2.7.6.5.1.4.7.2.2 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

ITT 解析対象集団における投与 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 高信号病巣数を表 2.7.6.5.1.4.7.2.2-1 及び図 2.7.6.5.1.4.7.2.2-1（ITT 解析対象集団）、並びに表 2.7.6.5.1.4.7.2.2-2（日本人被験者集団）に示す。

ITT 解析対象集団における投与 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 高信号病巣数の平均値（SD）は、BG00012 群では 1.9（3.4）個であったのに対し、プラセボ群では 4.9（6.2）個であった（表 2.7.6.5.1.4.7.2.2-1）。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 0.37 であった（$p<0.0001$、図 2.7.6.5.1.4.7.2.2-1）。このことは、BG00012 群では、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 高信号病巣数がプラセボ群と比較して 63%（95% CI : 47.5～74.2）減少したことを示している（$p<0.0001$）。また、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣が発生しなかった被験者の割合は、プラセボ群の 31%に対して BG00012 群では 40%であった。

日本人被験者集団における投与 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 高信号病巣数の平均値がプラセボ群では 3.9（4.5）個であったのに対し、BG00012 群では 1.7（3.0）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 0.37 であった。このことは、BG00012 群では新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ群と比べて 63%減少したことを示しており、これは ITT 解析対象集団における結果と同程度であった。

表 2.7.6.5.1.4.7.2.2-1　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（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)	44 (40)
1	8 (7)	24 (22)
2	10 (9)	23 (21)
3	10 (9)	3 (3)
>=4	50 (44)	17 (15)
n	113	111
Mean	4.9	1.9
SD	6.23	3.42
Median	3.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 6.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 32	0, 20

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Missing data are imputed using the mean values for all subjects from the same treatment group.
(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 volume of T2 lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-T2ITT.SAS　　DATE: 06OCT2015

表 2.7.6.5.1.4.7.2.2-1　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（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Adjusted mean (a)	4.287	1.579
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.368(0.258, 0.525)
Percentage reduction (vs. placebo) (95% CI) (a)		63.2 (47.5, 74.2)
p-value (a)		<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Missing data are imputed using the mean values for all subjects from the same treatment group.
(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 volume of T2 lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-T2ITT.SAS　　DATE: 06OCT2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 29

表 2.7.6.5.1.4.7.2.2-2　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（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	18 (31)	23 (41)
1	4 (7)	12 (21)
2	6 (10)	10 (18)
3	4 (7)	2 (4)
>=4	26 (45)	9 (16)
n	58	56
Mean	3.9	1.7
SD	4.45	3.00
Median	3.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 5.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 17	0, 20

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Missing data are imputed using the mean values for all subjects from the same treatment group.
(a): Percentage change and 95% CI for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for baseline volume of T2 lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-T2ITT-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.2.2-2　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（日本人被験者集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Adjusted mean (a)	3.726	1.371
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.368(0.226, 0.598)
Percentage reduction (vs. placebo) (95% CI) (a)		63.2 (40.2, 77.4)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Missing data are imputed using the mean values for all subjects from the same treatment group.
(a): Percentage change and 95% CI for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for baseline volume of T2 lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-T2ITT-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 31

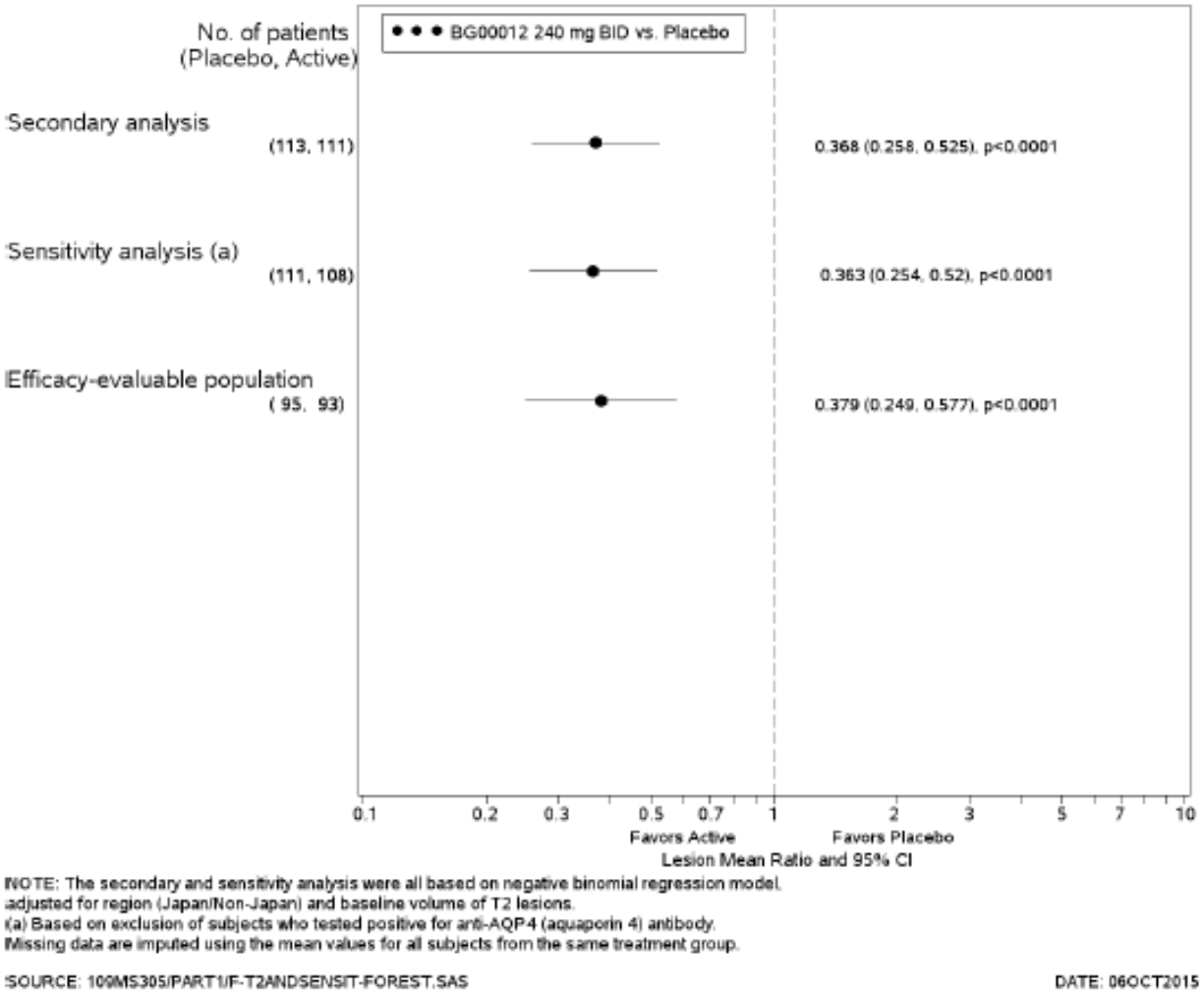


図 2.7.6.5.1.4.7.2.2-1　投与 24 週目におけるベースライン時からの新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（ITT 解析対象集団）

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Figure 8

2.7.6.5.1.4.7.3 追加評価項目：MRI 評価項目

プラセボ群と比較して、MRI に関する追加評価項目に以下に示す効果がみられた。

2.7.6.5.1.4.7.3.1 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 週目におけるベースライン時からの新規又は新規に拡大した T1 低信号病巣数を表 2.7.6.5.1.4.7.3.1-1（ITT 解析対象集団）及び表 2.7.6.5.1.4.7.3.1-2（日本人被験者集団）に示す。

ITT 解析対象集団における 24 週間の投与期間にわたって発現した新規 T1 低信号病巣数の平均値は、BG00012 群の 1.4（2.7）個と比較してプラセボ群では 2.5（4.0）個であった（表 2.7.6.5.1.4.7.3.1-1）。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 0.64 であった。このことは、BG00012 群では、投与 24 週目におけるベースライン時からの新規 T1 低信号病巣の総数が 36%（95% CI：1.3～58.3）減少したことを示している（p=0.0436）。BG00012 群で、24 週間にわたって新規 T1 低信号病巣が発生しなかった被験者の割合は 52%であった（プラセボ群で発生しなかった被験者の割合は 41%であった）。

日本人被験者集団における投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数の平均値（SD）がプラセボ群で 2.0（3.3）個であったのに対し、BG00012 群では 1.3（2.2）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 0.81 であった。このことは、BG00012 群では、投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数がプラセボ群と比較して 19%減少したことを示している。

表 2.7.6.5.1.4.7.3.1-1　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（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	43 (41)	53 (52)
1	19 (18)	21 (21)
2	12 (11)	11 (11)
3-4	13 (12)	9 (9)
>=5	19 (18)	8 (8)
n	106	102
Mean	2.5	1.4
SD	4.04	2.74
Median	1.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 3.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 20	0, 16

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
(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 volume of T1 lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-T1ITT.SAS　　DATE: 06OCT2015

表 2.7.6.5.1.4.7.3.1-1　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（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Adjusted mean (a)	2.097	1.346
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.642(0.417, 0.987)
Percentage reduction (vs. placebo) (95% CI) (a)		35.8 (1.3, 58.3)
p-value (a)		0.0436

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
(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 volume of T1 lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-T1ITT.SAS　　DATE: 06OCT2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 33

表 2.7.6.5.1.4.7.3.1-2　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（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	21 (41)	26 (51)
1	11 (22)	10 (20)
2	6 (12)	5 (10)
3-4	6 (12)	7 (14)
>=5	7 (14)	3 (6)
n	51	51
Mean	2.0	1.3
SD	3.25	2.17
Median	1.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 3.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 15	0, 12

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
(a): Percentage change and 95% CI for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-T1ITT-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.3.1-2　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（日本人被験者集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Adjusted mean (a)	1.643	1.332
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.810(0.444, 1.479)
Percentage reduction (vs. placebo) (95% CI) (a)		19.0 (-47.9, 55.6)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
(a): Percentage change and 95% CI for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-T1ITT-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 161

2.7.6.5.1.4.7.3.2 投与 24 週目の Gd 造影病巣数

投与 24 週目の Gd 造影病巣数を表 2.7.6.5.1.4.7.3.2-1（ITT 解析対象集団）及び表 2.7.6.5.1.4.7.3.2-2（日本人被験者集団）に示す。

ITT 解析対象集団における投与 24 週目における Gd 造影病巣の平均数は、BG00012 群の 0.2（0.5）個に対してプラセボ群では 1.4（3.3）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、0.17（p<0.0001）であった。このことは、BG00012 群における投与 24 週目の Gd 造影病巣数が、プラセボ群と比較して 83%（95% CI : 66.5～91.7）減少したことを示している（p<0.0001）。投与 24 週目に 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 61%に対して BG00012 群では 87%であった。

日本人被験者における投与 24 週目の Gd 造影病巣数の平均値は、プラセボ群で 0.7（1.2）個であったのに対し、BG00012 BID 群では 0.2（0.6）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 0.27 であった。このことは、BG00012 BID 群では、投与 24 週目の Gd 造影病巣数がプラセボ群に比べて 74%減少したことを示している。

表 2.7.6.5.1.4.7.3.2-1　投与 24 週目における Gd 造影病巣数（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	65 (61)	89 (87)
1	16 (15)	11 (11)
2	7 (7)	0
3	4 (4)	2 (2)
>=4	14 (13)	0
n	106	102
Mean	1.4	0.2
SD	3.29	0.51
Median	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 22	0, 3

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
(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-CGDITT24.SAS　　DATE: 30SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.3.2-1　投与 24 週目における Gd 造影病巣数（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Adjusted mean (a)	0.881	0.147
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.167(0.083, 0.335)
Percentage reduction (vs. placebo) (95% CI) (a)		83.3 (66.5, 91.7)
p-value (a)		<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
(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-CGDITT24.SAS　　DATE: 30SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 34

表 2.7.6.5.1.4.7.3.2-2　投与 24 週目における Gd 造影病巣数（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	35 (69)	46 (90)
1	6 (12)	3 (6)
2	4 (8)	0
3	4 (8)	2 (4)
>=4	2 (4)	0
n	51	51
Mean	0.7	0.2
SD	1.16	0.62
Median	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 4	0, 3

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
(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-CGDITT24-JAP.SAS　　DATE: 30SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.3.2-2　投与 24 週目における Gd 造影病巣数（日本人被験者集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Adjusted mean (a)	0.584	0.155
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.265(0.095, 0.741)
Percentage reduction (vs. placebo) (95% CI) (a)		73.5 (25.9, 90.5)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
(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-CGDITT24-JAP.SAS　　DATE: 30SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 166

上述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）を通じて主要評価項目の結果と概ね一致していた。

2.7.6.5.1.4.7.4 追加評価項目：臨床的評価項目

本試験では臨床評価項目に対する投与の影響の検出力を備えていなかったため、本試験の臨床評価項目は探索的であった。プラセボ群と比較して、以下の臨床追加評価項目に対する影響が認められた。

2.7.6.5.1.4.7.4.1 治験実施計画書の定義による再発における ARR

ITT 解析対象集団における投与 24 週間にわたる ARR を表 2.7.6.5.1.4.7.4.1-1 及び図 2.7.6.5.1.4.7.4.1-1（ITT 解析対象集団）、並びに表 2.7.6.5.1.4.7.4.1-2（日本人被験者集団）に示す。

ITT 解析対象集団における 24 週間にわたる調整した ARR は、プラセボ群で 0.65（95% CI : 0.45～0.94）、BG00012 群で 0.45（95% CI : 0.30～0.68）であった。この再発率比（BG00012 群／プラセボ群）は 0.69（95% CI : 0.43～1.11）であり、このことは、調整した ARR が 31%（95% CI : −10.8～56.8）低下したことを示している（p=0.1251）。

この低下の主な原因は、プラセボ群で ARR が低く（特に東欧人被験者）、パート 1 の投与期間が相対的に短かったことであった。

日本人被験者における 24 週間の調整した ARR は、BG00012 群で 0.60（95% CI : 0.36～1.01）、プラセボ群で 1.17（95% CI : 0.79～1.74）であった。再発率比（BG00012／プラセボ）は 0.52（95% CI : 0.29～0.93）であり、このことは、調整した ARR がプラセボ群と比較して 48%（95% CI : 7.4～71.2）低下したことを示している。

表 2.7.6.5.1.4.7.4.1-1　投与 24 週間にわたる ARR（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with relapses of		
0	79 (70)	88 (79)
1	29 (26)	16 (14)
2	3 (3)	5 (5)
3	1 (<1)	2 (2)
>= 4	1 (<1)	0
Total number of relapses	42	32
Total number of subject-years followed	50.66	49.43

NOTE 1: Only protocol-defined relapses 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 (Japan/Non-Japan) 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: BG12MS/109MS305/PART1/T-ARR-PART1.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.4.1-1　投与 24 週間にわたる ARR（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.829	0.647
Adjusted annualized relapse rate	0.651	0.450
(95% CI) (b)	(0.453,0.936)	(0.300,0.677)
Rate ratio (active/placebo)		0.692
(95% CI) (b)		(0.432,1.108)
Percentage reduction (active vs. placebo)		30.8
(95% CI) (b)		(-10.8, 56.8)
p-value (compared to placebo) (b)		0.1251

NOTE 1: Only protocol-defined relapses 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 (Japan/Non-Japan) 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: BG12MS/109MS305/PART1/T-ARR-PART1.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.4.1-1　投与 24 週間にわたる ARR（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Subject relapse rate (c)		
n	113	111
Mean	0.935	0.629
SD	1.8846	1.3959
Median	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 2.161	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 12.59	0.00, 6.52

NOTE 1: Only protocol-defined relapses 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 (Japan/Non-Japan) 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: BG12MS/109MS305/PART1/T-ARR-PART1.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 35

表 2.7.6.5.1.4.7.4.1-2　投与 24 週間にわたる ARR（日本人被験者集団）

Page 1 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in ITT population	58 (100)	56 (100)
Number of subjects with relapses of		
0	32 (55)	42 (75)
1	22 (38)	9 (16)
2	3 (5)	3 (5)
3	0	2 (4)
>= 4	1 (2)	0
Total number of relapses	32	21
Total number of subject-years followed	25.80	24.52

NOTE 1: Only protocol-defined relapses 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 poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
(c) 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: BG12MS/109MS305/PART1/T-ARR-PART1-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.4.1-2　投与 24 週間にわたる ARR（日本人被験者集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Unadjusted annualized relapse rate (a)	1.240	0.856
Adjusted annualized relapse rate	1.171	0.604
(95% CI) (b)	(0.788,1.739)	(0.363,1.006)
Rate ratio (active/placebo)		0.516
(95% CI) (b)		(0.288,0.926)
Percentage reduction (active vs. placebo)		48.4
(95% CI) (b)		(7.4, 71.2)

NOTE 1: Only protocol-defined relapses 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 poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
(c) 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: BG12MS/109MS305/PART1/T-ARR-PART1-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.4.1-2　投与 24 週間にわたる ARR（日本人被験者集団）

Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Subject relapse rate (c)		
n	58	56
Mean	1.443	0.815
SD	2.2868	1.6391
Median	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 2.174	0.000, 1.050
Min, Max	0.00, 12.59	0.00, 6.52

NOTE 1: Only protocol-defined relapses 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 poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
(c) 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: BG12MS/109MS305/PART1/T-ARR-PART1-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 177

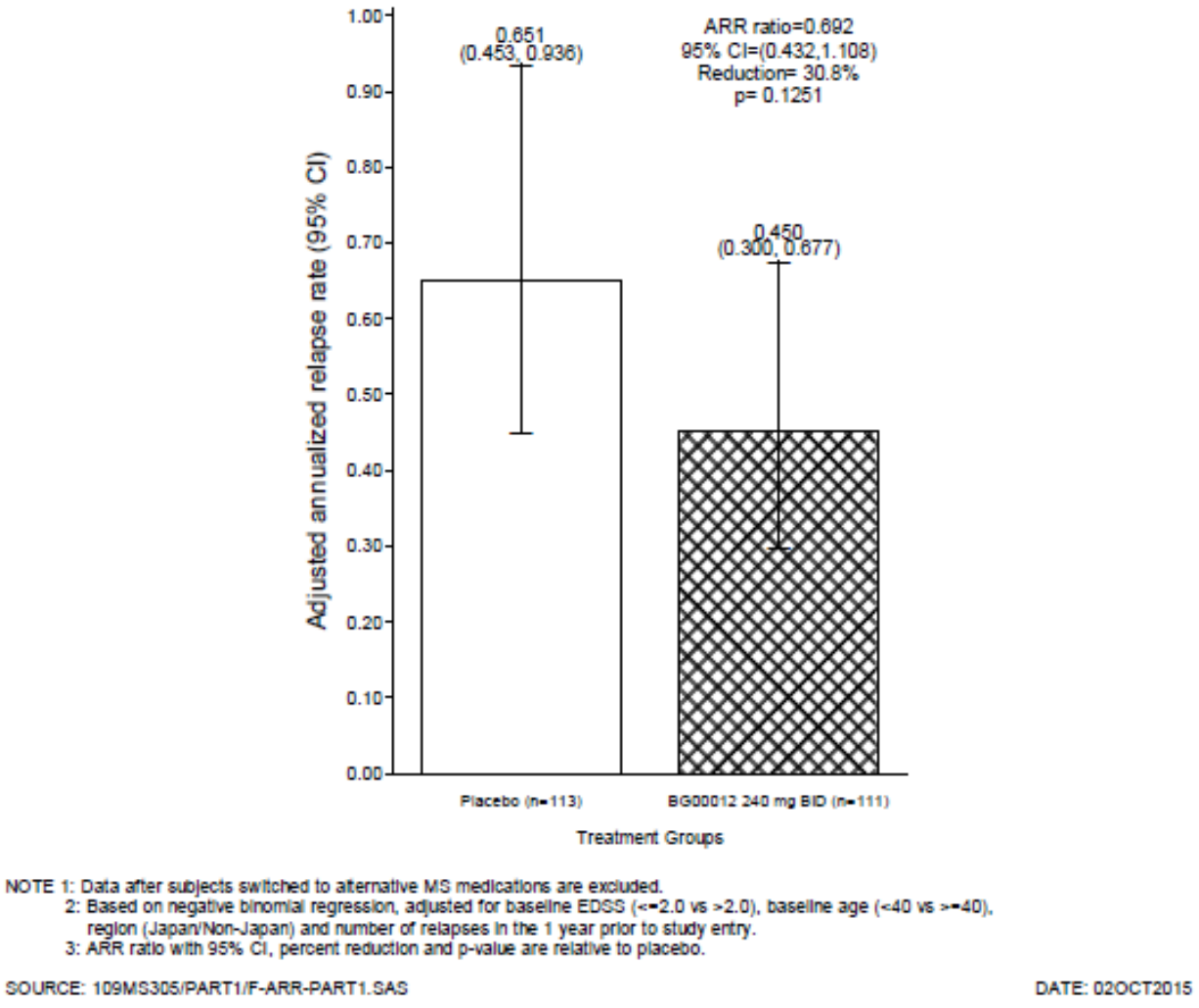


図 2.7.6.5.1.4.7.4.1-1　投与 24 週間にわたる ARR（ITT 解析対象集団）

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Figure 24

2.7.6.5.1.4.7.4.2 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

ITT 解析対象集団における投与 24 週目の再発被験者の割合を表 2.7.6.5.1.4.7.4.2-1（ITT 解析対象集団）及び表 2.7.6.5.1.4.7.4.2-2（日本人被験者集団）、投与 24 週間における初回再発までの期間を図 2.7.6.5.1.4.7.4.2-1 に示す。

ITT 解析対象集団における投与 24 週目の再発被験者の割合の推定値は、BG00012 群の 21%に対してプラセボ群では 30%であった。Cox 比例ハザードモデルから得られたハザード比（HR）は 0.58（95% CI：0.33～0.99、p=0.0472）であり、このことは、投与 24 週目の再発リスクがプラセボ群と比較して統計学的に有意に 42%（95% CI：0.7～66.5）低下したことを示している。

日本人被験者における投与 24 週目の再発被験者の割合の推定値は、BG00012 群の 25%に対してプラセボ群では 45%であった。Cox 比例ハザードモデルから得られた HR は 0.44（95% CI : 0.23～0.87）であり、このことは、投与 24 週目の再発リスクがプラセボ群と比較して 56%（95% CI : 13.1～77.4）低下したことを示している。

表 2.7.6.5.1.4.7.4.2-1　投与 24 週目の再発被験者の割合（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects relapsed		
Yes	34 (30)	23 (21)
No (Censored) (a)	79 (70)	88 (79)
Estimated proportion of subjects relapsed at (b)		
0 weeks	0.000	0.000
12 weeks	0.187	0.165
24 weeks	0.304	0.212
Number of subjects at risk		
0 weeks	113	111
12 weeks	91	89
24 weeks	11	17

NOTE 1: Only protocol-defined relapses 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.
(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region (Japan/Non-Japan) and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 24 weeks follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-RLPS-PART1.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.4.2-1　投与 24 週目の再発被験者の割合（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Time (weeks) to first relapse (b)		
10th percentile	7.71	4.14
25th percentile	17.57	NA
50th percentile (Median)	NA	NA
Hazard ratio (active/placebo)		0.58
(95% CI) (c)		(0.33, 0.99)
Percentage reduction (active versus placebo)		42.3
(95% CI) (c)		(0.7, 66.5)
p-value (compared to placebo) (c)		0.0472

NOTE 1: Only protocol-defined relapses 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.
(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region (Japan/Non-Japan) and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 24 weeks follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-RLPS-PART1.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 36

表 2.7.6.5.1.4.7.4.2-2　投与 24 週目の再発被験者の割合（日本人被験者集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in ITT population	58 (100)	56 (100)
Number of subjects relapsed		
Yes	26 (45)	14 (25)
No (Censored) (a)	32 (55)	42 (75)
Estimated proportion of subjects relapsed at (b)		
0 weeks	0.000	0.000
12 weeks	0.293	0.187
24 weeks	0.451	0.262
Number of subjects at risk		
0 weeks	58	56
12 weeks	41	43
24 weeks	5	6

NOTE 1: Only protocol-defined relapses 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.
(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 24 weeks follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-RLPS-PART1-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.4.2-2　投与 24 週目の再発被験者の割合（日本人被験者集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Time (weeks) to first relapse (b)		
10th percentile	5.86	4.57
25th percentile	10.14	23.29
50th percentile (Median)	NA	NA
Hazard ratio (active/placebo)		0.44
(95% CI) (c)		(0.23, 0.87)
Percentage reduction (active versus placebo)		55.7
(95% CI) (c)		(13.1, 77.4)

NOTE 1: Only protocol-defined relapses 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.
(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 24 weeks follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-RLPS-PART1-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 173

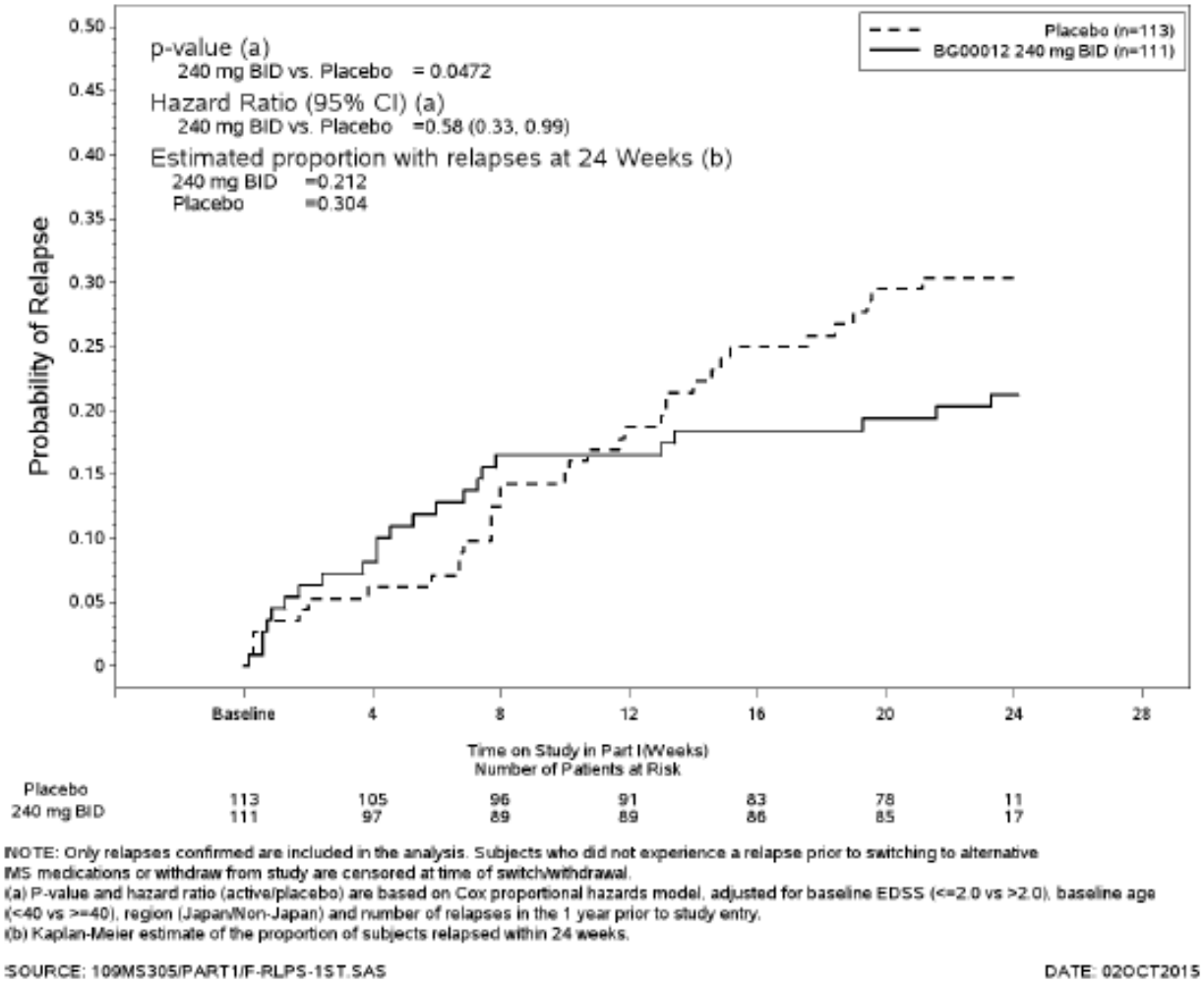


図 2.7.6.5.1.4.7.4.2-1　投与 24 週間における初回再発までの期間（ITT 解析対象集団）

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Figure 10

上記評価項目に対する BG00012 投与の効果は、解析した主要な部分集団（すなわちアジア人、日本人、及び東欧人被験者）を通じて主解析の結果におおむね一致していた。

2.7.6.5.1.4.7.4.3 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

ITT 解析対象集団における投与 24 週間にわたる静注ステロイド療法を要した再発数を表 2.7.6.5.1.4.7.4.3-1 に示す。

静注ステロイド療法を要した再発数は、BG00012 群では 30 回であったのに対し、プラセボ群では 40 回であった。対象としたデータの人年の総数は、プラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ約 50.7 人年及び 49.4 人年であった。静注ステロイド療法を要した再発の調整した ARR は、BG00012 群の 0.56（95% CI：0.38～0.85）に対し、プラセボ群では 0.72（95% CI：0.50～1.04）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 群の静注ステロイド療法を要した再発率比は 0.78 であり（p=0.3606）、このことは、BG00012 により静注ステロイド療法を要した再発の ARR が 22%（95% CI：−32.8～54.1）低下したことを示している。被験者別の再発率の解析は、これらの結果と一致していた。

表 2.7.6.5.1.4.7.4.3-1　投与 24 週間にわたる静注ステロイド療法を要した再発数（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with relapses requiring IV steroid use		
0	80 (71)	90 (81)
1	29 (26)	14 (13)
2	2 (2)	5 (5)
3	1 (<1)	2 (2)
>= 4	1 (<1)	0
Total number of relapses requiring IV steroid use	40	30
Total subject-years followed	50.66	49.43

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
(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 (Japan/Non-Japan).
(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: BG12MS/109MS305/PART1/T-ARRSTER-PART1.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.4.3-1　投与 24 週間にわたる静注ステロイド療法を要した再発数（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Unadjusted annualized rate of relapses requiring IV steroid use (a)	0.790	0.607
Adjusted annualized rate of relapse requiring IV steroid use (95% CI) (b)	0.722 (0.501,1.042)	0.564 (0.376,0.846)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.781 (0.459,1.328)
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (b)		21.9 (-32.8, 54.1)
p-value (compared to placebo) (b)		0.3606

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
(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 (Japan/Non-Japan).
(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: BG12MS/109MS305/PART1/T-ARRSTER-PART1.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.4.3-1　投与 24 週間にわたる静注ステロイド療法を要した再発数（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Subject rate of relapse requiring IV steroid use (c)		
n	113	111
Mean	0.897	0.590
SD	1.8592	1.3827
Median	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 2.161	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 12.59	0.00, 6.52

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
(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 (Japan/Non-Japan).
(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: BG12MS/109MS305/PART1/T-ARRSTER-PART1.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 37

2.7.6.5.1.4.7.4.4 投与 12 週目及び 24 週目の EDSS

ITT 解析対象集団における投与 12 週目及び 24 週目の EDSS スコア及びベースライン時からの変化量を表 2.7.6.5.1.4.7.4.4-1 に示す。

投与 12 週目及び 24 週目における EDSS スコアのベースライン時からの平均変化量は、両群で極めて小さく、投与群間に差はみられなかった。EDSS スコアの変化が通常観察される長い時間枠と比較して本試験のパート 1 の期間が短かったため、正式な統計学的検定は実施しなかった。

表 2.7.6.5.1.4.7.4.4-1　投与 12 週目及び 24 週目の EDSS スコア及びベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in ITT population	113	111
Baseline		
n	113	111
Mean	1.91	2.17
SD	1.256	1.323
Median	2.00	2.00
Min, Max	0.0, 5.0	0.0, 5.0
Week 12		
n	103	104
Mean	1.93	2.14
SD	1.386	1.446
Median	2.00	2.00
Min, Max	0.0, 5.5	0.0, 6.0
Change from baseline		
n	103	104
Mean	0.00	-0.01
SD	0.522	0.415
Median	0.00	0.00
Min, Max	-1.0, 2.0	-1.5, 1.5

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-EDSS-PART1.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.4.4-1　投与 12 週目及び 24 週目の EDSS スコア及びベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Week 24		
n	105	100
Mean	1.90	2.10
SD	1.355	1.356
Median	2.00	2.00
Min, Max	0.0, 5.5	0.0, 5.0
Change from baseline		
n	105	100
Mean	-0.06	-0.01
SD	0.638	0.546
Median	0.00	0.00
Min, Max	-2.5, 2.0	-2.0, 2.0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-EDSS-PART1.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 38

2.7.6.5.1.4.7.4.5 投与 24 週目の MS に関連した入院数

ITT 解析対象集団における投与 24 週目の MS に関連した入院数を表 2.7.6.5.1.4.7.4.5-1 に示す。

この解析では、MS に関連した入院の総数はプラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ 21 件及び 15 件であり、対象としたデータの人年の総数はそれぞれ 50.7 人年及び 49.4 人年であった。MS に関連した調整した年間入院率は、BG00012 群で 0.30（95% CI : 0.16～0.57）であったのに対し、プラセボ群では 0.41（95% CI：0.22～0.74）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 MS に関連した入院率比（BG00012 群／プラセボ群）は 0.73 であり（p=0.4843）、このことは、BG00012 により MS に関連した調整した年間入院率が 27%（95% CI：−75.7～69.6）低下したことを示している。

表 2.7.6.5.1.4.7.4.5-1　投与 24 週目の MS に関連した入院数（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with MS-related hospitalization		
0	97 (86)	101 (91)
1	13 (12)	7 (6)
2	2 (2)	1 (<1)
3	0	2 (2)
>= 4	1 (<1)	0
Total number of MS-related hospitalization	21	15
Total subject-years followed	50.66	49.43
Unadjusted annualized rate of MS-related hospitalization (a)	0.415	0.303

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 (Japan/Non-Japan).
(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: BG12MS/109MS305/PART1/T-HOSP-PART1.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.4.5-1　投与 24 週目の MS に関連した入院数（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Adjusted annualized rate of MS-related hospitalization (95% CI) (b)	0.406 (0.223,0.738)	0.297 (0.155,0.569)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.731 (0.304,1.757)
Percentage reduction (active/placebo) (95% CI) (b)		26.9 (-75.7, 69.6)
p-value (compared to placebo) (b)		0.4843
Subject rate of MS-related hospitalization (c)		
n	113	111
Mean	0.559	0.297
SD	1.8681	1.1000
Median	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 12.59	0.00, 6.98

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 (Japan/Non-Japan).
(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: BG12MS/109MS305/PART1/T-HOSP-PART1.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 39

2.7.6.5.1.4.7.5 追加評価項目：患者報告評価票

患者報告評価票（PRO）の結果は、両群において短い試験期間を通じた変化が極めて小さかったことを示している。いずれの PRO にも投与群間で有意差は認められなかった。

2.7.6.5.1.4.7.5.1 VAS スコアによる被験者の健康状態の全般評価

全投与群の個々の被験者の VAS スコアは極めてばらつきが大きかったが、ベースラインスコアの平均値（SD）は、プラセボ群で 67.1（23.6）と BG00012 群で 68.7（23.2）で概ね同様であった。VAS スコアのベースライン時から投与 24 週目までの平均変化量（SD）は、BG00012 群で 0.00（21.9）であったのに対し、プラセボ群では−0.24（24.1）であった（p=0.6957）。

2.7.6.5.1.4.7.5.2 SF-36

ベースライン時の身体的健康度（PCS）スコアの平均値（SD）は、プラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ 47.2（9.4）及び 45.4（9.4）であった。PCS スコアのベースライン時から投与 24 週目までの平均変化量（SD）は、プラセボ群で 0.16（7.4）、BG00012 群で 0.89（6.7）であった（p=0.6980）。

ベースライン時の精神的健康度（MCS）スコアの平均値（SD）は、プラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ 45.4（10.2）及び 45.1（12.0）であった。MCS スコアのベースライン時から投与 24 週目までの平均変化量（SD）は、BG00012 群で 1.06（10.7）の増加であったのに対し、プラセボ群では 0.39（8.9）であった（p=0.6711）。

投与 24 週目の SF-36 の 8 つの下位尺度に、プラセボ群と比較して BG00012 群が優れていることを示す有意差は認められなかった。BG00012 群とプラセボ群間に統計学的に有意な差はみられなかったが、2 つのコンポーネント・サマリースコア（PCS 及び MCS）及び 8 つの下位尺度中 7 つの下位尺度の結果から、BG00012 群はプラセボ群と比較して健康状態の改善傾向が示された。

2.7.6.5.1.4.7.5.3 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、投与群を通じて同様であった。投与 24 週目における EQ-5D スコアのベースライン時からの平均変化量（SD）は、プラセボ群で 0.03（0.19）、BG00012 群で 0.00（0.15）であった（p=0.2735）。投与 24 週目における EQ-VAS スコアのベースライン時からの平均変化量（SD）は、プラセボ群で−0.77（18.4）、BG00012 群で 0.05（20.5）であった（p=0.8056）。

2.7.6.5.1.4.7.5.4 MSIS-29

ベースライン時の身体的影響スコアの平均値（SD）は、プラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ 39.1（16.4）及び 40.8（15.3）であった。身体的影響スコアのベースライン時から投与 24 週目までの平均変化量（SD）は、プラセボ群で−0.27（9.8）、BG00012 群で−0.32（10.3）であった（p=0.8848）。

ベースライン時の心理的影響スコアの平均値（SD）は、プラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ 47.3（19.2）及び 49.3（19.7）であった。心理的影響スコアのベースライン時から投与 24 週目までの平均変化量（SD）は、プラセボ群で−1.6（13.9）、BG00012 群で−2.8（15.5）であり（p=0.8091）、BG00012 群において MS の心理的影響のより良い改善を示す傾向がみられた。

2.7.6.5.1.4.7.5.5 WPAI

健康問題のために失われた就業時間の割合を示す WPAI スコアのベースライン時の平均値（SD）

は、プラセボ群で 4.5（15.2）、BG00012 群で 9.6（27.8）であった。健康問題のために失われた就業時間の割合の、ベースライン時から投与 24 週目までの平均変化量（SD）は、プラセボ群では −0.61、BG00012 群では 0.31 であった（p=0.1474）。

2.7.6.5.1.4.8 安全性

BG00012 は良好な安全性プロファイルを示し、24 週間の投与期間を通じて良好な忍容性を示した。

2.7.6.5.1.4.8.1 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。

本試験のパート 1 における有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.5.1.4.8.1-1 に、本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）及び（因果関係あり）をそれぞれ表 2.7.6.5.1.4.10.1-1 及び表 2.7.6.5.1.4.10.1-2 に示す。

本試験中の全有害事象の発現率は、プラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ 77%及び 86%であった。重度の有害事象の発現率（プラセボ群 2%、BG00012 群 5%）、SAE の発現率（それぞれ 14%及び 14%）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（それぞれ 2%及び 1%未満）は、投与群を通じて同程度であった。

SOC レベルで事象（いずれかの群における発現率が 10%以上）を検討したところ、血管障害（プラセボ群 10%、及び BG00012 群 27%）、胃腸障害（それぞれ 23%及び 35%）、及び臨床検査（それぞれ 6%及び 12%）で最も大きな差が認められ、BG00012 群で発現率が高かった。神経系障害（プラセボ群 34%、及び BG00012 群 28%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（それぞれ 11%及び 5%）は、プラセボ群で多く発現した。

プラセボ群と比較して BG00012 群で 2%以上高い発現率で発現した、最も多くみられた有害事象（BG00012 群で 5%以上の発現率）は、潮紅、ほてり、消化管事象（下痢、腹痛、及び悪心）、そう痒症、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。

プラセボ群で最も多くみられた有害事象は多発性硬化症再発（31%）で、BG00012 群（23%）に比べて高かった。

表 2.7.6.5.1.4.8.1-1　有害事象の発現率の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with an event	87 (77)	96 (86)
Number of subjects with a moderate or severe event	37 (33)	38 (34)
Number of subjects with a severe event	2 (2)	6 (5)
Number of subjects with a related event	30 (27)	62 (56)
Number of subjects with a serious event	16 (14)	15 (14)
Number of subjects discontinuing treatment due to an adverse event	2 (2)	1 (<1)
Number of subjects withdrawing from study due to an adverse event	2 (2)	1 (<1)

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

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-AE-SUMMARY.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 40

2.7.6.5.1.4.8.1.1 有害事象の推移

有害事象の発現率を治験薬投与開始から 1 ヵ月ごとに解析した。

プラセボ群及び BG00012 群の有害事象の発現率は、投与 1 ヵ月目から 6 ヵ月目にかけて低下した（プラセボ群で 38%から 21%、BG00012 群で 57%から 21%）。これらの低下を示す有害事象の推移を検討したところ、主に潮紅及び消化管事象によるものであった。BG00012 群では、潮紅事象（潮紅及びほてり）及び消化管事象（下痢、悪心、腹痛、上腹部痛、及び嘔吐）とその他の関連事象は投与 1 ヵ月目に最も高く（潮紅が 14%、ほてりが 5%、消化管事象が 4～9%）、その後に減少し、投与 6 ヶ月目に低くなった（潮紅事象で 1%未満、消化管事象で 0%）。

2.7.6.5.1.4.8.1.2 重症度別の有害事象

重度の有害事象の全発現率は、プラセボ群で 2%、BG00012 群で 5%であった。

最もよくみられた重度の有害事象は、多発性硬化症再発であった（プラセボ群で 1%未満、BG00012 群で 3%）。プラセボ群と BG00012 群でみられた重度の潮紅事象及び消化管事象（腹痛、下痢、及び嘔吐）は同程度であったが、いずれの事象の発現率も 1%未満であった。プラセボ群及び BG00012 群でみられたその他の重度の有害事象の発現率は 1%未満であった。

2.7.6.5.1.4.8.1.3 因果関係別の有害事象

治験薬との関連ありと判定された有害事象の全発現率は、プラセボ群（27%）と比べて BG00012 群（56%）で高かった。

最もよくみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象（BG00012 群で発現率が 5%以上）で、プラセボ群と比べて BG00012 群で 2%以上発現率が高かったのは、潮紅（プラセボ群で 7%、BG00012 群 21%）、ほてり（それぞれ 1%未満及び 5%）、消化管事象（下痢［それぞれ 1%未満及び 9%］、腹痛［それぞれ 0%及び 6%］、悪心［それぞれ 3%及び 6%］、そう痒症［それぞれ 0%及び 5%］、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加［それぞれ 1%未満及び 5%］）であった。BG00012 群でみられた治験薬との関連ありと判定された発現率が 2～5%未満の有害事象のうち、プラセボ群と比較して発現率が高かったのは、浮動性めまい、嘔吐、紅斑、発疹、円形脱毛症、筋痙攣、ミクロアルブミン尿、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。その他の事象の発現率の差は 1%未満であった。

2.7.6.5.1.4.8.2 死亡

本試験のパート 1 において、死亡は認められなかった。

2.7.6.5.1.4.8.3 その他の重篤な有害事象

パート 1 における重篤な有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.5.1.4.8.3-1 に示す。

両群で最も多くみられた SAE は、多発性硬化症再発であった（プラセボ群で 14%、BG00012 群で 11%）。プラセボ群における多発性硬化症再発以外の SAE は、被験者 1 例に報告された卵管癌のみであった。多発性硬化症再発以外で BG00012 群に報告された SAE は、いずれも 1%未満の発現率で発現した腎盂腎炎、不安、並びに 3 事象（上腕骨骨折、脛骨骨折、及び交通事故）に関係した事故であった。これらの事象は、プラセボ群の 2 例（被験者 [redacted] 及び被験者 [redacted]）及び BG00012 群の 1 例（被験者 [redacted]）でみられた多発性硬化症再発を除き、いずれも治験薬との関連なしと評価された。

なお、SAE がみられた被験者の叙述については 5.3.5.1-4 109MS305, 16.2.7.2 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 2.7.6.5.1.4.10.2-1 に示す。

表 2.7.6.5.1.4.8.3-1　重篤な有害事象の発現率の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with an event	16 (14)	15 (14)
感染症および寄生虫症	0	1 (<1)
腎盂腎炎	0	1 (<1)
精神障害	0	1 (<1)
不安	0	1 (<1)
神経系障害	16 (14)	12 (11)
多発性硬化症再発	16 (14)	12 (11)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)
上腕骨骨折	0	1 (<1)
交通事故	0	1 (<1)
脛骨骨折	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	0
卵管癌	1 (<1)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
3: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.
4: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the BG00012 column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-AE-SOCPT-SERIOUS.SAS　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 44

2.7.6.5.1.4.8.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.5.1.4.8.4.1 投与中止に至った有害事象

パート 1 において、投与中止に至った有害事象がプラセボ群 3 例と BG00012 群 2 例の計 5 例に認められた。表 2.7.6.5.1.4.8.1-1 には、投与中止に至った有害事象がプラセボ群 2 例と BG00012 群 1 例と示されているが、更に 2 例に消化管事象（プラセボ群[■■■■■]）及び胃腸不耐性（BG00012 群［■■■■■］）による投与中止が認められた。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では、肝機能検査異常（1 例）、多発性硬化症再発（1 例）、並びに上腹部痛及び悪心（1 例）であり、BG00012 群では、肝障害（1 例）及び悪心（1 例）であった。

なお、治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述については 5.3.5.1-4 109MS305, 16.2.7.2 項に示す。

2.7.6.5.1.4.8.4.2 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象の全発現率は、プラセボ群（2%）より BG00012 群（1%未満）の方が低かった。両投与群ともに、有害事象により試験中止に至った被験者は有害事象別では 1%未満であった。

プラセボ群で試験中止に至った有害事象は、多発性硬化症再発及び肝機能検査異常であった。BG00012 群で試験中止に至った有害事象は、肝障害のみであった。

なお、試験中止に至った有害事象の叙述については 5.3.5.1-4 109MS305, 16.2.7.2 項に示す。

2.7.6.5.1.4.8.4.3 用量減量に至った有害事象

用量減量に至った有害事象の発現率は、プラセボ群（3 例［3%］）より BG00012 群（7 例［6%］）の方が高かった。

ほとんどの用量減量は胃腸障害として報告された有害事象に起因し、プラセボ群（3%）及び BG00012 群（5%）の両群でみられた。個々の消化管事象は両投与群のそれぞれ 2 例以下でみられ、その内訳は腹痛、悪心、下痢、腹部膨満、及び上腹部痛であった。潮紅による用量減量は、BG00012 群のアジア人被験者 2 例のみにみられた。

BG00012 群の 1 例に重度の腹痛、下痢、及び嘔吐が発現した。本被験者の消化管事象は、治療後に中等度に変更された。全ての消化管事象及び潮紅は、治験薬との関連ありと判定されたが、処置あり又は処置なしで回復した。これらの事象で重篤と評価されたものはなかった。

2.7.6.5.1.4.8.4.4 投与中断に至った有害事象

投与中断に至った有害事象の発現率は、プラセボ群（5 例［4%］）と BG00012 群（5 例［5%］）間で同程度であった。投与中断に至った個々の有害事象は、いずれの投与群において 2 例以下でみられ、BG00012 群では胃炎及び嘔吐（各 2 例）、インフルエンザ、腹痛、下痢、胃食道逆流性疾患、悪心、並びに肝障害、プラセボ群では鼻咽頭炎、結膜炎、回転性めまい、悪心、上腹部痛、及び医薬品副作用（各 1 例）が認められた。

2.7.6.5.1.4.8.4.5 その他の重要な有害事象

感染症の全発現率は、プラセボ群（42%）及び BG00012 群（41%）間で同様であり、重篤な感染症の発現率は BG00012 群で低かった（1%未満）。日和見感染症はみられなかった。

心血管系事象の発現率は低く、プラセボ群（1%未満）より BG00012 群（4%）でわずかに高かった。BG00012 群にみられた心血管系事象は、各 1 例に発現した失神及び洞性頻脈であった。末梢性浮腫が BG00012 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例で発現した。これらの事象の中に潜在的な虚血性の心血管系事象はなく、治験薬との関連ありと判定された重篤な心血管系事象もみられなかった。

肝臓の有害事象の発現率は低く、プラセボ群（4%）より BG00012 群（9%）でわずかに高かった。この差は、主に有害事象として報告された肝臓のトランスアミナーゼ上昇によるものであった。本試験の被験者に重篤な肝臓事象（肝不全を含む）はみられなかった。

全体として、腎臓及び泌尿器の有害事象の発現率は、プラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ 7%及び 5%であった。蛋白尿及びミクロアルブミン尿の発現率はいずれも BG00012 群で 3%及びプラセボ群 0%であり、プラセボ群と比較して BG00012 群の発現率が高かった。これらの事象は全て東欧人被験者にみられたものであり、その重症度は軽度であった。腎不全の SAE はみられず、腎臓及び泌尿器の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

本試験では、悪性疾患の全発現率は低く、プラセボ群の 1 例（1%未満）が新たに卵管癌と診断された。BG00012 群では悪性疾患はみられなかった。

本試験中に BG00012 群の 1 例から妊娠が報告された。本被験者は、合併症、先天異常、感染症を発現することなく生児を出産した。

2.7.6.5.1.4.8.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.5.1.4.8.5.1 臨床検査

ベースライン時に β2 ミクログロブリンの異常値（0.29 mg/L 超）を示す被験者数は、プラセボ群及び BG00012 群で同程度であった。β2 微量アルブミンのベースライン時から高値への変化の発現率は、プラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ 4%及び 9%であり、尿中微量アルブミンについては、プラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ 14%及び 12%であった。

尿中ケトン体のベースライン値から高値／陽性への変化の発現率は、プラセボ群（13%）より BG00012 群（53%）で高かった。

BG00012 を投与した被験者では、プラセボを投与した被験者と比較して白血球（WBC）数及びリンパ球数が経時的に減少した。全般的に、平均 WBC 数はベースライン時から投与 24 週目までに約 3%減少し、平均リンパ球数はベースライン時から投与 24 週目までに約 16%減少した。プラセボ群及び BG00012 群のそれぞれ 2%及び 13%に 3.0×10^9/L を下回る WBC 数が認められた。プラセボ群及び BG00012 群のそれぞれ 1%未満及び 2%に 0.5×10^9/L を下回るリンパ球数が認められた。全般的に、リンパ球数が正常であった被験者と比較して、リンパ球数が減少した被験者で重篤な感染症の頻度が上昇したことを示す証拠はなかった。

BG00012 群では、プラセボ群と比較して基準値上限（ULN）を超える肝臓のトランスアミナーゼ上昇の全発現率が上昇した（ALT の 3×ULN 以上の上昇がプラセボ群の 3%、BG00012 群の 5%でみられ、AST の 3×ULN 以上の上昇がプラセボ及び BG00012 の両群の 1%未満でみられた）。しかし、BG00012 投与被験者の大半では、ベースライン後の ALT 及び AST の最大値は ULN の 3 倍を下回っており（ALT についてはプラセボ群の 97%及び BG00012 群の 95%、AST についてはプラセボ群の 99%超、BG00012 群の 99%超）、肝トランスアミナーゼの上昇に伴ってビリルビン値が ULN の 2 倍以上に上昇した被験者はいなかった。

2.7.6.5.1.4.8.5.2 バイタルサイン、身体所見、及び体重

投与群間でバイタルサイン又は体重に統計学的な有意差は認められなかった。

BG00012 群では、プラセボ群と比較して QTc 間隔又は他の ECG パラメーターに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.5.1.4.9 結論

109MS305 試験（パート 1）の結果から、BG00012 240 mg を BID で 24 週間投与する治療は、プラセボと比較して MS 疾患活動性の全ての MRI 指標を有意に減少させ、それらの尺度に頑健な作用を及ぼすことが示された。主要評価項目（投与 12 週目から 24 週目までの新規 Gd 造影病巣の総数）及び副次評価項目（ベースライン時から投与 24 週目までの新規 Gd 造影病巣の累積数及びベースライン時から投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数）では一致して有効性が認められた。ARR 及び再発被験者の割合の低下も認められた。アジア地域（本邦を含む）の被験者と東欧人被験者間で一貫した作用が観察された。全体として、BG00012 の 24 週間の投与を通じた有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 所見の解析結果は、日本人、アジア人、及び全体の被験者集団間で同様であり、これらの集団間に臨床的に意義のある差は認められなかった。全被験者集団でも、アジア地域（本邦を含む）の被験者及び東欧人被験者でも許容できる安全性プロファイルを示すことも証明され、安全性プロファイルは、ピボタル第 III 相試験及び全世界の市販後の経験で観察されたものと同様であった。潮紅及び消化管関連事象等の、よくみられる有害事象の発現率は、経時的に低下した。

本試験から得られた知見は、これまでに BG00012 から得られた全ての結果と一致していた。全体として、アジア人及び日本人被験者を含む、試験した全ての集団におけるベネフィット・リスクについて良好な成績が得られた。

2.7.6.5.1.4.10 付表

2.7.6.5.1.4.10.1 本試験でみられた全ての有害事象の一覧

表 2.7.6.5.1.4.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with an event	87 (77)	96 (86)
感染症および寄生虫症	47 (42)	45 (41)
鼻咽頭炎	28 (25)	26 (23)
上気道感染	11 (10)	5 (5)
胃腸炎	0	4 (4)
咽頭炎	1 (<1)	3 (3)
尿路感染	1 (<1)	3 (3)
インフルエンザ	1 (<1)	2 (2)
腎盂腎炎	0	2 (2)
気管支炎	0	1 (<1)
慢性副鼻腔炎	0	1 (<1)
膀胱炎	0	1 (<1)
消化管感染	0	1 (<1)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (<1)
感染	0	1 (<1)
副鼻腔炎	2 (2)	1 (<1)
癜風	0	1 (<1)
扁桃炎	2 (2)	1 (<1)
細菌性上気道感染	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.4.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
蜂巣炎	1 (<1)	0
せつ	1 (<1)	0
陰部ヘルペス	1 (<1)	0
単純ヘルペス	1 (<1)	0
帯状疱疹	1 (<1)	0
口腔ヘルペス	1 (<1)	0
扁桃周囲膿瘍	1 (<1)	0
ウイルス感染	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	4 (4)
好酸球増加症	0	2 (2)
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	1 (<1)
白血球減少症	0	1 (<1)
リンパ球減少症	0	1 (<1)
免疫系障害	2 (2)	1 (<1)
季節性アレルギー	0	1 (<1)
造影剤アレルギー	1 (<1)	0
薬物過敏症	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	2 (2)	3 (3)
食欲減退	0	1 (<1)
糖尿病	1 (<1)	1 (<1)
低血糖症	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.4.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
耐糖能障害	1 (<1)	0
精神障害	7 (6)	9 (8)
不眠症	4 (4)	3 (3)
不安	0	2 (2)
不安障害	0	1 (<1)
うつ病	1 (<1)	1 (<1)
気分動揺	0	1 (<1)
パニック発作	0	1 (<1)
適応障害	1 (<1)	0
抑うつ気分	1 (<1)	0
精神障害	1 (<1)	0
神経系障害	38 (34)	31 (28)
多発性硬化症再発	35 (31)	25 (23)
頭痛	2 (2)	4 (4)
浮動性めまい	1 (<1)	3 (3)
感覚鈍麻	0	3 (3)
錯感覚	0	2 (2)
灼熱感	0	1 (<1)
糖尿病性自律神経ニューロパチー	0	1 (<1)
神経痛	1 (<1)	1 (<1)
失神	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.4.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
肋間神経痛	1 (<1)	0
傾眠	5 (4)	0
眼障害	3 (3)	2 (2)
結膜充血	0	1 (<1)
眼出血	0	1 (<1)
眼痛	1 (<1)	1 (<1)
霰粒腫	1 (<1)	0
結膜炎	1 (<1)	0
眼乾燥	1 (<1)	0
暗点	1 (<1)	0
耳および迷路障害	2 (2)	3 (3)
回転性めまい	1 (<1)	2 (2)
頭位性回転性めまい	0	1 (<1)
耳管機能障害	1 (<1)	0
心臓障害	0	1 (<1)
洞性頻脈	0	1 (<1)
血管障害	11 (10)	30 (27)
潮紅	9 (8)	24 (22)
ほてり	1 (<1)	7 (6)

表 2.7.6.5.1.4.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
高血圧	2 (2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3)	4 (4)
上気道の炎症	0	2 (2)
アレルギー性気管支炎	0	1 (<1)
喘息	0	1 (<1)
アレルギー性咳嗽	1 (<1)	0
口腔咽頭痛	2 (2)	0
胃腸障害	26 (23)	39 (35)
下痢	6 (5)	11 (10)
悪心	6 (5)	11 (10)
腹痛	0	8 (7)
上腹部痛	6 (5)	5 (5)
嘔吐	0	5 (5)
便秘	0	3 (3)
消化不良	3 (3)	2 (2)
齲歯	3 (3)	1 (<1)
心窩部不快感	2 (2)	1 (<1)
胃炎	0	1 (<1)
胃腸障害	0	1 (<1)
胃食道逆流性疾患	0	1 (<1)
歯痛	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.4.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
腹部膨満	1 (<1)	0
下腹部痛	1 (<1)	0
肛門出血	1 (<1)	0
アフタ性口内炎	1 (<1)	0
萎縮性舌炎	1 (<1)	0
口腔内潰瘍形成	1 (<1)	0
腹膜ヘルニア	1 (<1)	0
肛門周囲痛	1 (<1)	0
口内炎	3 (3)	0
肝胆道系障害	0	2 (2)
肝障害	0	2 (2)
皮膚および皮下組織障害	13 (12)	19 (17)
そう痒症	2 (2)	8 (7)
紅斑	0	4 (4)
発疹	0	3 (3)
円形脱毛症	0	2 (2)
全身性そう痒症	0	2 (2)
蕁麻疹	3 (3)	2 (2)
湿疹	0	1 (<1)
光線性皮膚症	0	1 (<1)
全身性皮疹	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.4.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
脱毛症	2 (2)	0
皮膚乾燥	2 (2)	0
環状紅斑	1 (<1)	0
過角化	1 (<1)	0
手掌紅斑	1 (<1)	0
乾癬	1 (<1)	0
丘疹性皮疹	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	14 (12)	13 (12)
背部痛	3 (3)	3 (3)
筋痙縮	1 (<1)	2 (2)
頚部痛	1 (<1)	2 (2)
四肢痛	1 (<1)	2 (2)
関節痛	5 (4)	1 (<1)
関節炎	0	1 (<1)
骨痛	0	1 (<1)
椎間板障害	0	1 (<1)
顎関節症候群	0	1 (<1)
腱石灰化	0	1 (<1)
肩径部痛	1 (<1)	0
筋骨格痛	1 (<1)	0
筋骨格硬直	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.4.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
腎および尿路障害	8 (7)	5 (5)
ミクロアルブミン尿	0	3 (3)
蛋白尿	0	3 (3)
頻尿	1 (<1)	1 (<1)
排尿困難	3 (3)	0
血尿	1 (<1)	0
緊張性膀胱	1 (<1)	0
尿意切迫	1 (<1)	0
尿失禁	1 (<1)	0
生殖系および乳房障害	5 (4)	4 (4)
乳房嚢胞	0	1 (<1)
月経困難症	1 (<1)	1 (<1)
月経障害	0	1 (<1)
子宮頚部びらん	0	1 (<1)
乳房不快感	1 (<1)	0
月経遅延	1 (<1)	0
不正子宮出血	2 (2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (11)	5 (5)
末梢性浮腫	1 (<1)	2 (2)
発熱	5 (4)	2 (2)
悪寒	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.4.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
疲労	2 (2)	1 (<1)
医薬品副作用	1 (<1)	0
無力症	1 (<1)	0
胸痛	1 (<1)	0
注射部位紅斑	1 (<1)	0
臨床検査	7 (6)	13 (12)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2)	7 (6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	4 (4)
リンパ球数減少	0	2 (2)
血中尿酸増加	0	1 (<1)
肝酵素上昇	0	1 (<1)
好中球数減少	1 (<1)	1 (<1)
好中球数増加	0	1 (<1)
血小板数増加	0	1 (<1)
白血球数減少	0	1 (<1)
白血球数増加	0	1 (<1)
尿中白血球陽性	0	1 (<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0
肝機能検査異常	1 (<1)	0
体重増加	2 (2)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (3)	4 (4)

表 2.7.6.5.1.4.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
挫傷	1 (<1)	1 (<1)
転倒	1 (<1)	1 (<1)
上腕骨骨折	0	1 (<1)
角膜損傷	0	1 (<1)
交通事故	0	1 (<1)
脛骨骨折	0	1 (<1)
上肢骨折	0	1 (<1)
節足動物咬傷	1 (<1)	0
処置後合併症	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	0
卵管癌	1 (<1)	0
卵巣新生物	1 (<1)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
3: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.
4: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the BG00012 column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-AE-SOCPT.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 196

表 2.7.6.5.1.4.10.1-2　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in safety population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with a treatment-related event	30 (27)	62 (56)
感染症および寄生虫症	2 (2)	2 (2)
胃腸炎	0	1 (<1)
尿路感染	0	1 (<1)
陰部ヘルペス	1 (<1)	0
鼻咽頭炎	2 (2)	0
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	2 (2)
好酸球増加症	0	1 (<1)
白血球減少症	0	1 (<1)
リンパ球減少症	0	1 (<1)
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	0	1 (<1)
低血糖症	0	1 (<1)
精神障害	1 (<1)	1 (<1)
パニック発作	0	1 (<1)
うつ病	1 (<1)	0
不眠症	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.4.10.1-2　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
神経系障害	3 (3)	5 (5)
浮動性めまい	0	2 (2)
糖尿病性自律神経ニューロパチー	0	1 (<1)
頭痛	0	1 (<1)
多発性硬化症再発	2 (2)	1 (<1)
傾眠	1 (<1)	0
眼障害	0	1 (<1)
結膜充血	0	1 (<1)
心臓障害	0	1 (<1)
洞性頻脈	0	1 (<1)
血管障害	9 (8)	28 (25)
潮紅	8 (7)	23 (21)
ほてり	1 (<1)	6 (5)
胃腸障害	14 (12)	27 (24)
下痢	1 (<1)	10 (9)
腹痛	0	7 (6)
悪心	3 (3)	7 (6)
上腹部痛	4 (4)	4 (4)
嘔吐	0	4 (4)
消化不良	2 (2)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.4.10.1-2　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
心窩部不快感	1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	0	1 (<1)
腹部膨満	1 (<1)	0
萎縮性舌炎	1 (<1)	0
口腔内潰瘍形成	1 (<1)	0
口内炎	3 (3)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (4)	15 (14)
そう痒症	0	6 (5)
紅斑	0	3 (3)
発疹	0	3 (3)
円形脱毛症	0	2 (2)
光線性皮膚症	0	1 (<1)
全身性そう痒症	0	1 (<1)
全身性皮疹	0	1 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)	1 (<1)
脱毛症	2 (2)	0
手掌紅斑	1 (<1)	0
丘疹性皮疹	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2)
筋痙縮	0	2 (2)
腎および尿路障害	0	2 (2)

表 2.7.6.5.1.4.10.1-2　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
ミクロアルブミン尿	0	2 (2)
蛋白尿	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2)	2 (2)
悪寒	0	1 (<1)
疲労	0	1 (<1)
発熱	0	1 (<1)
医薬品副作用	1 (<1)	0
胸痛	1 (<1)	0
臨床検査	2 (2)	8 (7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	6 (5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (4)
血中尿酸増加	0	1 (<1)
肝酵素上昇	0	1 (<1)
体重増加	1 (<1)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
3: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.
4: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the BG00012 column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-AE-SOCPT-TXREL.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 214

2.7.6.5.1.4.10.2　その他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 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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 28 日～ 同年*　9 月 15 日 総投与期間：172 日	被験者 ID：　691* 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：男性	SAE：交通事故 MedDRA 用語：交通事故 SAE 番号：[redacted]BI041722 事象発現までの期間：33 日 及び SAE：左脛骨の骨折 MedDRA 用語：脛骨骨折 SAE 番号：[redacted]BI041722 事象発現までの期間：33 日 及び SAE：左上腕骨の骨折 MedDRA 用語：上腕骨骨折 SAE 番号：[redacted]BI041722 事象発現までの期間：33 日 被験者　691*　は RRMS の 4[redacted] 歳男性で以下の SAE が発現した： ● 同年 4 月 29 日に交通事故 ● 同年 4 月 29 日に脛骨骨折 ● 同年 4 月 29 日に上腕骨骨折 事象発現時、本症例は 109MS305 試験（パート 1）に登録されており、[redacted]年 3 月 28 日（1

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。投与期間は 172 日であった。 109MS305 試験（パート 1）に登録された時点での本症例の既往歴には、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、高コレステロール血症、便秘、糖尿病、脂肪肝、高脂血症、高血圧、高尿酸血症、不眠症、及び心筋梗塞があった。109MS305 試験（パート 1）に登録された時点でアレルギーの報告はなかった。事象が発現する前日の併用薬には、アロプリノール、アトルバスタチン、ベタメタゾン、ベザフィブラート、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、eicosapentaenoic acid ethyl ester、フェキソフェナジン、ヘパリン類似物質、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、メトホルミン、コハク酸ソリフェナシン、ビルダグリプチン、及びボグリボースがあった。 同年 4 月 29 日（33 日目）、本症例は交通事故に遭い、同日入院した。身体検査結果は報告されなかった。X 線検査結果は報告されなかった。同日、本症例は脛骨骨折及び上腕骨骨折と診断された。ロキソプロフェンを投与し、手術は行わずに保存的に治療した（詳細は不明）。同日交通事故の事象から回復した。同年 5 月 14 日に本症例は退院した。同年 7 月 3 日（98 日目）に脛骨骨折及び上腕骨骨折の事象から回復したと報告された。 治験責任医師は交通事故、脛骨骨折、及び上腕骨骨折の事象を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。これらの事象を受けて、治験薬に対する措置は行わなかった。本症例は本試験を継続した。 109MS305 試験（パート 1）における治験薬の最終投与日は同年 9 月 15 日（172 日目）であった。本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了した。109MS305 試験（パート 1）における最終評価日は同年 9 月 16 日（173 日目）であった。

表 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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 18 日～ 同年*　9 月 4 日 総投与期間：140 日	被験者 ID：　692* 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	特に注目すべき非重篤な有害事象：右卵巣腫瘍 MedDRA 用語：卵巣新生物 事象発現までの期間：112 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI084059 事象発現までの期間：138 日 及び SAE：左卵管腫瘍（悪性） MedDRA 用語：卵管癌 SAE 番号：[redacted]BI098650 事象発現までの期間：140 日 被験者 692*　は RRMS の 4[redacted]歳男性で以下の SAE が発現した： ● 同年 8 月 7 日に特に注目すべき非重篤な有害事象として卵巣新生物 ● 同年 9 月 2 日に MS 再発 ● 同年 10 月 7 日に卵管癌 事象発現時、本症例は 109MS305 試験（パート 1）に登録されており、[redacted]年 4 月 18 日（1 日目）にプラセボの投与を開始した。投与期間は 140 日であった。 109MS305 試験（パート 1）に登録された時点での本症例の既往歴には、便秘、頭痛、下腹部痛、及び不正子宮出血があった。109MS305 試験（パート 1）に登録された時点でアレル

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		ギーの報告はなかった。 特に注目すべき非重篤な有害事象：卵巣新生物及び SAE：卵管癌（[redacted]BI098650） 卵巣新生物が発現する前日の併用薬は報告されなかった。卵管癌が発現する前日の併用薬には、アセトアミノフェン及びピコスルファートナトリウムがあった。 同年 8 月 5 日、本症例に下腹部痛の悪化（中等度及び関連なしと評価）が認められた。同年 8 月 7 日（112 日目）、婦人科検診で腹水及び直径 10 cm の右卵巣腫瘍が認められた。同年 9 月 4 日、治験薬を中止し、本症例は卵巣腫瘍の治療を受けるため本試験を中止した。同年 10 月 7 日（173 日目）、本症例は入院し、同年 10 月 10 日、腫瘍を切除し、合併症は認められなかった。組織像で左卵管に広がる壊死を伴う黄褐色の乳頭状～固形腫瘍が認められた。核が拡大し不整形の異型細胞が乳頭状、管状、及び篩状の構造又は浸潤性、増殖性で固形及び胞状の細胞を形成していた。細胞異型度は著明であり、核が不整形の大型腫瘍細胞が散見されたことから、グレード 3 の子宮類内膜腺癌と一致した。左の卵巣、左の付属器、及び両側卵巣血管には癌の浸潤や転移は認められず、子宮への転移も認められなかった。子宮頸部の扁平上皮細胞に異常所見は認められなかった。腹膜のダグラス窩への播種性転移が認められたが、腹膜の他の部位、腸間膜又は大網への転移は認められず、リンパ節への転移も認められなかった。同年 10 月 24 日（190 日目）、本症例は退院し、同日事象から回復したと報告された。同年 11 月 13 日、カルボプラチン及びパクリタキセルによる補助化学療法を開始した。治験責任医師は卵巣新生物及び卵管癌の事象を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。これらの事象を受けて、治験薬に対する措置は行わなかった。本症例は本試験を継続した。

表 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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：多発性硬化症再発（[redacted]BI084059） 本事象が発現する前日の併用薬は報告されなかった。 同年 9 月 1 日、本症例に軽度の右不全片麻痺が発現し、非重篤な有害事象として MS 再発（軽度及び治験薬との関連なしと評価）が報告された。同年 9 月 2 日（138 日目）、事象が悪化し、本症例は入院した。MRI 検査で大脳白質に T2 高信号病変が散見された。当該部位は同年 7 月及び 8 月の検査時とほぼ同一であった。異常な造影効果は認められなかった。同年 9 月 3 日、MRI 検査で急性期梗塞は認められなかった。同日リハビリテーション療法を開始した。同年 9 月 4 日、脊髄の MRI 検査で高位頸髄 C2～C3 の右側上下に T2 高信号病変が 2 箇所認められた。大脳白質の病変は昨年 12 月の検査時とほぼ同一サイズであったが、脊髄の病変は新規に認められたものであった。ラベプラゾールと併用してメチルプレドニゾロンを 3 日間静脈内投与し、同年 9 月 7 日（143 日目）に本症例は退院した。同日本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は MS 再発の事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。本事象を受けて、治験薬に対する措置は行わなかった。本症例は本試験を継続した。109MS305 試験（パート 1）における治験薬の最終投与日は同年 9 月 4 日（140 日目）であった。本症例は本試験を中止した。109MS305 試験（パート 1）における最終評価日は同年 11 月 27 日（224 日目）であった。 EDSS スコア 本症例の本試験参加中に治験実施計画書に従って評価した EDSS スコアは以下の通り： 日付（試験日）：スコア 同年 4 月 3 日（−15 日目）：2

表 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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 17 日（−1 日目）: 2.5 同年 7 月 10 日（84 日目）: 2.5 同年 9 月 2 日（138 日目）: 5.5 同年 10 月 2 日（168 日目）: 3.5

表 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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 28 日～ 同年*　12 月 9 日 総投与期間：165 日	被験者 ID：　693* 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：不安の増大 MedDRA 用語：不安 SAE 番号：[redacted]BI061155 事象発現までの期間：6 日 被験者　693*　は RRMS の 4[redacted] 歳女性で、同年 7 月 3 日に不安の治療のため入院した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）に登録されており、[redacted] 年 6 月 28 日（1 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。投与期間は 165 日であった。 109MS305 試験（パート 1）に登録された時点での本症例の既往歴には、不安、胃ポリープ、不眠症、子宮筋腫及び子宮筋腫摘出術、卵巣嚢胞、腎盂腎炎、甲状腺嚢腫、腰椎椎間板ヘルニア、並びに腰椎症があった。109MS305 試験（パート 1）に登録された時点でアレルギーの報告はなかった。本事象が発現する前日の併用薬には、ケトプロフェンがあった。 同年 7 月 3 日（6 日目）、本症例に運転中の異常感覚、しびれ感、及び両手の振戦様運動が発現した。本症例はさらに落ち着かない気分も報告した。MS 再発が疑われたため、同日本症例は入院した。神経学的検査所見では脳神経の異常は認められず、非常に軽微な姿勢振戦、正常な腱反射、バビンスキー徴候陰性、つぎ足歩行の疑い、及び両手の異常感覚が認められた。頭部及び頸椎の MRI 検査で新規の病変は認められず、右小脳病変の縮小がみられた。入院後、両手のしびれ感は減少した。翌日、本症例は両手の指先の異常感覚、左腕及び左足の脱力を訴えた。客観的に、明らかな麻痺又は感覚障害は認められなかった。症状は 24 時間以内に消失したことから、MS 再発には該当しないと判定された。本症例は最近家族及び職場の問題によりストレスを受けていたことから、不安の増大と診断された。エチゾラムを投与した。同年 7 月 4 日（7 日目）、本症例は退院した。同日本事象から回復したと報告され

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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。本事象を受けて、治験薬に対する措置は行わなかった。本症例は本試験を継続した。 109MS305 試験（パート 1）における治験薬の最終投与日は同年 12 月 9 日（165 日目）であった。本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了した。109MS305 試験（パート 1）における最終評価日は同年 12 月 9 日（165 日目）であった。

表 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 7 月 5 日～ 同年*　12 月 18 日 総投与期間：167 日	被験者 ID：　694* 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：腎盂腎炎 MedDRA 用語：腎盂腎炎 SAE 番号：[redacted]BI073606 事象発現までの期間：15 日 及び SAE：腎盂腎炎 MedDRA 用語：腎盂腎炎 SAE 番号：[redacted]BI081795 事象発現までの期間：33 日 被験者　694*　は RRMS の 3[redacted] 歳女性で以下の SAE が発現した： ● 同年 7 月 19 日に腎盂腎炎 ● 同年 8 月 6 日に腎盂腎炎 事象発現時、本症例は 109MS305 試験（パート 1）に登録されており、[redacted] 年 7 月 5 日（1 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。投与期間は 167 日であった。 109MS305 試験（パート 1）に登録された時点での本症例の既往歴には、慢性胃炎、胃潰瘍、腎盂腎炎、及び尿路結石があった。109MS305 試験（パート 1）に登録された時点でアレルギーの報告はなかった。 これらの事象が発現する前日の併用薬には、ジメモルファンリン酸塩、L-カルボシステイン、モンテルカストナトリウム、及びポビドンヨードがあった。 同年 7 月 19 日（15 日目）、本症例に発熱、悪心、排尿困難、及び倦怠感を特徴とする腎盂腎炎が発現し、入院した。身体検査結果は報告されなかった。超音波検査及び／又は CT 検査

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		を実施した（実施日及び結果不明）。同年 7 月 19 日、尿検査では尿 pH が 6.0、尿蛋白が 100（2+）、尿中ケトン体が 3+、尿潜血が 2+、尿中 WBC が 100/高倍率視野及び 3+、並びに尿中細菌及び尿中亜硝酸塩が陽性（+）であった。臨床検査結果は、WBC 数が 19.3 × 10^3/μL（基準値範囲：3.5 × 10^3～9.0 × 10^3/μL）、好中球が 91.8%（基準値範囲：50～70%）、リンパ球が 2.3%（基準値範囲：25～45%）、好中球数が 17717（単位及び基準値範囲は不明）、リンパ球数が 444（単位及び基準値範囲は不明）、及び C 反応性タンパク質（CRP）が 8.41 mg/dL（基準値範囲：0.3 mg/dL 以下）であった。ソリタ-T1 号輸液、メチマゾール、メトクロプラミド、静注レボフロキサシン、ビーフリード輸液（アミノ酸、電解質、グルコース、及びチアミン）、Neurobion、ラニチジン、及びアセトアミノフェン投与を開始した。同年 7 月 22 日、尿検査では尿 pH が 6.5、尿中ケトン体が 1+、及び尿中細菌が 1+であった。同日の臨床検査結果は、WBC 数が 8.0 × 10^3/UL、好中球が 72.4、リンパ球が 13.3、好酸球数が 128、好中球数が 5792、リンパ球数が 1064、及び血中尿素窒素が 8.6（単位及び基準値範囲は不明）であった。CRP は 9.69 であった。同年 7 月 25 日、臨床検査結果は、WBC 数が 6.4、好酸球が 6.1、好中球が 48.3、リンパ球が 34.1、好酸球数が 390、好中球数が 3091、リンパ球数が 2182、及び CRP が 2.27 mg/dL であった。同年 7 月 28 日（24 日目）に事象から回復したと報告され、同日本症例は退院した。 同年 8 月 6 日（33 日目）、本症例に頭痛、悪心、排尿困難、及び発熱の症状が発現し、腎盂腎炎（別の尿路結石に起因すると判定された）のため入院した。尿培養及び画像検査結果は入手できなかった。同日の関連する臨床検査結果は、WBC 数が 10.9 × 10^3/UL、好中球が 85.6%、リンパ球が 10.7%、及び好中球数が 9330 であった。同年 8 月 8 日、尿検査結果は WBC が 50～99/HPF、赤血球（RBC）が 1～4/HPF、扁平上皮細胞 C が 1～4/HPF、及び粘液糸陽性（単位及び範囲は不明）、ウロビリノーゲンは 0.1（単位は不明、基準値範囲：陰性）

表 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		であった。注射用タゾバクタム・ピペラシリン、フルルビプロフェンアキセチル、メチロン、ビーフリード輸液、乳酸、ソルデム 3A 輸液、セフォチアム塩酸塩、セフカペンピボキシル、ロキソプロフェン、及びビタメジン（コバラミン／ピリドキシン／チアミン）などを投与した。同年 8 月 22 日、臨床検査結果は、WBC 数が 5.4×10^3/UL、好酸球数が 3.0%（基準値範囲：1～5%）、好中球が 42.3、リンパ球が 45.6%、及び好中球数が 2284 であった。尿検査結果は WBC が 1～4/HPF、RBC が 1～4/HPF、扁平上皮細胞 C が 1～5/HPF、及び粘液糸が陽性、ウロビリノーゲンは 0.1 であった。同年 8 月 23 日、本症例は退院した。同年 10 月 21 日（109 日目）に事象から回復したと報告された。 治験責任医師は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。本事象を受けて、治験薬に対する措置は行わなかった。本症例は本試験を継続した。 109MS305 試験（パート 1）における治験薬の最終投与日は同年 12 月 18 日（167 日目）であった。本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了した。109MS305 試験（パート 1）における最終評価日は同年 12 月 19 日（168 日目）であった。

表 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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 8 日～ 翌年*　1 月 21 日 総投与期間：168 日	被験者 ID：　695* 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：投与後のリンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満 MedDRA 用語：該当なし 事象発現までの期間：168 日 被験者 695*　は RRMS の 5[redacted] 歳男性で、翌年 1 月 22 日に投与後のリンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満となった。 本症例は 109MS305 試験（パート 1）に登録されており、[redacted]年 8 月 8 日（1 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。投与期間は 168 日であった。 109MS305 試験（パート 1）に登録された時点での本症例の既往歴には、高血圧、虚血性心疾患、心筋梗塞、前立腺肥大、及び陰嚢水腫の切除があった。109MS305 試験（パート 1）に登録された時点でアレルギーの報告はなかった。事象が発現する前日の併用薬には、ビソプロロール、アミロライド／ヒドロクロロチアジド、バクロフェン、ランソプラゾール、クロピドグレル、及びタムスロシンがあった。 スクリーニング時から同年 10 月 31 日まで、本症例のリンパ球数は正常範囲内であった。リンパ球数はその後減少し、翌年 1 月 22 日（168 日目）のリンパ球数は 0.49 × 10^9/L であった。翌年 1 月 22 日に本症例は 109MS305 試験（パート 2）において治験薬の投与を開始した。翌年 1 月 26 日から翌年 1 月 28 日まで、本症例は MS 再発（発現、症状、重症度、因果関係、及び処置は報告されなかった）に対してメチルプレドニゾロンの投与を受けた。リンパ球数は若干増加したが、依然として基準値を下回っていた。症状、診断検査、又は治療に関するその他の情報は報告されなかった。 109MS305 試験（パート 1）における治験薬の最終投与日は翌年 1 月 21 日（167 日目）であった。本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了した。109MS305 試験（パート 1）におけ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.4.10.2-1　その他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>
る最終評価日は翌年 1 月 21 日（167 日目）であった。
本試験中の血液学的検査結果については以下の表を参照のこと。

<table>
<tr><th colspan="9">被験者 695* の血液学的検査結果（109MS305 試験）</th></tr>
<tr><th>検査日</th><th>試験日</th><th>来院</th><th>WBC (GI/L) 基準値 3.8～10.7</th><th>単球 (GI/L) 基準値 0.12～ 0.92</th><th>リンパ球 (GI/L) 基準値 0.91～ 4.28</th><th>好塩基球 (GI/L) 基準値 0～0.2</th><th>好酸球 (GI/L) 基準値 0～0.57</th><th>好中球 (GI/L) 基準値 1.96～ 7.23</th></tr>
<tr><td>同年 7 月 21 日</td><td>−18 日目</td><td>スクリーニング</td><td>4.68</td><td>0.19</td><td>1.36</td><td>0</td><td>0.09</td><td>3.04</td></tr>
<tr><td>同年 8 月 8 日</td><td>1 日目</td><td>ベースライン
1 日目</td><td>3.45 L</td><td>0.42</td><td>0.98</td><td>0.01</td><td>0.06</td><td>1.97</td></tr>
<tr><td>同年 9 月 5 日</td><td>29 日目</td><td>4 週目</td><td>3.57 L</td><td>0.32</td><td>1.28</td><td>0.01</td><td>0.08</td><td>1.88 L</td></tr>
<tr><td>同年 10 月 2 日</td><td>56 日目</td><td>8 週目</td><td>3.38 L</td><td>0.28</td><td>1.36</td><td>0.01</td><td>0.08</td><td>1.65 L</td></tr>
<tr><td>同年 10 月 31 日</td><td>85 日目</td><td>12 週目</td><td>2.91 L</td><td>0.24</td><td>1.01</td><td>0.01</td><td>0.04</td><td>1.6 L</td></tr>
<tr><td>同年 11 月 28 日</td><td>113 日目</td><td>16 週目</td><td>3.29 L</td><td>0.3</td><td>0.7 L</td><td>0.01</td><td>0.09</td><td>2.19</td></tr>
<tr><td>同年 12 月 2 日</td><td>117 日目</td><td>規定外来院</td><td>3.44 L</td><td>0.26</td><td>0.77 L</td><td>0.02</td><td>0.11</td><td>2.29</td></tr>
<tr><td>同年 12 月 23 日</td><td>138 日目</td><td>20 週目</td><td>2.95 L</td><td>0.34</td><td>0.64 L</td><td>0.01</td><td>0.06</td><td>1.89 L</td></tr>
<tr><td>同年 12 月 30 日</td><td>145 日目</td><td>規定外来院</td><td>3.48 L</td><td>0.29</td><td>1.08</td><td>0.02</td><td>0.08</td><td>2.01</td></tr>
<tr><td>翌年 1 月 22 日</td><td>168 日目</td><td>109MS305 試験（パート 2）
ベースライン
24 週目</td><td>2.76 L</td><td>0.29</td><td>0.49 L</td><td>0.01</td><td>0.05</td><td>1.91 L</td></tr>
<tr><td>翌年 1 月 26 日</td><td>172 日目</td><td>規定外来院
再発 1</td><td>2.91 L</td><td>0.28</td><td>0.66 L</td><td>0.01</td><td>0.06</td><td>1.9 L</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.6.5.2 非対照試験

2.7.6.5.2.1 109MS303 試験

記載箇所：[5.3.5.2-1]

2.7.6.5.2.1.1 試験方法の要約

表 2.7.6.5.2.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ● BG00012 の長期安全性プロファイルを検討する。 副次目的： ● 臨床評価項目（再発の有無、年間再発率［ARR］など）及び障害進行（総合障害度評価尺度［EDSS］）を用いて BG00012 の長期有効性を検討する。 ● 109MS301 試験及び 109MS302 試験に参加し、磁気共鳴画像（MRI）検査を受けた被験者の MRI 上の多発性硬化症（MS）脳病巣に対する BG00012 の長期治療効果を検討する。 ● 医療経済評価及び視覚機能検査（VFT）における BG00012 の長期治療効果を検討する。
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用量盲検評価者盲検並行群間用量比較長期継続投与試験である。109MS301 試験及び 109MS302 試験を完了した適格被験者を本試験に登録し、5 年間にわたり追跡調査した。被験者を BG00012 240 mg を 1 日 2 回（BID）又は BG00012 240 mg を 1 日 3 回（TID）のいずれかの用法・用量に無作為割付けした。各群の被験者は盲検下で 1 回 2 カプセルの経口投与を TID で受けたが、BG00012 240 mg BID 群の 1 日用量の 1 回分はプラセボ投与を受けた。 先行試験（109MS301 試験又は 109MS302 試験）で BG00012 群に無作為割付けされた被験者は本長期継続投与試験でも同じ用量の BG00012 投与を受けた。また、先行試験でプラセボ群、又は 109MS302 試験でグラチラマー酢酸塩（コパキソン®［GA］）群に無作為割付けされた被験者は、本長期継続投与試験で BG00012 240 mg BID 群又は 240 mg TID 群に 1：1 の比で無作為割付けした。 ピボタル第 III 相臨床試験（109MS301 試験又は 109MS302 試験）の結果、特定の BG00012 の投与方法（240 mg BID 又は 240 mg TID）で良好なリスク／ベネフィットプロファイルが示されれば、本長期継続投与試験における被験者はその用量に切り替えることとした。
治験の対象	RRMS 患者
全ての選択基準	以下の基準を全て満たす者：

	(1) 試験の目的やリスクを理解することができ、同意文書に署名及び日付を記載でき、保護法で規定されている保健情報（PHI：protected health information）の使用と開示を承諾した者 (2) BG00012 の先行試験である 109MS301 試験又は 109MS302 試験に参加し、非盲検の承認された MS 治療を受け、治験実施計画書に従い変更された来院スケジュールを完了した者 (3) 試験期間中、適切な避妊法を用いることができ、治験薬の最終投与後 30 日間避妊を継続できる者
全ての除外基準	以下の基準のいずれかに該当する者： (1) 109MS301 試験又は 109MS302 試験における既往歴から重大な変更があった者（治験責任医師の判断により先行試験から除外されるような臨床検査値又は現在の臨床的に重大な疾患を含む）。治験責任医師は、被験者が試験に参加する医学的適切性を再検討し、治療が不可能となるような疾患について検討したはずである。 (2) 109MS301 試験又は 109MS302 試験において、有害事象若しくは治験実施計画書で規定された再発／障害進行以外の理由により治験薬の経口投与を中止した者 (3) 109MS301 試験又は 109MS302 試験において、障害進行若しくは再発により治験薬の経口投与を中止し、投与 96 週目までの変更された来院スケジュールに従わなかった者 (4) 悪性疾患の既往歴を有する者 (5) 重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の既往歴を有する者 (6) アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、又は γ-グルタミルトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の 3 倍を超える者 (7) 試験期間中に妊娠を検討している女性、現在妊娠中又は授乳中の女性 (8) 過去に本試験（109MS303 試験）に参加した者 (9) 治験実施計画書を遵守する患者の能力に影響を及ぼす可能性がある何らかの（身体的、精神的、又は社会的）状態を含めて、本治験実施計画書の要件を遵守する意思がないか又はできない者 (10) 治験責任医師又は治験依頼者より、その他の理由により本試験参加に適さないと判断された者
目標症例数及び解析対象例数	［目標症例数の設定根拠］ 正式な症例数の算出は行わなかった。本試験に適格となる被験者数は、109MS301 試験及び 109MS302 試験に参加し、完了した被験者数によって決定した。 組入れ例数（109MS301 試験及び 109MS302 試験に参加し、完了した被験者のうち、本試験に登録された被験者）：1738 例（全 BG00012 240 mg BID 群：870 例、全 BG00012 240 mg TID 群：868 例）

総投与症例数（本試験に登録され、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：1734 例（全 BG00012 240 mg BID 群：868 例、全 BG00012 240 mg TID 群：866 例）

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団（本試験に登録され、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：1734 例（全 BG00012 240 mg BID 群：868 例、全 BG00012 240 mg TID 群：866 例）

安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受け、投与後 1 回以上安全性評価を受けた被験者）：1645 例（全 BG00012 240 mg BID 群：821 例、全 BG00012 240 mg TID 群：824 例）

MRI コホート（109MS301 試験又は 109MS302 試験において MRI 評価を実施するために各実施医療機関から選ばれ、本試験において MRI データが得られた被験者）：741 例（全 BG00012 240 mg BID 群：363 例、全 BG00012 240 mg TID 群：378 例）

解析対象集団	109MS301 試験又は 109MS302 試験→109MS303 試験						109MS303 試験		
	BID/BID	TID/TID	PBO/BID	PBO/TID	GA/BID	GA/TID	Total BID	Total TID	Total
登録例数	503	502	249	248	118	118	870	868	1738
ITT	501 (100)	501 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	117 (100)	868 (100)	866 (100)	1734 (100)
安全性	477 (95)	479 (96)	238 (96)	236 (95)	106 (90)	109 (93)	821 (95)	824 (95)	1645 (95)
MRI	211 (42)	221 (44)	103 (41)	100 (40)	49 (42)	57 (49)	363 (42)	378 (44)	741 (43)

*括弧内の数字は%

*PBO: プラセボ

被験薬／ロット番号

BG00012 及びプラセボは、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。BID の投与方法における盲検性を維持するために使用するプラセボは、総重量を維持するために DMF 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。

投与方法：BG00012 240 mg を BID 又は TID で投与した。

ロット番号：[redacted]

対照薬／ロット番号

該当なし。

投与期間	盲検投与期間は 5 年までとした。被験者は試験からの早期中止にかかわらず、治験薬の最終投与後 4 週目の試験終了来院を完了し、最終投与後 12 週目の電話による追跡調査を受けることとした。
評価項目	有効性評価項目： 再発評価、EDSS、静注ステロイド療法を要した再発、MRI 検査、患者報告評価票（PRO：健康関連 QOL 質問票 SF-36®［SF-36］及び EuroQoL 5 項目健康調査票［EQ-5D］）及び VFT。再発評価は、盲検化された治療担当医が実施医療機関ごとに評価した。治療担当医が実施した神経学的検査において新たな他覚的所見が存在した場合、治験実施計画書で規定された再発の発現と評価した。 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）、バイタルサイン、及び身体検査
解析方法	進行中の長期継続投与試験の解析であるため、正式な統計学的検定は実施しなかった。解析は一般に要約統計で実測値に基づくものとし、欠測値の補完は行わなかった。有効性解析では、点推定値の変動の特性を明らかにするために、必要に応じて各投与群に対する信頼区間を示した。連続変数の評価項目及びパラメーターについては、一般に要約統計量としてデータが得られている被験者数、平均値、標準偏差、中央値、及び範囲を示した。カテゴリー変数の評価項目及びパラメーターについては、一般に要約統計量としてデータが得られている被験者数、各カテゴリーのデータが得られている被験者数、及び被験者の割合を示した。 投与群は 2 つの方法で分類した。一つ目の方法は、先行試験における投与法と本試験における投与法に基づく 6 投与群（先行試験の投与法を継続している被験者に対して BID/BID 群及び TID/TID 群、先行試験でプラセボ投与を受けていた被験者に対してプラセボ（PBO）/BID 群及び PBO/TID 群、109MS302 試験で GA 投与を受けていた被験者に対して GA/BID 群及び GA/TID 群）による分類であり、併合した投与群としてデータを示した。二つ目の方法は、本試験で受けた投与に基づく分類であり、全 BID 群、全 TID 群、及び全 BID 群と全 TID 群の合計の 3 群に分類し、データを示した。
治験責任医師	[redacted] 他、計 298 名
治験実施医療機関	[redacted] 他、計 298 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（データカットオフ日）
試験進行状況	進行中（中間報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.5.2.1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.2.1.2-1 及び図 2.7.6.5.2.1.2-1 に示す。

34ヵ国の298施設で1738例（109MS301試験より806例［85%］、109MS302試験より932例［83%］）が本試験に登録された。本試験に登録された4例が治験薬の投与を受けなかったため、解析から除外した。データカットオフ時点で1734例が治験薬の投与を受けた（BID/BID群：501例、TID/TID群：501例、PBO/BID群：249例、PBO/TID群：248例、GA/BID群：118例及びGA/TID群：117例）。

表 2.7.6.5.2.1.2-1　被験者の内訳

Page 1 of 2

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Number of subjects entered	503	502	249	248	118	118
Number of subjects dosed	501 (100)	501 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	117 (100)
Number of subjects who discontinued treatment	31 (6)	40 (8)	42 (17)	47 (19)	17 (14)	24 (21)
MS relapse	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (<1)
MS progression	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
Adverse event	8 (2)	16 (3)	29 (12)	35 (14)	9 (8)	16 (14)
Lost to follow-up	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	1 (<1)
Consent withdrawn	6 (1)	12 (2)	7 (3)	6 (2)	1 (<1)	2 (2)
Investigator decision	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Subject non-compliance	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Death	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
Other	9 (2)	7 (1)	4 (2)	3 (1)	6 (5)	3 (3)
Number of subjects ongoing on treatment	470 (94)	461 (92)	207 (83)	201 (81)	101 (86)	93 (79)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.2-1　被験者の内訳

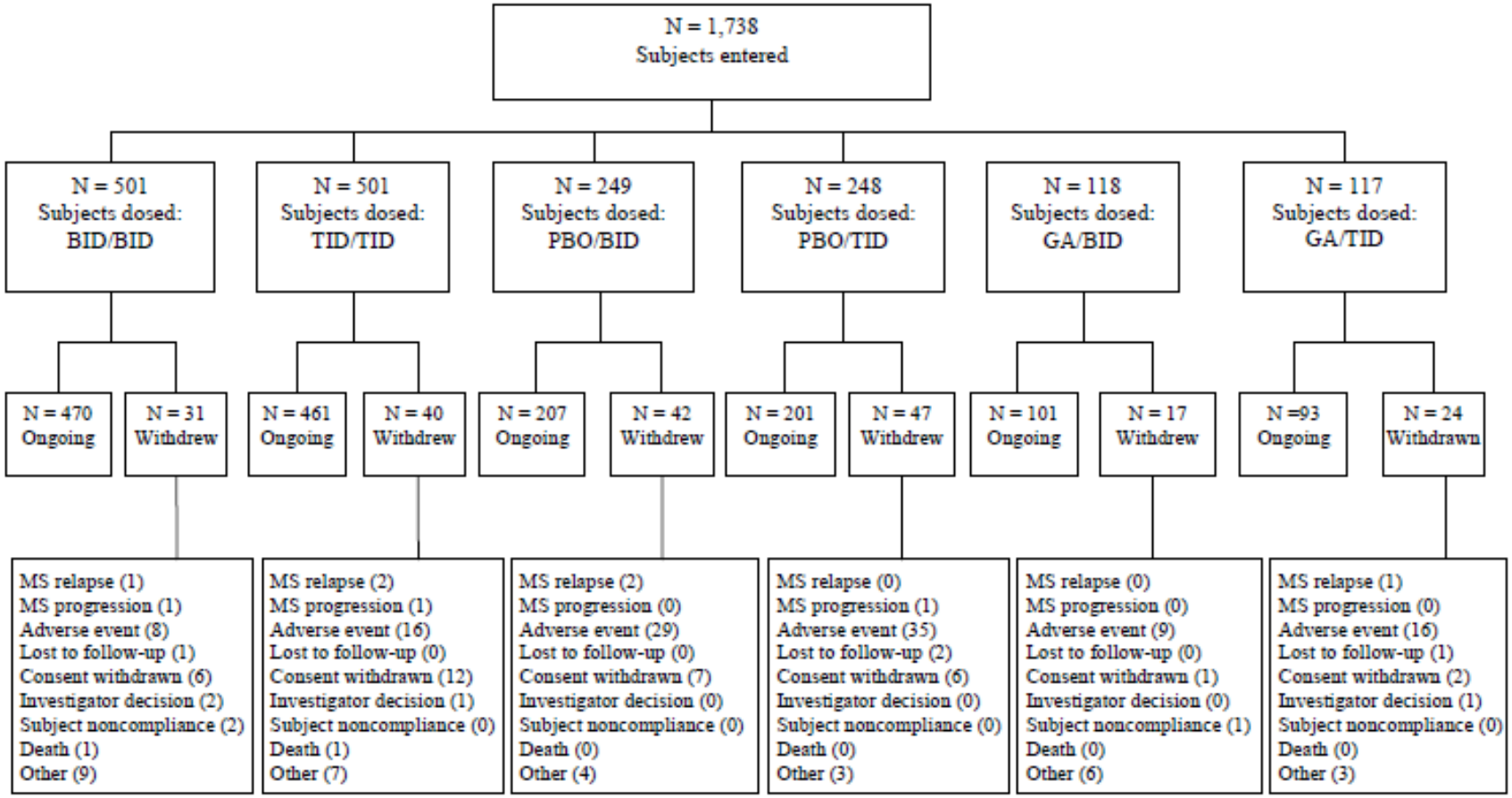
Page 2 of 2

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects entered	870	868	1738
Number of subjects dosed	868 (100)	866 (100)	1734 (100)
Number of subjects who discontinued treatment	90 (10)	111 (13)	201 (12)
MS relapse	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
MS progression	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Adverse event	46 (5)	67 (8)	113 (7)
Lost to follow-up	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
Consent withdrawn	14 (2)	20 (2)	34 (2)
Investigator decision	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
Subject non-compliance	3 (<1)	0	3 (<1)
Death	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Other	19 (2)	13 (2)	32 (2)
Number of subjects ongoing on treatment	778 (90)	755 (87)	1533 (88)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 31OCT2011

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Table 12



Source: Table 12
Note: Numbers in parentheses represent the number of subjects for each reason for withdrawing.

図 2.7.6.5.2.1.2-1　本試験における被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Figure 2

2.7.6.5.2.1.3 登録中止の内訳

中間報告時点で試験を中止した被験者の割合は、本試験で初めて BG00012 投与を受けた群で高かった（BID/BID 群 : 6%、TID/TID 群 : 8%、PBO/BID 群 : 17%、PBO/TID 群 : 19%、GA/BID 群 : 14%、及び GA/TID 群 : 21%）。最も多かった中止の理由は有害事象であった（BID/BID 群 : 2%、TID/TID 群 : 3%、PBO/BID 群 : 12%、PBO/TID 群 : 14%、GA/BID 群 : 8%、及び GA/TID 群 : 14%）。

2.7.6.5.2.1.4 被験者の背景

2.7.6.5.2.1.4.1 人口統計学的特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5.2.1.4.1-1 に示す。

ITT 解析対象集団において被験者の 70%が女性であった。被験者の年齢（本試験のベースライン時）の範囲は 19～58 歳（平均値 39.8 歳）であり、被験者の 48%が 40 歳未満であった。被験者の大半（82%）は白人であった。

表 2.7.6.5.2.1.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	501 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	117 (100)
Age (yrs)						
18-19	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
20-29	85 (17)	70 (14)	39 (16)	40 (16)	17 (14)	20 (17)
30-39	151 (30)	162 (32)	80 (32)	73 (29)	50 (42)	36 (31)
40-49	185 (37)	186 (37)	95 (38)	85 (34)	36 (31)	43 (37)
50-55	68 (14)	61 (12)	32 (13)	42 (17)	12 (10)	14 (12)
>55	11 (2)	21 (4)	3 (1)	7 (3)	2 (2)	4 (3)
n	501	501	249	248	118	117
Mean	39.7	40.0	39.9	40.5	38.2	39.5
SD	9.08	9.10	8.82	9.39	8.50	9.50
Median	40.0	40.0	40.0	41.0	38.0	40.0
Min, Max	19, 57	19, 58	20, 57	19, 57	19, 57	20, 57

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Age, weight, height, and BMI are summarized based on study 109MS303 baseline.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, Costa Rica, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 10

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in ITT population	868 (100)	866 (100)	1734 (100)
Age (yrs)			
18-19	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
20-29	141 (16)	130 (15)	271 (16)
30-39	281 (32)	271 (31)	552 (32)
40-49	316 (36)	314 (36)	630 (36)
50-55	112 (13)	117 (14)	229 (13)
>55	16 (2)	32 (4)	48 (3)
n	868	866	1734
Mean	39.6	40.1	39.8
SD	8.93	9.24	9.09
Median	40.0	40.0	40.0
Min, Max	19, 57	19, 58	19, 58

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Age, weight, height, and BMI are summarized based on study 109MS303 baseline.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, Costa Rica, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 10

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Age (yrs)						
<40	237 (47)	233 (47)	119 (48)	114 (46)	68 (58)	56 (48)
>=40	264 (53)	268 (53)	130 (52)	134 (54)	50 (42)	61 (52)
Sex						
Female	352 (70)	353 (70)	178 (71)	166 (67)	86 (73)	75 (64)
Male	149 (30)	148 (30)	71 (29)	82 (33)	32 (27)	42 (36)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Age, weight, height, and BMI are summarized based on study 109MS303 baseline.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, Costa Rica, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 4 of 10

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Age (yrs)			
<40	424 (49)	403 (47)	827 (48)
>=40	444 (51)	463 (53)	907 (52)
Sex			
Female	616 (71)	594 (69)	1210 (70)
Male	252 (29)	272 (31)	524 (30)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Age, weight, height, and BMI are summarized based on study 109MS303 baseline.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, Costa Rica, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 5 of 10

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Race						
White	403 (80)	412 (82)	202 (81)	198 (80)	98 (83)	102 (87)
Asian	51 (10)	45 (9)	21 (8)	28 (11)	10 (8)	7 (6)
Unknown	21 (4)	17 (3)	14 (6)	10 (4)	4 (3)	3 (3)
Other	22 (4)	18 (4)	9 (4)	7 (3)	3 (3)	3 (3)
Black or African American	4 (<1)	9 (2)	3 (1)	5 (2)	3 (3)	2 (2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Age, weight, height, and BMI are summarized based on study 109MS303 baseline.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, Costa Rica, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 6 of 10

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Race			
White	703 (81)	712 (82)	1415 (82)
Asian	82 (9)	80 (9)	162 (9)
Unknown	39 (4)	30 (3)	69 (4)
Other	34 (4)	28 (3)	62 (4)
Black or African American	10 (1)	16 (2)	26 (1)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Age, weight, height, and BMI are summarized based on study 109MS303 baseline.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, Costa Rica, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 7 of 10

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Region (a)						
Region 1	73 (15)	74 (15)	36 (14)	45 (18)	19 (16)	23 (20)
Region 2	149 (30)	152 (30)	79 (32)	60 (24)	15 (13)	13 (11)
Region 3	279 (56)	275 (55)	134 (54)	143 (58)	84 (71)	81 (69)
MRI cohort						
Yes	211 (42)	221 (44)	103 (41)	100 (40)	49 (42)	57 (49)
No	290 (58)	280 (56)	146 (59)	148 (60)	69 (58)	60 (51)
Height (cm)						
n	501	501	249	248	118	117
Mean	167.9	167.9	167.7	168.2	167.5	168.8
SD	10.08	9.32	10.06	9.01	10.12	9.83
Median	167.0	167.0	168.0	167.0	166.0	168.0
Min, Max	137, 200	138, 195	132, 192	148, 194	144, 196	142, 188

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Age, weight, height, and BMI are summarized based on study 109MS303 baseline.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, Costa Rica, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 8 of 10

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Region (a)			
Region 1	128 (15)	142 (16)	270 (16)
Region 2	243 (28)	225 (26)	468 (27)
Region 3	497 (57)	499 (58)	996 (57)
MRI cohort			
Yes	363 (42)	378 (44)	741 (43)
No	505 (58)	488 (56)	993 (57)
Height (cm)			
n	868	866	1734
Mean	167.8	168.1	167.9
SD	10.07	9.30	9.69
Median	167.0	167.0	167.0
Min, Max	132, 200	138, 195	132, 200

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Age, weight, height, and BMI are summarized based on study 109MS303 baseline.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, Costa Rica, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 9 of 10

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Weight (kg)						
n	501	501	249	248	118	117
Mean	70.60	71.92	70.83	73.75	73.34	71.84
SD	17.822	17.009	16.581	16.918	21.544	17.853
Median	66.90	70.00	68.00	72.00	68.95	68.20
Min, Max	39.0, 158.6	40.0, 166.5	40.0, 130.1	45.0, 152.3	38.0, 158.2	42.0, 131.8
Body mass index (kg/m^2)						
n	501	501	249	248	118	117
Mean	24.92	25.46	25.16	26.05	26.01	25.15
SD	5.242	5.549	5.475	5.750	7.070	5.573
Median	24.01	24.39	24.44	24.65	24.87	23.99
Min, Max	15.4, 49.4	16.1, 57.6	13.2, 52.8	16.4, 57.6	16.7, 61.3	17.0, 45.6

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Age, weight, height, and BMI are summarized based on study 109MS303 baseline.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, Costa Rica, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Weight (kg)			
n	868	866	1734
Mean	71.04	72.43	71.74
SD	18.036	17.099	17.583
Median	67.10	70.00	69.00
Min, Max	38.0, 158.6	40.0, 166.5	38.0, 166.5
Body mass index (kg/m^2)			
n	868	866	1734
Mean	25.14	25.59	25.36
SD	5.594	5.612	5.606
Median	24.15	24.46	24.31
Min, Max	13.2, 61.3	16.1, 57.6	13.2, 61.3

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Age, weight, height, and BMI are summarized based on study 109MS303 baseline.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, Costa Rica, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 31OCT2011

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Table 26

2.7.6.5.2.1.4.2 ベースラインの疾患特性

本試験に登録された被験者のベースライン時の EDSS スコアを表 2.7.6.5.2.1.4.2-1 に示す。

本試験のベースライン時の EDSS スコアの平均値（中央値）は 2.49（2.00）であり、被験者の 49%はベースライン時の EDSS スコアが 2.0 超であった。

表 2.7.6.5.2.1.4.2-1　ベースライン時の EDSS スコア（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 4

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	501 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	117 (100)
EDSS score						
0	36 (7)	33 (7)	12 (5)	19 (8)	7 (6)	9 (8)
1.0	53 (11)	57 (11)	25 (10)	15 (6)	9 (8)	7 (6)
1.5	90 (18)	89 (18)	39 (16)	39 (16)	23 (19)	19 (16)
2.0	88 (18)	87 (17)	40 (16)	38 (15)	24 (20)	18 (15)
2.5	44 (9)	51 (10)	25 (10)	24 (10)	8 (7)	8 (7)
3.0	54 (11)	52 (10)	32 (13)	39 (16)	9 (8)	17 (15)
3.5	56 (11)	49 (10)	30 (12)	34 (14)	12 (10)	18 (15)
4.0	36 (7)	43 (9)	22 (9)	18 (7)	8 (7)	7 (6)
4.5	14 (3)	18 (4)	9 (4)	3 (1)	4 (3)	7 (6)
5.0	9 (2)	9 (2)	3 (1)	3 (1)	2 (2)	1 (<1)
>5.0	21 (4)	13 (3)	12 (5)	16 (6)	12 (10)	6 (5)
Unknown	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: EDSS ranges from 0 to 10 (no score of 0.5).
3: EDSS is summarized based on Study 109MS303 baseline.

SOURCE: 109MS303/INTERIM1/T-BASEDSS.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.4.2-1　ベースライン時の EDSS スコア（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 4

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in ITT population	868 (100)	866 (100)	1734 (100)
EDSS score			
0	55 (6)	61 (7)	116 (7)
1.0	87 (10)	79 (9)	166 (10)
1.5	152 (18)	147 (17)	299 (17)
2.0	152 (18)	143 (17)	295 (17)
2.5	77 (9)	83 (10)	160 (9)
3.0	95 (11)	108 (12)	203 (12)
3.5	98 (11)	101 (12)	199 (11)
4.0	66 (8)	68 (8)	134 (8)
4.5	27 (3)	28 (3)	55 (3)
5.0	14 (2)	13 (2)	27 (2)
>5.0	45 (5)	35 (4)	80 (5)
Unknown	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: EDSS ranges from 0 to 10 (no score of 0.5).
3: EDSS is summarized based on Study 109MS303 baseline.

SOURCE: 109MS303/INTERIM1/T-BASEDSS.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.4.2-1　ベースライン時の EDSS スコア（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 4

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
<=2.0	267 (53)	266 (53)	116 (47)	111 (45)	63 (53)	53 (45)
>2.0	234 (47)	235 (47)	133 (53)	137 (55)	55 (47)	64 (55)
n	501	501	249	248	118	117
Mean	2.42	2.39	2.58	2.59	2.64	2.61
SD	1.428	1.332	1.383	1.448	1.582	1.430
Median	2.00	2.00	2.50	2.50	2.00	2.50
Min, Max	0.0, 8.5	0.0, 6.5	0.0, 6.5	0.0, 7.5	0.0, 6.5	0.0, 6.5

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
     2: EDSS ranges from 0 to 10 (no score of 0.5).
     3: EDSS is summarized based on Study 109MS303 baseline.

SOURCE: 109MS303/INTERIM1/T-BASEDSS.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.4.2-1　ベースライン時の EDSS スコア（ITT 解析対象集団）

Page 4 of 4

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
<=2.0	446 (51)	430 (50)	876 (51)
>2.0	422 (49)	436 (50)	858 (49)
n	868	866	1734
Mean	2.50	2.48	2.49
SD	1.438	1.382	1.410
Median	2.00	2.50	2.00
Min, Max	0.0, 8.5	0.0, 7.5	0.0, 8.5

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: EDSS ranges from 0 to 10 (no score of 0.5).
3: EDSS is summarized based on Study 109MS303 baseline.

SOURCE: 109MS303/INTERIM1/T-BASEDSS.SAS　　DATE: 31OCT2011

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Table 31

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、本試験の ITT 解析対象集団と先行試験に参加して本試験に登録されなかった被験者との間で同様であった。これは、本試験に登録された被験者において選択によるバイアスは軽微であり、より広い範囲の BG00012 投与被験者集団への結果の外挿が可能であることを示唆している。唯一の注目すべき差は、代替 MS 治療薬の使用に関してであった。先行試験で既承認の代替 MS 治療薬に切り替えなかった被験者と比べて、代替 MS 治療薬に切り替えた被験者の方が本試験に登録しないことを選択した割合が高かった。対照的に、109MS302 試験で GA 群に無作為割付けされ、GA 投与を受けた被験者では、本試験に登録された被験者と登録されなかった被験者の割合はほぼ同様であった。

本試験の MRI コホートにおける本試験のベースライン時の MRI パラメーターを表 2.7.6.5.2.1.4.2-2 に示す。

本試験の MRI コホートの Gd 造影病巣数の平均値（中央値）は 0.6（0.0）個、Gd 造影病巣容積の平均値（中央値）は 59.4（0.0）mm^3、範囲は 0～3736 mm^3 であった。

表 2.7.6.5.2.1.4.2-2　ベースライン時の MRI パラメーター（MRI コホート）

Page 1 of 10

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in the MRI cohort	211 (100)	221 (100)	103 (100)	100 (100)	49 (100)	57 (100)
Number of Gd lesions						
0	190 (90)	189 (86)	63 (61)	73 (73)	39 (80)	47 (82)
1-4	18 (9)	24 (11)	34 (33)	15 (15)	9 (18)	9 (16)
5-8	3 (1)	5 (2)	4 (4)	7 (7)	1 (2)	0
>=9	0	2 (<1)	2 (2)	4 (4)	0	1 (2)
Unknown	0	0	0	0	0	0
n	211	220	103	99	49	57
Mean	0.2	0.4	1.0	1.3	0.4	0.4
SD	0.81	1.61	2.52	3.81	1.21	1.32
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 7	0, 15	0, 19	0, 30	0, 7	0, 9

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.

SOURCE: 109MS303/INTERIM1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 15DEC2011

表 2.7.6.5.2.1.4.2-2　ベースライン時の MRI パラメーター（MRI コホート）

Page 2 of 10

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in the MRI cohort	363 (100)	378 (100)	741 (100)
Number of Gd lesions			
0	292 (80)	309 (82)	601 (81)
1-4	61 (17)	48 (13)	109 (15)
5-8	8 (2)	12 (3)	20 (3)
>=9	2 (<1)	7 (2)	9 (1)
Unknown	0	0	0
n	363	376	739
Mean	0.5	0.7	0.6
SD	1.58	2.39	2.04
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 19	0, 30	0, 30

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: 109MS303/INTERIM1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 15DEC2011

表 2.7.6.5.2.1.4.2-2　ベースライン時の MRI パラメーター（MRI コホート）

Page 3 of 10

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Volume of Gd lesions (mm^3)						
0	190 (90)	189 (86)	63 (61)	73 (73)	39 (80)	47 (82)
>0 - 37 (Q1)	9 (4)	8 (4)	8 (8)	4 (4)	4 (8)	3 (5)
>37 - 114 (Q2)	2 (<1)	7 (3)	15 (15)	5 (5)	3 (6)	2 (4)
>114 - 393 (Q3)	5 (2)	6 (3)	9 (9)	9 (9)	1 (2)	4 (7)
>393 - 3736 (Q4)	5 (2)	10 (5)	8 (8)	8 (8)	2 (4)	1 (2)
Unknown	0	0	0	0	0	0
n	211	220	103	99	49	57
Mean	29.8	47.3	96.8	135.5	35.6	36.0
SD	177.26	205.05	261.95	458.78	136.10	112.57
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 2034	0, 2223	0, 1797	0, 3736	0, 831	0, 643

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: 109MS303/INTERIM1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 15DEC2011

表 2.7.6.5.2.1.4.2-2　ベースライン時の MRI パラメーター（MRI コホート）

Page 4 of 10

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Volume of Gd lesions (mm^3)			
0	292 (80)	309 (82)	601 (81)
>0 - 37 (Q1)	21 (6)	15 (4)	36 (5)
>37 - 114 (Q2)	20 (6)	14 (4)	34 (5)
>114 - 393 (Q3)	15 (4)	19 (5)	34 (5)
>393 - 3736 (Q4)	15 (4)	19 (5)	34 (5)
Unknown	0	0	0
n	363	376	739
Mean	49.6	68.8	59.4
SD	202.25	288.20	249.73
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 2034	0, 3736	0, 3736

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: 109MS303/INTERIM1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 15DEC2011

表 2.7.6.5.2.1.4.2-2　ベースライン時の MRI パラメーター（MRI コホート）

Page 5 of 10

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Volume of T2 lesions (mm^3)						
0	0	0	0	0	0	0
>0 - 2183 (Q1)	55 (26)	61 (28)	30 (29)	20 (20)	2 (4)	17 (30)
>2183 - 6240 (Q2)	47 (22)	53 (24)	21 (20)	36 (36)	18 (37)	9 (16)
>6240 - 14518 (Q3)	62 (29)	49 (22)	33 (32)	17 (17)	12 (24)	12 (21)
>14518 - 85685 (Q4)	47 (22)	57 (26)	19 (18)	25 (25)	17 (35)	19 (33)
Unknown	0	0	0	0	0	0
n	211	220	103	98	49	57
Mean	10152.5	10346.5	8843.4	10622.1	12723.0	13029.5
SD	11171.73	12198.83	8602.07	12113.95	11614.75	14996.52
Median	6457.0	5658.0	6518.0	5544.5	8039.0	6773.0
Min, Max	6, 59615	14, 85685	197, 47343	29, 55069	1527, 49737	435, 68443

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: 109MS303/INTERIM1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 15DEC2011

表 2.7.6.5.2.1.4.2-2　ベースライン時の MRI パラメーター（MRI コホート）

Page 6 of 10

		303		
		Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Volume of T2 lesions (mm^3)				
0		0	0	0
>0 - 2183	(Q1)	87 (24)	98 (26)	185 (25)
>2183 - 6240	(Q2)	86 (24)	98 (26)	184 (25)
>6240 - 14518	(Q3)	107 (29)	78 (21)	185 (25)
>14518 - 85685	(Q4)	83 (23)	101 (27)	184 (25)
Unknown		0	0	0
n		363	375	738
Mean		10128.0	10826.3	10482.8
SD		10607.58	12639.58	11681.68
Median		6612.0	5820.0	6239.5
Min, Max		6, 59615	14, 85685	6, 85685

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: 109MS303/INTERIM1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 15DEC2011

表 2.7.6.5.2.1.4.2-2　ベースライン時の MRI パラメーター（MRI コホート）

Page 7 of 10

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Volume of T1 hypointense lesions (mm^3)						
0	8 (4)	7 (3)	2 (2)	3 (3)	4 (8)	4 (7)
>0 - 438 (Q1)	48 (23)	57 (26)	25 (24)	25 (25)	8 (16)	16 (28)
>438 - 1544 (Q2)	51 (24)	49 (22)	25 (24)	28 (28)	15 (31)	9 (16)
>1544 - 4460 (Q3)	51 (24)	58 (26)	29 (28)	17 (17)	11 (22)	12 (21)
>4460 - 43133 (Q4)	53 (25)	49 (22)	22 (21)	26 (26)	11 (22)	16 (28)
Unknown	0	0	0	0	0	0
n	211	220	103	99	49	57
Mean	3618.3	3423.2	2743.3	3580.6	3141.0	3715.1
SD	5573.06	4917.69	3572.55	5597.30	4158.22	5341.89
Median	1505.0	1510.0	1544.0	1019.0	897.0	1368.0
Min, Max	0, 43133	0, 34084	0, 23945	0, 33114	0, 15280	0, 21863

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: 109MS303/INTERIM1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 15DEC2011

表 2.7.6.5.2.1.4.2-2　ベースライン時の MRI パラメーター（MRI コホート）

Page 8 of 10

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Volume of T1 hypointense lesions (mm^3)			
0	14 (4)	14 (4)	28 (4)
>0 - 438 (Q1)	81 (22)	98 (26)	179 (24)
>438 - 1544 (Q2)	91 (25)	86 (23)	177 (24)
>1544 - 4460 (Q3)	91 (25)	87 (23)	178 (24)
>4460 - 43133 (Q4)	86 (24)	91 (24)	177 (24)
Unknown	0	0	0
n	363	376	739
Mean	3305.6	3508.9	3409.0
SD	4904.82	5155.99	5031.80
Median	1482.0	1295.0	1439.0
Min, Max	0, 43133	0, 34084	0, 43133

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: 109MS303/INTERIM1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 15DEC2011

表 2.7.6.5.2.1.4.2-2　ベースライン時の MRI パラメーター（MRI コホート）

Page 9 of 10

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Median MTR of whole brain						
n	89	97	46	46	47	56
Mean	34.1	34.0	34.2	33.9	34.2	34.2
SD	6.00	5.72	6.23	5.99	6.28	6.11
Median	31.7	32.0	31.6	31.9	31.8	32.2
Min, Max	25, 50	25, 52	26, 50	24, 51	24, 48	26, 51

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: 109MS303/INTERIM1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 15DEC2011

表 2.7.6.5.2.1.4.2-2　ベースライン時の MRI パラメーター（MRI コホート）

Page 10 of 10

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Median MTR of whole brain			
n	182	199	381
Mean	34.2	34.1	34.1
SD	6.10	5.87	5.97
Median	31.8	32.1	31.8
Min, Max	24, 50	24, 52	24, 52

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.

SOURCE: 109MS303/INTERIM1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 15DEC2011

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Table 35

2.7.6.5.2.1.4.3 前治療及び併用療法

先行試験における代替 MS 治療薬を表 2.7.6.5.2.1.4.3-1 に示す。

試験登録前に 74 例（4%）が先行試験においてインターフェロン（IFN）β-1a による代替 MS 治療を受けた。各投与群で、その割合は異なっていた（BID/BID 群 : 3%、TID/TID 群 : 2%、PBO/BID 群：10%、PBO/TID 群：5%例、GA/BID 群：7%及び GA/TID 群：5%）。IFNβ-1a 以外の代替 MS 治療を受けた被験者は本試験に登録しなかった（109MS302 試験における GA 投与は代替 MS 治療とはみなされなかった）。

表 2.7.6.5.2.1.4.3-1　先行試験における代替 MS 治療（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	501 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	117 (100)
Number of subjects taking any alternative MS medication during the previous study	13 (3)	10 (2)	24 (10)	13 (5)	8 (7)	6 (5)
INTERFERON BETA-1A	13 (3)	10 (2)	24 (10)	13 (5)	8 (7)	6 (5)

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: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-ALTMS-PREV-STD.SAS　　DATE: 01NOV2011

表 2.7.6.5.2.1.4.3-1　先行試験における代替 MS 治療（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in ITT population	868 (100)	866 (100)	1734 (100)
Number of subjects taking any alternative MS medication during the previous study	45 (5)	29 (3)	74 (4)
INTERFERON BETA-1A	45 (5)	29 (3)	74 (4)

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: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-ALTMS-PREV-STD.SAS　　DATE: 01NOV2011

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Table 36

2.7.6.5.2.1.5 治験実施計画書からの重要な逸脱

治験依頼者の承認にかかわらず、現在承認されている治験実施計画書の版から外れることを逸脱とし、これらは症例報告書に記録した（5.3.5.2-1 109MS303, 16.2.2 Table 1 に一覧を示す）。

また、BG00012 240 mg BID 群の 2 例（被験者 582* 及び被験者 [redacted]）が TID 投与用のキットを受け取った。

2.7.6.5.2.1.6 投与状況

被験者の投与状況を表 2.7.6.5.2.1.6-1 に示す。

データのカットオフ時点で、ITT 解析対象集団における全被験者に対する試験参加期間の平均値は 36.94 週間であり、被験者の 66%が 6 ヵ月以上、32%が 1 年以上試験に参加した。

本試験における総試験期間はデータカットオフ時点で 1227.47 人年（全 BG00012 240 mg BID 群：612.84 人年、全 BG00012 240 mg TID 群：614.64 人年）であった。

表 2.7.6.5.2.1.6-1　投与状況（ITT 解析対象集団）

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	501 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	117 (100)
Number of subjects on study for						
1 day	28 (6)	22 (4)	14 (6)	13 (5)	15 (13)	9 (8)
>1 day-12 weeks	48 (10)	40 (8)	23 (9)	22 (9)	21 (18)	29 (25)
>12-24 weeks	81 (16)	85 (17)	53 (21)	66 (27)	32 (27)	28 (24)
>24-36 weeks	108 (22)	103 (21)	51 (20)	40 (16)	14 (12)	19 (16)
>36-48 weeks	70 (14)	71 (14)	33 (13)	35 (14)	9 (8)	7 (6)
>48-60 weeks	42 (8)	49 (10)	22 (9)	22 (9)	4 (3)	7 (6)
>60-72 weeks	45 (9)	60 (12)	20 (8)	20 (8)	7 (6)	6 (5)
>72-96 weeks	62 (12)	54 (11)	26 (10)	21 (8)	14 (12)	12 (10)
>96-120 weeks	15 (3)	15 (3)	6 (2)	8 (3)	2 (2)	0
>120-144 weeks	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
>144-168 weeks	0	0	0	0	0	0
>=6 months (24 wks)	355 (71)	360 (72)	163 (65)	154 (62)	52 (44)	53 (45)
>=1 yr (48 weeks)	170 (34)	183 (37)	77 (31)	74 (30)	27 (23)	26 (22)
>=2 yrs(96 weeks)	18 (4)	17 (3)	8 (3)	10 (4)	2 (2)	0
>=3 yrs(144 weeks)	0	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-EX-TIMESTUDY.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.6-1　投与状況（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 4

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in ITT population	868 (100)	866 (100)	1734 (100)
Number of subjects on study for			
1 day	57 (7)	44 (5)	101 (6)
>1 day-12 weeks	92 (11)	91 (11)	183 (11)
>12-24 weeks	166 (19)	179 (21)	345 (20)
>24-36 weeks	173 (20)	162 (19)	335 (19)
>36-48 weeks	112 (13)	113 (13)	225 (13)
>48-60 weeks	68 (8)	78 (9)	146 (8)
>60-72 weeks	72 (8)	86 (10)	158 (9)
>72-96 weeks	102 (12)	87 (10)	189 (11)
>96-120 weeks	23 (3)	23 (3)	46 (3)
>120-144 weeks	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
>144-168 weeks	0	0	0
>=6 months (24 wks)	570 (66)	567 (65)	1137 (66)
>=1 yr (48 weeks)	274 (32)	283 (33)	557 (32)
>=2 yrs(96 weeks)	28 (3)	27 (3)	55 (3)
>=3 yrs(144 weeks)	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-EX-TIMESTUDY.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.6-1　投与状況（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 4

	301 or 302 -> 303					
	BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	Placebo -> BG00012 240 mg BID	Placebo -> BG00012 240 mg TID	GA -> BG00012 240 mg BID	GA -> BG00012 240 mg TID
Time on study (weeks)						
n	501	501	249	248	118	117
Mean	38.93	39.74	36.47	36.01	28.77	27.61
SD	26.646	26.107	25.883	25.992	26.344	25.312
Median	35.86	36.14	28.86	27.93	20.71	22.00
Min, Max	0.1, 123.4	0.1, 120.4	0.1, 120.4	0.1, 120.4	0.1, 97.9	0.1, 95.7
Time on study (months)						
n	501	501	249	248	118	117
Mean	9.731	9.935	9.116	9.003	7.193	6.902
SD	6.6615	6.5269	6.4707	6.4980	6.5861	6.3280
Median	8.964	9.036	7.214	6.982	5.179	5.500
Min, Max	0.04, 30.86	0.04, 30.11	0.04, 30.11	0.04, 30.11	0.04, 24.46	0.04, 23.93
Total number of subject-years followed	373.75	381.57	174.02	171.16	65.07	61.91

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-EX-TIMESTUDY.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.6-1　投与状況（ITT 解析対象集団）

	303		
	Total BG00012 240 mg BID	Total BG00012 240 mg TID	Total
Time on study (weeks)			
n	868	866	1734
Mean	36.84	37.03	36.94
SD	26.574	26.256	26.408
Median	29.07	33.00	32.29
Min, Max	0.1, 123.4	0.1, 120.4	0.1, 123.4
Time on study (months)			
n	868	866	1734
Mean	9.210	9.258	9.234
SD	6.6434	6.5640	6.6020
Median	7.268	8.250	8.071
Min, Max	0.04, 30.86	0.04, 30.11	0.04, 30.86
Total number of subject-years followed	612.84	614.64	1227.47

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-EX-TIMESTUDY.SAS　　DATE: 31OCT2011

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Table 38

2.7.6.5.2.1.7 有効性

データカットオフ時点で、本長期継続投与試験に 1 年以上参加していた 353 例を含む 1002 例が先行試験から BG00012 の継続投与を受けていた。このため、本データにより BG00012 の長期有効性（先行試験での 2 年間及び 109MS303 試験での 1 年間）について、ある程度の結論を得ることが可能である。

しかしながら、わずかなデータしか得られていない評価項目及び投与方法、特に MRI 評価項目（本試験の MRI コホートの被験者に対して実施した評価）及び先行試験で GA の投与を受けた被験者の解析結果の解釈には注意を払った（対照薬を用いたのは 109MS302 試験のみであった）。

2.7.6.5.2.1.7.1 臨床的評価項目

2.7.6.5.2.1.7.1.1 調整した ARR

先行試験で BG00012 又はプラセボ投与を受けた被験者について、投与 1～3 年目の各年の調整した ARR を図 2.7.6.5.2.1.7.1.1-1 に示す。

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

先行試験である 109MS301 試験又は 109MS302 試験（投与 1 年目及び 2 年目）で BG00012 群に無作為割付けされ、本試験（投与 3 年目）で BG00012 の継続投与を受けた被験者における投与 1～3 年目の調整した ARR を以下に示す。BID/BID 群及び TID/TID 群における調整した ARR（95% CI）は、投与 1 年目でそれぞれ 0.202（0.162, 0.253）及び 0.240（0.195, 0.295）、投与 2 年目で 0.163（0.128, 0.208）及び 0.124（0.094, 0.162）、投与 3 年目で 0.148（0.107, 0.203）及び 0.174（0.130, 0.234）であった。先行試験及び 109MS303 試験の 1 年ごとの調整した ARR（95% CI）より、再発率に対する一貫した効果が 3 年の投与期間を通じて示された。

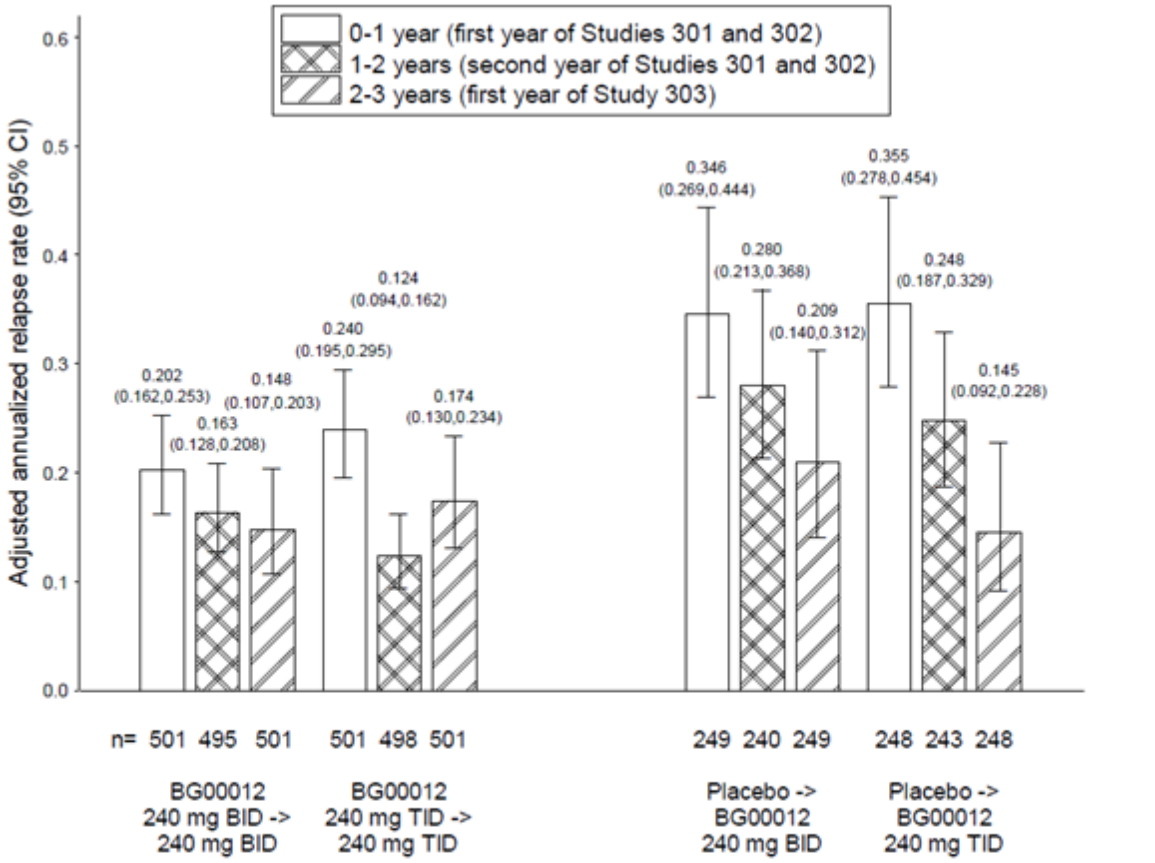
	BID/BID	TID/TID
• 0 to 1 year	0.202 (0.162, 0.253)	0.240 (0.195, 0.295)
• 1 to 2 years	0.163 (0.128, 0.208)	0.124 (0.094, 0.162)
• 2 to 3 years	0.148 (0.107, 0.203)	0.174 (0.130, 0.234)

本被験者コホートにおける BG00012 の 3 年間の投与期間にわたる調整した ARR（95% CI）は、BID/BID 群では 0.178（0.150, 0.211）、TID/TID 群では 0.182（0.153, 0.215）と推定された（5.3.5.2-1 109MS303, Table 42）。

(2) 先行試験でプラセボ投与を受けた被験者

先行試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験でプラセボ群に無作為割付けされた被験者の調整した ARR を以下に示す。PBO/BID 群及び PBO/TID 群における調整した ARR（95% CI）は、投与 1 年目でそれぞれ 0.346（0.269, 0.444）及び 0.355（0.278, 0.454）、投与 2 年目で 0.280（0.213, 0.368）及び 0.248（0.187, 0.329）、投与 3 年目で 0.209（0.140, 0.312）及び 0.145（0.092, 0.228）であった。本試験における BG00012 投与 1 年目（投与 3 年目）で調整した ARR が減少した。

	PBO/BID	PBO/TID
• 0 to 1 year	0.346 (0.269, 0.444)	0.355 (0.278, 0.454)
• 1 to 2 years	0.280 (0.213, 0.368)	0.248 (0.187, 0.329)
• 2 to 3 years	0.209 (0.140, 0.312)	0.145 (0.092, 0.228)



NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.
2: Adjusted annualized relapse rate and 95% CI are 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 301/302 study entry.

SOURCE: 109MS303/INTERIM1/F-ARRP-YEARLYINT-4GRP.SAS DATE: 15DEC2011

図 2.7.6.5.2.1.7.1.1-1 各年の調整した ARR（客観的再発）（本試験の ITT 解析対象集団［109MS301 試験、109MS302 試験、及び本試験の併合データ］）

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Figure 3

2.7.6.5.2.1.7.1.2 投与 3 年間の再発被験者の割合

本試験で BG00012 投与を受けた被験者について、先行試験のベースライン時から 3 年間の初回再発までの期間を図 2.7.6.5.2.1.7.1.2-1 に示す。

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

先行試験で BG00012 投与を受けた被験者について、Kaplan-Meier 推定値に基づいた再発被験者の割合（95% CI）を以下に示す。BID/BID 群及び TID/TID 群における再発被験者の割合（95% CI）は、投与 1 年目でそれぞれ 0.166（0.136, 0.201）及び 0.184（0.152, 0.220）、投与 2 年目で 0.262（0.226, 0.303）及び 0.242（0.206, 0.282）、投与 3 年目で 0.321（0.279, 0.369）及び 0.321（0.277, 0.371）で

あった。本試験で BG00012 の継続投与を受けた被験者の再発被験者の割合は、3 年間にわたって低いままであったことが示された。

	BID/BID	TID/TID
• 48 weeks (1 year)	0.166 (0.136, 0.201)	0.184 (0.152, 0.220)
• 96 weeks (2 years)	0.262 (0.226, 0.303)	0.242 (0.206, 0.282)
• 144 weeks (3 years)	0.321 (0.279, 0.369)	0.321 (0.277, 0.371)

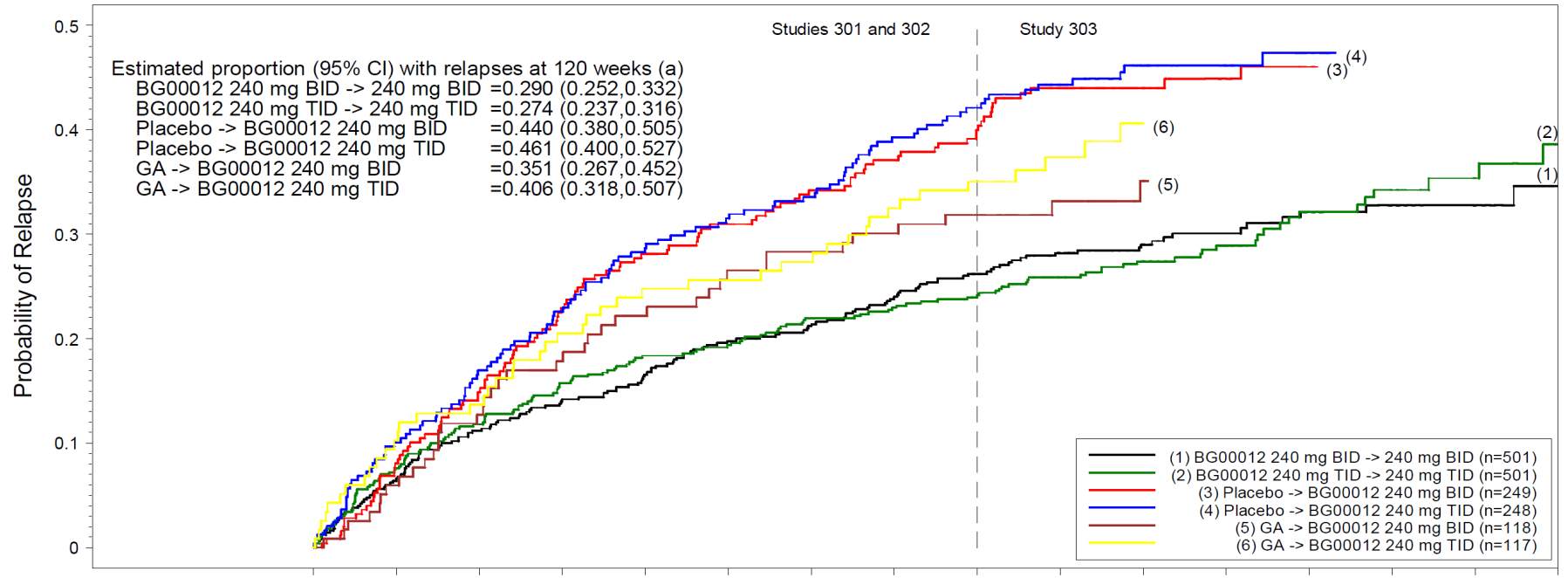
また、図 2.7.6.5.2.1.7.1.2-1 に示した初回再発までの期間より、長期継続投与試験における BG00012 の両投与方法の持続的な効果が示された。BID/BID 群及び TID/TID 群のいずれの曲線も投与開始から 3 年間にわたって同様のプロファイルを示し、投与 3 年目で再発の割合が変化するエビデンスは認められなかった。

(2) 先行試験でプラセボ投与を受けた被験者

先行試験でプラセボ投与を受けた被験者の再発被験者の割合について、Kaplan-Meier 推定値に基づいた再発被験者の割合（95% CI）を以下に示す。PBO/BID 群及び PBO/TID 群における再発被験者の割合（95% CI）は、投与 1 年目でそれぞれ 0.281（0.230, 0.341）及び 0.287（0.235, 0.347）、投与 2 年目で 0.400（0.342, 0.464）及び 0.421（0.362, 0.485）、投与 3 年目で 0.460（0.397, 0.529）及び 0.474（0.410, 0.542）であった。

PBO/BID 群及び PBO/TID 群の Kaplan-Meier 曲線が横ばいになったことから示されるように（図 2.7.6.5.2.1.7.1.2-1）、先行試験でプラセボ投与を受けた被験者において、本試験における BG00012 投与 1 年目で初回再発までの期間が延長した。要約データからも、投与 3 年目以降における初回再発までの期間の延長が確認できた。

	PBO/BID	PBO/TID
• 48 weeks (1 year)	0.281 (0.230, 0.341)	0.287 (0.235, 0.347)
• 96 weeks (2 years)	0.400 (0.342, 0.464)	0.421 (0.362, 0.485)
• 144 weeks (3 years)	0.460 (0.397, 0.529)	0.474 (0.410, 0.542)



Number of Patients at Risk

BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	501	469	445	430	417	401	393	379	352	301	239	168	120	89	58	28
BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	501	463	442	422	409	404	391	386	372	322	251	170	113	89	50	29
Placebo -> BG00012 240 mg BID	249	229	212	192	179	171	161	154	142	106	78	54	41	26	20	5
Placebo -> BG00012 240 mg TID	248	223	206	192	177	168	163	149	139	105	77	58	40	28	17	8
GA -> BG00012 240 mg BID	118	111	103	95	89	84	81	79	73	47	33	25	18	15	11	2
GA -> BG00012 240 mg TID	117	105	101	93	88	87	85	79	74	47	31	18	14	11	8	3

NOTE 1: Only objective relapses are included in the analysis.
2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrawal from study are censored at the time of switch/withdrawal.
3: Kaplan-Meier estimate is not calculated if the number of subjects at risk is less than 30.
(a) Kaplan-Meier estimate.
SOURCE: 109MS303/INTERIM1/F-RLPSP-1ST.SAS
DATE: 14NOV2011

図 2.7.6.5.2.1.7.1.2-1 初回再発までの期間（客観的再発）—本試験の ITT 解析対象集団（109MS301 試験、109MS302 試験、及び本試験の併合データ）

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Figure 4

2.7.6.5.2.1.7.1.3 投与 3 年目の EDSS による障害進行

本試験で BG00012 を投与した被験者について、EDSS スコアの上昇から判定した先行試験のベースライン時から 3 年間における 24 週間持続する障害進行開始までの期間を図 2.7.6.5.2.1.7.1.3-1 に示す。

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

障害進行がみられた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）を以下に示す。BID/BID 群及び TID/TID 群における障害進行がみられた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、投与 1 年目でそれぞれ 5.8%（4.1%, 8.3%）及び 4.4%（2.9%, 6.6%）、投与 2 年目で 9.5%（7.2%, 12.4%）及び 9.7%（7.4%, 12.6%）、投与 3 年目で 11.0%（8.4%, 14.3%）及び 13.3%（10.4%, 16.9%）であった。

また、障害進行開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線より、3 年間にわたる一貫した治療効果が明らかになった（図 2.7.6.5.2.1.7.1.3-1）。データより、3 年間にわたる BG00012 投与において障害進行がみられた被験者の割合は一貫して低いことが示された。

	BID/BID	TID/TID
• 48 weeks (1 year)	5.8% (4.1%, 8.3%)	4.4% (2.9%, 6.6%)
• 96 weeks (2 years)	9.5% (7.2%, 12.4%)	9.7% (7.4%, 12.6%)
• 144 weeks (3 years)	11.0% (8.4%, 14.3%)	13.3% (10.4%, 16.9%)

後ろの評価時点の被験者集団の方がより小規模であるが、先行試験のベースライン時の EDSS スコアの平均値は BID/BID 群及び TID/TID 群でそれぞれ 2.44 及び 2.43 であり、投与 48 週目には 2.38 及び 2.33、投与 96 週目には 2.33 及び 2.33、本試験の投与 48 週目には 2.22 及び 2.41 と、経時的に徐々に低下した。

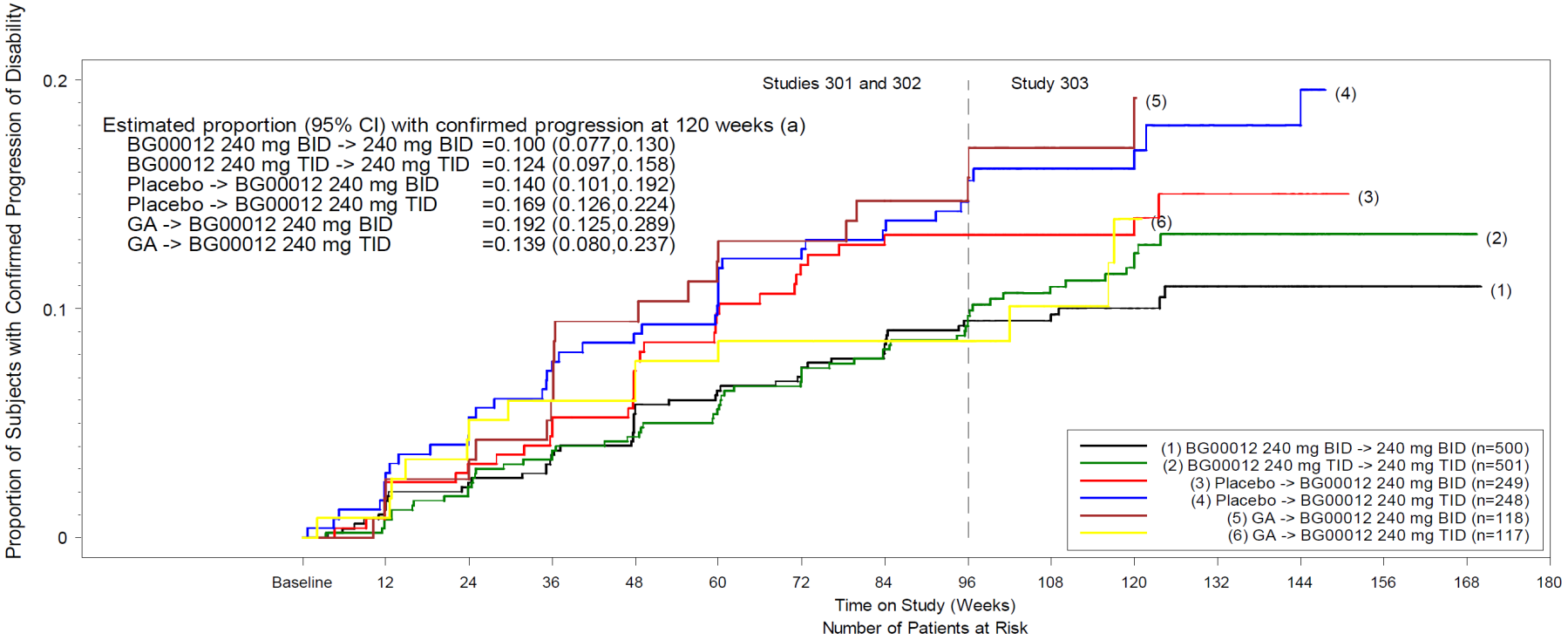
(2) 先行試験でプラセボ投与を受けた被験者

障害進行がみられた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）を以下に示す。PBO/BID 群及び PBO/TID 群における障害進行がみられた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、投与 1 年目でそれぞれ 7.7%（5.0%, 11.8%）及び 8.9%（6.0%, 13.2%）、投与 2 年目で 13.2%（9.5%, 18.2%）及び 15.6%（11.6%, 20.8%）、投与 3 年目で 15.0%（10.8%, 20.7%）及び 19.6%（14.3%, 26.4%）であった。

先行試験でプラセボ投与を受けた被験者において、本試験における 1 年間の BG00012 投与により障害進行開始までの期間が延長したことが明らかになった（図 2.7.6.5.2.1.7.1.3-1）。データより、本試験期間中に障害進行がみられた被験者の割合の減少が示された。

	PBO/BID	PBO/TID
• 48 weeks (1 year)	7.7% (5.0%, 11.8%)	8.9% (6.0%, 13.2%)
• 96 weeks (2 years)	13.2% (9.5%, 18.2%)	15.6% (11.6%, 20.8%)
• 144 weeks (3 years)	15.0% (10.8%, 20.7%)	19.6% (14.3%, 26.4%)

先行試験における 2 年間のプラセボ投与後の PBO/BID 群及び PBO/TID 群の EDSS スコアの平均値は、先行試験のベースライン時におけるそれぞれ 2.50 及び 2.54 から、BG00012 投与を開始した本試験の投与 24 週目で 2.33 及び 2.43、投与 48 週目で 2.21 及び 2.51 に変化した。ただし、後ろの評価時点の被験者集団の方が小規模である。



Number of Patients at Risk

BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	500	494	487	481	471	463	460	453	394	332	274	173	127	75	55	22
BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	501	497	489	483	478	471	464	456	410	332	282	170	132	71	53	21
Placebo -> BG00012 240 mg BID	249	244	241	236	226	214	206	203	182	138	115	71	52	30	22	5
Placebo -> BG00012 240 mg TID	248	241	236	229	223	219	213	208	186	127	106	62	53	29	20	8
GA -> BG00012 240 mg BID	118	116	114	109	104	100	99	97	83	46	38	20	18	12	8	1
GA -> BG00012 240 mg TID	117	116	112	109	109	107	105	103	90	54	41	21	18	12	8	2

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS >= 1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.
2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.
3: Kaplan-Meier estimate is not calculated if the number of subjects at risk is less than 30.
(a) Kaplan-Meier estimate.
SOURCE: 109MS303/INTERIM1/F-EDSSPROG-3YR.SAS
DATE: 13NOV2011

図 2.7.6.5.2.1.7.1.3-1 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—本試験の ITT 解析対象集団（109MS301 試験、109MS302 試験、及び本試験の併合データ）

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Figure 5

2.7.6.5.2.1.7.1.4 VFT

VFT は、100%、2.5%、1.25%のコントラストレベルで印刷された Sloan letter チャートを用いた。正の変化は視覚機能の改善を表し、負の変化は視覚機能の悪化を表す。

本試験の投与 48 週目のデータが組入れ被験者の約 33%から得られたものであったため、結論は限られる。100%のコントラストの Sloan letter チャートを用いた際のスコアの変化量の平均値及び中央値により、先行試験の 2 年間にわたってわずかな変化がみられたことが示され、そのパターンは本試験の投与 24 及び 48 週目まで続いた。1.25%のコントラストの Sloan letter チャートを用いた際のスコアの変化量の平均値及び中央値は、先行試験の終了時で 0 又はわずかに負の値であり、そのパターンは本試験の投与 24 及び 48 週目まで継続した。

2.7.6.5.2.1.7.1.5 静注ステロイド療法を要した再発

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

先行試験で BG00012 投与を受けた被験者において、本試験の投与 1 年目の静注ステロイド療法を要した再発の調整した ARR（95% CI）は、BID/BID 群及び TID/TID 群でそれぞれ 0.114（0.079, 0.164）及び 0.142（0.102, 0.197）であった。

(2) 先行試験でプラセボ投与を受けた被験者

先行試験でプラセボ投与を受けた被験者において、本試験の投与 1 年目の静注ステロイド療法を要した再発の調整した ARR（95% CI）は、PBO/BID 群及び PBO/TID 群でそれぞれ 0.191（0.125, 0.291）及び 0.135（0.083, 0.218）であった。

2.7.6.5.2.1.7.2 MRI 評価項目

先行試験の MRI コホートの被験者のみを本試験の MRI コホートに参加する適格者とした。先行試験の MRI コホートの 1221 例中 741 例が本試験で投与を受けた（本試験における投与被験者の 43%）。以下に、先行試験及び本試験における投与方法に基づいた MRI コホートの被験者の内訳を示す。

	BID in Study 303	TID in Study 303	Total in Study 303
• BID: 345 in parent studies	211	0	211
• TID: 354 in parent studies	0	221	221
• PBO: 347 in parent studies	103	100	203
• GA: 175 in Study 302	49	57	106

しかしながら、データカットオフ時点で本試験の投与 1 年目（投与 48 週目）の MRI データが入手可能な被験者は、これらの被験者の 3 分の 1 のみであった。病巣容積の変化及び変化率の解析はベースライン時の検査結果及び進行中である試験のベースライン後の検査結果のある被験者に基づいたものであることに注意する。さらに、ベースライン時の病巣容積が 0 mm^3 の被験者は、ベースライン時の容積からの変化率に関する全てのデータ提示から除外する。各年の MRI データの比較にあたり、各群の 1 年ごとの最大の被験者集団の大きさを以下に示す。

	Year 1	Year 2	Year 3
• BID/BID	210	211	107
• TID/TID	219	220	110
• PBO/BID	101	103	46
• PBO/TID	100	99	46
• GA/BID	49	49	16
• GA/TID	56	57	17

先行試験でプラセボ又は GA の投与を受けた小さな被験者集団では、外れ値が要約統計に影響を及ぼす可能性がある。

2.7.6.5.2.1.7.2.1 新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数

先行試験開始から本試験の投与 1 年目までの各年の調整した新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数を図 2.7.6.5.2.1.7.2.1-1 に示す。

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

調整した新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値及び新規病巣が認められなかった被験者の割合を以下に示す。BID/BID 群及び TID/TID 群における調整した新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値（新規病巣が認められなかった被験者の割合）は、投与 1 年目でそれぞれ 2.0 個（46%）及び 2.5 個（44%）、投与 2 年目で 0.9 個（64%）及び 1.3 個（62%）、投与 3 年目で 0.8 個（68%）及び 1.6 個（61%）であった。先行試験で BG00012 の投与を受けた被験者における本試験の投与 1 年目（先行試験開始から 3 年目）における調整した新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値は、先行試験の投与 2 年目にみられたものと同様であった。調整した新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は少なく、過半数の被験者で新規病巣はみられなかった。

	BID/BID Adjusted Mean (% Without New Lesion)	TID/TID Adjusted Mean (% Without New Lesion)
• Year 1	2.0 (46%)	2.5 (44%)
• Year 2	0.9 (64%)	1.3 (62%)
• Year 3	0.8 (68%)	1.6 (61%)

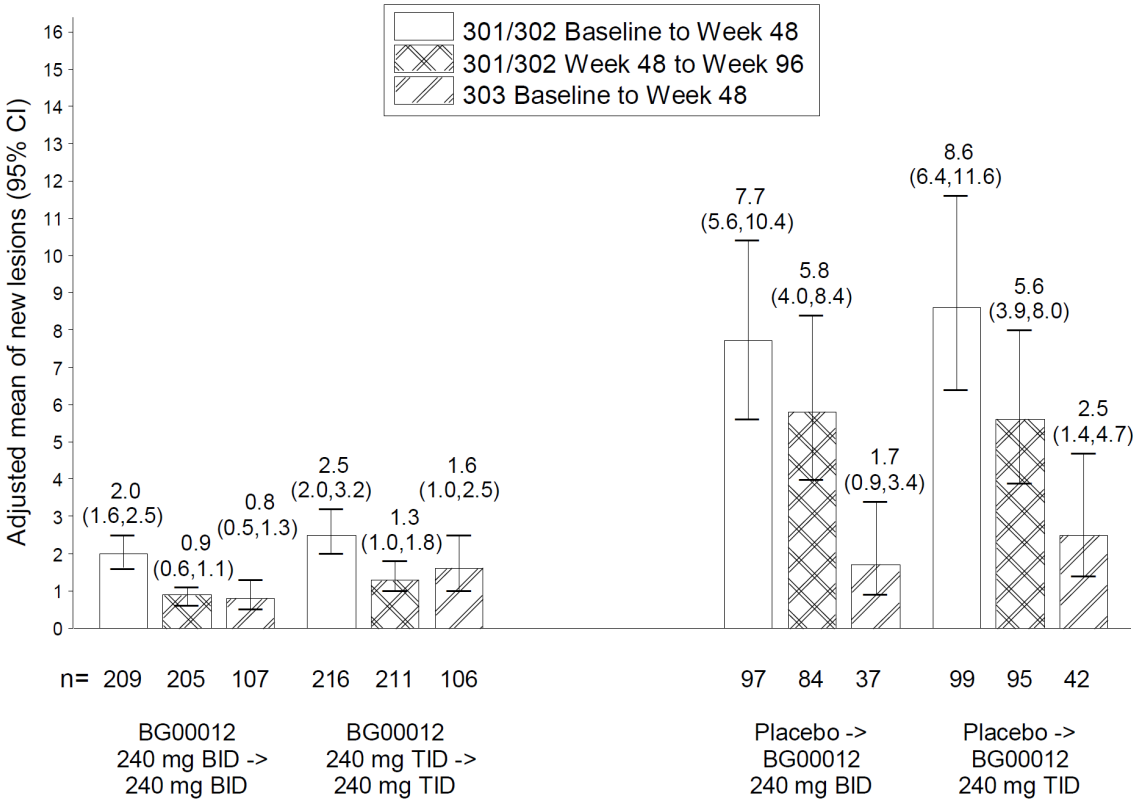
(2) 先行試験でプラセボ投与を受けた被験者

調整した新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値及び新規病巣が認められなかった被験者の割合を以下に示す。PBO/BID 群及び PBO/TID 群における調整した新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値（新規病巣が認められなかった被験者の割合）は、投与 1 年目でそれぞれ 7.7 個（31%）及び 8.6 個（21%）、投与 2 年目で 5.8 個（33%）及び 5.6 個（35%）、投与 3 年目で 1.7 個（49%）及び 2.5 個（52%）であった。

先行試験でプラセボ投与を受けた被験者における本試験の BG00012 投与 1 年目に、調整した新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値の減少がみられた。

	PBO/BID Adjusted Mean (% Without New Lesion)	PBO/TID Adjusted Mean (% Without New Lesion)
• Year 1	7.7 (31%)	8.6 (21%)
• Year 2	5.8 (33%)	5.6 (35%)
• Year 3	1.7 (49%)	2.5 (52%)

先行試験開始から 3 年目の被験者集団が小さいため結論は限られるが、調整した新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値及び本試験における 1 年間の BG00012 投与後に T2 高信号病巣が認められなかった被験者の割合は、先行試験で BG00012 群に無作為割付けされた被験者において 1 年間の BG00012 投与後にみられた結果と同様であった。



NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
2: Adjusted means and confidence intervals are based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: 109MS303/INTERIM1/F-MRI-T2-PALT-INT-1PG.SAS DATE: 15DEC2011

図 2.7.6.5.2.1.7.2.1-1 各年の調整した新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数—本試験の MRI コホート（109MS301 試験、109MS302 試験、及び本試験の併合データ）—代替 MS 治療薬切替え前

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Figure 6

2.7.6.5.2.1.7.2.2 T2 高信号病巣容積

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

T2 高信号病巣容積の平均値及び中央値を以下に示す。本試験の投与 48 週目における T2 高信号病巣容積の平均値（中央値）は、BID/BID 群及び TID/TID 群でそれぞれ 10245.7（6291.0） mm^3 及び 8767.2（4078.0）mm^3、本試験のベースライン時からの平均変化量（中央値）はそれぞれ−225.9（−74.0） mm^3 及び−271.6（−11.0） mm^3、本試験のベースライン時からの平均変化率（中央値）はそれぞれ 0.9（−1.6）%及び 1.4（−1.1）%であった。

先行試験で BG00012 投与を受けた被験者における T2 高信号病巣容積の平均値及び中央値は、本試験のベースライン時に比べて本試験の投与 1 年目でわずかな減少を示した。

	BID/BID Mean (Median)	TID/TID Mean (Median)
• Study 303 Week 48 (mm^3)	10245.7 (6291.0)	8767.2 (4078.0)
• Change from Study 303 Baseline (mm^3)	-225.9 (-74.0)	-271.6 (-11.0)
• % Change from Study 303 Baseline	0.9 (-1.6)	1.4 (-1.1)

また、先行試験のベースライン時の T2 高信号病巣容積、及びそのベースライン時から 1 年ごとの変化量の平均値及び中央値を変化率とともに以下に示す。先行試験における T2 高信号病巣容積のベースライン時の平均値（中央値）は、BID/BID 群及び TID/TID 群でそれぞれ 10818.3（7088.0） mm^3 及び 10897.2（5809.5） mm^3 であった。このベースライン時に対する変化量（変化率）の平均値及び中央値は、投与 1 年目の BID/BID 群でそれぞれ−585.6 mm^3（−4.3%）及び−249.0 mm^3（−5.5%）、TID/TID 群で−552.9 mm^3（−0.1%）及び−86.0 mm^3（−3.5%）、投与 2 年目の BID/BID 群で−669.7 mm^3（−6.9%）及び−269.0 mm^3（−7.6%）、TID/TID 群で−670.0 mm^3（−0.6%）及び−137.0 mm^3（-5.1%）、投与 3 年目の BID/BID 群で−886.7 mm^3（−5.4%）及び−326.0 mm^3（−11.0%）、TID/TID 群で−1339.0 mm^3（−0.5%）及び−155.0 mm^3（−5.8%）であった。先行試験（投与 1 年目及び 2 年目）並びに本試験の投与 1 年目（先行試験開始から 3 年目）のデータより、先行試験のベースライン時から 3 年間の BG00012 投与期間にわたる T2 高信号病巣容積の減少が示され、全般的に T2 高信号病巣容積は経時的に安定していることが示された。

	BID/BID	TID/TID
• Study 301/302 Baseline (mm^3) Mean (Median)	10818.3 (7088.0)	10897.2 (5809.5)
• Year 1 Mean change (mean % change) Median change (median % change)	-585.6 (-4.3%) -249.0 (-5.5%)	-552.9 (-0.1%) -86.0 (-3.5%)
• Year 2 Mean change (mean % change) Median change (median % change)	-669.7 (-6.9%) -269.0 (-7.6%)	-670.0 (-0.6%) -137.0 (-5.1%)
• Year 3 Mean change (mean % change) Median change (median % change)	-886.7 (-5.4%) -326.0 (-11.0%)	-1339.0 (-0.5%) -155.0 (-5.8%)

(2) 先行試験でプラセボ投与を受けた被験者

T2 高信号病巣容積の平均値及び中央値を以下に示す。本試験の投与 48 週目における T2 高信号病巣容積の平均値（中央値）は、PBO/BID 群及び PBO/TID 群でそれぞれ 6530.1（4404.5） mm^3 及び 8635.5（4626.0）mm^3、本試験のベースライン時からの平均変化量（中央値）はそれぞれ−341.0（−132.0） mm^3 及び−258.9（−26.0） mm^3、本試験のベースライン時からの平均変化率（中央値）はそれぞれ−6.4（−5.2）%及び−1.2（−1.3）%であった。

先行試験でプラセボ投与を受けた被験者における T2 高信号病巣容積の平均値及び中央値は、本試験における 1 年間の BG00012 投与期間にわたって減少した。

	PBO/BID Mean (Median)	PBO/TID Mean (Median)
• Study 303 Week 48 (mm^3)	6530.1 (4404.5)	8635.5 (4626.0)
• Change from Study 303 Baseline (mm^3)	-341.0 (-132.0)	-258.9 (-26.0)
• % Change from Study 303 Baseline	-6.4 (-5.2)	-1.2 (-1.3)

また、先行試験のベースライン時の T2 高信号病巣容積、及びそのベースライン時から 1 年ごとの変化量の平均値及び中央値を変化率とともに以下に示す。先行試験における T2 低信号病巣容積のベースライン時の平均値（中央値）は、PBO/BID 群及び PBO/TID 群でそれぞれ 8280.6（5485.0） mm^3 及び 10020.1（4547.0） mm^3 であった。このベースライン時に対する変化量（変化率）の平均値及び中央値は、投与 1 年目の PBO/BID 群でそれぞれ 273.6 mm^3（8.3%）及び 74.0 mm^3（1.6%）、PBO/TID 群で 344.9 mm^3（17.1%）及び 279.0 mm^3（6.8%）、投与 2 年目の PBO/BID 群で 536.5 mm^3（12.2%）及び 76.0 mm^3（3.7%）、PBO/TID 群で 564.1 mm^3（19.6%）及び 198.0 mm^3（6.0%）、投与 3 年目の PBO/BID 群で−2.4 mm^3（−0.6%）及び−92.0 mm^3（−8.2%）、PBO/TID 群で−331.6 mm^3（4.2%）及び−30.0 mm^3（−0.7%）であった。

先行試験（投与 1 年目及び 2 年目）並びに本試験の投与 1 年目（先行試験開始から 3 年目）のデータより、1 年間の BG00012 投与後の T2 高信号病巣容積の減少が示された。

	PBO/BID	PBO/TID
• Study 301/302 Baseline (mm^3)		
Mean (median)	8280.6 (5485.0)	10020.1 (4547.0)
• Year 1 change from baseline (mm^3)		
Mean (% change from baseline)	273.6 (8.3%)	344.9 (17.1%)
Median (% change from baseline)	74.0 (1.6%)	279.0 (6.8%)
• Year 2 change from baseline (mm^3)		
Mean (% change from baseline)	536.5 (12.2%)	564.1 (19.6%)
Median (% change from baseline)	76.0 (3.7%)	198.0 (6.0%)
• Year 3 change from baseline (mm^3)		
Mean (% change from baseline)	-2.4 (-0.6%)	-331.6 (4.2%)
Median (% change from baseline)	-92.0 (-8.2%)	-30.0 (-0.7%)

2.7.6.5.2.1.7.2.3 新規 T1 低信号病巣数

先行試験開始から本試験の投与 1 年目までの各年の調整した新規 T1 低信号病巣数を図 2.7.6.5.2.1.7.2.3-1 に示す。

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

調整した新規 T1 低信号病巣数の平均値及び新規病巣が認められなかった被験者の割合を以下に示す。BID/BID 群及び TID/TID 群における調整した新規 T1 低信号病巣数の平均値（新規病巣が認められなかった被験者の割合）は、投与 1 年目でそれぞれ 1.4 個（51%）及び 1.4 個（49%）、投与 2 年目で 0.4 個（73%）及び 0.5 個（76%）、投与 3 年目で 0.6 個（70%）及び 0.7 個（67%）であった。

先行試験（投与 1 年目及び 2 年目）並びに本試験の投与 1 年目（先行試験開始から 3 年目）のデータより、本試験の投与 1 年目は先行試験の投与 2 年目と同様であることが示された。

	BID/BID	TID/TID
	Adjusted Mean (% Without New Lesion)	Adjusted Mean (% Without New Lesion)
• Year 1	1.4 (51%)	1.4 (49%)
• Year 2	0.4 (73%)	0.5 (76%)
• Year 3	0.6 (70%)	0.7 (67%)

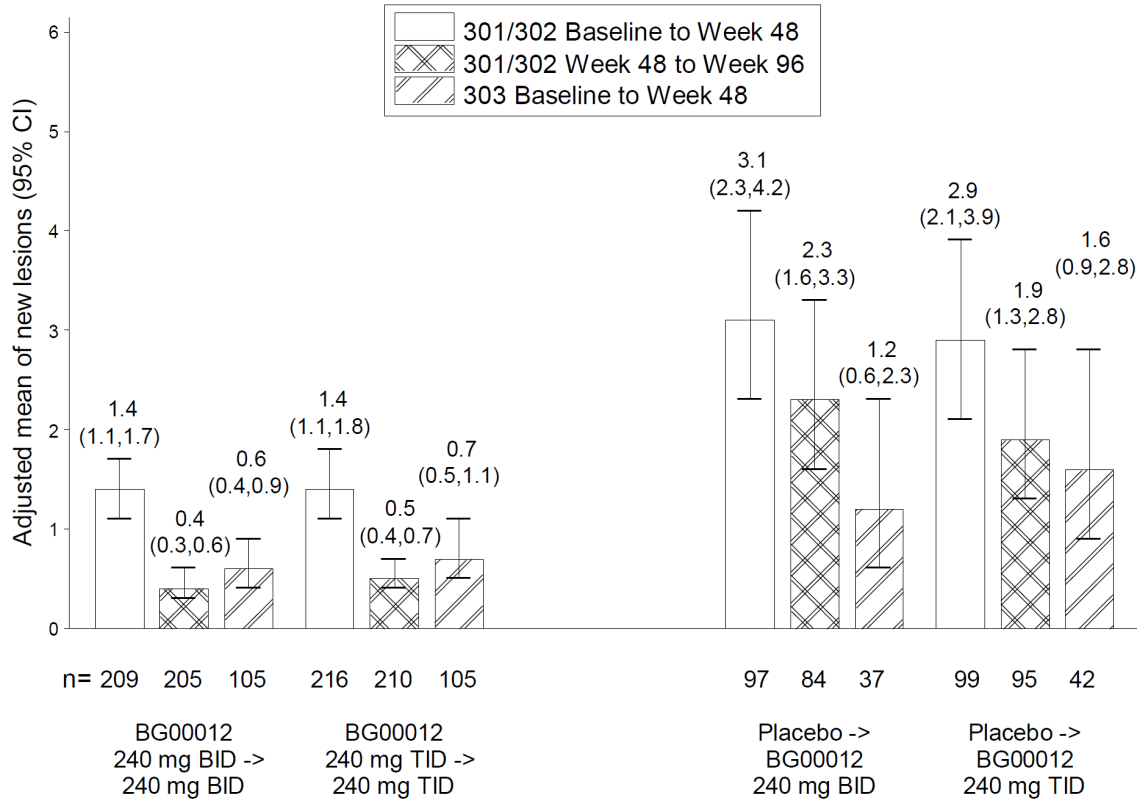
(2) 先行試験でプラセボ投与を受けた被験者

調整した新規 T1 低信号病巣数の平均値及び新規病巣が認められなかった被験者の割合を以下に示す。PBO/BID 群及び PBO/TID 群における調整した新規 T1 低信号病巣数の平均値（新規病巣が認められなかった被験者の割合）は、投与 1 年目でそれぞれ 3.1 個（41%）及び 2.9 個（32%）、投与 2 年目で 2.3 個（43%）及び 1.9 個（40%）、投与 3 年目で 1.2 個（57%）及び 1.6 個（50%）であった。

3 年間の試験データより、先行試験でプラセボ投与を受けた被験者における本試験の BG00012 投与 1 年目に調整した新規 T1 低信号病巣数の減少が示された。

	PBO/BID Adjusted Mean (% Without New Lesion)	PBO/TID Adjusted Mean (% Without New Lesion)
• Year 1	3.1 (41%)	2.9 (32%)
• Year 2	2.3 (43%)	1.9 (40%)
• Year 3	1.2 (57%)	1.6 (50%)

先行試験開始から 3 年目の被験者集団が小さいため結論は限られるが、本試験で 1 年間の BG00012 投与後の調整した新規 T1 低信号病巣数の平均値は、先行試験で BG00012 群に無作為割付けされた被験者において 1 年間の BG00012 投与後にみられた結果と同様であった。



NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
2: Adjusted means and confidence intervals are based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: 109MS303/INTERIM1/F-MRI-T1-PALT-INT-1PG.SAS DATE: 15DEC2011

図 2.7.6.5.2.1.7.2.3-1 各年の調整した新規 T1 低信号病巣数—本試験の MRI コホート（109MS301 試験、109MS302 試験、及び本試験の併合データ）—代替 MS 治療薬開始前

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Figure 7

2.7.6.5.2.1.7.2.4 T1 低信号病巣容積

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

T1 低信号病巣容積の平均値及び中央値を以下に示す。本試験の投与 48 週目における T1 低信号病巣容積の平均値（中央値）は、BID/BID 群及び TID/TID 群でそれぞれ 4013.6（1880.0） mm^3 及び 3351.1（1013.0） mm^3、本試験のベースライン時からの平均変化量（中央値）はそれぞれ 222.1

（47.5） mm^3 及び 131.3（13.0） mm^3、本試験のベースライン時からの平均変化率（中央値）はそれぞれ 18.2（5.2）%及び 22.2（1.4）%であった。

先行試験で BG00012 投与を受けた被験者における T1 低信号病巣容積の平均値及び中央値は、本試験のベースライン時に比べて本試験の投与 1 年目でわずかな増加を示した。

	BID/BID Mean (Median)	TID/TID Mean (Median)
• Study 303 Week 48 (mm^3)	4013.6 (1880.0)	3351.1 (1013.0)
• Change from 303 Baseline (mm^3)	222.1 (47.5)	131.3 (13.0)
• % Change from 303 Baseline	18.2 (5.2)	22.2 (1.4)

また、先行試験のベースライン時の T1 低信号病巣容積、及びそのベースライン時から 1 年ごとの変化量の平均値及び中央値を変化率とともに以下に示す。先行試験における T1 低信号病巣容積のベースライン時の平均値（中央値）は、BID/BID 群及び TID/TID 群でそれぞれ 3346.8（1385.0） mm^3 及び 3242.2（1319.0） mm^3 であった。このベースライン時に対する変化量（変化率）の平均値及び中央値は、投与 1 年目の BID/BID 群でそれぞれ 198.6 mm^3（5.7%）及び 5.0 mm^3（1.4%）、TID/TID 群で 127.7 mm^3（14.4%）及び 25.0 mm^3（3.5%）、投与 2 年目の BID/BID 群で 261.9 mm^3（8.8%）及び 23.0 mm^3（2.9%）、TID/TID 群で 207.6 mm^3（16.5%）及び 35.5 mm^3（6.8%）、投与 3 年目の BID/BID 群で 689.5 mm^3（26.2%）及び 61.0 mm^3（12.1%）、TID/TID 群で 545.8 mm^3（46.6%）及び 123.0 mm^3（15.0%）であった。

	BID/BID	TID/TID
• Study 301/302 Baseline (mm^3) Mean (median)	3346.8(1385.0)	3242.2 (1319.0)
• Year 1 Mean change (mean % change) Median change (median % change)	198.6 (5.7%) 5.0 (1.4%)	127.7 (14.4%) 25.0 (3.5%)
• Year 2 Mean change (mean %change) Median change (median % change)	261.9 (8.8%) 23.0 (2.9%)	207.6 (16.5%) 35.5 (6.8%)
• Year 3 Mean change (mean %change) Median change (median % change)	689.5 (26.2%) 61.0 (12.1%)	545.8 (46.6%) 123.0 (15.0%)

T1 低信号病巣容積は経時的に若干増加した。繰り返しになるが、投与 3 年目のデータの解釈は被験者集団が小さいため限定される。

(2) 先行試験でプラセボ投与を受けた被験者

T1 低信号病巣容積の平均値及び中央値を以下に示す。本試験の投与 48 週目における T1 低信号病巣容積の平均値（中央値）は、PBO/BID 群及び PBO/TID 群でそれぞれ 2185.4（1214.5） mm^3 及び 3073.2（1150.0） mm^3、本試験のベースライン時からの平均変化量（中央値）はそれぞれ 245.9

（50.0）mm^3及び 410.9（118.0）mm^3、本試験のベースライン時からの変化率の平均値（中央値）はそれぞれ 19.2（5.3）%及び 21.4（16.0）%であった。先行試験でプラセボ投与を受けた被験者における T1 低信号病巣容積の平均値及び中央値は、本試験のベースライン時に比べて本試験の投与 1 年目でわずかな増加を示した。

	PBO/BID Mean (Median)	PBO/TID Mean (Median)
• Study 303 Week 48 (mm^3)	2185.4 (1214.5)	3073.2 (1150.0)
• Change from 303 Baseline (mm^3)	245.9 (50.0)	410.9 (118.0)
• % Change from 303 Baseline	19.2 (5.3)	21.4 (16.0)

また、先行試験のベースライン時の T1 低信号病巣容積、及びそのベースライン時から 1 年ごとの変化量の平均値及び中央値を変化率とともに以下に示す。先行試験における T1 低信号病巣容積のベースライン時の平均値（中央値）は、PBO/BID 群及び PBO/TID 群でそれぞれ 2359.0（1210.0） mm^3 及び 3365.5（919.0） mm^3 であった。このベースライン時に対する変化量（変化率）の平均値及び中央値は、投与 1 年目の PBO/BID 群でそれぞれ 172.9 mm^3 (22.5%) 及び 60.5 mm^3（5.0%）、PBO/TID 群で 14.2 mm^3（18.7%）及び 37.0 mm^3（4.8%）、投与 2 年目の PBO/BID 群で 414.6 mm^3（42.2%）及び 125.0 mm^3（12.0%）、PBO/TID 群で 238.6 mm^3（27.0%）及び 77.0 mm^3（8.0%）、投与 3 年目の PBO/BID 群で 503.8 mm^3（33.0%）及び 106.0 mm^3（10.1%）、PBO/TID 群で 764.9 mm^3（44.7%）及び 207.0 mm^3（13.8%）であった。

先行試験（投与 1 年目及び 2 年目）並びに本試験の投与 1 年目（先行試験開始から 3 年目）のデータより、T1 低信号病巣容積のわずかな増加が経時的にみられた。

	PBO/BID	PBO/TID
• Study 301/302 Baseline (mm^3) Mean (median)	2359.0 (1210.0)	3365.5 (919.0)
• Year 1		
Mean change (mean % change)	172.9 (22.5%)	14.2 (18.7%)
Median change (median % change)	60.5 (5.0%)	37.0 (4.8%)
• Year 2		
Mean change (mean % change)	414.6 (42.2%)	238.6 (27.0%)
Median change (median % change)	125.0 (12.0%)	77.0 (8.0%)
• Year 3		
Mean change (mean % change)	503.8 (33.0%)	764.9 (44.7%)
Median change (median % change)	106.0 (10.1%)	207.0 (13.8%)

2.7.6.5.2.1.7.2.5 Gd 造影病巣数

先行試験開始から本試験の投与 1 年目までの各年の Gd 造影病巣数を図 2.7.6.5.2.1.7.2.5-1 に示す。

(1) 先行試験から BG00012 継続投与を受けた被験者

Gd 造影病巣数の平均値及び新規 Gd 造影病巣が認められなかった被験者の割合を以下に示す。BID/BID 群及び TID/TID 群における Gd 造影病巣数の平均値（新規病巣が認められなかった被験者の割合）は、投与 1 年目でそれぞれ 0.2 個（91%）及び 0.2 個（88%）、投与 2 年目で 0.2 個（91%）及び 0.4 個（86%）、投与 3 年目で 0.5 個（89%）及び 0.3 個（87%）であった。
先行試験の投与 48 及び 96 週目（投与 1 年目及び 2 年目）並びに本試験の投与 48 週目（投与 3 年目）からのデータより、Gd 造影病巣数は少なく、3 年間の BG00012 投与期間中ほとんどの被験者で新規 Gd 造影病巣が認められなかった。

	BID/BID Mean (% Without New Lesion)	TID/TID Mean (% Without New Lesion)
• Year 1	0.2 (91%)	0.2 (88%)
• Year 2	0.2 (91%)	0.4 (86%)
• Year 3	0.5 (89%)	0.3 (87%)

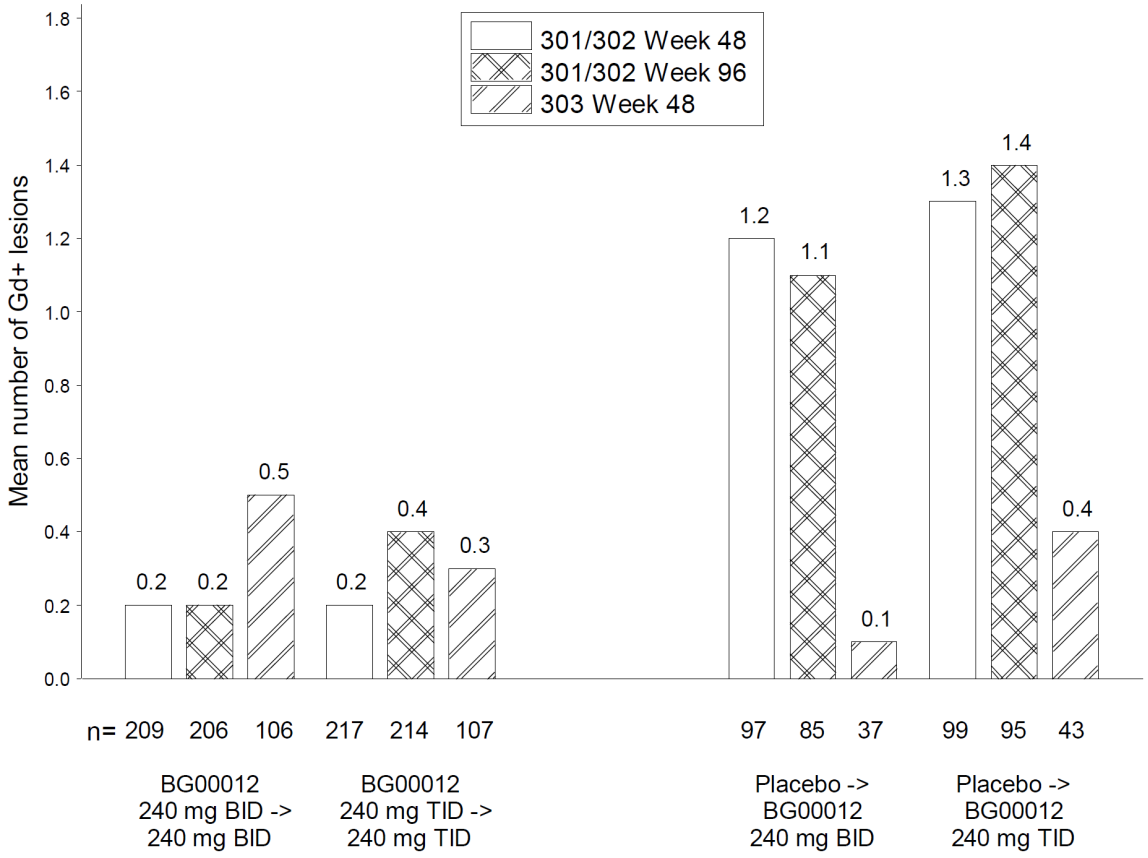
(2) 先行試験でプラセボ投与を受けた被験者

Gd 造影病巣数の平均値及び新規 Gd 造影病巣が認められなかった被験者の割合を以下に示す。PBO/BID 群及び PBO/TID 群における Gd 造影病巣数の平均値（新規 Gd 造影病巣が認められなかった被験者の割合）は、投与 1 年目でそれぞれ 1.2 個（60%）及び 1.3 個（56%）、投与 2 年目で 1.1 個（61%）及び 1.4 個（74%）、投与 3 年目で 0.1 個（92%）及び 0.4 個（91%）であった。

3 年間の試験データより、先行試験でプラセボ投与を受けた被験者における本試験の BG00012 投与 1 年目に Gd 造影病巣数の減少が示された。

	PBO/BID Mean (% Without New Lesion)	PBO/TID Mean (% Without New Lesion)
• Year 1	1.2 (60%)	1.3 (56%)
• Year 2	1.1 (61%)	1.4 (74%)
• Year 3	0.1 (92%)	0.4 (91%)

先行試験開始から 3 年目の被験者集団が小さいため結論は限られるが、1 年間の BG00012 投与後の Gd 造影病巣数の平均値は、先行試験で BG00012 群に無作為割付けされた被験者において 1 年間の BG00012 投与後にみられた結果と同様であった。



NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: 109MS303/INTERIM1/F-MRI-GD-PALT-INT-1PG.SAS DATE: 15DEC2011

図 2.7.6.5.2.1.7.2.5-1 各年の Gd 造影病巣数—本試験の MRI コホート（109MS301 試験、109MS302 試験、及び本試験の併合データ）—代替 MS 治療薬切替え前

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Figure 8

2.7.6.5.2.1.7.2.6 Gd 造影病巣容積

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

Gd 造影病巣容積の平均値及び中央値を以下に示す。本試験の投与 48 週目における Gd 造影病巣容積の平均値（中央値）は、BID/BID 群及び TID/TID 群でそれぞれ 86.6（0.0） mm^3 及び 49.2（0.0） mm^3、本試験のベースライン時からの平均変化量（中央値）はそれぞれ 37.5（0.0） mm^3 及び 4.7（0.0） mm^3 であった。

先行試験で BG00012 投与を受けた被験者における Gd 造影病巣容積の平均値及び中央値は、本試験のベースライン時に比べて本試験の投与 1 年目でわずかな増加を示した。

	BID/BID Mean (Median)	TID/TID Mean (Median)
• Study 303 Week 48 (mm^3)	86.6 (0.0)	49.2 (0.0)
• Change from Study 303 Baseline (mm^3)	37.5 (0.0)	4.7 (0.0)

また、先行試験のベースライン時の Gd 造影病巣容積、及びそのベースライン時から 1 年ごとの変化量の平均値及び中央値を以下に示す。先行試験における Gd 造影病巣容積のベースライン時の平均値（中央値）は、BID/BID 群及び TID/TID 群でそれぞれ 265.3（0.0）mm^3 及び 178.5（0.0）mm^3 であった。このベースライン時に対する BID/BID 群及び TID/TID 群の平均変化量（中央値）は、投与 1 年目でそれぞれ−251.6（0.0） mm^3 及び−148.8（0.0） mm^3、投与 2 年目で−193.5（0.0） mm^3 及び−135.8（0.0） mm^3、投与 3 年目で−180.1（0.0） mm^3 及び−97.6（0.0） mm^3 であった。

	BID/BID	TID/TID
• Study 301/302 Baseline (mm^3) Mean (Median)	265.3 (0.0)	178.5 (0.0)
• Year 1 Mean change	-251.6	-148.8
Median change	0.0	0.0
• Year 2 Mean change	-193.5	-135.8
Median change	0.0	0.0
• Year 3 Mean change	-180.1	-97.6
Median change	0.0	0.0

ベースライン時と比較して、各年で Gd 造影病巣容積の平均値に大きな減少がみられた。

(2) 先行試験でプラセボ投与を受けた被験者

Gd 造影病巣容積の平均値及び中央値を以下に示す。本試験の投与 48 週目における Gd 造影病巣容積の平均値（中央値）は、PBO/BID 群及び PBO/TID 群でそれぞれ 11.8（0.0） mm^3 及び 35.5（0.0） mm^3、本試験のベースライン時からの平均変化量（中央値）はそれぞれ−112.0（0.0） mm^3 及び−152.1（0.0） mm^3 であった。先行試験でプラセボ投与を受けた被験者における Gd 造影病巣容積の平均値及び中央値は、本試験における 1 年間の BG00012 投与期間で大きく減少した。

	PBO/BID Mean (Median)	PBO/TID Mean (Median)
• Study 303 Week 48 (mm^3)	11.8 (0.0)	35.5 (0.0)
• Change from Study 303 Baseline (mm^3)	-112.0 (0.0)	-152.1 (0.0)

また、先行試験のベースライン時の Gd 造影病巣容積、及びそのベースライン時から 1 年ごとの変化量の平均値及び中央値を以下に示す。先行試験における Gd 造影病巣容積のベースライン時の平均値（中央値）は、PBO/BID 群及び PBO/TID 群でそれぞれ 139.6（0.0） mm^3 及び 151.0（0.0） mm^3 であった。このベースライン時に対する平均変化量（中央値）は、投与 1 年目でそれぞれ 9.3（0.0） mm^3 及び−2.3（0.0） mm^3、投与 2 年目で−4.3（0.0） mm^3 及び−2.3（0.0） mm^3、投与 3 年目で−85.0（0.0） mm^3 及び−186.8（0.0） mm^3 であった。

109MS301、109MS302、及び本試験の併合データより、全体的に 1 年間の BG00012 投与後に

Gd 造影病巣容積の大きな減少がみられた。

	PBO/BID	PBO/TID
• Study 301/302 Baseline (mm^3)		
Mean (Median)	139.6 (0.0)	151.0 (0.0)
• Year 1		
Mean change	9.3	-2.3
Median change	0.0	0.0
• Year 2		
Mean change	-4.3	-2.3
Median change	0.0	0.0
• Year 3		
Mean change	-85.0	-186.8
Median change	0.0	0.0

2.7.6.5.2.1.7.2.7 脳萎縮

データカットオフ時点で得られたデータは不十分であり、中間報告書に記載しなかった。

2.7.6.5.2.1.7.2.8 MTR

データカットオフ時点で得られたデータは不十分であり、中間報告書に記載しなかった。

2.7.6.5.2.1.7.3 PRO

2.7.6.5.2.1.7.3.1 SF-36

本試験に組み入れられた被験者の約半数から投与 48 週目のデータが得られた。中間報告書のデータカットオフ時点で得られた限定されたデータでは、ほとんど変化はみられなかった。

2.7.6.5.2.1.7.3.2 EQ-5D

本試験の投与 48 週目の EQ-5D 指数スコアが組入れ被験者の約 40%から得られたものであったため、結論は限られる。しかしながら、幅広いスコアが記録され、109MS301 試験及び 109MS302 試験のベースライン時からの変化量の平均値及び中央値は 3 年間でほとんど 0 のままであった。

2.7.6.5.2.1.8 安全性

本試験の主要目的は、BG00012 の長期安全性プロファイルを検討することであった。全般的に、BG00012 は BID 及び TID のいずれの投与法においても忍容性は良好であり、新規又は悪化を示す安全性シグナルは同定されなかった。本試験で報告された有害事象の種類及び発現率並びに臨床検査結果は、先行試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の BG00012 投与被験者でみられたものと同様であった。

2.7.6.5.2.1.8.1 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 2.7.6.5.2.1.8.1-1 に示し、本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）及び（因果関係あり）をそれぞれ表 2.7.6.5.2.1.10.1-1 及び表 2.7.6.5.2.1.10.1-2 に示す。

表 2.7.6.5.2.1.8.1-1　有害事象の発現率の要約（先行試験及び本試験の投与群を併合）

Page 1 of 2

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
Number of subjects in safety population	477 (100)	238 (100)	106 (100)	479 (100)	236 (100)	109 (100)
Number of subjects with an event	345 (72)	196 (82)	79 (75)	346 (72)	186 (79)	81 (74)
Number of subjects with a moderate or severe event	187 (39)	120 (50)	48 (45)	190 (40)	122 (52)	48 (44)
Number of subjects with a severe event	27 (6)	25 (11)	8 (8)	27 (6)	19 (8)	5 (5)
Number of subjects with an unlikely, possibly or related event	222 (47)	159 (67)	64 (60)	233 (49)	155 (66)	68 (62)
Number of subjects with a possibly or related event	149 (31)	132 (55)	57 (54)	138 (29)	128 (54)	58 (53)
Number of subjects with a related event	46 (10)	77 (32)	33 (31)	52 (11)	70 (30)	33 (30)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-AE-SUMMARY-PREV-STD-TRT.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.8.1-1　有害事象の発現率の要約（先行試験及び本試験の投与群を併合）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
Number of subjects with a serious event	32 (7)	36 (15)	5 (5)	42 (9)	15 (6)	7 (6)
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	8 (2)	32 (13)	9 (8)	15 (3)	36 (15)	18 (17)
Number of subjects withdrawing from study due to an event	8 (2)	32 (13)	9 (8)	15 (3)	36 (15)	18 (17)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-AE-SUMMARY-PREV-STD-TRT.SAS　　DATE: 31OCT2011

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Table 14

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

全般的に、BG00012 の継続投与を受けた被験者の有害事象の発現率はいずれの投与群（BID/BID 群及び TID/TID 群）においても同様であった。各投与群の大部分（72%）の被験者に有害事象が 1 件以上みられた。大部分の被験者の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現率はいずれの投与群においても 6%であった。治験責任医師により治験薬と「関連があるかもしれない」又は「関連あり」と判定された有害事象の発現率は両投与群において約 30%であった。SAE は約 8%の被験者で報告された。治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象の発現率は約 3%であった。

本試験で BG00012 の継続投与を受けた被験者において最もよくみられた有害事象の SOC（25%以上）は、感染症および寄生虫症（38%）及び神経系障害（約 27%）であった。最もよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）は、多発性硬化症再発及び鼻咽頭炎であった。本試験では、過去に BG00012 投与を受けた被験者における潮紅及び消化管事象の発現率は低かった。

最もよくみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）は、潮紅（約 7%）であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 3%以下であった。

(2) 本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者

本試験で初めて BG00012 投与を受けた大部分（約 80%）の被験者で有害事象が 1 件以上みられた。重度の有害事象の発現率は全ての投与群で約 8%であった。治験責任医師により治験薬と「関連があるかもしれない」又は「関連あり」と判定された有害事象の発現率は約 54%であった。SAE は全ての投与群で約 10%の被験者で報告された。治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象はそれぞれ約 13%の被験者で報告された。

本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者において最もよくみられた有害事象の SOC（25%以上）は、胃腸障害（約 35%）、血管障害（約 29%）、感染症および寄生虫症（約 29%）、及び神経系障害（約 27%）であった。最もよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）は、潮紅、多発性硬化症再発、鼻咽頭炎、下痢、及び上腹部痛であった。これらの被験者でみられた有害事象の種類及び発現率は、先行試験の BG00012 投与被験者でみられたものと同様であった。

最もよくみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）は、潮紅（約 22%）、消化管事象（腹痛、上腹部痛、下痢、悪心、及び嘔吐）、並びに皮膚事象（ほてり、紅斑、及びそう痒症）であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 4%以下であった。

2.7.6.5.2.1.8.2 死亡

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

本試験期間中に死亡が 2 件報告されたが、いずれも BG00012 との関連なしと判定された。1 件は対麻痺を伴う重度の MS 患者で発現した多発性硬化症再発の合併症によるものであり、もう 1 件はうつ病の既往歴のある被験者におけるパラセタモールの過剰投与による自殺であった。

2 件の死亡について、以下に簡潔に記載する。なお、死亡例の叙述については 5.3.5.2-1 109MS303,

14.3.3 項に示す。

被験者 349* （BID/BID 群）は 3[redacted]歳の女性で重度の RRMS 患者であった。ベースライン時の EDSS スコアは 8.5 であり、1 年前に対麻痺の既往歴があった。109MS301 試験に参加中、多発性硬化症再発及び尿路感染のため数回入院した。本試験の 176 日目、発熱、呼吸困難、嚥下困難、上肢麻痺の悪化、並びに重度の痛みに伴い入院し、多発性硬化症再発及び尿路感染の治療を受けた。入院 2 日目、被験者は反応を示さず、蘇生処置を試みたが同日死亡した。治験責任医師は、多発性硬化症再発が死因であると判定し、四肢不全麻痺及び呼吸筋力低下により呼吸困難となったと報告した。

被験者 351* （TID/TID 群）は 4[redacted]歳の女性 RRMS 患者であり、個人的な問題によって悪化したうつ病の既往歴があった。本試験の 88 日目にパラセタモールを意図的に過剰摂取し、治験薬との関連のない自殺既遂、薬物毒性、及び肝不全のため 4 日後に死亡した。

(2) 本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者

本試験期間中に死亡は認められなかった。

2.7.6.5.2.1.8.3 その他の重篤な有害事象

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

BG00012 の継続投与を受けた被験者における SAE の発現率は全投与群で約 8%であった。最もよくみられた SAE は多発性硬化症再発で、約 4%であった。重篤な消化管事象は 2 例のみで報告された（1%未満）。その他の SAE は 2 例以下で報告され、いずれの投与群においても発現率は 1%未満であった。

(2) 本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者

本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者の SAE 発現率は各投与群で 5～15%であった。最もよくみられた SAE（いずれかの投与群で 2 例超）は多発性硬化症再発（各投与群で 2～7%）及び胃炎（各投与群で 1%以下）であった。その他の全ての SAE はいずれの投与群においても 2 例以下で発現し、発現率は 1%未満であった。

なお、SAE がみられた被験者の叙述については 5.3.5.2-1 109MS303, 14.3.3 項に示す。

2.7.6.5.2.1.8.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.5.2.1.8.4.1 中止に至った有害事象

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

BG00012 の継続投与を受けた被験者において、投与中止に至った有害事象の発現率は各投与群で 2～3%であった。また、投与中止に至った各有害事象の発現率はいずれも 1%未満であった。

(2) 本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者

本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者において、投与中止に至った有害事象の発現率は各投与群で 8～17%であった。最もよくみられた投与中止に至った有害事象は、潮紅、ほてり、

下痢、上腹部痛、悪心、嘔吐、腹痛、及び回転性めまいであり、発現率は各投与群で 4%以下であった。その他の全ての投与中止に至った有害事象の発現率は 1%以下であった。

データカットオフ時点で、試験中止に至った有害事象は投与中止に至った有害事象と同様であった。

2.7.6.5.2.1.8.4.2 用量減量に至った有害事象

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者において、用量減量に至った有害事象の発現率は各投与群で 1～3%であった。いずれかの投与群で 2 例以上にみられた用量減量に至った有害事象は、潮紅、灼熱感、及び消化管事象（上腹部痛、腹痛、及び下痢）であった。しかしながら、これらの個々の有害事象の発現率は 1%未満であった。その他の全ての事象はいずれも各 1 例にみられた。

(2) 本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者

本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者において、用量減量に至った有害事象の発現率は各投与群で同様であり、約 9%であった。いずれかの投与群で 2%以上の被験者にみられた用量減量に至った有害事象は、潮紅、そう痒症、及び消化管事象（上腹部痛、下痢、腹痛、及び悪心）であった。その他の用量減量に至った個々の有害事象の発現率は、いずれの投与群においても 1%以下であった。

2.7.6.5.2.1.8.4.3 投与中断に至った有害事象

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者において、投与中断に至った有害事象の発現率は約 2%であった。2 例以上にみられた投与中断に至った有害事象は、TID/TID 群のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（1%未満）のみであった。その他の投与中断に至った個々の有害事象は、いずれの投与群においても 1 例（1%未満）で報告された。

(2) 本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者 First Exposure to BG00012 in Study 303

本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者において、投与中断に至った有害事象の発現率は各投与群で 5～11%であった。いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された投与中断に至った有害事象は、潮紅、腹痛、及び悪心であった。その他の投与中断に至った有害事象は、いずれの投与群においても 1%以下の被験者で報告された。

投与中断に至った有害事象のうち、臨床検査値異常に関連する全ての有害事象の発現率は、いずれの投与群においても 1%未満であった。

2.7.6.5.2.1.8.4.4 その他の重要な有害事象

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

両投与群で最もよくみられた感染（5%以上）は、鼻咽頭炎、尿路感染、及び上気道感染であった。重篤な感染症の発現率は両投与群で 1%以下であった。リスク因子のある 1 例で食道カンジ

ダ症の日和見感染が発現し、準最適な経口治療により迅速に処置した。本事象は侵襲的真菌感染を示すものではないと考えられた。重篤な感染を含む感染リスクの上昇は報告されなかった。

虚血性心血管系又は脳血管系事象のリスク上昇のエビデンスは認められなかった。

肝臓の SAE の発現率は各投与群で 1%未満（1 例）であった。パラセタモールの意図的な過剰投与による肝不全が 1 件報告された（2.7.6.5.2.1.8.2 項）。BG00012 による肝不全は報告されなかった。

腎臓の SAE の発現率は 1%未満（TID/TID 群で 1 例）であった。重篤な腎不全は報告されなかった。

5 例（各群で 1%未満）が悪性疾患と診断された。報告された悪性疾患の発現率及び組織型は、同様の年齢又は性別の一般的な集団で通常みられるものであった。リスク因子のある 1 例が、37 ヵ月間の BG00012 投与後に腎細胞癌と診断された。この 1 件に基づく BG00012 開発プログラムにおける腎細胞癌の発現率は、一般的な集団の発現率以下であった。

(2) 本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者

本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者において、いずれかの投与群で最もよくみられた感染（5%以上）は、鼻咽頭炎、尿路感染、及び上気道感染であった。重篤な感染の発現率は 1%以下であった。重篤な感染を含む感染リスクの上昇は報告されなかった。

リスク因子のある 1 例で急性心筋梗塞が発現し、血管形成術及びステントによる治療を行い、回復した。全体として、虚血性心血管系又脳血管系事象のリスク上昇のエビデンスは認められなかった。

肝臓の SAE の発現率は各投与群で 1%未満であった。肝不全の報告はなかった。

腎臓の SAE の発現率は 1%未満であった（PBO/BID 群で 1 例）。重篤な腎不全の報告はなかった。

2 例（各群で 1%未満）が悪性疾患と診断された。報告された悪性疾患の発現率及び組織型は、同様の年齢又は性別の一般的な集団で通常みられるものであった。

なお、本試験の BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 5 例に計 10 件の妊娠が報告されている。1 件が自然流産、4 件が生児出産と報告され、残りの 5 件は中間報告の時点では転帰不明であるが、いずれも異常は報告されていない。

2.7.6.5.2.1.8.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.5.2.1.8.5.1 臨床検査

臨床的に重要と考えられる血液学的臨床検査値異常を表 2.7.6.5.2.1.8.5.1-1 に示す。

(1) 先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者

先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者において、白血球数及びリンパ球数の平均値は先行試験のベースライン時と比較して減少したが、本試験期間を通じて一定の値で推移した。

白血球数及びリンパ球数の平均値は基準値内で推移した。臨床的に重要と考えられる白血球数（3.0×10^9/L 超）及びリンパ球数（0.5×10^9/L 超）の発現率は、各投与群で 3～6%であった。白血球数が 3.0×10^9/L 未満及びリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満の被験者で重篤な感染を発現した被験者はみられなかった。

白血球数又はリンパ球数の低値へのシフトがみられた被験者の割合は、それぞれ約 15%及び 30%であった。

ALT 及び AST の平均値は全般的に安定しており、本試験期間を通じて基準値内で推移した。しかし、数例の被験者でトランスアミナーゼの上昇がみられた。上昇がみられた被験者のうち、大部分が ULN の 3 倍未満の値であった。ULN の 3 倍以上及び 5 倍超のトランスアミナーゼ上昇の発現率はいずれの投与群でも 1%以下であり、ULN の 2 倍超の総ビリルビンの上昇と関連はなかった。Hy's Law の基準に該当する被験者はみられなかった。

ALT 及び AST 高値がみられた被験者の割合は、それぞれ約 17%及び 9%であった。BID/BID 群及び TID/TID 群間で用法・用量に関する差はみられなかった。

(2) 本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者

本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者では、BG00012 の投与 1 年目で白血球数及びリンパ球数が減少し、その後一定の値で推移した。白血球数及びリンパ球数の平均値は本試験期間を通じて基準値内で推移した。

臨床的に重要と考えられる白血球数（3.0×10^9/L 超）及びリンパ球数（0.5×10^9/L 超）の発現率は、各投与群でそれぞれ約 3%及び 2%であった。白血球数が 3.0×10^9/L 未満及びリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満の被験者で、重篤な感染はみられなかった。

白血球数又はリンパ球数低値へのシフトがみられた被験者の割合は、それぞれ約 12%及び 18%であった。

本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者において、投与 4 週目の ALT の平均値で ULN を超えるわずかな上昇がみられた。しかし、その後の肝トランスアミナーゼの平均値は本試験期間を通じて基準値内で推移した。肝トランスアミナーゼ上昇がみられた被験者のうち、大部分は ULN の 3 倍未満の値であった。ULN の 3 倍以上及び 5 倍超の肝トランスアミナーゼ上昇の発現率は各投与群で 1%未満～5%であり、ULN の 2 倍超の総ビリルビンの上昇と関連はなかった。Hy's Law の基準に該当する被験者はみられなかった。

ALT 及び AST 高値がみられた被験者の割合は、それぞれ約 36%及び 19%であった。用法・用量に関する差はみられなかった。これらの投与群におけるその他の肝機能検査では、臨床的に重要な高値又は低値へのシフトはみられなかった。

なお、上記の(1)及び(2)のいずれの投与群でも腎機能又はその他の電解質検査において、臨床的に重大な変化はみられなかった。腎障害の初期のバイオマーカーであると考えられる尿中 B2M 及

び微量アルブミンは投与群間で同様であり、本試験期間を通じて臨床的に重大な変化はみられず、BG00012 の継続投与を受けた被験者及び初めて BG00012 投与を受けた被験者における腎尿細管障害のエビデンスは認められないことが示された。

また、全ての尿検査パラメーターにおいて 2 回連続で結果が陽性となった割合は、先行試験での投与群にかかわらず全ての投与群で同様であり、先行試験の BG00012 投与被験者でみられたものと同様であった。また、いずれの尿検査パラメーターにおいても高値／陽性への推移率は先行試験の BG00012 投与被験者でみられたものと同様であった。大部分の高値／陽性への推移は、1+又は±であった。

表 2.7.6.5.2.1.8.5.1-1　臨床的に重要と考えられる血液学的臨床検査値異常（先行試験及び本試験の投与群を併合）

		BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
Laboratory Parameters	Criterion	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
Number of subjects in safety population		477	238	106	479	236	109
WBC (total)(x10^9/L)	Total n	431 (100)	218 (100)	85 (100)	442 (100)	219 (100)	88 (100)
	<3.0	18 (4)	3 (1)	3 (4)	12 (3)	8 (4)	5 (6)
	>=16	0	2 (<1)	1 (1)	6 (1)	2 (<1)	2 (2)
Lymphocyte (x10^9/L)	Total n	431 (100)	218 (100)	85 (100)	442 (100)	219 (100)	88 (100)
	<0.8	114 (26)	32 (15)	7 (8)	76 (17)	25 (11)	13 (15)
	<0.5	27 (6)	7 (3)	1 (1)	17 (4)	3 (1)	3 (3)
	>12	0	0	0	0	0	0
Neutrophils(x10^9/L)	Total n	431 (100)	218 (100)	85 (100)	442 (100)	219 (100)	88 (100)
	<=1.0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
	<1.5	8 (2)	3 (1)	3 (4)	5 (1)	4 (2)	4 (5)
	>=12	1 (<1)	2 (<1)	2 (2)	7 (2)	3 (1)	1 (1)
RBC(x10^12/L)	Total n	431 (100)	218 (100)	85 (100)	442 (100)	219 (100)	88 (100)
	<=3.3	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
	>=6.8	0	0	1 (1)	0	0	0

NOTE: 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/109MS303/INTERIM1/T-LB-HE-OUTLIER-PREV-STD-TRT.SAS　　DATE: 31OCT2011

表 2.7.6.5.2.1.8.5.1-1　臨床的に重要と考えられる血液学的臨床検査値異常（先行試験及び本試験の投与群を併合）

Page 2 of 2

		BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
Laboratory Parameters	Criterion	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
Hemoglobin(g/L)	Total n	431 (100)	218 (100)	85 (100)	442 (100)	219 (100)	88 (100)
	<=100	13 (3)	6 (3)	2 (2)	10 (2)	6 (3)	1 (1)
Platelet count(x10^9/L)	Total n	430 (100)	218 (100)	84 (100)	442 (100)	217 (100)	87 (100)
	<=100	0	0	0	0	0	0
	>=600	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0

NOTE: 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/109MS303/INTERIM1/T-LB-HE-OUTLIER-PREV-STD-TRT.SAS　　DATE: 31OCT2011

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Table 17

2.7.6.5.2.1.8.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

全体的に、BG00012 の継続投与を受けた被験者及び本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者のバイタルサイン（体温、脈拍数、収縮期及び拡張期血圧）で、臨床的に重要な変化はみられなかった。各検査項目の平均値は投与群間で同様であり、基準値内で推移した。

2.7.6.5.2.1.9 結論

本試験の中間報告書は、MS 治療における BG00012 の長期安全性及び有効性を検討している継続中の本試験から得られたデータを掲載している。先行試験に登録された大部分の被験者が、その後の長期継続投与試験である本試験に参加した。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の評価により、本長期継続投与試験に組み入れられた被験者集団はいずれの先行試験の被験者集団とも同様であり、本長期継続投与試験に参加することを選択しなかった被験者とも同様であることが示された。そのため、選択バイアスの可能性は排除できないが、BG00012 の安全性及び有効性プロファイルは全体的な BG00012 を投与した被験者集団を代表するものとなる。

先行試験から BG00012 の継続投与を受けた被験者のデータにより、BG00012 の安全性プロファイル及び有効性が先行試験の 2 年間を超えて継続しているかを検討した。先行試験でプラセボ群又は GA 群に無作為割付けされ、本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者のデータは、先行試験でみられた安全性プロファイルを確認するために用いられた。本試験の総試験期間は約 1227 人年であった。

(1) BG00012 の継続投与を受けた被験者

- 総試験期間は約 755 人年であった。
- BG00012 の継続投与において新規又は悪化を示す安全性シグナルはみられなかった。本長期継続投与試験において、感染又は悪性疾患のリスク上昇はみられなかった。
- 再発の指標（ARR 及び再発被験者の割合）、障害進行、並びに MS 疾患活動性についての MRI 指標などの有効性評価項目の解析に基づき、BG00012 の継続投与を受けた被験者に対し、BG00012 の長期投与（総投与期間 3 年以内）による継続的で一貫した臨床的ベネフィットがもたらされたことが実証された。

(2) 先行試験でプラセボ投与を受け、本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者

- 総試験期間は約 345 人年であった。
- 安全性解析により、先行試験で確立された BG00012 の安全性プロファイルとの全体的な一致性が示された。
- 有効性評価項目の解析により、本試験での 1 年間の BG00012 の投与による再発被験者の割合及び ARR の低下、並びに障害進行開始までの期間の延長が示された。

(3) 先行試験で GA 投与を受け、本試験で初めて BG00012 投与を受けた被験者

- 総試験期間は約 127 人年であった。
- 安全性解析により、先行試験で確立された BG00012 の安全性プロファイルとの全体的な一致性が示された。
- 現在入手可能な安全性データより、先行試験で GA 投与を受けた被験者が本試験で休薬期間なしで BG00012 に切り替えた際に新たな安全性シグナルはみられなかった。
- 本試験の中間報告書で入手可能なデータより、先行試験で GA 投与を受けた被験者について意味のある解釈をするには、有効性データが不十分であった。

本項で示したデータにより、240 mg BID 又は TID で投与したときの BG00012 の忍容性は良好

であり、少なくとも 3 年間にわたり治療効果が維持されることが示された。本試験の結果から、BG00012 が良好な忍容性と妥当な安全性プロファイルの両方を併せ持ち、簡便な経口投与により有益な有効性をもたらす長期治療の選択肢を MS 患者にもたらす可能性が示唆された。また、BG00012 の安全性又は忍容性に影響することなく GA から切り替えられる可能性も、一貫する安全性プロファイルから示唆された。

2.7.6.5.2.1.10 付表

2.7.6.5.2.1.10.1 本試験でみられた全ての有害事象の一覧

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1 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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
Number of subjects in safety population	477 (100)	238 (100)	106 (100)	479 (100)	236 (100)	109 (100)
Number of subjects with an event	345 (72)	196 (82)	79 (75)	346 (72)	186 (79)	81 (74)
感染症および寄生虫症	183 (38)	82 (34)	29 (27)	180 (38)	82 (35)	25 (23)
鼻咽頭炎	61 (13)	23 (10)	7 (7)	54 (11)	29 (12)	7 (6)
尿路感染	35 (7)	13 (5)	5 (5)	24 (5)	13 (6)	3 (3)
上気道感染	25 (5)	16 (7)	5 (5)	31 (6)	12 (5)	3 (3)
気管支炎	14 (3)	6 (3)	0	17 (4)	6 (3)	3 (3)
副鼻腔炎	16 (3)	8 (3)	0	14 (3)	5 (2)	2 (2)
インフルエンザ	10 (2)	9 (4)	1 (<1)	12 (3)	3 (1)	0
咽頭炎	8 (2)	3 (1)	1 (<1)	14 (3)	6 (3)	0
胃腸炎	12 (3)	5 (2)	1 (<1)	3 (<1)	5 (2)	0
ウイルス性胃腸炎	5 (1)	2 (<1)	2 (2)	7 (1)	3 (1)	2 (2)
鼻炎	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	6 (1)	8 (3)	0
口腔ヘルペス	6 (1)	2 (<1)	0	7 (1)	3 (1)	0
ウイルス感染	6 (1)	5 (2)	0	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
喉頭炎	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
帯状疱疹	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)	5 (1)	0	0
気道感染	2 (<1)	3 (1)	0	5 (1)	1 (<1)	0
膣感染	3 (<1)	1 (<1)	0	6 (1)	1 (<1)	0
膀胱炎	2 (<1)	1 (<1)	0	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
歯膿瘍	2 (<1)	1 (<1)	2 (2)	3 (<1)	0	0
外陰膣真菌感染	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	4 (<1)	0	0
急性扁桃炎	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)	1 (<1)	0
耳感染	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
単純ヘルペス	1 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)	1 (<1)	0
下気道感染	5 (1)	0	0	2 (<1)	0	0
肺炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0
扁桃炎	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0
感染性結膜炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	3 (1)	0
消化管感染	3 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0
ウイルス性消化管感染	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	0
歯感染	4 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ヘルペスウイルス感染	0	2 (<1)	0	3 (<1)	0	0
麦粒腫	2 (<1)	0	0	3 (<1)	0	0
中耳炎	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
ウイルス性上気道感染	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
爪真菌症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	0
気管炎	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
陰部ヘルペス	0	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0
外耳炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
歯髄炎	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0
膿疱性皮疹	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0
足部白癬	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
虫垂炎	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
無症候性細菌尿	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
子宮頚管炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
慢性副鼻腔炎	0	2 (<1)	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
真菌感染	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
ジアルジア症	0	0	0	0	0	2 (2)
腎感染	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
咽頭扁桃炎	0	0	0	2 (<1)	0	0
皮下組織膿瘍	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
気管気管支炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
細菌性膣炎	0	0	0	0	2 (<1)	0
腹部膿瘍	0	0	0	0	1 (<1)	0
口腔膿瘍	0	0	0	0	1 (<1)	0
膿疱性ざ瘡	1 (<1)	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (<1)
カンジダ性亀頭炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
膀胱カンジダ症	0	0	1 (<1)	0	0	0
濾過胞炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
乳房膿瘍	0	0	0	1 (<1)	0	0
カンジダ症	0	0	0	1 (<1)	0	0
蜂巣炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
クラミジア感染	0	0	0	1 (<1)	0	0
デング熱	1 (<1)	0	0	0	0	0
憩室炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
耳垂感染	0	0	0	0	0	1 (<1)
蟯虫症	0	1 (<1)	0	0	0	0
エンテロウイルス感染	1 (<1)	0	0	0	0	0
丹毒	1 (<1)	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (<1)	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
せつ	1 (<1)	0	0	0	0	0
細菌性消化管感染	0	0	0	1 (<1)	0	0
女性性器感染	0	0	0	0	0	1 (<1)
歯肉膿瘍	0	0	0	1 (<1)	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	0	1 (<1)	0
ヘモフィルス感染	0	0	0	0	1 (<1)	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	1 (<1)	0	0	0	0
眼帯状疱疹	1 (<1)	0	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	1 (<1)	0	0
咬傷感染	0	1 (<1)	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	1 (<1)	0	0
肺感染	0	1 (<1)	0	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	1 (<1)	0	0	0	0	0
乳頭腫ウイルス感染	0	1 (<1)	0	0	0	0
骨盤膿瘍	0	0	0	0	0	1 (<1)
処置後感染	1 (<1)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
ウイルス性気道感染	1 (<1)	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	1 (<1)	0	0	0	0
癜風	0	1 (<1)	0	0	0	0
レンサ球菌性扁桃炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
細菌性上気道感染	0	0	0	1 (<1)	0	0
前庭神経炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
ブドウ球菌性創感染	1 (<1)	0	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）	9 (2)	7 (3)	1 (<1)	9 (2)	2 (<1)	1 (<1)
皮膚乳頭腫	3 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
メラノサイト性母斑	3 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
乳房の良性新生物	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	2 (<1)	0	0
腺リンパ腫	0	0	0	1 (<1)	0	0
副腎腺腫	1 (<1)	0	0	0	0	0
卵巣良性腫瘍	0	0	1 (<1)	0	0	0
腟の良性新生物	0	0	0	1 (<1)	0	0
乳房の上皮内癌	0	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
大腸腺腫	0	1 (<1)	0	0	0	0
線維腫症	0	0	0	1 (<1)	0	0
肺扁平上皮癌、病期不明	1 (<1)	0	0	0	0	0
単クローン性免疫グロブリン血症	0	0	0	1 (<1)	0	0
直腸癌	0	0	0	0	0	1 (<1)
腎細胞癌	1 (<1)	0	0	0	0	0
唾液腺癌	0	0	0	1 (<1)	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	1 (<1)	0	0
甲状腺新生物	0	0	0	0	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害	13 (3)	3 (1)	1 (<1)	10 (2)	9 (4)	4 (4)
リンパ球減少症	4 (<1)	2 (<1)	0	4 (<1)	2 (<1)	0
貧血	3 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0
白血球減少症	3 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)
リンパ節症	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0
好酸球増加症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
好中球減少症	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
好中球増加症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
リンパ節痛	0	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
小球性貧血	0	0	0	0	1 (<1)	0
免疫系障害	5 (1)	4 (2)	1 (<1)	2 (<1)	7 (3)	0
季節性アレルギー	3 (<1)	4 (2)	0	1 (<1)	3 (1)	0
過敏症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0
食物アレルギー	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	1 (<1)	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (<1)	0
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (<1)	0
内分泌障害	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
甲状腺腫	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (<1)	0	0	0
甲状腺嚢腫	0	1 (<1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	6 (1)	4 (2)	4 (4)	14 (3)	10 (4)	1 (<1)
高血糖	1 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)	1 (<1)	0
食欲減退	0	0	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0
ビタミンD欠乏	3 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
高コレステロール血症	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
痛風	0	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
低カリウム血症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鉄欠乏	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
脱水	0	0	0	0	2 (<1)	0
糖尿病	0	0	0	2 (<1)	0	0
高尿酸血症	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
脂質異常症	0	0	0	1 (<1)	0	0
高脂血症	1 (<1)	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (<1)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (<1)	0	0	0
低血糖症	0	0	0	1 (<1)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1 (<1)
精神障害	32 (7)	20 (8)	3 (3)	35 (7)	16 (7)	4 (4)
うつ病	13 (3)	11 (5)	2 (2)	13 (3)	8 (3)	1 (<1)
不眠症	6 (1)	2 (<1)	0	9 (2)	2 (<1)	0
不安	5 (1)	2 (<1)	1 <1)	5 (1)	3 (1)	1 (<1)
抑うつ気分	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
ストレス	0	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
睡眠障害	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0
気分動揺	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
感情障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
神経過敏	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
パニック発作	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
感情不安定	0	0	0	1 (<1)	0	0
無オルガズム症	1 (<1)	0	0	0	0	0
不安障害	1 (<1)	0	0	0	0	0
燃え尽き症候群	0	0	0	0	1 (<1)	0
自殺既遂	0	0	0	1 (<1)	0	0
錯乱状態	0	0	0	1 (<1)	0	0
譫妄	0	0	0	1 (<1)	0	0
希死念慮を有するうつ病	1 (<1)	0	0	0	0	0
抑うつ症状	1 (<1)	0	0	0	0	0
気分変化	0	1 (<1)	0	0	0	0
身体疾患による気分障害	0	0	0	0	0	1 (<1)
落ち着きのなさ	0	1 (<1)	0	0	0	0
統合失調症	0	1 (<1)	0	0	0	0
自殺企図	0	1 (<1)	0	0	0	0
チック	0	0	0	0	1 (<1)	0
神経系障害	117 (25)	79 (33)	22 (21)	140 (29)	61 (26)	23 (21)
多発性硬化症再発	48 (10)	35 (15)	9 (8)	65 (14)	26 (11)	12 (11)
頭痛	32 (7)	14 (6)	3 (3)	33 (7)	13 (6)	6 (6)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
錯感覚	9 (2)	11 (5)	2 (2)	10 (2)	4 (2)	1 (<1)
感覚鈍麻	7 (1)	4 (2)	1 (<1)	16 (3)	5 (2)	3 (3)
浮動性めまい	12 (3)	7 (3)	1 (<1)	10 (2)	3 (1)	0
灼熱感	4 (<1)	6 (3)	1 (<1)	9 (2)	5 (2)	1 (<1)
片頭痛	5 (1)	1 (<1)	0	5 (1)	1 (<1)	0
筋痙直	2 (<1)	0	3 (3)	5 (1)	2 (<1)	0
振戦	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0
坐骨神経痛	1 (<1)	0	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0
多発性硬化症	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
緊張性頭痛	1 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)	0	0
ウートホフ現象	0	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (1)	0
平衡障害	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0
異常感覚	1 (<1)	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0
嗜眠	1 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
記憶障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
傾眠	2 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
振動覚低下	0	0	0	3 (<1)	1 (<1)	0
レルミット徴候	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
神経痛	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
感覚障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
健忘	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
注意力障害	0	0	0	3 (<1)	0	0
味覚異常	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0
ジスキネジー	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
失神	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
三叉神経痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
運動失調	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
手根管症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
認知障害	0	0	0	2 (<1)	0	0
構語障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
顔面痙攣	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
過眠症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼振	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
不全対麻痺	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
味覚消失	0	1 (<1)	0	0	0	0
異痛症	1 (<1)	0	0	0	0	0
無嗅覚	0	0	0	1 (<1)	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
失語症	0	0	0	1 (<1)	0	0
失声症	0	0	1 (<1)	0	0	0
脳血管不全	1 (<1)	0	0	0	0	0
頚髄神経根痛	1 (<1)	0	0	0	0	0
複雑部分発作	0	0	0	1 (<1)	0	0
痙攣	0	1 (<1)	0	0	0	0
協調運動異常	0	1 (<1)	0	0	0	0
同名性半盲	0	0	0	1 (<1)	0	0
片側頭痛	0	0	0	1 (<1)	0	0
不全片麻痺	1 (<1)	0	0	0	0	0
ホルネル症候群	0	1 (<1)	0	0	0	0
反射亢進	0	0	0	1 (<1)	0	0
味覚減退	0	0	0	0	1 (<1)	0
嗅覚減退	0	0	0	0	1 (<1)	0
肋間神経痛	0	0	0	1 (<1)	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	1 (<1)	0	0
固有感覚の欠如	1 (<1)	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害	1 (<1)	0	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1 (<1)	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
神経根病変	0	0	0	1 (<1)	0	0
後頭神経痛	0	1 (<1)	0	0	0	0
視神経炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
起立不耐性	1 (<1)	0	0	0	0	0
部分発作	0	0	0	1 (<1)	0	0
腓骨神経麻痺	0	0	0	0	1 (<1)	0
ヘルペス後神経痛	0	1 (<1)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (<1)	0	0
仮性球麻痺	0	1 (<1)	0	0	0	0
錐体路症候群	0	1 (<1)	0	0	0	0
四肢不全麻痺	1 (<1)	0	0	0	0	0
神経根痛	1 (<1)	0	0	0	0	0
神経根炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
神経根障害	0	0	0	0	1 (<1)	0
再発寛解型多発性硬化症	1 (<1)	0	0	0	0	0
単純部分発作	0	1 (<1)	0	0	0	0
尺骨神経管症候群	0	0	0	0	1 (<1)	0
第７脳神経麻痺	0	0	1 (<1)	0	0	0
視野欠損	1 (<1)	0	0	0	0	0
眼障害	19 (4)	10 (4)	5 (5)	27 (6)	13 (6)	3 (3)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
霧視	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	7 (1)	2 (<1)	0
眼痛	4 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)	1 (<1)	0
複視	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0
結膜炎	1 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0
視力障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0
眼乾燥	3 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
白内障	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼刺激	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
眼瞼浮腫	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
眼充血	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
視力低下	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0
眼瞼炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
眼瞼痙攣	2 (<1)	0	0	0	0	0
霰粒腫	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
眼そう痒症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
視神経萎縮	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	1 (<1)
結膜出血	0	0	0	0	0	1 (<1)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
角膜変性	0	0	0	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
青視症	0	0	0	0	0	1 (<1)
糖尿病性網膜症	0	0	0	1 (<1)	0	0
眼のアレルギー	1 (<1)	0	0	0	0	0
眼の炎症	0	0	0	0	1 (<1)	0
緑内障	0	0	0	0	1 (<1)	0
虹彩炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
流涙増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
高眼圧症	0	0	1 (<1)	0	0	0
網膜裂孔	0	0	1 (<1)	0	0	0
網膜血管障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
斜視	0	0	0	1 (<1)	0	0
耳および迷路障害	14 (3)	7 (3)	3 (3)	16 (3)	9 (4)	1 (<1)
回転性めまい	4 (<1)	2 (<1)	3 (3)	10 (2)	4 (2)	0
耳鳴	0	0	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0
耳痛	4 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
聴力低下	1 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0
頭位性回転性めまい	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
耳閉	2 (<1)	0	0	0	0	0
耳不快感	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
耳垢栓塞	0	0	0	1 (<1)	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
片耳難聴	0	0	0	1 (<1)	0	0
耳そう痒症	0	0	0	0	1 (<1)	0
外耳痛	0	0	0	0	0	1 (<1)
中耳滲出液	0	0	0	0	1 (<1)	0
乗物酔い	1 (<1)	0	0	0	0	0
耳管炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
前庭障害	1 (<1)	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (<1)	4 (2)	0	3 (<1)	0	2 (2)
動悸	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (<1)
洞性頻脈	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (<1)	0	0	0	0
狭心症	0	1 (<1)	0	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	0	1 (<1)
冠動脈疾患	0	1 (<1)	0	0	0	0
拡張機能障害	0	1 (<1)	0	0	0	0
虚血性心筋症	0	1 (<1)	0	0	0	0
左室肥大	0	1 (<1)	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	1 (<1)	0	0
血管障害	53 (11)	76 (32)	32 (30)	58 (12)	68 (29)	27 (25)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
潮紅	31 (6)	62 (26)	21 (20)	36 (8)	51 (22)	21 (19)
ほてり	9 (2)	12 (5)	9 (8)	12 (3)	19 (8)	5 (5)
高血圧	8 (2)	1 (<1)	3 (3)	3 (<1)	0	1 (<1)
低血圧	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血腫	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
深部静脈血栓症	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
末梢冷感	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
充血	0	0	0	1 (<1)	0	0
高血圧クリーゼ	1 (<1)	0	0	0	0	0
帽状腱膜下血腫	0	0	1 (<1)	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	1 (<1)	0	0
静脈不全	1 (<1)	0	0	0	0	0
四肢静脈血栓症	0	0	0	1 (<1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (9)	17 (7)	6 (6)	34 (7)	14 (6)	3 (3)
咳嗽	12 (3)	5 (2)	1 (<1)	13 (3)	4 (2)	2 (2)
口腔咽頭痛	16 (3)	1 (<1)	3 (3)	8 (2)	5 (2)	2 (2)
呼吸困難	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)	0
鼻出血	5 (1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
副鼻腔うっ血	5 (1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
アレルギー性鼻炎	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
喘息	2 (<1)	0	0	3 (<1)	0	0
発声障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (<1)
鼻閉	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
息詰まり	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
気道うっ血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
鼻漏	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
アレルギー性咳嗽	0	1 (<1)	0	0	0	0
誤嚥	0	0	0	0	1 (<1)	0
気管支障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
気管支反応性亢進	0	0	1 (<1)	0	0	0
喀血	1 (<1)	0	0	0	0	0
過換気	0	0	0	1 (<1)	0	0
肺障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
副鼻腔嚢胞	0	1 (<1)	0	0	0	0
肺サルコイドーシス	0	0	0	0	1 (<1)	0
ラ音	0	1 (<1)	0	0	0	0
副鼻腔ポリープ	0	1 (<1)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (<1)	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
咽喉絞扼感	1 (<1)	0	0	0	0	0
上気道うっ血	1 (<1)	0	0	0	0	0
声帯の炎症	0	0	0	1 (<1)	0	0
胃腸障害	68 (14)	88 (37)	34 (32)	87 (18)	91 (39)	39 (36)
下痢	17 (4)	32 (13)	9 (8)	22 (5)	25 (11)	8 (7)
上腹部痛	7 (1)	25 (11)	9 (8)	12 (3)	21 (9)	11 (10)
悪心	11 (2)	13 (5)	5 (5)	8 (2)	16 (7)	9 (8)
腹痛	7 (1)	15 (6)	5 (5)	9 (2)	13 (6)	7 (6)
嘔吐	7 (1)	6 (3)	7 (7)	6 (1)	12 (5)	7 (6)
消化不良	5 (1)	12 (5)	2 (2)	9 (2)	7 (3)	2 (2)
便秘	6 (1)	7 (3)	2 (2)	6 (1)	3 (1)	1 (<1)
腹部不快感	2 (<1)	5 (2)	1 (<1)	4 (<1)	4 (2)	3 (3)
胃炎	6 (1)	4 (2)	0	3 (<1)	5 (2)	1 (<1)
胃腸障害	4 (<1)	5 (2)	2 (2)	1 (<1)	5 (2)	2 (2)
歯痛	6 (1)	1 (<1)	0	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
鼓腸	2 (<1)	2 (<1)	0	4 (<1)	2 (<1)	2 (2)
口内乾燥	0	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
嚥下障害	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
便失禁	2 (<1)	0	0	3 (<1)	2 (<1)	0
痔核	0	1 (<1)	0	5 (1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
腹部膨満	0	0	0	0	5 (2)	0
胃食道逆流性疾患	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
消化器痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (2)
胃十二指腸炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
胃酸過多	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
下腹部痛	0	2 (<1)	0	0	0	0
腹部圧痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
結腸ポリープ	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
便意切迫	0	0	0	2 (<1)	0	0
十二指腸炎	0	0	0	0	2 (<1)	0
食中毒	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
排便回数増加	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
口の感覚鈍麻	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
歯周炎	0	0	0	2 (<1)	0	0
直腸しぶり	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
レッチング	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口内炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
腹部癒着	0	1 (<1)	0	0	0	0
異常便	0	0	0	1 (<1)	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
アフタ性口内炎	0	1 (<1)	0	0	0	0
便習慣変化	0	0	0	0	0	1 (<1)
大腸炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
腸憩室	0	0	0	1 (<1)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (<1)	0
おくび	0	0	0	1 (<1)	0	0
糞塊	0	0	0	0	1 (<1)	0
胃障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (<1)	0	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
胃十二指腸潰瘍	0	1 (<1)	0	0	0	0
胃腸粘膜障害	0	1 (<1)	0	0	0	0
消化管壊死	0	1 (<1)	0	0	0	0
胃腸音異常	0	0	0	1 (<1)	0	0
吐血	0	0	0	1 (<1)	0	0
腸管ポリープ	0	1 (<1)	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (<1)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (<1)	0	0	0	0	0
口腔浮腫	0	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
食道痛	0	0	0	0	0	1 (<1)
口腔内痛	0	1 (<1)	0	0	0	0
口腔粘膜下線維症	0	1 (<1)	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1 (<1)
耳下腺腫大	0	0	0	0	1 (<1)	0
歯周病	0	0	0	1 (<1)	0	0
腹膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	0
流涎過多	0	1 (<1)	0	0	0	0
歯の知覚過敏	1 (<1)	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	1 (<1)	0	0	0	0
歯の脱落	0	0	0	1 (<1)	0	0
臍ヘルニア	0	1 (<1)	0	0	0	0
肝胆道系障害	4 (<1)	0	0	4 (<1)	5 (2)	2 (2)
胆石症	2 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)	2 (2)
慢性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胆嚢障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
肝障害	0	0	0	0	2 (<1)	0
胆道仙痛	0	0	0	1 (<1)	0	0
慢性肝炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
肝嚢胞	0	0	0	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
肝不全	0	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	60 (13)	46 (19)	15 (14)	38 (8)	47 (20)	15 (14)
そう痒症	12 (3)	15 (6)	5 (5)	10 (2)	7 (3)	2 (2)
紅斑	16 (3)	8 (3)	6 (6)	3 (<1)	8 (3)	4 (4)
発疹	9 (2)	7 (3)	1 (<1)	7 (1)	9 (4)	3 (3)
蕁麻疹	2 (<1)	4 (2)	2 (2)	2 (<1)	4 (2)	2 (2)
寝汗	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	5 (2)	2 (2)
全身性そう痒症	3 (<1)	5 (2)	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
湿疹	6 (1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
脱毛症	3 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
ざ瘡	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
全身性皮疹	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	0
多汗症	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
斑状皮疹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0
皮膚乾燥	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
顔面感覚鈍麻	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚灼熱感	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚剥脱	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
血管浮腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
皮膚炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
接触性皮膚炎	2 (<1)	0	0	0	0	0
過角化	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
光線過敏性反応	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
酒さ	2 (<1)	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚病変	0	2 (<1)	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	2 (<1)	0	0
水疱	0	1 (<1)	0	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (<1)	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
皮膚筋炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
薬疹	0	0	0	0	1 (<1)	0
斑状出血	0	0	1 (<1)	0	0	0
全身紅斑	0	0	1 (<1)	0	0	0
紅色汗疹	0	0	0	1 (<1)	0	0
汗腺炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
網状皮斑	0	0	0	1 (<1)	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
爪の障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚疼痛	0	0	1 (<1)	0	0	0
痒疹	0	0	0	1 (<1)	0	0
丘疹性皮疹	1 (<1)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	1 (<1)	0	0	0	0
瘢痕	1 (<1)	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	1 (<1)	0
皮膚局面	0	0	0	0	1 (<1)	0
全身性エリテマトーデス皮疹	0	0	0	0	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	75 (16)	35 (15)	16 (15)	95 (20)	37 (16)	13 (12)
背部痛	12 (3)	13 (5)	7 (7)	29 (6)	11 (5)	1 (<1)
四肢痛	15 (3)	9 (4)	3 (3)	16 (3)	4 (2)	3 (3)
関節痛	18 (4)	5 (2)	3 (3)	14 (3)	4 (2)	2 (2)
筋骨格痛	6 (1)	2 (<1)	1 (<1)	8 (2)	5 (2)	3 (3)
筋肉痛	5 (1)	0	2 (2)	10 (2)	1 (<1)	2 (2)
頚部痛	5 (1)	2 (<1)	0	10 (2)	2 (<1)	1 (<1)
筋痙縮	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	11 (2)	1 (<1)	1 (<1)
筋力低下	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	9 (2)	0	1 (<1)
筋骨格硬直	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0
変形性関節症	2 (<1)	0	0	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
腱炎	4 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0
関節炎	3 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0
滑液包炎	3 (<1)	0	0	2 (<1)	0	1 (<1)
側腹部痛	3 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0
関節腫脹	0	1 (<1)	0	3 (<1)	1 (<1)	0
骨粗鬆症	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
骨痛	0	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
椎間板突出	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肩回旋筋腱板症候群	2 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
滑液嚢腫	3 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
筋緊張	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	3 (<1)	0	0
斜頚	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
足変形	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
関節硬直	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
重感	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
変形性脊椎症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
関節障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
骨病変	0	0	0	1 (<1)	0	0
頚部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (<1)	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
軟骨疾患	1 (<1)	0	0	0	0	0
尾骨痛	0	0	0	0	0	1 (<1)
結合組織障害	0	0	0	0	1 (<1)	0
デュプイトラン拘縮	1 (<1)	0	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	0	0	1 (<1)	0
椎間板変性症	0	0	0	1 (<1)	0	0
椎間板障害	0	0	0	0	1 (<1)	0
椎間板偏位	0	0	0	1 (<1)	0	0
中足骨痛	1 (<1)	0	0	0	0	0
筋肉疲労	0	1 (<1)	0	0	0	0
筋固縮	0	0	1 (<1)	0	0	0
筋攣縮	0	0	0	1 (<1)	0	0
骨壊死	0	1 (<1)	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
足底筋膜炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
たな症候群	0	0	0	1 (<1)	0	0
横紋筋融解	1 (<1)	0	0	0	0	0
滑膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	0
腱鞘炎	0	1 (<1)	0	0	0	0
弾発指	1 (<1)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
椎間孔狭窄	0	0	0	1 (<1)	0	0
腎および尿路障害	38 (8)	20 (8)	5 (5)	40 (8)	24 (10)	4 (4)
蛋白尿	10 (2)	8 (3)	2 (2)	7 (1)	9 (4)	2 (2)
血尿	9 (2)	5 (2)	0	8 (2)	9 (4)	1 (<1)
ミクロアルブミン尿	12 (3)	3 (1)	2 (2)	7 (1)	3 (1)	2 (2)
尿意切迫	3 (<1)	1 (<1)	0	6 (1)	1 (<1)	0
腎結石症	2 (<1)	2 (<1)	0	4 (<1)	1 (<1)	0
ケトン尿	2 (<1)	0	0	4 (<1)	2 (<1)	0
尿失禁	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
排尿躊躇	0	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
糖尿	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)
頻尿	2 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
排尿困難	1 (<1)	0	0	3 (<1)	0	0
尿閉	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
アルブミン尿	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
糖尿病性腎症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
白血球尿	0	0	0	0	2 (<1)	0
慢性腎不全	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
腎臓痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
尿路結石	1 (<1)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
出血性膀胱炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
遺尿	1 (<1)	0	0	0	0	0
グロブリン尿	0	0	0	1 (<1)	0	0
腎腫大	1 (<1)	0	0	0	0	0
腎炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
膿尿	0	0	0	1 (<1)	0	0
腎動脈狭窄症	1 (<1)	0	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (<1)	0	0	0	0	0
腹圧性尿失禁	1 (<1)	0	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
切迫性尿失禁	1 (<1)	0	0	0	0	0
尿異常	0	0	0	0	1 (<1)	0
尿流量減少	0	1 (<1)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	15 (3)	7 (3)	0	12 (3)	7 (3)	3 (3)
子宮頚部上皮異形成	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
乳房痛	3 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
月経困難症	1 (<1)	0	0	3 (<1)	0	0
不正子宮出血	0	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
月経過多	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
卵巣嚢胞	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
腟出血	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0
無月経	0	0	0	0	2 (<1)	0
不規則月経	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
骨盤痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
乳房嚢胞	0	0	0	1 (<1)	0	0
乳房腫大	1 (<1)	0	0	0	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	0	1 (<1)
子宮頚管ポリープ	1 (<1)	0	0	0	0	0
子宮内膜症	1 (<1)	0	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	1 (<1)	0	0
月経障害	1 (<1)	0	0	0	0	0
乳頭痛	1 (<1)	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞破裂	0	1 (<1)	0	0	0	0
排卵痛	0	0	0	0	0	1 (<1)
頻発月経	0	0	0	1 (<1)	0	0
前立腺炎	0	1 (<1)	0	0	0	0
精巣不快感	0	1 (<1)	0	0	0	0
子宮ポリープ	0	0	0	1 (<1)	0	0
子宮脱	1 (<1)	0	0	0	0	0
腟分泌物	0	0	0	1 (<1)	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
一般・全身障害および投与部位の状態	49 (10)	40 (17)	7 (7)	58 (12)	25 (11)	12 (11)
疲労	15 (3)	13 (5)	2 (2)	20 (4)	10 (4)	4 (4)
発熱	11 (2)	10 (4)	1 (<1)	13 (3)	4 (2)	2 (2)
インフルエンザ様疾患	5 (1)	5 (2)	1 (<1)	7 (1)	2 (<1)	2 (2)
無力症	2 (<1)	4 (2)	0	6 (1)	3 (1)	1 (<1)
末梢性浮腫	3 (<1)	2 (<1)	0	6 (1)	1 (<1)	0
歩行障害	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
熱感	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
非心臓性胸痛	4 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0
疼痛	3 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
胸部不快感	1 (<1)	0	0	3 (<1)	1 (<1)	0
胸痛	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0
易刺激性	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
倦怠感	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
悪寒	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
嚢胞	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
顔面痛	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
粘膜浮腫	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
温度変化不耐症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
腋窩痛	1 (<1)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
薬効欠如	0	0	0	1 (<1)	0	0
冷感	0	0	0	1 (<1)	0	0
治癒不良	0	0	0	1 (<1)	0	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	1 (<1)	0
浮腫	0	0	0	0	1 (<1)	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	1 (<1)	0	0
乾燥症	0	1 (<1)	0	0	0	0
臨床検査	56 (12)	30 (13)	13 (12)	46 (10)	37 (16)	17 (16)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1)	9 (4)	4 (4)	5 (1)	11 (5)	4 (4)
尿中アルブミン陽性	15 (3)	3 (1)	0	11 (2)	4 (2)	3 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (<1)	4 (2)	4 (4)	5 (1)	5 (2)	3 (3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (<1)	4 (2)	2 (2)	3 (<1)	3 (1)	2 (2)
尿中β２ミクログロブリン増加	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)	6 (1)	3 (1)	1 (<1)
リンパ球数減少	6 (1)	4 (2)	0	3 (<1)	3 (1)	0
尿中白血球陽性	8 (2)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)
尿中蛋白陽性	4 (<1)	4 (2)	0	5 (1)	0	1 (<1)
白血球数減少	7 (1)	2 (<1)	0	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
血中ブドウ糖増加	3 (<1)	2 (<1)	0	4 (<1)	2 (<1)	0
尿中血陽性	4 (<1)	3 (1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0
尿中ケトン体陽性	1 (<1)	3 (1)	0	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
体重減少	0	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)
肝酵素上昇	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0
好中球数減少	1 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (<1)	2 (2)
好中球数増加	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)	0	0
赤血球数増加	1 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
白血球数増加	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (<1)
血中尿酸増加	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)
ヘモグロビン減少	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
血中クレアチニン増加	3 (<1)	0	0	0	0	0
赤血球数減少	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
体重増加	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
β２ミクログロブリン増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血中ケトン体増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血中カリウム増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血中テストステロン減少	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血中尿素増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
体温上昇	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
ヘマトクリット減少	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
心拍数増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
肝機能検査異常	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血小板数減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血小板数増加	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	2 (<1)	0
抗核抗体増加	0	0	0	1 (<1)	0	0
細菌検査	0	0	0	1 (<1)	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (<1)
血中クレアチン増加	0	0	0	1 (<1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	1 (<1)	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	0	1 (<1)	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	1 (<1)	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	1 (<1)	0	0
血中ナトリウム増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
癌胎児性抗原増加	0	0	0	0	1 (<1)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (<1)	0	0
好酸球数増加	0	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
糸球体濾過率増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
心拍数不整	0	0	0	0	1 (<1)	0
ヘリコバクター検査陽性	0	0	0	0	1 (<1)	0
肝酵素異常	0	0	1 (<1)	0	0	0
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1 (<1)	0	0	0	0	0
前癌細胞陽性	0	0	0	1 (<1)	0	0
尿中赤血球陽性	0	0	0	1 (<1)	0	0
子宮頚部スミア異常	0	0	0	0	1 (<1)	0
甲状腺機能検査異常	1 (<1)	0	0	0	0	0
前庭機能検査異常	0	0	1 (<1)	0	0	0
肺活量減少	1 (<1)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	29 (6)	17 (7)	6 (6)	45 (9)	14 (6)	7 (6)
転倒	8 (2)	4 (2)	2 (2)	12 (3)	3 (1)	3 (3)
関節捻挫	7 (1)	2 (<1)	2 (2)	7 (1)	1 (<1)	2 (2)
皮膚裂傷	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	3 (1)	0
挫傷	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
節足動物咬傷	2 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)
熱傷	0	2 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
足骨折	2 (<1)	0	0	3 (<1)	0	0
交通事故	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
関節損傷	0	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
処置による疼痛	1 (<1)	0	0	3 (<1)	0	0
脳振盪	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0
擦過傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
靭帯断裂	3 (<1)	0	0	0	0	0
四肢損傷	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
半月板障害	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
肉離れ	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
骨格損傷	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
鎖骨骨折	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
上顆炎	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
手骨折	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
軟部組織損傷	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
サンバーン	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
動物咬傷	0	0	0	0	1 (<1)	0
足関節部骨折	0	0	0	1 (<1)	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	1 (<1)
背部損傷	0	1 (<1)	0	0	0	0
胸部損傷	0	0	0	0	1 (<1)	0
薬物毒性	0	0	0	1 (<1)	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
顔面骨骨折	0	0	0	1 (<1)	0	0
腓骨骨折	1 (<1)	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 (<1)	0	0	0	0	0
熱疲労	0	1 (<1)	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	1 (<1)	0	0
切開部位血腫	0	0	1 (<1)	0	0	0
裂傷	0	1 (<1)	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	1 (<1)	0	0
口唇損傷	0	0	0	0	0	1 (<1)
筋断裂	0	0	0	1 (<1)	0	0
過量投与	0	0	0	1 (<1)	0	0
眼窩周囲血腫	0	0	0	1 (<1)	0	0
処置後便秘	1 (<1)	0	0	0	0	0
処置後腫脹	0	0	0	1 (<1)	0	0
術後ヘルニア	0	1 (<1)	0	0	0	0
引っかき傷	1 (<1)	0	0	0	0	0
腱損傷	0	1 (<1)	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (<1)	0	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	0	1 (<1)
外傷性関節炎	0	0	0	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
尺骨骨折	0	0	0	1 (<1)	0	0
上肢骨折	0	0	0	1 (<1)	0	0
外陰損傷	0	0	1 (<1)	0	0	0
創傷	0	0	0	0	1 (<1)	0
手首関節骨折	1 (<1)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	4 (<1)	3 (1)	0	3 (<1)	0	0
虫垂切除	0	1 (<1)	0	0	0	0
バニオン手術	0	0	0	1 (<1)	0	0
人工内耳植込み	0	0	0	1 (<1)	0	0
膀胱瘤修復	1 (<1)	0	0	0	0	0
女性不妊手術	1 (<1)	0	0	0	0	0
股関節形成	1 (<1)	0	0	0	0	0
筋腫核出術	0	0	0	1 (<1)	0	0
卵巣嚢腫摘出術	1 (<1)	0	0	0	0	0
治療中断	0	1 (<1)	0	0	0	0
臍帯ヘルニア修復	0	1 (<1)	0	0	0	0
静脈瘤手術	1 (<1)	0	0	0	0	0
社会環境	1 (<1)	0	0	0	0	0
職場でのストレス	1 (<1)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-1　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）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

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

3: Preferred terms are presented by decreasing total incidence within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-AE-SOCPT-PREV-STD-TRT.SAS　　DATE: 31OCT2011

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Table 75

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
Number of subjects in safety population	477 (100)	238 (100)	106 (100)	479 (100)	236 (100)	109 (100)
Number of subjects with a treatment-related event	149 (31)	132 (55)	57 (54)	138 (29)	128 (54)	58 (53)
感染症および寄生虫症	23 (5)	19 (8)	4 (4)	30 (6)	14 (6)	3 (3)
鼻咽頭炎	7 (1)	1 (<1)	1 (<1)	12 (3)	6 (3)	1 (<1)
尿路感染	4 (<1)	2 (<1)	0	6 (1)	2 (<1)	1 (<1)
胃腸炎	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	3 (1)	0
口腔ヘルペス	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
副鼻腔炎	1 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)	0	0
上気道感染	0	4 (2)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
帯状疱疹	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
インフルエンザ	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
気管支炎	0	0	0	3 (<1)	0	1 (<1)
咽頭炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
気道感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
外陰膣真菌感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
急性扁桃炎	1 (<1)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
乳房膿瘍	0	0	0	1 (<1)	0	0
カンジダ症	0	0	0	1 (<1)	0	0
感染性結膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (<1)	0	0
真菌感染	0	0	0	1 (<1)	0	0
せつ	1 (<1)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (<1)	0	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	0	1 (<1)	0
ヘモフィルス感染	0	0	0	0	1 (<1)	0
ヘリコバクター感染	0	1 (<1)	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (<1)	0
腎感染	0	0	0	1 (<1)	0	0
喉頭炎	0	1 (<1)	0	0	0	0
下気道感染	1 (<1)	0	0	0	0	0
肺感染	0	1 (<1)	0	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	1 (<1)	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
中耳炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
足部白癬	0	0	0	1 (<1)	0	0
レンサ球菌性扁桃炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
膣感染	0	0	0	1 (<1)	0	0
ウイルス感染	0	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）	2 (<1)	0	0	3 (<1)	1 (<1)	0
肺扁平上皮癌、病期不明	1 (<1)	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	1 (<1)	0	0
単クローン性免疫グロブリン血症	0	0	0	1 (<1)	0	0
腎細胞癌	1 (<1)	0	0	0	0	0
唾液腺癌	0	0	0	1 (<1)	0	0
甲状腺新生物	0	0	0	0	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害	7 (1)	2 (<1)	0	4 (<1)	4 (2)	2 (2)
リンパ球減少症	4 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)	2 (<1)	0
白血球減少症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
好中球減少症	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
好酸球増加症	0	0	0	0	1 (<1)	0
好中球増加症	1 (<1)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
免疫系障害	0	0	0	0	2 (<1)	0
過敏症	0	0	0	0	2 (<1)	0
内分泌障害	0	1 (<1)	0	0	0	0
甲状腺腫	0	1 (<1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0
食欲減退	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脱水	0	0	0	0	1 (<1)	0
高血糖	0	0	0	1 (<1)	0	0
低カリウム血症	0	1 (<1)	0	0	0	0
精神障害	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0
うつ病	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0
不眠症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
錯乱状態	0	0	0	1 (<1)	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (<1)	0	0	0	0
神経系障害	13 (3)	19 (8)	6 (6)	15 (3)	14 (6)	4 (4)
頭痛	4 (<1)	6 (3)	2 (2)	5 (1)	5 (2)	1 (<1)
灼熱感	0	5 (2)	1 (<1)	3 (<1)	4 (2)	1 (<1)
浮動性めまい	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
錯感覚	0	6 (3)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
多発性硬化症再発	1 (<1)	3 (1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
感覚鈍麻	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	2 (2)
味覚異常	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
片頭痛	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
異痛症	1 (<1)	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
過眠症	0	0	1 (<1)	0	0	0
肋間神経痛	0	0	0	1 (<1)	0	0
嗜眠	0	1 (<1)	0	0	0	0
感覚障害	1 (<1)	0	0	0	0	0
傾眠	1 (<1)	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	1 (<1)
振戦	0	0	1 (<1)	0	0	0
ウートホフ現象	0	0	0	0	1 (<1)	0
眼障害	0	0	0	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)
眼刺激	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
眼の炎症	0	0	0	0	1 (<1)	0
眼そう痒症	0	0	0	1 (<1)	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
視力低下	0	0	0	0	1 (<1)	0
耳および迷路障害	2 (<1)	2 (<1)	2 (2)	3 (<1)	3 (1)	0
回転性めまい	2 (<1)	1 (<1)	2 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0
耳不快感	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
聴力低下	0	0	0	0	1 (<1)	0
耳鳴	0	0	0	0	1 (<1)	0
心臓障害	0	3 (1)	0	0	0	2 (2)
動悸	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
狭心症	0	1 (<1)	0	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	0	1 (<1)
冠動脈疾患	0	1 (<1)	0	0	0	0
虚血性心筋症	0	1 (<1)	0	0	0	0
洞性頻脈	0	1 (<1)	0	0	0	0
血管障害	41 (9)	72 (30)	30 (28)	48 (10)	65 (28)	25 (23)
潮紅	29 (6)	61 (26)	21 (20)	36 (8)	48 (20)	20 (18)
ほてり	8 (2)	11 (5)	9 (8)	11 (2)	18 (8)	5 (5)
低血圧	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
高血圧	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (<1)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
充血	0	0	0	1 (<1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1)	4 (2)	0	2 (<1)	3 (1)	0
咳嗽	3 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0
呼吸困難	0	3 (1)	0	0	2 (<1)	0
喘息	0	0	0	1 (<1)	0	0
息詰まり	0	1 (<1)	0	0	0	0
発声障害	1 (<1)	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (<1)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (<1)	0	0
鼻漏	1 (<1)	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	1 (<1)	0	0	0	0
胃腸障害	31 (6)	64 (27)	27 (25)	37 (8)	57 (24)	31 (28)
上腹部痛	3 (<1)	18 (8)	8 (8)	10 (2)	15 (6)	10 (9)
下痢	6 (1)	21 (9)	9 (8)	6 (1)	18 (8)	4 (4)
腹痛	5 (1)	12 (5)	3 (3)	6 (1)	11 (5)	7 (6)
悪心	6 (1)	10 (4)	4 (4)	3 (<1)	10 (4)	9 (8)
消化不良	2 (<1)	10 (4)	2 (2)	5 (1)	6 (3)	1 (<1)
嘔吐	3 (<1)	4 (2)	6 (6)	0	6 (3)	5 (5)
腹部不快感	1 (<1)	4 (2)	0	4 (<1)	3 (1)	3 (3)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
胃腸障害	2 (<1)	4 (2)	2 (2)	1 (<1)	4 (2)	2 (2)
胃炎	2 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)
鼓腸	1 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)	1 (<1)	2 (2)
便秘	1 (<1)	4 (2)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
口内乾燥	0	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	4 (2)	0
胃食道逆流性疾患	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
十二指腸炎	0	0	0	0	2 (<1)	0
嚥下障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
消化器痛	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
胃酸過多	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口内炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
下腹部痛	0	1 (<1)	0	0	0	0
異常便	0	0	0	1 (<1)	0	0
便習慣変化	0	0	0	0	0	1 (<1)
大腸炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
結腸ポリープ	0	1 (<1)	0	0	0	0
便意切迫	0	0	0	1 (<1)	0	0
おくび	0	0	0	1 (<1)	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
便失禁	0	0	0	1 (<1)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (<1)	0	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
胃十二指腸潰瘍	0	1 (<1)	0	0	0	0
胃十二指腸炎	0	0	1 (<1)	0	0	0
胃腸粘膜障害	0	1 (<1)	0	0	0	0
消化管壊死	0	1 (<1)	0	0	0	0
食道痛	0	0	0	0	0	1 (<1)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1 (<1)
直腸しぶり	0	0	0	0	1 (<1)	0
流涎過多	0	1 (<1)	0	0	0	0
小腸閉塞	0	1 (<1)	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
慢性肝炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	37 (8)	32 (13)	12 (11)	28 (6)	30 (13)	13 (12)
そう痒症	10 (2)	13 (5)	5 (5)	7 (1)	5 (2)	2 (2)
紅斑	14 (3)	8 (3)	6 (6)	2 (<1)	7 (3)	3 (3)
発疹	6 (1)	6 (3)	0	6 (1)	7 (3)	3 (3)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
全身性そう痒症	2 (<1)	4 (2)	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
蕁麻疹	0	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	3 (1)	2 (2)
寝汗	2 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (2)
脱毛症	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0
湿疹	3 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
全身性皮疹	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
多汗症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
斑状皮疹	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
酒さ	2 (<1)	0	0	0	0	0
皮膚灼熱感	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚剥脱	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
接触性皮膚炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
皮膚筋炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
全身紅斑	0	0	1 (<1)	0	0	0
紅色汗疹	0	0	0	1 (<1)	0	0
爪の障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
光線過敏性反応	0	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
痒疹	0	0	0	1 (<1)	0	0
そう痒性皮疹	0	1 (<1)	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	1 (<1)	0
顔面腫脹	0	0	0	1 (<1)	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹	0	0	0	0	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (<1)	3 (1)	2 (2)	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
筋肉痛	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
関節痛	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
背部痛	0	2 (<1)	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	1 (<1)	0
筋痙縮	0	0	1 (<1)	0	0	0
筋力低下	0	0	0	1 (<1)	0	0
筋骨格硬直	0	1 (<1)	0	0	0	0
変形性関節症	1 (<1)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	1 (<1)	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (<1)	0	0
腎および尿路障害	15 (3)	10 (4)	0	10 (2)	7 (3)	0
蛋白尿	4 (<1)	6 (3)	0	3 (<1)	4 (2)	0
ミクロアルブミン尿	7 (1)	3 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
血尿	3 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
ケトン尿	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
尿意切迫	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
腎結石症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
アルブミン尿	0	0	0	1 (<1)	0	0
グロブリン尿	0	0	0	1 (<1)	0	0
糖尿	1 (<1)	0	0	0	0	0
腎腫大	1 (<1)	0	0	0	0	0
腎炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
頻尿	0	1 (<1)	0	0	0	0
慢性腎不全	1 (<1)	0	0	0	0	0
腎臓痛	0	0	0	1 (<1)	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	2 (2)
乳房圧痛	0	0	0	0	0	1 (<1)
子宮頚部上皮異形成	1 (<1)	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (<1)	0	0	0	0	0
月経過多	0	0	0	0	0	1 (<1)
排卵痛	0	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
頻発月経	0	0	0	1 (<1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1)	14 (6)	3 (3)	11 (2)	6 (3)	3 (3)
疲労	0	3 (1)	0	4 (<1)	2 (<1)	0
インフルエンザ様疾患	0	3 (1)	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
熱感	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)	0	0	0
無力症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
発熱	0	3 (1)	0	1 (<1)	0	0
歩行障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
末梢性浮腫	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	1 (<1)	0
胸痛	0	0	1 (<1)	0	0	0
悪寒	0	1 (<1)	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	1 (<1)
倦怠感	0	0	0	1 (<1)	0	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	1 (<1)	0
非心臓性胸痛	0	1 (<1)	0	0	0	0
疼痛	0	1 (<1)	0	0	0	0
温度変化不耐症	1 (<1)	0	0	0	0	0
臨床検査	29 (6)	18 (8)	7 (7)	19 (4)	15 (6)	9 (8)

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (<1)	7 (3)	4 (4)	1 (<1)	7 (3)	2 (2)
尿中アルブミン陽性	7 (1)	1 (<1)	0	5 (1)	4 (2)	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (<1)	3 (1)	3 (3)	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)
リンパ球数減少	5 (1)	4 (2)	0	3 (<1)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (<1)	4 (2)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
白血球数減少	5 (1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (<1)
肝酵素上昇	2 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (2)
体重減少	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
好中球数減少	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	2 (2)
尿中β２ミクログロブリン増加	0	3 (1)	0	1 (<1)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
好中球数増加	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
尿中白血球陽性	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	2 (<1)	0
ヘモグロビン減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
白血球数増加	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (<1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
血中クレアチニン増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
血中ケトン体増加	0	0	0	1 (<1)	0	0
血中尿素増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (<1)	0	0
好酸球数増加	0	1 (<1)	0	0	0	0
糸球体濾過率増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
肝酵素異常	0	0	1 (<1)	0	0	0
血小板数増加	0	1 (<1)	0	0	0	0
前癌細胞陽性	0	0	0	1 (<1)	0	0
赤血球数減少	0	0	0	1 (<1)	0	0
赤血球数増加	0	0	0	1 (<1)	0	0
甲状腺機能検査異常	1 (<1)	0	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	1 (<1)	0	0
肺活量減少	1 (<1)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
サンバーン	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
転倒	1 (<1)	0	0	0	0	0
術後ヘルニア	0	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.2.1.10.1-2 本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
皮膚裂傷	0	0	0	1 (<1)	0	0
外科および内科処置	0	1 (<1)	0	0	0	0
治療中断	0	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: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing total incidence within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM1/T-AE-SOCPT-TXREL-PREV-STD-TRT.SAS DATE: 09NOV2011

Source: 5.3.5.2-1 109MS303, Table 84

2.7.6.5.2.2 109MS305 試験（パート 2）

記載箇所：[5.3.5.2-2]

2.7.6.5.2.2.1 試験方法の要約

表 2.7.6.5.2.2.1-1 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： パート 1 から移行した適格被験者を対象に BG00012 の長期安全性プロファイルを評価する。 追加目的： ● BG00012 の長期有効性を評価する。 ● MRI 上の MS 病巣に及ぼす BG00012 の長期的効果を評価する。 ● 保健経済学的評価に及ぼす BG00012 の長期的効果を評価する。 探索的目的： ● BG00012 のリンパ球数に対する効果を評価する。 ● リンパ球数が LLN 未満の被験者のリンパ球数及びリンパ球サブセット数の回復を評価する。
治験方法	本試験のパート 2 は、パート 1 を完了してパート 2 継続試験期間の組入れ基準を満たした被験者を対象とした進行中の多施設共同長期非盲検安全性継続試験期間である。本治験総括報告書（CSR）では、本試験のパート 2 の治験方法と [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日時点における中間報告（全被験者の投与 72 週目までのデータ）が要約されている。 パート 2 では、BG00012 の 120 mg カプセル剤 1 個（120 mg）を 1 日 2 回（BID）で 1 週間投与した後、BG00012 の 120 mg カプセル剤 2 個（240 mg）を BID 投与し、パート 2 開始から最長 4.5 年間継続投与することとした。 パート 2 では、投与 48 週目及び 1 年ごとの来院時に MRI と投与 36 及び 48 週目、並びに以降は 24 週ごとに総合障害度評価尺度（EDSS）による評価を実施した。パート 1 の投与 24 週目に収集した MRI 及び EDSS データを、本試験のパート 2 のベースライン値とみなした。再発が疑われる被験者は、規定外の再発評価来院を実施した。また、以下の安全性パラメーターについて、様々な間隔で評価を実施した：身体検査、バイタルサイン、血液学的検査、血液化学的検査、脂質プロファイル、尿検査、血清及び尿妊娠検査、併用薬、及び有害事象。
治験の対象	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）

項目	内容
全ての選択基準	本試験のパート 2 継続試験期間の参加に適格であるためには、候補者はパート 2 ベースライン来院（投与 24 週目）又は個々の適格基準に規定されている時点で、以下の適格基準を満たしていなければならない。 (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) パート 1 に参加し、治験実施計画書に従ってパート 1 を完了した被験者。治験薬投与を早期に中止したが、治験実施計画書　表 1 に示す来院スケジュールを完了した被験者を含む。 (3) 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。
全ての除外基準	パート 2 ベースライン来院（投与 24 週目）の時点で、以下の除外基準のいずれかに該当する候補者はパート 2 継続試験期間から除外する。 (1) 臨床検査値を含む病歴の重大な変化、心血管リスク因子、又は本試験のパート 1 で試験参加から除外すべきと治験責任医師に判断された臨床的に重大な状態にある者。治験責任医師は、被験者が参加に適しており、治験薬の投与に適さない疾患がないか確認しなければならない。 (2) 有害事象のため、若しくは治験実施計画書の定義による再発又は障害の進行以外の理由で治験薬を中止したパート 1 の被験者 (3) 悪性腫瘍の病歴、ただしパート 2 継続試験期間への登録前に基底細胞癌を完全に切除した被験者は適格とした。 (4) 重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応の病歴がある者 (5) 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（GGT）が基準値上限（ULN）の 3 倍を超える者 (6) 本試験期間中に妊娠することを見込んでいる女性、若しくは現在妊娠中又は授乳中の女性 (7) 本試験のパート 2 に以前参加したことがある者 (8) 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。） (9) その他の理由により、治療担当神経内科医又は Biogen 社より本試験参加に適さないと判断された者

項目	内容
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数： パート 1 の被験者のうち、パート 2 の被験者として適格であり、パート 2 への参加について同意が得られた患者 ［目標症例数の設定根拠］ 本試験のパート 2 において、正式な統計学的検定は実施しなかった。その結果、検出力の計算による目標症例数の設定は実施しなかった。パート 2 の症例数は、選択基準及び除外基準に基づき、パート 1 を完了した被験者数と同様となる。 組入れ例数： パート 2：213 例（プラセボ→BG00012 BID［プラセボ/BID］群：108 例、BG00012 BID→BG00012 BID［BID/BID］群：105 例） 総投与症例数： パート 2：213 例（プラセボ/BID 群：108 例、BID/BID 群：105 例） Intent-to-treat（ITT）解析対象集団（本試験のパート 1 及びパート 2 において、1 回以上の治験薬の投与を受けた全ての被験者）： パート 2：213 例（プラセボ/BID 群：108 例、BID/BID 群：105 例） 人種別：アジア人（プラセボ/BID 群：67 例、BID/BID 群：67 例） 東欧人（プラセボ/BID 群：41 例、BID/BID 群：38 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 2：213 例（プラセボ/BID 群：108 例、BID/BID 群：105 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。 ロット番号：パート 2 は非盲検試験期間であるため、ロット番号に関するデータを収集しなかった。
対照薬/ロット番号	該当なし
投与期間	パート 2 の試験期間は 240 週（約 4.5 年間）。カットオフデータでは投与 72 週目までの 195 例のデータが含まれている。
評価項目	主要評価項目： ● 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 ● 臨床的に重要なバイタルサインの変化 追加評価項目：

項目	内容
	● 臨床的評価項目（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と年間再発率［ARR］、及び EDSS により評価された障害進行） ● MRI 評価項目（投与 1 年後における Gd 造影病巣から T1 低信号病巣への変化、Gd 造影病巣数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、及び新規 T1 低信号病巣数） ● PRO 評価項目（健康関連 QOL 質問票 SF-36、Multiple Sclerosis Impact Scale-29、EuroQoL 5 項目健康調査票、視覚的評価－健康状態の全般的印象、及び仕事の生産性及び活動障害質問票） ● リンパ球数とリンパ球サブセット数
解析方法	MRI 評価項目（Gd 造影病巣数、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、及び Gd 造影病巣から T1 低信号病巣への変化）については、記述統計量を用いた。正式な統計学的検定を実施しておらず、p 値を算出していない。 新規 Gd 造影病巣の総（累積）数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、及び新規 T1 低信号病巣数は、ベースライン来院時（パート 1 の投与 24 週目）及び 1 年ごとの来院時（投与 48、96、144、及び 192 週目）における MRI 検査から求めることとした。投与 48 週目における Gd 造影病巣から T1 低信号病巣への変化は、被験者内補正を考慮したロジスティック回帰モデルを用いて解析した。このモデルは投与群及びベースラインの Gd 造影病巣数を含んでいた。 ITT 解析対象集団における全ての MRI 評価項目の値及び ARR を求め、欠測値の補完は行わなかった。記述統計量（平均値、標準偏差［SD］、中央値、及び範囲）を用いて投与群ごとに値を要約した。本試験中の初回再発までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線から、再発の累積確率（Kaplan-Meier 推定量［積極限推定量］）として、EDSS で評価される障害進行が確認された被験者の割合を投与群ごとに推定した。PRO の実際の値及びベースラインからの変化量を、記述統計量（平均値、SD、中央値、及び範囲）を用いて投与群ごとに要約した。規定外の再発来院に由来するデータは含めなかった。
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（パート 2 における最初の登録被験者の投与開始日）～ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）
試験進行状況	進行中（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［パート 2］）

2.7.6.5.2.2.2 被験者の内訳

本試験のパート 1 を完了した被験者計 213 例（日本［106 例］、韓国［20 例］、台湾［8 例］、チェコ［39 例］、及びポーランド［40 例］）が、5 ヵ国の 54 施設で治験薬の投与を受けた。

本試験のパート 2 で 1 回以上 BG00012 の投与を受けた被験者 213 例中 108 例（51%）が、本試験のパート 1 でプラセボ投与を受け（プラセボ/BID 群）、105 例（49%）が本試験のパート 1 で BG00012 240 mg BID 投与を受けていた（BID/BID 群）。

プラセボ/BID 群の 91 例（84%）及び BID/BID 群の 98 例（93%）が投与 72 週目まで治験薬投与を完了した。プラセボ/BID 群の 95 例（88%）及び BID/BID 群の 100 例（95%）が本試験を投与 72 週目まで完了した。

2.7.6.5.2.2.3 登録中止の内訳

プラセボ/BID 群の 108 例中 17 例（16%）がデータカットオフ前に治験薬投与を中止した。治験薬投与の中止理由は、「有害事象」が 7 例（6%）、「同意撤回」が 6 例（6%）、及び「その他」が 4 例（4%）であった。BG00012 投与中止に至った有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例）、腹痛（1 例）、疲労（1 例）、悪心（1 例）、胃腸障害（下痢、消化器痛、及び嘔吐）（1 例）、及び潮紅（2 例）であった。潮紅がみられた被験者はいずれも本事象により本試験を中止した。「その他」の理由により治験薬投与を中止した 4 例中 3 例は妊娠確定、1 例は治験実施計画書からの逸脱による中止であった。治験薬投与を中止した 17 例中 13 例が本試験を早期に中止した。

BID/BID 群の 105 例中 7 例（7%）がデータカットオフ前に治験薬投与を中止した。治験薬投与の中止理由は、「有害事象」が 1 例（1%未満）、「同意撤回」が 3 例（3%）、及び「その他」が 3 例（3%）であった。BG00012 投与中止に至った有害事象は多発性硬化症再発で、被験者は本事象により本試験を中止した。「その他」の理由により治験薬投与を中止した BID/BID 群の 3 例のうち、1 例は 24 週間連続したリンパ球数減少、1 例は効果不十分、1 例は出産計画による中止であった。治験薬投与を中止した 7 例中 5 例が本試験を早期に中止した。

2.7.6.5.2.2.4 被験者の背景

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。

2.7.6.5.2.2.4.1 人口統計学的特性

ITT 解析対象集団の 72%は女性であった。年齢の中央値は 36 歳であった。

2.7.6.5.2.2.4.2 ベースラインの疾患特性

2.7.6.5.2.2.4.2.1 EDSS

ベースライン時の EDSS スコアの平均値は 2.0 で、被験者の 65%（プラセボ/BID 群 69%、BID/BID 群 60%）では、ベースライン時の EDSS スコアが 2.0 以下であった。

2.7.6.5.2.2.4.3 MRI 評価

予想されたように、本試験のパート 1 でプラセボ投与を受けた被験者ではベースライン時の投与 24 週目における Gd 造影病巣数の平均値が、本試験のパート 1 で BG00012 投与を受けた被験者に比べて多かった。

2.7.6.5.2.2.4.4 併用療法

ITT 解析対象集団の被験者の 94%（プラセボ/BID 群 95%、BID/BID 群 93%）が本試験のパート 2 において併用薬を使用していた。

2.7.6.5.2.2.5 投与状況

ITT 解析対象集団の被験者における治験薬の平均曝露期間は 315 日（プラセボ/BID 群 302 日、BID/BID 群 328 日）であった。本試験のパート 2 における治験薬投与の総曝露量は 183.7 人年（プラセボ/BID 群 89.3 人年、BID/BID 群 94.3 人年）であった。

2.7.6.5.2.2.6 有効性

本試験の 48 週間（パート 2 の 24 週間）の投与期間を通じ、パート 1 でプラセボ投与を受け、パート 2 で BG00012 投与に移行したプラセボ/BID 群に BG00012 投与に対する MRI 評価項目及び臨床的評価項目に対する BG00012 の治療効果が認められた。本試験のパート 1 及びパート 2 の両方で BG00012 投与を受けた BID/BID 群では、MRI 評価項目及び臨床的評価項目に対する BG00012 の治療効果の維持がみられた。また、アジア人、日本人、及び東欧人被験者の部分集団解析においても、ITT 解析対象集団における結果に概ね一致していた。

2.7.6.5.2.2.6.1 MRI 評価項目

2.7.6.5.2.2.6.1.1 パート 2 の投与 24 週目における Gd 造影病巣数

パート 2 の投与 24 週目における Gd 造影病巣数の平均値がプラセボ/BID 群（パート 1 の 24 週間で 1.4 個、パート 2 で 0.4 個）では減少したのに対し、BID/BID 群（パート 1 で 0.2 個、パート 2 で 0.3 個）では有効性の持続がみられた。

2.7.6.5.2.2.6.1.2 パート 2 の投与 24 週目における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数

パート 2 の投与 24 週目における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値は、プラセボ/BID 群でパート 1 の 24 週間の 4.9 個からパート 2 で 2.3 個に減少し、BID/BID 群でパート 1 の 1.9 個からパート 2 で 1.1 個に減少した。

2.7.6.5.2.2.6.1.3 パート 2 の投与 24 週目における新規 T1 低信号病巣数

パート 2 の投与 24 週目における新規 T1 低信号病巣数の平均値は、プラセボ/BID 群でパート 1 の 24 週間の 2.5 個からパート 2 では 1.7 個に減少し、BID/BID 群でパート 1 の 1.4 個からパート 2 では 0.7 個に減少した。

2.7.6.5.2.2.6.1.4 パート 2 の投与 24 週目における Gd 造影病巣から T1 低信号病巣への変化

パート 2 の投与 24 週目に Gd 造影病巣から T1 低信号病巣に変化した病巣の総数（本試験の投与 12、16、20、及び 24 週目の Gd 造影病巣から投与 48 週目で T1 低信号病巣への変化）は、BID/BID 群ではプラセボ/BID 群に比べて少なかった（BID/BID 群 70 個、プラセボ/BID 群 239 個）。この結果より、神経組織損傷を抑制するためには、BG00012 を用いたより早期の治療により新規 Gd 造影病巣の発生を防ぐことが重要であるということが示唆された。

2.7.6.5.2.2.6.2 臨床的評価項目

2.7.6.5.2.2.6.2.1 治験実施計画書の定義による再発における ARR

パート 2 の投与 48 週目（本試験の投与 72 週目）における調整した ARR は、プラセボ/BID 群でパート 1 の 0.65 からパート 2 で 0.30 に低下し、BID/BID 群でパート 1 の 0.45 からパート 2 で 0.25 に低下した。

2.7.6.5.2.2.6.2.2 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

本試験のパート 1 及びパート 2 における 72 週間の試験期間中に再発がみられた被験者の割合の解析から、BG00012 投与期間中の再発率の低下が示され、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群における再発被験者の割合の推定値はそれぞれ 40%及び 34%であった。

2.7.6.5.2.2.6.2.3 EDSS により評価された障害進行

本試験の投与 72 週目において、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群の各 1 例（1%未満）に EDSS スコアの増加が認められ、障害進行が確認された。

2.7.6.5.2.2.6.3 PRO 評価項目

パート 2 の投与 24 週間における PRO の結果より、変化はわずかであり、有意な差は認められないことが示された。

2.7.6.5.2.2.7 安全性

BG00012 は良好な安全性プロファイルを示し、パート 2 の 48 週間の投与期間を通じて良好な忍容性を示した。

全体的に BG00012 は本試験のパート 2 において良好な忍容性を示し、所見はパート 1 の BG00012 投与経験及びこれまでにわかっている BG00012 のプロファイルと一致した。被験者集団全体と本試験で規定した主要な部分集団（アジア人、日本人、及び東欧人被験者）との間に、有害事象の発現率、注目すべき有害事象の発現率、臨床検査結果、及びバイタルサインの結果に意味のある差はみられなかった。

2.7.6.5.2.2.7.1 有害事象

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

2.7.6.5.2.2.7.1.1 パート 2

BID/BID 群で発現率が 5%以上で、プラセボ/BID 群と比べて 2%以上発現率が高かった最もよくみられた有害事象は、インフルエンザ及び発疹であった。BID/BID 群ではプラセボ/BID 群に比べて多発性硬化症再発及びリンパ球数減少の発現率も高かった。

有害事象がみられた被験者の大半は重症度が軽度又は中等度で、重度の有害事象の発現率は、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群でそれぞれ 9%及び 1%未満であった。

2.7.6.5.2.2.7.1.2 本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）

BG00012 の投与 48～72 週間の本試験期間全体における中間解析により得られた結果を以下に

示した。

いずれかの投与群で被験者の 10%以上にみられた最もよくみられた有害事象は、鼻咽頭炎、潮紅、及び消化管事象（下痢及び悪心）であった。BG00012 投与を受けた被験者における多発性硬化症再発の発現率は 28%であった。

また、重度の有害事象の発現率は 8%であった。

2.7.6.5.2.2.7.2 死亡

本試験のパート 2 のカットオフデータ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）において、死亡は認められなかった。

2.7.6.5.2.2.7.3 その他の重篤な有害事象

2.7.6.5.2.2.7.3.1 パート 2

プラセボ/BID 群の SAE の発現率は、BID/BID 群に比べてわずかに高かった（それぞれ 13%及び 11%）。多発性硬化症再発以外の個々の SAE の発現率は低かった。

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を表 2.7.6.5.2.2.9.1-1 に示す。

2.7.6.5.2.2.7.3.2 本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）

SAE の発現率は 17%で、投与開始から最初の 3 ヵ月間でわずかに高く、その後は投与 18 ヵ月目まで発現率は安定していた。

2.7.6.5.2.2.7.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.5.2.2.7.4.1 中止に至った有害事象

(1) パート 2

投与中止に至った有害事象の発現率は低く、プラセボ/BID 群 7 例と BID/BID 群 1 例にみられた。

(2) 本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）

投与中止に至った有害事象の大半（10 例中 8 例により報告）は、BG00012 の投与開始から最初の 3 ヵ月間にみられた。

2.7.6.5.2.2.7.4.2 その他の重要な有害事象

(1) パート 2

1) 潮紅及び消化管事象

潮紅及び消化管事象の発現率は、投与開始から最初の 1 ヵ月間で最も高く、それ以降は大幅に低下した。プラセボ/BID 群では潮紅により 2 例が、消化管事象により 3 例がそれぞれ BG00012 の投与を中止した。SAE として報告された潮紅及びその関連症状はみられなかったが、プラセボ/BID 群の 2 例が消化管事象に関連する SAE を報告した。

2) 感染

BID/BID 群ではプラセボ/BID 群に比べて感染の発現率がわずかに高かった。プラセボ/BID 群及び BID/BID 群において最もよくみられた感染（発現率 5%以上）は、鼻咽頭炎、上気道感染、及びインフルエンザであった。重度と評価された感染はなく、BG00012 の投与中止に至った感染は

みられなかった。重篤な感染（骨盤内炎症性疾患、虫垂炎、及び慢性扁桃炎を含む）の発現率は低かった。パート 2 において、日和見感染疑いはみられなかった。

3) 心臓血管障害

心血管系事象の発現率は、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群で同程度であった（それぞれ 6%及び 5%）。しかし、これらの心血管系事象の調査から、ほとんどの事象が治験薬との関連なしと判定されたことが示された。BID/BID 群において、重篤な心血管系事象として急性心筋梗塞が 1 件みられた。BG00012 の投与中止に至った心臓障害の器官別大分類（SOC）に属する事象はみられなかった。

4) 肝障害

肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率は、プラセボ/BID 群（11%）で BID/BID 群（6%）より高く、これは主にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象として報告された肝トランスアミナーゼの上昇によるものであった。投与 28 週目にプラセボ/BID 群における ALT 及び AST の平均値が一過性に増加し、投与 72 週目までに投与 24 週目のベースライン値に戻った。この一過性の増加は、BG00012 のこれまでの投与経験でみられた投与 4 週目の結果と一致していた。また、BG00012 の投与を受けて肝トランスアミナーゼが上昇した被験者のほとんどで､ALT 及び AST のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍未満であり、総ビリルビン値の ULN の 2 倍超の増加と同時に、ALT 又は AST の増加（ULN の 3 倍以上の増加を含む）が認められた被験者はいなかった。

5) 腎障害

腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は、両群で同程度であった（プラセボ/BID 群 6%、BID/BID 群 7%）。ミクロアルブミン尿を除き、腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は低かった（2%以下）。しかし、連続して 2 回以上の来院で蛋白尿陽性になった被験者は、プラセボ/BID 群（37%）では BID/BID 群（34%）に比べてわずかに多かった。また、プラセボ/BID 群と BID/BID 群で尿中微量アルブミン及び β2 ミクログロブリンに臨床的に重要な差はみられなかった。腎機能検査及び電解質パラメーターに関して、プラセボ/BID 群と BID/BID 群に顕著な差は認められなかった。

6) 悪性疾患

悪性疾患はみられなかった。

(2) 本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）

1) 潮紅及び消化管事象

潮紅及び消化管事象の発現率は、投与開始から最初の 1 ヵ月間で最も高く、それ以降は大幅に低下した。BG00012 投与を受けた 3 例が潮紅により、3 例が消化管事象により BG00012 の投与を中止した。SAE として報告された潮紅及びその関連症状はみられなかったが、2 例が胃腸障害に関連する SAE がみられた。潮紅及び胃腸障害の SOC に属する有害事象の発現率は、本試験の開始から最初の 3 ヵ月間で最も高かった（それぞれ 28%及び 32%）。それ以降の投与期間中のこれらの事象の発現率は低かった。

2) 感染

最もよくみられた感染（発現率 3%以上）は、鼻咽頭炎、上気道感染、インフルエンザ、膀胱炎、胃腸炎、咽頭炎、及び尿路感染であった。重篤な感染の発現率は低く（2%）、治験薬の投与中止に至った感染はみられなかった。BG00012 投与を受けた被験者において、日和見感染疑いはみられなかった。3 ヵ月間隔の感染の発現率は、試験期間を通じて一定の発現率（15～24%）で推移していることが示された。

3) 心臓血管障害

心血管系事象の全体的な発現率は 7%であった。パート 2 において急性心筋梗塞の重篤な心血管系事象が 1 件（BID/BID 群）報告され、治験薬の投与中止に至った心臓障害の SOC に属する事象はみられなかった。3 ヵ月間隔の心臓障害の SOC に属する有害事象の発現率は、BG00012 投与開始から最初の 3 ヵ月間で発現率（3%）が高く、それ以降低いことが示された（1%以下）。

4) 肝障害

肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率は 11%であった。この発現率は、アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加（5%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4%）の有害事象の報告による影響が大きく、その他の肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率はいずれも低かった（1%未満）。投与 4 週目に ALT 及び AST の平均値が一過性に増加し、投与 72 週目までにベースライン値に戻った。ALT の平均値の一過性の増加は ULN を超えていた。また、肝トランスアミナーゼが上昇した被験者のほとんどで、ALT 及び AST のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍未満であり、総ビリルビン値の ULN の 2 倍超の増加と同時に、ALT 又は AST の増加（ULN の 3 倍以上の増加を含む）が認められた被験者はいなかった。3 ヵ月間隔の肝事象の発現率は、BG00012 投与開始から最初の 3 ヵ月間で高く（9%）、それ以降は低いことが示された（3%以下）。

5) 腎障害

腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は 8%であった。ミクロアルブミン尿（5%）及び蛋白尿（3%）を除き、腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は低かった（1%未満）。これらの事象は、中等度のミクロアルブミン尿 1 件（BG00012 との関連なしと判断された）を除き、軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかった。3 ヵ月間隔の腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は、最初の 3 ヵ月でわずかに高く（4%）、それ以降は低い（2%以下）ことが示された。

6) 悪性疾患

悪性疾患はみられなかった。

2.7.6.5.2.2.7.5 臨床検査値

2.7.6.5.2.2.7.5.1 パート 2

BG00012 投与を受けた被験者における平均白血球数は本試験期間中に減少し、これはリンパ球数減少によるものであった。プラセボ/BID 群における平均リンパ球数は、ベースラインの投与 24

週目から投与 72 週目にかけて約 23%減少したが、基準値内で推移した。

プラセボ/BID 群では BID/BID 群に比べ、尿中ケトン体がベースライン時から高値／陽性にシフトした被験者が多くみられた（それぞれ 52%及び 48%）。

2.7.6.5.2.2.7.5.2 本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）

全般的にリンパ球数が減少した被験者において、重篤な感染の発現率がリンパ球数の正常な被験者と比べて高いというエビデンスは認められなかった。

尿中ケトン体のベースライン値から高値／陽性へのシフトした被験者の割合は 59%であった。

2.7.6.5.2.2.8 結論

ベースライン時の人口統計学的データ及び MRI 特性を含む多発性硬化症の疾患特性は、地域間で不均衡はみられず、疾患活動性が認められる RRMS 患者集団に典型的なものであった。

パート 1 でプラセボ投与を受け、パート 2 で BG00012 投与に切り替えた被験者では、MRI 評価項目及び臨床的評価項目に対する BG00012 の治療効果が認められ、本試験のパート 1 及びパート 2 で BG00012 投与を受けた被験者では BG00012 の治療効果の維持がみられた。本試験のパート 2 のアジア人被験者集団及び日本人被験者集団における有効性は、全被験者集団でみられた有効性と一致した。

パート 2 における投与 48 週間（プラセボ/BID 群）又はパート 1 及びパート 2 における投与 72 週間（BID/BID 群）の BG00012 投与は許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。アジア人被験者、日本人被験者、及び東欧人被験者の部分集団間及び全被験者集団との間で、有害事象、臨床検査パラメーター、バイタルサインの解析結果に臨床的に重要な差は認められなかった。

本試験の有効性及び安全性の結果（アジア地域の被験者の結果を含む）は、これまでに BG00012 から得られた全ての結果と一致していた。

2.7.6.5.2.2.9 付表

2.7.6.5.2.2.9.1 その他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 2.7.6.5.2.2.9.1-1 その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
109MS305 試験（パート 1） 投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 3 月 14 日～ 同年* 8 月 25 日 総投与期間：165 日 109MS305 試験（パート 2） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： 同年* 8 月 26 日～ 同年* 9 月 15 日 総投与期間：21 日	被験者 ID： 695* 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：虫垂炎 MedDRA 用語：虫垂炎 SAE 番号：[redacted]BI104614 事象発現までの期間：165 日（プラセボ）+21 日（BG00012） 被験者 695* は RRMS の 3[redacted] 歳日本人女性で、同年 10 月 6 日（207 日目）に虫垂炎のために入院した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了し、109MS305 試験（パート 2）に組み入れられた。本症例は 109MS305 試験（パート 2）において同年 8 月 26 日（109MS305 試験の 166 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。109MS305 試験（パート 1）でのプラセボの投与期間は 165 日で、109MS305 試験（パート 2）での BG00012 の投与期間は 21 日であった。本事象発現時、本症例は治験薬の投与を受けていなかった。 109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点での本症例の既往歴には、月経痛及び月経前緊張症があった。109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点でアレルギーの報告はなかった。事象が発現する前日の併用薬は報告されなかった。 同年 8 月 26 日（166 日目）、本症例に悪心の非重篤な有害事象が発現し（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）、ドンペリドン及びロキソプロフェンが投与された。本事象のため同日に治験薬の用量は 120 mg に減量され（投与頻度の報告なし）、240 mg に増量されて再開されたのは同年 9 月 2 日（173 日目）であった（投与頻度の報告なし）。同年 9 月 16 日（187 日目）、超音波検査とヒト絨毛性ゴナドトロピン検査から、妊娠 5 週 3 日目の妊娠が確定された。同日に治験薬投与を中止し、本症例は妊娠のために本試験を中止した。同年 9 月 30 日、待機的な中

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		絶手術が行われた。 同年 10 月 3 日（204 日目）、本症例に腹痛が発現し、これは虫垂炎の非重篤な有害事象であった（中等度と評価され、「関連なし」と判定された［これ以上の詳細の報告なし］）。本症例は本事象に対して治療を受けなかった。同年 10 月 6 日（207 日目）、腹痛が強くなり、本症例は虫垂炎のために入院した。本事象を評価するために、臨床検査が行われた（検査値の報告なし）。同年 10 月 7 日、本症例は本事象に対して外科治療を受けた。治療薬には、セフメタゾール、ロキソプロフェン、耐性乳酸菌、及びセフカペンがあった。同年 10 月 9 日（210 日目）、本症例は退院し、虫垂炎の事象から回復したと報告された。同年 10 月 16 日（217 日目）、悪心の事象から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「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（本事象発現前に中止されていた）、本症例はその後、本試験を中止した。本症例の 109MS305 試験（パート 2）における治験薬の最終投与日は同年 9 月 15 日（186 日目）であった。

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
109MS305 試験（パート 1） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 3 月 28 日～ 同年*　9 月 15 日 総投与期間：172 日 109MS305 試験（パート 2） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： 同年*　9 月 16 日～ 継続中 総投与期間：継続中	被験者 ID：　691* 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：男性	SAE：2 型糖尿病の臨床検査のための入院 MedDRA 用語：2 型糖尿病 SAE 番号：[redacted]BI047551 事象発現までの期間：375 日（BG00012） 被験者　691*　は、RRMS の 4[redacted] 歳日本人男性で、翌年 4 月 6 日に 2 型糖尿病と診断された。本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了した。パート 1 において本症例に交通事故、脛骨骨折、及び上腕骨骨折の SAE が発現した（事象の詳細については 5.3.5.1-4 109MS305 Part I Appendix 16.2.7.2 に記載の被験者　691*　を参照）。本症例は 109MS305 試験（パート 2）に登録されており、109MS305 試験（パート 2）において同年 9 月 16 日（109MS305 試験の 173 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）において BG00012 240 mg BID の投与を受けた。本事象発現時、109MS305 試験（パート 2）及び 109MS305 試験（パート 1）における本症例の投与期間はそれぞれ 203 日及び 172 日であった。 109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点での本症例の既往歴には、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、コレステロール血症、便秘、糖尿病、脂肪肝、高脂血症、高血圧、高尿酸血症、不眠症、及び心筋梗塞があった。109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点でアレルギーの報告はなかった。本事象が発現する前日の併用薬には、アロプリノール、アトルバスタチン、ベンズブロマロン、ベタメタゾン、ベザフィブラート、ブデソニド／ホルモテロール、シアノコバラミン、eicosapentaenoic acid ethyl ester、フェキソフェナジン、ヘパリン類似物質、ヒドロコルチゾン、メトホルミン、ソリフェナシン、ビルダグリプチン、及びボグリボースがあった。 翌年 3 月 26 日（364 日目）、本症例に両側の耳下腺腫大の非重篤な有害事象が発現した（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）。本事象に対する治療は報告されなかった。翌年 4 月

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		6 日（375 日目）、本症例は 2 型糖尿病のために悪化した血糖値を管理するために病院に搬送された。報告された症状はなかった。臨床検査結果及び他の診断検査所見は提供されなかった。追加の治療は行われず、本症例はメトホルミン、ビルダグリプチン、及びボグリボースによる治療を継続した。翌年 5 月 2 日（401 日目）、本事象から回復したと判断され、本症例は退院した。翌年 8 月 11 日（502 日目）、耳下腺腫大の事象から回復したと判断された。 治験責任医師は 2 型糖尿病を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は本試験を継続した。

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
109MS305 試験（パート 1） 投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 4 月 25 日～ 同年*　10 月 9 日 総投与期間：168 日 109MS305 試験（パート 2） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： 同年*　10 月 10 日～ 同年*　11 月 1 日 総投与期間：23 日	被験者 ID：696* 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：下痢 MedDRA 用語：下痢 SAE 番号：[redacted]BI103590 事象発現までの期間：168 日（プラセボ）+14 日（BG00012） 及び 治験薬投与の中止と試験の中止に至った非重篤な有害事象：腹痛 MedDRA 用語：腹痛 事象発現までの期間：168 日（プラセボ）+22 日（BG00012） 被験者　696*　は RRMS の 2[redacted] 歳日本人女性で、同年 10 月 23 日に下痢のために入院し、同年 10 月 31 日に腹痛が発現した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了した。109MS305 試験（パート 1）において、本症例に MS 再発の SAE が発現した（本事象の詳細については 5.3.5.1-4 109MS305 Part I Appendix 16.2.7.2 に記載の被験者　696*　を参照）。本症例は 109MS305 試験（パート 2）に登録されており、109MS305 試験（パート 2）において同年 10 月 10 日（109MS305 試験の 169 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）においてプラセボの投与を 168 日間受けた。下痢の事象発現時、109MS305 試験（パート 2）における本症例の投与期間は 14 日であった。また、腹痛の事象発現時、109MS305 試験（パート 2）における本症例の投与期間は 22 日であった。 109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点で既往歴の報告もアレルギー歴の報告もなかった。事象が発現する前日の併用薬は報告されなかった。 同年 10 月 20 日（173 日目）、本症例に下痢の非重篤な有害事象が発現した（軽度と評価され、「関連あり」と判定された）。同年 10 月 23 日（182 日目）、本事象が悪化し、本症例は入院し

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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。治験薬の投与は一時的に中断された。臨床検査結果は、総蛋白が 6.5 g/dL（基準値範囲：6.7～8.2 g/dL）、アミラーゼが 27 U/L（基準値範囲：42～121 U/L）、クレアチンキナーゼが 23 U/L（基準値範囲：50～170 U/L）、C 反応性蛋白が 3.15 mg/dL（基準値範囲：0～0.35 mg/dL）であった。治療薬には、ミネラル類を含有する静脈内マルチビタミン剤、生薬／グルコース／塩化ナトリウム、及びソルデム 3AG 輸液があった。同年 10 月 31 日（190 日目）、事象から回復したと判断され、本症例は退院した。本症例は同日に治験薬を 120 mg BID に減量して再開した後、腹痛が発現した。腹痛の事象を受けて、治験薬の投与は中止された。 追加の臨床情報は報告されなかった。同年 11 月 1 日（191 日目）、治療を行わずに事象から回復したと判断された。本症例は、腹痛の事象を受けて、本試験を中止した。 治験責任医師は下痢を重度、腹痛を中等度と評価し、いずれの事象についても治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。治験薬の投与は下痢のために中断され、腹痛のために投与を中止した。腹痛の事象を受けて、本症例はその後本試験を中止した。本症例の 109MS305 試験（パート 2）における治験薬の最終投与日は同年 11 月 1 日（191 日目）であった。

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
109MS305 試験（パート 1） 投与群： プラセボ 投与期間： [redacted]年 5 月 30 日～ 同年*　11 月 13 日 総投与期間：168 日 109MS305 試験（パート 2） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： 同年*　11 月 14 日～ 継続中 総投与期間：継続中	被験者 ID：697* 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：胃腸障害（心窩部痛、不快感、下痢［水様性、1 日 10 回］、嘔吐） MedDRA 用語：胃腸障害 SAE 番号：[redacted]BI115461 事象発現までの期間：168 日（プラセボ）+14 日（BG00012） 被験者　697*　は RRMS の 2[redacted] 歳日本人女性で、同年 11 月 27 日に胃腸障害のために入院した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了し、109MS305 試験（パート 2）に組み入れられた。本症例は 109MS305 試験（パート 2）において同年 11 月 14 日（109MS305 試験の 169 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）においてプラセボの投与を 168 日間受けた。本事象発現時、109MS305 試験（パート 2）における本症例の投与期間は 14 日であった。 109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点での本症例の既往歴には、月経困難症、腰椎破壊、てんかん、及びアレルギー性鼻炎があった。109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点でアレルギーの報告はなかった。本事象が発現する前日の併用薬には、ジクロフェナク、ロキソプロフェン、及びオキサトミドがあった。 同年 11 月 21 日、本症例に心窩部不快感を特徴とする胃腸障害の非重篤な有害事象が発現した（重度と評価され、「関連あり」と判定された）。同年 11 月 22 日、便は軟らかくなったものの、水様便ではなく、心窩部不快感は持続した。同年 11 月 23 日、本症例に水様性下痢（1 日 10 回の頻度）及び心窩部痛が発現し、食事を取ることができなかった。同年 11 月 25 日、嘔吐が 1 件発現し、胃の不快感に対してレバミピドが投与された。同年 11 月 27 日（182 日目）、本症例は治験実施施設を受診し、同日入院した。臨床検査結果は、血中尿素窒素が 7.1 mg/dL（基準値範囲 : 8～20 mg/dL）、カリウムが 3.4 mEq/L（基準値範囲 : 3.6～4.8 mEq/L）、アミラーゼが 37 U/L

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		（基準値範囲：4～121 U/L）、C 反応性蛋白が 0.45 mg/dL（基準値範囲：0～0.35 mg/dL）であった。本事象を受けて、治験薬の投与は一時的に中断され、入院当日の夕方の投与から再開された。本症例は輸液、ランソプラゾール、グルコース／乳酸ナトリウム／塩化カリウム／塩化ナトリウム、及び *Enterococcus faecalis* の投与を受けた。同年 11 月 28 日、心窩部痛は軽減し、本症例は夕方に 120 mg に減量して治験薬の投与を受けた。同年 11 月 29 日、本症例の便は軟らかくなったが水様性ではなかった。心窩部不快感も発現した。同年 11 月 30 日（185 日目）、本症例は退院し、120 mg BID で治験薬の投与を継続した。心窩部不快感及び軟便は持続していた。同年 12 月 3 日、便の硬さは「正常となった」。同年 12 月 5 日（190 日目）、事象から回復したと判断され、これ以降胃腸に関する訴えは報告されなかった。本症例は同年 12 月 12 日に 240 mg BID での治験薬の投与を再開した。 治験責任医師は胃腸障害を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。本事象を受けて、治験薬は減量された。本症例は本試験を継続した。

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
109MS305 試験（パート 1） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 11 月 2 日～ 翌年*　4 月 23 日 総投与期間：173 日 109MS305 試験（パート 2） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： 翌年*　4 月 23 日～ 翌々年*　1 月 5 日 総投与期間：258 日	被験者 ID：698* 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	特に注目すべき非重篤な有害事象：ベースライン後のリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満 MedDRA 用語：非該当 事象発現までの期間：246 日（BG00012） 及び SAE：自殺企図 MedDRA 用語：自殺企図 SAE 番号：[redacted]BI107558 事象発現までの期間：335 日（BG00012） 被験者　698*　は、RRMS の 4[redacted] 歳日本人女性で、以下の事象を発現した： ● 翌年 7 月 5 日にベースライン後のリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満の事象 ● 翌年 10 月 2 日に自殺企図の SAE 本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了し、109MS305 試験（パート 2）に組み入れられた。本症例は 109MS305 試験（パート 2）において翌年 4 月 23 日（109MS305 試験の 173 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）において BG00012 240 mg BID の投与を 173 日間受けた。ベースライン後のリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満及び自殺企図の発現時、109MS305 試験（パート 2）における本症例の投与期間はそれぞれ 74 日及び 163 日であった。 109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点での本症例の既往歴には、睡眠薬を用いた自殺企図、パニック障害、再発性うつ病性障害、便秘、関節痛（両下肢）、及び低髄液圧症候群があった。109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点でアレルギーの報告はなかった。事象が発現する前日の併用薬には、アルプラゾラム、パンテチン、クロナゼパム、セルトラリン、センノシド A・

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		B、デュロキセチン、及びロキソプロフェンがあった。 109MS305 試験（パート 1）のスクリーニングから翌年 1 月 29 日まで、本症例のリンパ球数は基準値内であった。翌年 2 月 22 日から翌年 4 月 19 日まで、0.53×10^9/L～0.54×10^9/L の範囲でリンパ球数が減少した。翌年 6 月 5 日（216 日目）、本症例にリンパ球減少症（リンパ球数の報告なし）の非重篤な有害事象が発現した（軽度と評価され、「関連あり」と判定された）。翌年 7 月 5 日（246 日目）、本症例のリンパ球数は 0.4×10^9/L で 0.5×10^9/L 未満であった。併発事象には鼻咽頭炎が 2 件発現し（いずれも軽度と評価され、「関連なし」と判定された）、これらの事象は約 1 週間持続した。 翌年 10 月 2 日（335 日目）、本症例は夫と喧嘩になり、眠るためにトリアゾラム、ゾルピデム、フルニトラゼパム、及びゾピクロンなどの睡眠薬（30～40 錠）を服用した。同日、本症例は吐き気を催し、嘔吐の非重篤な有害事象が発現した（軽度と評価され、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された）。翌年 10 月 3 日、本症例は「極度の眠気」を感じ、下肢脱力を呈し、救急救命室（ER）に搬送された。臨床検査結果は概ね基準値内にあり、その他の身体的及び神経学的な障害は認められなかった。治療薬は静脈内等張食塩水であった。同日、本症例は ER を退院し、自殺企図及び嘔吐の事象から回復したと判断された。 翌年 10 月 18 日（351 日目）及び翌年 12 月 27 日（421 日目）、本症例のリンパ球数はそれぞれ 0.43×10^9/L 及び 0.4×10^9/L であり、0.5×10^9/L 未満のままであった。翌々年 3 月 7 日（491 日目）の追跡調査来院でのリンパ球数はわずかに増加したが、0.6×10^9/L と基準値を下回ったままであり、リンパ球減少症の事象は報告時に未回復のままであった。本試験中の WBC 数及び好中球数は基準値内で推移した。 治験責任医師は自殺企図を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は本試験を継続したが、その後服薬不遵

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述

守のために本試験を中止した。本症例の 109MS305 試験（パート 2）における治験薬の最終投与日は翌々年 1 月 5 日（430 日目）であった。

72 週目の来院までの血液学的検査の結果については以下の表を参照のこと。

被験者 698* の血液学的検査結果（109MS305 試験）

検査日	試験日	来院	WBC（×10⁹/L）基準値：3.8～10.7	単球（×10⁹/L）基準値：0.12～0.92	リンパ球（×10⁹/L）基準値：0.91～4.28	好塩基球（×10⁹/L）基準値：0～0.2	好酸球（×10⁹/L）基準値：0～0.57	好中球（×10⁹/L）基準値：1.96～7.23
同年 10 月 11 日	−22 日目	スクリーニング	7.92	0.34	1.47	0.05	0.13	5.94
同年 11 月 1 日	−1 日目	109MS305 試験（パート 1）ベースライン 1 日目	8.67	0.39	1.28	0.04	0.12	6.84
同年 12 月 3 日	32 日目	4 週目	6.31	0.32	1.12	0.03	0.09	4.73
同年 12 月 24 日	53 日目	8 週目	6.14	0.36	0.96	0.03	0.06	4.73
翌年 1 月 29 日	89 日目	12 週目	6.02	0.42	0.91	0.03	0.12	4.55
翌年 2 月 22 日	113 日目	16 週目	5.55	0.32	0.53 L	0.03	0.09	4.59
翌年 3 月 22 日	141 日目	20 週目	5.55	0.39	0.58 L	0.03	0.09	4.46
翌年 4 月 19 日	169 日目	109MS305 試験（パート 2）ベースライン 24 週目	5.36	0.37	0.54 L	0.03	0.08	4.33
翌年 7 月 5 日	246 日目	36 週目	5.94	0.31	0.4 L	0.04	0.06	5.13
翌年 10 月 18 日	351 日目	48 週目	5.43	0.37	0.43 L	0.03	0.1	4.51
翌年 12 月 27 日	421 日目	60 週目	4.69	0.4	0.4 L	0.04	0.08	3.77
翌々年 7 月 3 日	491 日目	追跡調査来院 1（パート 2）	5.77	0.36	0.6 L	0.03	0.08	4.71

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
109MS305 試験（パート 1） 投与群： プラセボ 投与期間： [redacted]年 10 月 15 日～ 翌年*　4 月 5 日 総投与期間：173 日 109MS305 試験（パート 2） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： 翌年*　4 月 6 日～ 翌年*　11 月 12 日 総投与期間：221 日	被験者 ID：699* 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：妊娠 MedDRA 用語：妊娠 SAE 番号：[redacted]BI022001 事象発現までの期間：173 日（プラセボ）+167 日（BG00012） 被験者 699*　は RRMS の 3[redacted] 歳日本人女性で、翌年 9 月 19 日に妊娠が発現した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了し、109MS305 試験（パート 2）に組み入れられた。本症例は 109MS305 試験（パート 2）において翌年 4 月 6 日（109MS305 試験の 174 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）においてプラセボの投与を 173 日間受けた。本事象発現時、109MS305 試験（パート 2）における本症例の投与期間は 167 日であった。 109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点での本症例の既往歴には、ざ瘡、上行結腸の良性腫瘍、蕁麻疹、便秘、陰部ヘルペス、片頭痛、悪心、及びウイルス性髄膜炎があった。109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点でアレルギーの報告はなかった。事象が発現する前日の併用薬には、カルシウム、魚油、アスコルビン酸、マグネシウム、ファモチジン、グリセロール、エピナスチン、クリンダマイシン、レバミピド、及びドンペリドンがあった。 本症例の既知の最終月経は翌年 9 月 19 日（340 日目）であった。本症例は翌年 11 月 9 日から翌年 11 月 12 日まで、細菌性中咽頭炎に対して garenoxacin、dextromethorphan、トラネキサム酸、麦門冬湯エキス、及びツロブテロールの投与を受けた。本症例は生理が遅れていることに気付き、翌年 11 月 12 日に市販の妊娠検査を行ったところ、陽性結果が判明した。本事象を受けて、本症例は治験薬の投与を中止した。翌年 11 月 13 日、本症例は産婦人科医を受診し、触診、尿検査、及び超音波検査から妊娠が確定した。妊娠中、本症例は発熱及び全身の疼痛に対してロ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		キソプロフェンナトリウム水和物の投与を受け、健康管理のためリボフラビン酪酸エステル／ピリドキシン塩酸塩の投与を受けた。本症例が選択的中絶を受けた翌年 12 月 2 日（414 日目）、本事象から回復したと判断された。 治験責任医師は妊娠を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本症例は治験薬の投与を中止し、妊娠のために本試験を中止した。本症例の 109MS305 試験（パート 2）における治験薬の最終投与日は翌年 11 月 12 日（394 日目）であった。

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
109MS305 試験（パート 1） 投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 11 月 5 日～ 翌年*　4 月 15 日 総投与期間：162 日 109MS305 試験（パート 2） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： 翌年*　4 月 16 日～ 継続中 総投与期間：継続中	被験者 ID：　700* 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：骨盤内炎症性疾患 MedDRA 用語：骨盤内炎症性疾患 SAE 番号：[redacted]BI124779 事象発現までの期間：162 日（プラセボ）+208 日（BG00012） 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI031250 事象発現までの期間：162 日（プラセボ）+325 日（BG00012） 被験者　700*　は、RRMS の 3[redacted] 歳韓国人女性で、以下の事象を発現した： ● 翌年 9 月 9 日に骨盤内炎症性疾患の SAE ● 翌々年 3 月 6 日に MS 再発の SAE 本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了した。パート 1 において本症例に MS 再発の SAE が発現した（本事象の詳細については 5.3.5.1-4 109MS305 Part I Appendix 16.2.7.2 に記載の被験者　700*　を参照）。本症例は 109MS305 試験（パート 2）に登録されており、109MS305 試験（パート 2）において翌年 4 月 16 日（109MS305 試験の 163 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）においてプラセボの投与を 162 日間受けた。109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点での本症例の既往歴には、皮膚炎、右視神経炎、及びうつ病があった。109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点でアレルギーの報告はなかった。本事象が発現する前日の併用薬は報告されなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		骨盤内炎症性疾患（[redacted]BI124779） 本事象発現時、109MS305 試験（パート 2）における本症例の投与期間は 208 日であった。 翌年 11 月 5 日、本症例に下腹部痛が発現した。翌年 11 月 9 日（370 日目）の朝、嘔吐と下痢が始まった。同日、本症例は入院した。胸部 X 線検査及び超音波検査（部位の報告なし）では正常所見が示され、虫垂の CT 検査では少量の腹水が骨盤腔に示され、下腹部及び骨盤腔の腸間膜及び網膜の非特異的な浸潤、原因不明の非特異的な所見及び腹膜炎が認められたが、急性虫垂炎を示す所見は認められなかった。膣スワブを採取し、グラム染色した結果、グラム陽性桿菌が 4+、酵母細胞が 1+、上皮細胞が 4+、白血球が 2+であった。*Streptococcus agalactiae*（B 群）及び *Candida albicans* が培養された。検体の培養でも、*Ureaplasma urealyticum*（10^4 CFU/mL 超）及び *Mycoplasma hominis*（10^4 CFU/mL 超）が分離された。本症例は骨盤内炎症性疾患と診断された。治療薬には、cefotetan disodium、シメチジン、乳酸ナトリウム、ドキシサイクリン、ketorolac、酸化マグネシウム、パントプラゾール、ポビドンヨード、塩化ナトリウム、tiropramide、及び vaginal dressing があった。翌年 11 月 13 日、本症例は状態が改善し退院した。翌年 11 月 14 日（375 日目）、本症例に骨盤痛の非重篤な有害事象が発現した（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）。同日行われた追加の治療薬には、セフジニル、epuatilin、ハーブ抽出物（詳細な報告なし）、ロキソプロフェン、メトクロプラミド、及びメトロニダゾールがあった。翌年 11 月 18 日（379 日目）、骨盤痛の非重篤な有害事象から回復したと判断された。翌年 11 月 20 日（381 日目）、骨盤内炎症性疾患の事象から回復したと判断された。 治験責任医師は骨盤内炎症性疾患の事象を軽度と評価し、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、本症例は本試験を継続した。 多発性硬化症再発（[redacted]BI031250）

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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、109MS305 試験（パート 2）における本症例の投与期間は 325 日であった。 翌々年 2 月 26 日、左大腿後部に突然の感覚異常が約 10 秒間発現し、その後、疼痛は間欠的に発現した。本症例は、疼痛が歩いているときも座っているときも悪化すると報告した。翌々年 3 月 2 日、症状は持続し、左下肢の脱力も同時に発現した。翌々年 3 月 6 日（487 日目）、本症例は持続する MS 症状のために入院した。主訴は左大腿部の灼熱感であった。入院時、MRI 検査では、前回の MRI 検査と比較して、新たな病変の発生は除外された（データの報告なし）。 本症例はメチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法を 5 回受け、その後、下肢の脱力は改善し、異常感覚の症状は緩和した。追加の治療薬には、シメチジン及び塩化ナトリウムがあった。翌々年 3 月 10 日（491 日目）、本症例は退院し、本事象から回復したと判断された。 退院時の治療薬には、プレガバリンがあった。 治験責任医師は MS 再発の事象を軽度と評価し、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、本症例は本試験を継続した。 EDSS スコア 本症例の本試験参加中に治験実施計画書に従って評価した 72 週目の来院までの EDSS スコアは以下の通り： 日付（試験日）：スコア 同年 10 月 22 日（−14 日目）：1.0 同年 11 月 4 日（−1 日目）：1.0 翌年 1 月 28 日（85 日目）：1.0 翌年 2 月 10 日（98 日目）：3.5 翌年 4 月 16 日（163 日目）：1.0

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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 9 日（247 日目）: 1.0 翌年 10 月 13 日（343 日目）: 1.0 翌々年 3 月 6 日（487 日目）: 2.0 翌々年 3 月 18 日（499 日目）: 1.5

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
109MS305 試験（パート 1） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 8 月 28 日～ 翌年*　2 月 12 日 総投与期間：169 日 109MS305 試験（パート 2） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： 翌年*　2 月 13 日～ 継続中 総投与期間：継続中	被験者 ID：701* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：報告なし 性別：女性	SAE：軽度のアルコール中毒 MedDRA 用語：アルコール中毒 SAE 番号：[redacted]BI140809 事象発現までの期間：349 日（BG00012） 及び SAE：軽度の薬物中毒 MedDRA 用語：薬物毒性 SAE 番号：[redacted]BI140809 事象発現までの期間：349 日（BG00012） 被験者 701* は RRMS の 4[redacted] 歳チェコ人女性で、翌年 8 月 11 日にアルコール中毒及び薬物毒性を発現した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了し、109MS305 試験（パート 2）に組み入れられた。本症例は 109MS305 試験（パート 2）において翌年 2 月 13 日（109MS305 試験の 170 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）において BG00012 240 mg BID の投与を受けた。事象発現時、109MS305 試験（パート 2）及び 109MS305 試験（パート 1）における本症例の投与期間はそれぞれ 180 日及び 169 日であった。109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点での本症例の既往歴には、動脈性高血圧、月経過多を伴う子宮筋腫、L5/S1 の椎間板症に起因する腰痛、腰椎の vertebrogenic algic syndrome、頭痛、下肢静止不能症候群、及びうつ病があった。アレルギーには、プロピフェナゾン／アセトアミノフェン／カフェイン及びスイミングプール消毒薬に対するアレルギーがあった。事象が発現する前日の併用薬には、コデイン／アセトアミノフェン、アムロジピン／ramipril、アルプラゾラム、及びプラミペキソールがあった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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 8 月 11 日（349 日目）に自殺企図と酒気帯び状態での薬物中毒のために病院に搬送され、同日入院した。治療薬には、プロメタジン 700 mg、ramipril 125 mg、アムロジピン 100 mg、アルプラゾラム 5 mg、及びプラミペキソール 20 mg があった。入院時、本症例は錯乱し、傾眠を呈していた。血圧は 94/56 mmHg、酸素飽和度は 97%であった。最初の毒物尿スクリーニングはベンゾジアゼピン系薬剤に陽性となり、アルコールは 0.10 未満であった。本症例はフルマゼニル及び生理食塩水の投与を受け、集中治療室で胃洗浄を受けた。本症例はモニター付きベッドに寝かされ、血圧は 112/70 mmHg、酸素飽和度は 97%であった。酸塩基分析の結果は、酸素分圧が 5.48（基準値範囲 : 11.04～14.36）、重炭酸塩が 20.5（基準値範囲 : 22.0～26.0）、二酸化硫黄が 0.772（基準値範囲：0.940～0.980）、50%飽和度での酸素分圧が 26.30（基準値範囲：3.40～3.80）、一酸化炭素ヘモグロビンが 0.035（基準値範囲：0.000～0.030）、ヘモグロビンが 0.218（基準値範囲 : 0.000～0.02）、及び酸化ヘモグロビンが 0.739（基準値範囲 : 0.940～0.980）であった（測定値の単位の報告なし）。肝炎マーカーの検査結果は陰性であった。心電図では心拍数 101 bpm の洞調律が認められ、胸部 X 線検査では実質の局所変化は認められなかった。追加の治療薬には、ラクツロース、薬用炭、及びマクロゴールがあった。精神医学的診断が行われ飲酒癖における薬物中毒後状態と結論付けられ、事象は自殺企図ではなく、飲酒癖中やうつ病経過中の行動障害に起因する MS 中の脳の器質障害に原因があった可能性が高いと判断された。本事象を受けて、治験薬の投与は同日中断された。翌年 8 月 12 日（350 日目）、本症例は退院した。翌年 8 月 13 日、治験薬の投与は再開された。 治験責任医師はアルコール中毒及び薬物毒性を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象を受けて、治験薬の投与は中断された。本症例は本試験を継続した。

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
109MS305 試験（パート 1） 投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 10 月 1 日～ 翌年*　3 月 16 日 総投与期間：167 日 109MS305 試験（パート 2） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： 翌年*　3 月 16 日～ 継続中 総投与期間：継続中	被験者 ID：　702* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：報告なし 性別：男性	特に注目すべき非重篤な有害事象：ベースライン後のリンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満 MedDRA 用語：該当なし 事象発現までの期間：167 日（プラセボ）+169 日（BG00012） 及び SAE：慢性扁桃炎 MedDRA 用語：慢性扁桃炎 SAE 番号：[redacted]BI00170427 事象発現までの期間：167 日（プラセボ）+302 日（BG00012） 被験者　702*　は RRMS の 3[redacted] 歳ポーランド人男性で、以下の事象を発現した： ● 翌年 8 月 31 日にベースライン後のリンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満の有害事象 ● 翌々年 1 月 11 日に慢性扁桃炎の SAE 本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了し、109MS305 試験（パート 2）に組み入れられた。本症例は 109MS305 試験（パート 2）において翌年 3 月 16 日（109MS305 試験の 167 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）においてプラセボの投与を 167 日間受けた。ベースライン後のリンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満の有害事象及び慢性扁桃炎の SAE 発現時、109MS305 試験（パート 2）における本症例の投与期間はそれぞれ 169 日及び 302 日であった。 109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点での本症例の既往歴には、顔面の脂漏性変化、腹部の瘢痕、及び脊椎の変性疾患（胸部及び腰仙部）があった。109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点でアレルギーの報告はなかった。事象が発現する前日の併用薬は報告されなかった。109MS305 試験（パート 1）のスクリーニングから翌年 3 月 16 日まで、0.89 × 10^9/L 及び 0.9 × 10^9/L まで一過性に減少したことを除き、本症例のリンパ球数は基準値内であった。翌年 6 月 8 日（251

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		日目)、リンパ球減少症の非重篤な有害事象（軽度と評価され、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された）が報告され、リンパ球数は 0.8×10^9/L であった。併発事象には、インフルエンザ様感染症（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）及び潮紅と鼻炎（いずれも軽度と評価され、「関連あり」と判定された）があった。本症例のリンパ球数は 0.52×10^9/L～0.66×10^9/L の範囲で引き続き減少した。 翌年 7 月 10 日（283 日目)、本症例に慢性扁桃炎の非重篤な有害事象が発現し（軽度と評価され、「関連なし」と判定された)、アモキシシリン／クラブラン酸が 1 週間投与された。翌年 8 月 31 日（335 日目)、本症例のリンパ球数は 0.44×10^9/L と 0.5×10^9/L 未満であった。翌年 9 月 28 日から翌年 12 月 21 日まで、本症例のリンパ球数は 0.38×10^9/L～0.5×10^9/L の範囲にあり、翌年 10 月 26 日に好中球数が 7.37×10^9/L に上昇した。 翌々年 1 月 11 日（468 日目)、本症例は慢性扁桃炎のために入院した。入院中の臨床検査結果はヘモグロビンが 9.40 mmol/L、WBC 数が 4.7×10^9/L、RBC 数が 5.14×10^{12}/L、ヘマトクリットが 0.43 L/L であった（基準値範囲の報告なし)。治療薬には、セファゾリンがあった。事象のために治験薬は同日中断された。翌々年 1 月 12 日、本症例は両側扁桃摘出術を受けた。翌々年 1 月 14 日（471 日目)、事象から回復したと判断され、本症例は退院した。退院時の治療薬には、metamizole があった。治験薬の投与は翌々年 1 月 16 日に再開された。 本症例のリンパ球数は翌々年 1 月 25 日に 0.48×10^9/L で 0.5×10^9/L 未満のままであり、翌々年 2 月 15 日にわずかながら 0.53×10^9/L まで増加した。リンパ球減少症、潮紅、及び鼻炎の事象は報告時に未回復のままであった。 治験責任医師は慢性扁桃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。本事象を受けて、治験薬の投与は中断された。本症例は本試験を継続した。 72 週目の来院までの血液学的検査の結果については以下の表を参照のこと。

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述

被験者 702* の血液学的検査結果（109MS305 試験）

検査日	試験日	来院	WBC（×10⁹/L）基準値：3.8～10.7	単球（×10⁹/L）基準値：0.12～0.92	リンパ球（×10⁹/L）基準値：0.91～4.28	好塩基球（×10⁹/L）基準値：0～0.2	好酸球（×10⁹/L）基準値：0～0.57	好中球（×10⁹/L）基準値：1.96～7.23
同年 9 月 8 日	−23 日目	スクリーニング	5.49	0.24	0.89 L	0.04	0.26	4.07
同年 10 月 1 日	1 日目	109MS305 試験（パート 1）ベースライン（1 日目）	5.67	0.28	1.14	0.04	0.28	3.94
同年 10 月 27 日	27 日目	4 週目	5.71	0.35	1.17	0.04	0.19	3.97
同年 11 月 24 日	55 日目	8 週目	7.48	0.38	0.9 L	0.02	0.14	6.03
同年 12 月 8 日	69 日目	規定外来院	5.72	0.23	1.24	0.04	0.09	4.12
同年 12 月 22 日	83 日目	12 週目	5.65	0.23	1.1	0.03	0.12	4.17
翌年 1 月 19 日	111 日目	16 週目	4.49	0.21	0.99	0.04	0.22	3.02
翌年 2 月 19 日	142 日目	20 週目	5.48	0.28	1.11	0.03	0.18	3.88
翌年 3 月 16 日	167 日目	109MS305 試験（パート 2）ベースライン（24 週目）	4.2	0.26	0.89 L	0.03	0.08	2.94
翌年 1 月 8 日	251 日目	36 週目	6.87	0.32	0.8 L	0.01	0.04	5.7
翌年 1 月 23 日	266 日目	規定外来院	6.55	0.27	0.66 L	0.02	0.08	5.52
翌年 7 月 7 日	280 日目	規定外来院	5.85	0.23	0.52 L	0.03	0.06	5.02
翌年 8 月 31 日	335 日目	48 週目	4.24	0.23	0.44 L	0.01	0.04	3.52
翌年 9 月 28 日	363 日目	規定外来院	5.68	0.23	0.41 L	0.01	0.03	5.01

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述

被験者 702* の血液学的検査結果（109MS305 試験）

検査日	試験日	来院	WBC（×10⁹/L）基準値：3.8～10.7	単球（×10⁹/L）基準値：0.12～0.92	リンパ球（×10⁹/L）基準値：0.91～4.28	好塩基球（×10⁹/L）基準値：0～0.2	好酸球（×10⁹/L）基準値：0～0.57	好中球（×10⁹/L）基準値：1.96～7.23
翌年 10 月 26 日	391 日目	規定外来院	8.38	0.38	0.5 L	0.07	0.07	7.37 H
翌年 11 月 23 日	419 日目	60 週目	4.1	0.22	0.38 L	0.02	0.05	3.43
翌年 12 月 21 日	447 日目	規定外来院	5.5	0.26	0.43 L	0.02	0.05	4.74
翌々年 1 月 25 日	482 日目	規定外来院	4.83	0.27	0.48 L	0.02	0.06	4
翌々年 2 月 15 日	503 日目	72 週目	4.61	0.24	0.53 L	0.02	0.07	3.75

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
109MS305 試験（パート 1） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted]年 8 月 8 日～ 翌年*　1 月 21 日 総投与期間：167 日 109MS305 試験（パート 2） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： 翌年*　1 月 22 日～ 継続中 総投与期間：継続中	被験者 ID：703* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：報告なし 性別：男性	特に注目すべき非重篤な有害事象：ベースライン後のリンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満 MedDRA 用語：該当なし 事象発現までの期間：336 日（BG00012） 及び SAE：非 ST 上昇型心筋梗塞 MedDRA 用語：急性心筋梗塞 SAE 番号：[redacted]BI111068 事象発現までの期間：347 日（BG00012） 被験者　703*　は RRMS の 5[redacted] 歳ポーランド人男性で、以下の事象を発現した： ● 同年 7 月 9 日にベースライン後のリンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満の有害事象 ● 同年 7 月 20 日に急性心筋梗塞の SAE 本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了した。パート 1 において本症例にベースライン後のリンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満が発現した（事象の詳細については 5.3.5.1-4 109MS305 Part I Appendix 16.2.7.2 に記載の被験者　703*　を参照）。本症例は 109MS305 試験（パート 2）に登録されており、109MS305 試験（パート 2）において同年 1 月 22 日（109MS305 試験の 168 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）において BG00012 240 mg BID の投与を 167 日間受けた。ベースライン後のリンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満の有害事象及び急性心筋梗塞の SAE 発現時、109MS305 試験（パート 2）における本症例の投与期間はそれぞれ 169 日及び 180 日であった。 109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点での本症例の既往歴には、高血圧、虚血性心疾患、心筋梗塞、冠動脈疾患（CAD）、前外側 ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、ステント留置を伴う左前下行枝（LAD）の経皮的冠動脈インターベンション後状態、亜急性ステント内凝固、LAD の

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		経皮的バルーン血管形成術後状態、薬剤溶出ステント留置を伴う LAD の切開、経皮的血管形成術後状態、上部消化管出血、前立腺肥大、及び陰嚢水腫の切除があった。109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点でアレルギーの報告はなかった。事象が発現する前日の併用薬には、アセチルサリチル酸、ビソプロロール、ロスバスタチン、amiloride／ヒドロクロロチアジド、バクロフェン、ランソプラゾール、クロピドグレル、タムスロシン、チザニジン、及びラタノプロストがあった。 109MS305 試験（パート 2）の開始以降、本症例のリンパ球数、WBC 数、及び好中球数は基準値内であった。同年 7 月 9 日（336 日目）、本症例のリンパ球数は 0.44×10^9/L で 0.5×10^9/L 未満であり、WBC 数及び好中球数は基準値を下回った。症状、治療又は、診断検査は報告されなかった。同年 7 月 15 日、リンパ球数は 0.5×10^9/L 未満で、WBC 数は減少し、好中球数は基準値内であった。 同年 7 月 20 日（347 日目）、本症例は胸部の疼痛を訴え、不安定 CAD の徴候のために緊急入院した。入院時、本症例の心筋壊死マーカーの検査結果は陽性であった。心電図には、約 62 bpm の正常洞調律、中間の電気軸、PQ 間隔 160 ms、QRS 群 90 ms、V1、V3、及び III 誘導の QS、aVL 誘導の心室内伝導障害が示された。同日の臨床検査結果は、クレアチニンキナーゼ（CK）-MB が 13～16 IU/L、高感度（hs）トロポニン T が 14.92～17.32 ng/L であった（基準値範囲の報告なし）。同年 7 月 21 日、本症例のトロポニン T は 18.75 ng/L、CK-MB は 11 IU/L であった。同日の冠動脈造影では、臨床的に重要な血行動態学的な障害は示されなかった。心エコー図には、部分的収縮障害が示されたが、重大な弁異常は認められなかった。冠動脈造影では、LAD の内腔減少が明らかにされたが、重大な狭窄はなく、ステントレベルに起源がある細い対角枝が認められ、入口部病変（約 50%）が認められたものの、左主冠動脈、回旋動脈、右冠動脈（RCA）、鈍縁枝に異常は認められなかった。RCA に造影剤の流速が低下する部分があり、組織灌流障害が認められた。治療薬には、クロピドグレル、パントプラゾール、エノキサパリン、及びアセ

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		トアミノフェンがあった。同年 7 月 23 日（350 日目）、本症例は退院し、このときの血圧は 112/75 mmHg で、退院時診断は急性非 STEMI 及び混合型脂質異常症であった。同日、急性心筋梗塞の事象から回復したと判断された。 同年 8 月 7 日から同年 10 月 1 日まで、リンパ球数は 0.5×10^9/L 未満のままであった。この間に、WBC 数の一貫した減少及び好中球数の間欠的な減少が認められた。同年 10 月 29 日、リンパ球数は増加し始めたが、基準値を下回ったままであった。同年 12 月 23 日（503 日目）の 72 週目の来院時、本症例のリンパ球数、WBC 数、及び好中球数は基準値を下回ったままであった。 治験責任医師は急性心筋梗塞を軽度と評価し、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、本症例は本試験を継続した。 72 週目の来院までの血液学的検査の結果については以下の表を参照のこと。

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述

被験者 703* の血液学的検査結果（109MS305 試験）

検査日	試験日	来院	WBC（×10⁹/L）基準値：3.8～10.7	単球（×10⁹/L）基準値：0.12～0.92	リンパ球（×10⁹/L）基準値：0.91～4.28	好塩基球（×10⁹/L）基準値：0～0.2	好酸球（×10⁹/L）基準値：0～0.57	好中球（×10⁹/L）基準値：1.96～7.23
同年 7 月 21 日	−18 日目	スクリーニング	4.68	0.19	1.36	0	0.09	3.04
同年 8 月 8 日	1 日目	109MS305 試験（パート 1）ベースライン（1 日目）	3.45 L	0.42	0.98	0.01	0.06	1.97
同年 9 月 5 日	29 日目	4 週目	3.57 L	0.32	1.28	0.01	0.08	1.88 L
同年 10 月 2 日	56 日目	8 週目	3.38 L	0.28	1.36	0.01	0.08	1.65 L
同年 10 月 31 日	85 日目	12 週目	2.91 L	0.24	1.01	0.01	0.04	1.6 L
同年 11 月 28 日	113 日目	16 週目	3.29 L	0.3	0.7 L	0.01	0.09	2.19
同年 12 月 2 日	117 日目	規定外来院	3.44 L	0.26	0.77 L	0.02	0.11	2.29
同年 12 月 23 日	138 日目	20 週目	2.95 L	0.34	0.64 L	0.01	0.06	1.89 L
同年 12 月 30 日	145 日目	規定外来院	3.48 L	0.29	1.08	0.02	0.08	2.01
翌年 1 月 22 日	168 日目	109MS305 試験（パート 2）ベースライン（24 週目）	2.76 L	0.29	0.49 L	0.01	0.05	1.91 L
翌年 1 月 26 日	172 日目	規定外来院 再発 1	2.91 L	0.28	0.66 L	0.01	0.06	1.9 L
翌年 4 月 16 日	252 日目	36 週目	2.99 L	0.38	0.68 L	0	0.05	1.87 L
翌年 4 月 24 日	260 日目	規定外来院	2.06 L	0.19	0.6 L	0	0.04	1.24 L
翌年 7 月 9 日	336 日目	48 週目	2.45 L	0.22	0.44 L	0	0.07	1.72 L
翌年 7 月 9 日	336 日目	規定外来院	2.41 L	0.33	0.44 L	0.01	0.05	1.58 L
翌年 7 月 15 日	342 日目	規定外来院	3.65 L	0.52	0.37 L	0.02	0.05	2.69
翌年 8 月 7 日	365 日目	規定外来院	2.26 L	0.18	0.45 L	0	0.02	1.6 L

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述

被験者 703* の血液学的検査結果（109MS305 試験）

検査日	試験日	来院	WBC（×10⁹/L）基準値：3.8～10.7	単球（×10⁹/L）基準値：0.12～0.92	リンパ球（×10⁹/L）基準値：0.91～4.28	好塩基球（×10⁹/L）基準値：0～0.2	好酸球（×10⁹/L）基準値：0～0.57	好中球（×10⁹/L）基準値：1.96～7.23
翌年 9 月 4 日	393 日目	規定外来院	2.27 L	0.18	0.34 L	0	0.05	1.7 L
翌年 10 月 1 日	420 日目	60 週目	2.41 L	0.23	0.45 L	0.01	0.07	1.65 L
翌年 10 月 1 日	420 日目	規定外来院	2.5 L	0.28	0.42 L	0.01	0.1	1.69 L
翌年 10 月 29 日	448 日目	規定外来院	2.93 L	0.32	0.54 L	0.01	0.1	1.96
翌年 12 月 23 日	503 日目	72 週目	2.74 L	0.24	0.58 L	0.01	0.13	1.79 L

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
109MS305 試験（パート 1） 投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 9 月 25 日～ 翌年*　3 月 8 日 総投与期間：165 日 109MS305 試験（パート 2） 投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： 翌年*　3 月 9 日～ 継続中 総投与期間：継続中	被験者 ID：　704* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：報告なし 性別：男性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI038740 事象発現までの期間：165 日（プラセボ）+11 日（BG00012） 及び SAE：ミクロアルブミン尿 MedDRA 用語：ミクロアルブミン尿 SAE 番号：[redacted]BI052688 事象発現までの期間：165 日（プラセボ）+43 日（BG00012） 及び 特に注目すべき非重篤な有害事象：肝臓血管腫 MedDRA 用語：肝臓血管腫 事象発現までの期間：165 日（プラセボ）+47 日（BG00012） 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI072523 事象発現までの期間：165 日（プラセボ）+72 日（BG00012） 被験者　704*　は RRMS の 3[redacted] 歳ポーランド人男性で、以下の事象を発現した： ● 翌年 3 月 19 日に MS 再発の SAE ● 翌年 4 月 20 日にミクロアルブミン尿の SAE ● 翌年 4 月 24 日に肝臓血管腫の有害事象

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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 19 日に MS 再発の SAE 本症例は 109MS305 試験（パート 1）を完了した。パート 1 において本症例に MS 再発の重篤な AE が発現した（本事象の詳細については 5.3.5.1-4 109MS305 Part I Appendix 16.2.7.2 に記載の被験者 704*　を参照）。本症例は 109MS305 試験（パート 2）に登録されており、109MS305 試験（パート 2）において翌年 3 月 9 日（109MS305 試験の 166 日目）に BG00012 240 mg BID の投与を開始した。本症例は 109MS305 試験（パート 1）においてプラセボの投与を 165 日間受けた。109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点での本症例の既往歴には、ネコの毛に対するアレルギー、頚静脈血管形成術、ジルベール症候群、グレーブス病、放射線ヨード療法、frequent angina 、便秘、下痢、胸椎の変性、C7 と C8 の血管腫、左手と右膝の瘢痕（外傷後）、睡眠障害、頭痛、腹部の皮膚線条、静脈瘤、及び腸炎があった。109MS305 試験（パート 2）への組入れ時点でアレルギーの報告はなかった。 SAE：多発性硬化症再発（[redacted]BI038740） 本事象が発現する前日の併用薬には、levothyroxine、イブプロフェン、鉄、マグネシウム、コレカルシフェロール、亜鉛、カリウム、オメプラゾール、ビタミン B 複合体、マルチビタミン／ミネラル、menaquinone、及びリドカイン／チアミン／シアノコバラミン／ピリドキシンがあった。 本事象発現時、109MS305 試験（パート 2）における本症例の投与期間は 11 日であった。 本事象発現前、本症例に眼痛、暗点、関節痛、及び無力症の非重篤な有害事象が同時に発現した（全て軽度と評価され、「関連なし」と判定された）。翌年 3 月 16 日（173 日目）、本症例に MS 再発が発現し（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）、これは左上下肢の脱力、平衡感覚障害、四肢のしびれ感、疼痛、及びピリピリ感、松葉杖を使って歩ける距離の減少を特徴とした。翌年 3 月 19 日（176 日目）、本症例は左上下肢及び右脚の突然の無力症、並びに右眼

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		の眼精疲労のために入院した。入院時の神経学的検査では、左上下肢にわずかに優位な軽度の四肢不全麻痺、右腕と左脚に優位な腱反射、右側のバビンスキー徴候陽性、及び体幹と左上下肢の感覚鈍麻が示された。MRI 検査の結果は提供されなかった。本症例はメチルプレドニゾロン、パントプラゾール、塩化ナトリウム、ケトプロフェン、及びエスタゾラムの投与を受けた。翌年 3 月 24 日、本症例は退院した。入院時及び退院時の EDSS スコアは提供されなかった。翌年 4 月 15 日（203 日目）、MS 再発の事象から回復したと判断された。 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、本症例は本試験を継続した。 SAE：ミクロアルブミン尿（[redacted]BI052688）及び肝臓血管腫 事象が発現する前日の併用薬には、levothyroxine、イブプロフェン、鉄、マグネシウム、コレカルシフェロール、亜鉛、カリウム、オメプラゾール、ビタミン B 複合体、及びマルチビタミン／ミネラルがあった。ミクロアルブミン尿の事象が発現する前日の追加の併用薬には、menaquinone があった。 ミクロアルブミン尿及び肝臓血管腫の事象発現時、109MS305 試験（パート 2）における本症例の投与期間はそれぞれ 43 日及び 47 日であった。 翌年 4 月 1 日（189 日目）、本症例にミクロアルブミン尿の非重篤な有害事象が発現した（軽度と評価され、「関連あり」と判定された）。事象のために、治験薬は翌年 4 月 7 日に中断された。翌年 4 月 20 日（208 日目）、本症例は既存の蛋白尿のために泌尿器科病棟に入院した。治験薬は一時的に中断された。臨床検査結果は WBC 数が 7.7×10^9/L、RBC 数が 5.2×10^{12}/L、ヘモグロビンが 165 g/L、クレアチニンが 12.3 mg/L、C 反応性蛋白が 33 mg/L、尿酸が 63.4 mg/L、甲状腺刺激ホルモンが 2.45 μIU/mL、国際標準比が 1.27 であった（基準値範囲の報告なし）。同日の尿検査の結果は、比重が 1.030、pH が 5、蛋白、糖、ビリルビン、及びケトンが陰性、ウロノ

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		ビリノーゲンが正常、高倍率視野あたりの赤血球及び WBC 数が 0 であった。24 時間蓄尿中の蛋白は総尿量 1100 mL で 0.06 g/24 時間であった（基準値範囲：0.15 g 未満/24 時間）。糸球体濾過率は 73 mL/分/1.73 m^2 であった。腹部の超音波検査から、肝臓に腫大は認められず、エコー輝度も均質であり、前後の寸法は 120 mm、右葉の高エコー発生領域のサイズは 25 mm × 28 mm であり、右腎臓は 110 mm × 45 mm、左腎臓は 100 mm × 47 mm であり、皮質脊髄分化は正常で、沈着や貯留の特徴は認められず、腹部大動脈はアテローム性動脈硬化巣が多数認められたが経路は正常であることが明らかにされた。腹部の CT 検査から、検査の後半の段階で、進行性の末梢小結節コントラスト増強を特徴とする低密度領域（約 30 mm）が肝臓のセグメント 6 に観察され、これは血管腫性の病変を示唆するものであったが、それでも肝臓に腫大は認められず、輪郭は明瞭で、個々の肝葉の割合は正常であった。蛋白尿を示す徴候はなく、尿アルブミン検査の結果は陰性であると報告された。本症例はミクロアルブミン尿の事象に対して治療を受けなかった。翌年 4 月 24 日（212 日目）、本症例は良好な状態で退院し、ミクロアルブミン尿の事象から回復したと判断された。退院時診断は、MS、大動脈アテローム性動脈硬化症、グレーブス病、euthyreosis 治療中の続発性甲状腺機能低下症、甲状腺機能低下症、及びジルベール症候群であった。退院時の治療薬には、levothyroxine、アセチルサリチル酸、ramipril、及びアトルバスタチンがあった。同日、本症例は肝臓血管腫と診断された。本試験中を通して、本症例の総ビリルビンは23～37 µmol/L の範囲で間欠的に上昇した。これは一過性の AST 減少及び ALT 増加と同時に発現した。他の肝機能検査の結果は基準値内であった。本症例は肝臓血管腫の事象に対し治療を受けなかった。翌年 4 月 30 日（218 日目）、治験薬の投与は再開された。肝臓血管腫の事象は本報告時点で持続中のままであった。 治験責任医師はミクロアルブミン尿を中等度、肝臓血管腫を軽度と評価し、いずれの事象についても治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。ミクロアルブミン尿の事象を受けて、治験薬は中断された。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は本試験を継続した。

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述

72 週目の来院までの肝機能検査結果については以下の表を参照のこと。

被験者　704* の肝機能検査結果（109MS305 試験）

検査日	試験日	来院	ALT（U/L）基準値：6～43	AST（U/L）基準値：11～36	GGPT（U/L）基準値：10～61	ALP（U/L）基準値：31～129	総ビリルビン（μmol/L）基準値：3～21	LDH（U/L）基準値：53～234
同年 8 月 29 日	−27 日目	スクリーニング	16	14	13	65	22 H	150
同年 9 月 25 日	1 日目	109MS305 試験（パート 1） ベースライン 1 日目	8	9 L	11	57	17	118
同年 9 月 29 日	5 日目	規定外来院 再発 1	8	12	11	58	27 H	112
同年 10 月 21 日	27 日目	4 週目	14	10 L	21	54	18	141
同年 11 月 12 日	49 日目	規定外来院 再発 2	8	10 L	11	61	25 H	140
同年 11 月 19 日	56 日目	8 週目	38	14	29	61	19	164
同年 12 月 18 日	85 日目	12 週目	9	13	13	67	32 H	131
翌年 1 月 13 日	111 日目	16 週目	11	12	11	61	18	146
翌年 1 月 22 日	120 日目	規定外来院 再発 3	14	16	12	70	37 H	122
翌年 2 月 10 日	139 日目	20 週目	21	16	18	59	19	145
翌年 3 月 9 日	166 日目	109MS305 試験（パート 2） ベースライン 24 週目	12	11	12	78	23 H	123
翌年 3 月 17 日	174 日目	規定外来院 再発 4	13	13	13	77	30 H	NR

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述

被験者 704* の肝機能検査結果（109MS305 試験）

検査日	試験日	来院	ALT（U/L）基準値：6～43	AST（U/L）基準値：11～36	GGPT（U/L）基準値：10～61	ALP（U/L）基準値：31～129	総ビリルビン（μmol/L）基準値：3～21	LDH（U/L）基準値：53～234
翌年 3 月 19 日	176 日目	規定外来院	13	18	12	71	23 H	NR
翌年 4 月 1 日	189 日目	規定外来院	64 H	30	42	57	19	149
翌年 4 月 8 日	196 日目	28 週目	23	10 L	30	57	18	105
翌年 4 月 30 日	218 日目	32 週目	12	14	14	75	24 H	NR
翌年 5 月 25 日	243 日目	規定外来院 再発 5	42	17	40	51	23 H	NR
翌年 6 月 29 日	278 日目	40 週目	14	13	15	72	21	128
翌年 7 月 3 日	282 日目	規定外来院	14	12	13	71	27 H	NR
翌年 7 月 29 日	308 日目	44 週目	13	14	12	71	27 H	139
翌年 8 月 26 日	336 日目	48 週目	14	16	12	71	15	NR
翌年 11 月 19 日	421 日目	60 週目	13	13	18	83	15	119

SAE：多発性硬化症再発（[redacted]BI072523）

本事象が発現する前日の併用薬には、コレカルシフェロール、エスシタロプラム、ガバペンチン、イブプロフェン、鉄、levothyroxine、マグネシウム、マルチビタミン／ミネラル、オメプラゾール、カリウム、ramipril、ビタミン B 複合体、及び亜鉛があった。

本事象発現時、109MS305 試験（パート 2）における本症例の投与期間は 72 日であった。

翌年 5 月 7 日（225 日目）、本症例に左上肢痛及び左上肢脱力の非重篤な有害事象が発現した（い

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		ずれも軽度と評価され、「関連なし」と判定された)。入院前の 1.5 週間、左上下肢の筋力低下、歩行距離の減少、左眼の視力低下、舌の左半分の感覚障害、嚥下障害、及び運動協調性障害が発現した。翌年 5 月 19 日（237 日目)、本症例は MS 症状悪化のために入院した。入院時の神経学的検査から、MS 症状が確定され、左側の片側感覚鈍磨及び不安定歩行が示された。本症例は、メチルプレドニゾロン、塩化カリウム、オメプラゾール、エスシタロプラム、及びケトプロフェンの投与を受けた。翌年 5 月 23 日（241 日目)、本症例は退院し、本事象から回復したと判断された。翌年 5 月 25 日（243 日目)、左上肢痛及び左上肢脱力の非重篤な有害事象から回復したと判断された。 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、本症例は本試験を継続した。 EDSS スコア 本症例の試験参加中の治験実施計画書に従って評価した 72 週目の来院までの EDSS スコアは以下の通り： 日付（試験日）：スコア 同年 8 月 29 日（−27 日目）：3.5 同年 9 月 25 日（1 日目）：3.5 同年 9 月 29 日（5 日目）：5.5 同年 11 月 12 日（49 日目）：6 同年 12 月 18 日（85 日目）：5.5 翌年 1 月 22 日（120 日目）：6.5 翌年 3 月 9 日（166 日目）：5 翌年 3 月 17 日（174 日目）：6.5

表 2.7.6.5.2.2.9.1-1　その他の重篤な有害事象及び他の重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 25 日（243 日目）: 5.5 翌年 8 月 26 日（336 日目）: 3 翌年 11 月 19 日（421 日目）: 5.5

2.7.6.5.4 その他の臨床試験

2.7.6.5.4.1 109MS201 試験

記載箇所：[5.3.5.4-1]

2.7.6.5.4.1.1 試験方法の要約

表 2.7.6.5.4.1.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	An Open-Label, Multicenter Study in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis to Evaluate the Safety of 240 mg BG00012 TID Administered as Add-On Therapy to Beta Interferons (IFNβ) or Glatiramer Acetate (GA)
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： 再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者にインターフェロン-β（IFNβ）又はグラチラマー酢酸塩（コパキソン®、以下、GA）に上乗せ投与したときの BG00012 の安全性及び忍容性を評価する。 追加目的： ● IFNβ 又は GA に上乗せ投与したときの BG00012 の有効性を探索する。 ● IFNβ 又は GA に上乗せ投与したときの BG00012 の健康アウトカム評価を行う。 ● IFNβ に BG00012 を上乗せ投与したときの BG00012 の潜在的バイオマーカー及びネオプテリンに対する影響を IFNβ の単独投与時と比べて探索する。
治験方法	本試験は、RRMS 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検試験であり、BG00012 を IFNβ 又は GA に上乗せ投与したときの安全性を評価する目的でデザインされた。被験者は、スクリーニング時及び組入れ前 1 年間以上受けていた多発性硬化症（MS）治療法（IFNβ 又は GA）に基づき、2 つの投与群の一方に割り付けた。 スクリーニング後組入れ時、被験者は以前に処方されていた MS 治療法（すなわち、基礎療法）を引き続き 2 ヵ月間受けた（単剤療法期間の試験来院は投与−8、−4、0 週目／ベースライン［1 ヵ月は 4 週とした］）。ベースライン時来院より、両投与群の被験者は BG00012 と同時に各基礎療法を 6 ヵ月間受けることとした（上乗せ療法期間の試験来院：投与 0、4、8、12、16、20、及び 24 週目）。被験者は BG00012 の最終投与の 2 週間後に追跡調査のため来院した。
治験の対象	RRMS 患者
全ての選択基準	本試験への参加適格者は、組入れ時（投与−8 週目）又は以下の各選択基準に規定された時期に以下の基準を満たした： (1) 本試験の目的及びリスクを理解することができ、同意文書に署名及び

項目	内容
	日付を記載でき、保護法で規定されている保健情報（PHI：protected health information）の開示と使用を承諾した者 (2) 同意取得時の年齢が 18～55 歳の者 (3) McDonald の診断基準改訂版の 1～4（Polman et al, 2005）に該当する RRMS と確定診断され、過去に磁気共鳴画像（MRI）検査で MS に対応する病巣が認められた者 (4) 総合障害度評価尺度（EDSS）スコアが 0.0 以上、5.0 以下である者 (5) 組入れ時に処方された IFNβ（アボネックス®、ベタフェロン®、及び Rebif®のいずれか）又は GA と同じ投与量で 12 ヵ月以上連続して投与されており、試験期間中当該治療法を続ける者。Rebif®を処方されている被験者は、1 週間に 3 回の皮下注投与で 44 μg 処方されていなければならない。 (6) 疾患活動性がみられる者。疾患活動性とは、組入れ前 12 ヵ月以内に 1 回以上の再発、又は組入れ前 6 週間以内に MRI 検査でガドリニウム（Gd）造影病巣がみられることとした。 (7) 繰り返し行われる MRI 評価に対して忍容性があり、実施に同意し、禁忌のない者（ペースメーカー又はその他の金属機器の埋め込みのある者、Gd の副作用が発現したことがある又はそのリスクのある者など） (8) 妊娠可能な被験者のうち、試験期間中適切な避妊法を用いることができ、治験薬最終投与後 30 日間は避妊法を継続できる者
全ての除外基準	スクリーニング時、組入れ前（投与−8 週目）、又は以下の各除外基準に規定された時期に各除外基準に該当する者は、組入れから除外した： (1) 一次性進行型 MS、二次性進行型 MS、又は進行性再発型 MS と診断された者 (2) 登録前 50 日以内に MS 再発が認められた者及び／又は登録前に前回の再発から症状が安定していない者 (3) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往歴を有する者又は HIV 検査陽性の者 (4) C 型肝炎ウイルス（HCV、HCV 抗体）、又は B 型肝炎ウイルス（HBV、HBV 表面抗原及び HBV コア抗体）に対する検査で陽性歴を有する者又は陽性の者 (5) 悪性疾患の既往歴を有する者（基底細胞癌のある者で、試験登録前に完全に癌が切除された者は適格とした） (6) 重度のアレルギー若しくはアナフィラキシー反応の既往歴、既知の薬物過敏症、又はフマル酸エステルに対してアレルギーを有する者 (7) 臨床的に重大な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、及び腎疾患、又はその他の重大な疾患の既往歴を有すると治験責任医師により判断された者

項目	内容
	(8) 臨床的に重大な血液学的又は血液化学的検査値異常と治験責任医師により判断された者、又は以下のいずれかのスクリーニング値の異常がみられた者： ● アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸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倍以上 ● 白血球数が3500/mm^{3}未満 ● 好酸球数が0.7 × 10^3/μL超 (9) 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） (10) 登録前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 治療歴 (11) 過去にBG00012の投与を受けた者 (12) 以下のいずれかによる治療歴がある者： ● 全リンパ節照射 ● クラドリビン ● T細胞又はT細胞受容体ワクチン接種、Rituxan®（リツキシマブ［除外基準(13)参照］）又はタイサブリ®（ナタリズマブ［除外基準(14)参照］）を除くモノクローナル抗体治療薬 (13) 登録前12ヵ月以内に以下のいずれかによる治療歴がある者： ● ミトキサントロン ● シクロホスファミド ● リツキシマブ (14) 登録前6ヵ月以内に以下のいずれかによる治療を受けた者： ● ナタリズマブ ● シクロスポリン ● アザチオプリン ● メトトレキサート ● ミコフェノール酸モフェチル ● 静注用免疫グロブリン製剤 ● 血漿交換又は細胞吸着除去療法 (15) 登録前30日以内に以下のいずれかによる治療を受けた者： ● ステロイド（副腎皮質ステロイド経路を介して作用する可能性が

項目	内容
	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 naltrexone など］） ● 4-amynopyridine 又はその関連製剤（dalfampridine を 3 ヵ月間同じ投与量で投与された被験者を除く） (16) 登録前 12 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 (17) 登録前 6 ヵ月以内に他剤、生物製剤、又は機器の治験に参加した者 (18) 試験期間中に妊娠を検討している女性 (19) 現在妊娠中又は授乳中の女性 (20) 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。治験責任医師又は治験依頼者より、その他の理由により本試験参加に適さないと判断された者
目標症例数及び 解析対象例数	目標症例数：100 例 ［目標症例数の設定根拠］ 当初、安全性評価に用いる妥当な症例数を確保するため、また有効性の探索的解析で十分な被験者数を確保するために、症例数として約 100 例を設定した（単剤療法期間中の 1 回以上の MRI 検査で、各投与群の少なくとも 25 例に 1 個以上の Gd 造影病巣が認められるまで組入れが続くものと予測した）。 最終的に、計 108 例の被験者が本試験に組み入れられ、安全性評価に必要な症例数を満たした。しかし、Gd 造影病巣が認められた被験者の割合が予想よりも少なかったため、単剤療法期間中に 1 個以上の Gd 造影病巣が認められた被験者数は、各投与群で 25 例よりも少なく、Gd 造影病巣に関連する解析の統計学的検出力が弱まった。 組入れ例数：108 例（BG00012/IFN 群 59 例、BG00012/GA 群 49 例） 総投与例数：104 例（BG00012/IFN 群 57 例、BG00012/GA 群 47 例） 有効性の解析対象集団： ITT 解析対象集団（基礎療法とともに BG00012 のカプセル剤 1 個以上投与された者）：104 例 Gd コホート（BG00012 投与前に計画された 3 回の MRI 検査［投与−8、−4、及び 0 週目］のうち 1 回で Gd 造影病巣が 1 個以上みられ、BG00012 を投与された者）：39 例 上乗せ療法期間の安全性解析対象集団（基礎療法とともに BG00012 のカプセル剤 1 個以上投与された者）：104 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 120 mg TID 投与を 1 週間、その後 240 mg TID 投与する。 ロット番号：[redacted]、[redacted]、及び [redacted]
対照薬（基礎療法）/ロット番号	基礎療法のアボネックス®、ベタフェロン®、コパキソン®（GA）、及び Rebif® は、Biogen 社から供給されなかった。被験者は各自の処方された基礎療法を入手しなければならなかった。
投与期間	総試験期間は、単剤療法期間（IFNβ 又は GA）2 ヵ月、上乗せ療法期間（基礎療法に BG00012 を上乗せ投与）6 ヵ月、及び追跡調査期間 2 週間を含む、約 9 ヵ月とした。
評価項目	安全性評価項目： 有害事象、身体検査、神経学的検査、バイタルサイン（呼吸数、血圧、脈拍数、体重、及び体温）、12 誘導心電図（ECG）、併用薬及び併用療法の記録、臨床検査（血液学的検査、血液化学的検査、脂質プロファイル、尿検査、及び尿細胞診）、並びに MRI による MS 疾患活動性 有効性評価項目： MRI 検査（Gd 造影／非造影の T2 及び T1 強調画像、並びに磁化移動比［参加施設］）、再発評価、障害進行（EDSS）、並びに生活の質（QOL：Multiple Sclerosis Impact Scale-29［MSIS-29］、健康関連 QOL 質問票 SF-36［SF-36］、EuroQoL5 項目健康調査票［EQ-5D］、EuroQoL 視覚的評価法［EQ-VAS］、医療資源の利用） 薬力学的評価項目： タンパク質及び／又はリボ核酸濃度における Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like（Nrf2）経路のマーカー及びその他の抗炎症マーカーの探索的評価（これらのバイオマーカー用検体を採取したが、第 III 相試験 2 試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）によりこれらの探索的バイオマーカーについて十分なデータが得られたため、評価しなかった）、IFNβ 群及び BG00012/IFN 群の血清中ネオプテリン濃度
解析方法	本試験のデザインは非盲検であり、無作為化ではなかったため、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、有効性、又は安全性評価について投与群間の比較は行わなかった。 安全性： 試験治療下で発現した有害事象のみを上乗せ療法期間の要約表に示した。「試験治療下で発現した」とは、発現日が BG00012 の初回投与日以降と定義した。有害事象の発現率は、器官別大分類（SOC）及び／又は基本語に

項目	内容
	より、頻度分布を用いて要約した。臨床検査データは、必要に応じてシフト表を用いて要約した。要約統計量は、実測値、ベースライン時からの変化量、BG00012 のベースライン時からの変化率について示した。ベースライン時からの ECG の変化は推移表を用いて要約した。バイタルサインでは、臨床的に意義のある異常所見がみられた被験者について要約した。最大の焦点は、BG00012 投与後（すなわち上乗せ療法期間）に発現した有害事象の発現率であった。同様に、臨床検査データの推移又は変化の解析の最大の焦点も BG00012 のベースライン時から BG00012 の初回投与後の来院時であった。単剤療法期間中に発現した有害事象の要約は、完全性のために掲載した。 有効性： 本試験の有効性解析は探索的であった。主要な MRI 評価項目は、Gd 造影病巣数（新規及び持続性病巣を含む）、新規 Gd 造影病巣数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、新規 T1（造影又は非造影）病巣数であった。Gd 造影病巣数の主解析は、Gd コホートの同一被験者における 8 週間の単剤療法期間（投与−8、−4、0 週目）中に実施した 3 回の MRI 検査で認められた Gd 造影病巣数の平均値と上乗せ療法期間の最後の 8 週間（投与 16、20、24 週目）で実施した 3 回の MRI 検査で認められた Gd 造影病巣数の平均値を比較することであった。平均値は、実施した検査でみられた病巣の総数を実施した検査の回数で除したものとした。欠測値を含む平均値は解析に含めなかった。新規 Gd 造影病巣数の主解析は、Gd コホートの同一被験者における 8 週間の単剤療法期間（投与−4、0 週目）における毎月の新規 Gd 造影病巣数の平均値と上乗せ療法期間の最後の 8 週間（投与 20、24 週目）における Gd 造影病巣数の平均値を比較することであった。新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数について、主解析では単剤療法期間及び上乗せ療法期間中に認められた新規 T2 病巣の毎月の割合を算出した。新規 T1（造影又は非造影）病巣は新規 T2 病巣と同じ方法で解析した。各評価項目の解析で、差は Wilcoxon の符号順位和検定、中央値の推移の 95%信頼区間（CI）は Hodges-Lehmann 推定量を用いた。感度分析は ITT 解析対象集団に対して実施した。 治験実施計画書で規定された再発は、主解析に含めた。未調整の年間再発率（ARR）は、各投与群での総人・年で除した各投与群の合計再発回数として定義した。EDSS スコアは来院ごとに記述的に要約した。MSIS-29 及び SF-36 のデータについても記述的に要約した。 薬力学的評価： ネオプテリン濃度（ng/mL）は、基礎療法として IFNβ の投与を受けた BG00012 投与被験者の来院ごとに、記述的に要約した。

項目	内容
治験責任医師	[redacted] 他、計 23 名
治験実施医療機関	[redacted], [redacted] 他、計 23 施設（組入れは 20 施設）
公表論文	なし
試験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の登録被験者の投与開始日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.6.5.4.1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.4.1.2-1 に示す。

108 例の被験者を米国の 20 施設に組み入れた。単剤療法期間中、各被験者に対して処方されていた IFNβ 及び GA の投与を、それぞれ 59 例及び 49 例が続けた。各単剤療法群のそれぞれ 2 例が BG00012 初回投与前に試験を中止した。

IFNβ の投与を受けていた 57 例（BG00012/IFN 群）及び GA の投与を受けていた 47 例（BG00012/GA 群）の計 104 例が上乗せ療法として BG00012 の投与を 1 回以上受けた。BG00012 の投与を受けた被験者のうち、BG00012/IFN 群の 79%及び BG00012/GA 群の 81%の被験者が試験を完了し、BG00012/IFN 群の 21%及び BG00012/GA 群の 19%の被験者が BG00012 の投与を中止した。最もよくみられた治験薬の投与中止の理由は、いずれの投与群も有害事象であった（BG00012/IFN 群で 12%、BG00012/GA 群で 13%）。

表 2.7.6.5.4.1.2-1　被験者の内訳

Page 1 of 2
Part 1: Monotherapy Period

	IFNBeta	GA	Total
Number of subjects enrolled	59 (100)	49 (100)	108 (100)
Number of subjects who withdrew before BG00012 dosing	2 (3)	2 (4)	4 (4)
Adverse event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Disease activity	0	0	0
Consent withdrawn	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Investigator decision	0	1 (2)	1 (<1)
Death	0	0	0
Other	1 (2)	0	1 (<1)

NOTE: Number in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 30JUL2012

表 2.7.6.5.4.1.2-1　被験者の内訳

Page 2 of 2
Part 2: Combination Therapy Period

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of subjects dosed with BG00012	57 (100)	47 (100)	104 (100)
Number of subjects who completed BG00012 in combination with background therapy	45 (79)	38 (81)	83 (80)
Number of subjects who discontinued BG00012	12 (21)	9 (19)	21 (20)
Adverse event	7 (12)	6 (13)	13 (13)
Lost to follow-up	2 (4)	0	2 (2)
Disease activity	1 (2)	2 (4)	3 (3)
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	1 (2)	0	1 (<1)
Death	0	0	0
Other	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Number of subjects who completed study	45 (79)	37 (79)	82 (79)
Number of subjects who withdrew from study	12 (21)	10 (21)	22 (21)
Adverse event	7 (12)	6 (13)	13 (13)
Lost to follow-up	2 (4)	0	2 (2)
Disease activity	1 (2)	2 (4)	3 (3)
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	1 (2)	0	1 (<1)
Death	0	0	0
Other	1 (2)	2 (4)	3 (3)

NOTE: Number in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 30JUL2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 11

2.7.6.5.4.1.3 被験者の背景

2.7.6.5.4.1.3.1 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5.4.1.3.1-1 に示す。

被験者の年齢の範囲は、BG00012/IFN 群で 19～54 歳（平均年齢：39.5 歳）、BG00012/GA 群で 22～55 歳（平均年齢：40.7 歳）の範囲であり、BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群のそれぞれ 58%及び 47%が 40 歳以上であった。いずれの投与群も大半の被験者が女性（それぞれ 70%及び 62%）で白人（それぞれ 93%及び 98%）であった。平均体格指数はそれぞれ 29.24 kg/m^2 及び 26.78 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.5.4.1.3.1-1　人口統計学的特性

Page 1 of 3

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of subjects in ITT population	57 (100)	47 (100)	104 (100)
Age (yrs)			
18-19	1 (2)	0	1 (<1)
20-29	5 (9)	3 (6)	8 (8)
30-39	18 (32)	22 (47)	40 (38)
40-49	27 (47)	15 (32)	42 (40)
50-55	6 (11)	7 (15)	13 (13)
n	57	47	104
Mean	39.5	40.7	40.1
SD	7.58	8.44	7.96
Median	41.0	39.0	40.5
Min, Max	19, 54	22, 55	19, 55
<40	24 (42)	25 (53)	49 (47)
>=40	33 (58)	22 (47)	55 (53)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 07MAY2012

表 2.7.6.5.4.1.3.1-1　人口統計学的特性

Page 2 of 3

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Sex			
Female	40 (70)	29 (62)	69 (66)
Male	17 (30)	18 (38)	35 (34)
Race			
White	53 (93)	46 (98)	99 (95)
Black or African American	3 (5)	0	3 (3)
Other	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Asian	0	0	0
Height (cm)			
n	57	47	104
Mean	168.72	170.02	169.31
SD	11.277	9.953	10.668
Median	168.00	168.00	168.00
Min, Max	135.0, 196.0	150.0, 193.0	135.0, 196.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 07MAY2012

表 2.7.6.5.4.1.3.1-1　人口統計学的特性

Page 3 of 3

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Weight (kg)			
n	57	47	104
Mean	82.33	77.75	80.26
SD	19.019	16.733	18.082
Median	80.30	74.70	79.10
Min, Max	47.7, 137.9	51.7, 124.3	47.7, 137.9
Body mass index (kg/m^2)			
n	57	47	104
Mean	29.24	26.78	28.12
SD	6.182	4.634	6.892
Median	27.02	25.93	26.70
Min, Max	16.9, 63.5	18.2, 36.7	16.9, 63.5

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 07MAY2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 12

2.7.6.5.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性

ITT 解析対象集団の再発歴を表 2.7.6.5.4.1.3.2-1 に示す。

過去 12 ヵ月間の平均再発回数は、BG00012/IFN 群で 1.2 回（範囲：0～3 回）、BG00012/GA 群で 1.2 回（範囲：0～2 回）であった。試験開始前の直近の再発からの平均期間は、BG00012/IFN 群で 9.9 ヵ月（範囲：3～42 ヵ月）、BG00012/GA 群で 10.5 ヵ月（範囲：2～64 ヵ月）であった。

ITT 解析対象集団のベースライン時の McDonald の診断基準改訂版による評価を表 2.7.6.5.4.1.3.2-2、EDSS スコアを表 2.7.6.5.4.1.3.2-3 に示す。

全ての被験者（100%）は McDonald の診断基準改訂版により RRMS と診断され、BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群のそれぞれ 68%及び 72%が診断基準 1 に該当し、それぞれ 12%及び 15%がベースライン時の EDSS スコアが 3.5 超であった。ベースライン時の EDSS スコアの平均値はそれぞれ 2.39 及び 2.55 であった。

ITT 解析対象集団のベースライン時の MRI 評価を表 2.7.6.5.4.1.3.2-4 に示す。

Gd 造影病巣数の平均値はいずれの投与群も 0.7 個であり（範囲：BG00012/IFN 群 0～8 個、BG00012/GA 群 0～5 個）、BG00012/IFN 群の 33%及び BG00012/GA 群の 43%の被験者が Gd コホートに組み入れられた。

Gd コホート及び非 Gd コホートの人口統計学的特性及び疾患特性の概要を表 2.7.6.5.4.1.3.2-5 、Gd コホートのベースライン時の MRI 評価を表 2.7.6.5.4.1.3.2-6 に示す。

BG00012/IFN 群では、Gd コホートの被験者は非 Gd コホートの被験者に比べて数値的に若く（平均年齢：Gd コホート 35.6 歳、非 Gd コホート 41.5 歳）、罹病期間が短かった（平均期間：それぞれ 8.8 年及び 9.5 年）。大半の被験者が女性であり（それぞれ 63%及び 74%）、過去 12 ヵ月間の平均再発回数も同様であった（それぞれ 1.16 回及び 1.18 回）。

BG00012/GA 群では、Gd コホートの被験者は非 Gd コホートの被験者に比べて数値的に若く（平均年齢：Gd コホート 37.9 歳、非 Gd コホート 42.8 歳）、罹病期間が短かった（平均期間：それぞれ 9.8 年及び 12.5 年）。大半の被験者が女性であり（それぞれ 65%及び 59%）、過去 12 ヵ月間の平均再発回数も同様であった（それぞれ 1.10 回及び 1.26 回）。

表 2.7.6.5.4.1.3.2-1 再発歴

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of subjects in ITT population	57 (100)	47 (100)	104 (100)
Number of relapses within the past 12 months			
0	7 (12)	5 (11)	12 (12)
1	35 (61)	28 (60)	63 (61)
2	13 (23)	14 (30)	27 (26)
3	2 (4)	0	2 (2)
>= 4	0	0	0
n	57	47	104
Mean	1.2	1.2	1.2
SD	0.68	0.61	0.65
Median	1.0	1.0	1.0
Min, Max	0, 3	0, 2	0, 3

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: 109MS201/CSR/T-BL-RELHIST.SAS DATE: 07MAY2012

表 2.7.6.5.4.1.3.2-1 再発歴

Page 2 of 2

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of relapses within the previous 3 years			
0	3 (5)	2 (4)	5 (5)
1	14 (25)	6 (13)	20 (19)
2	18 (32)	12 (26)	30 (29)
3	11 (19)	18 (38)	29 (28)
>= 4	11 (19)	9 (19)	20 (19)
n	57	47	104
Mean	2.4	2.6	2.5
SD	1.47	1.21	1.36
Median	2.0	3.0	2.0
Min, Max	0, 8	0, 6	0, 8
Time since most recent pre-study relapse in months			
n	56	47	103
Mean	9.9	10.5	10.2
SD	8.73	11.45	10.02
Median	7.0	7.0	7.0
Min, Max	3, 42	2, 64	2, 64

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: 109MS201/CSR/T-BL-RELHIST.SAS DATE: 07MAY2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 13

表 2.7.6.5.4.1.3.2-2　ベースライン時の McDonald の診断基準

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of subjects in ITT population	57 (100)	47 (100)	104 (100)
McDonald criteria			
1(a)	39 (68)	34 (72)	73 (70)
2(b)	13 (23)	11 (23)	24 (23)
3(c)	4 (7)	1 (2)	5 (5)
4(d)	1 (2)	1 (2)	2 (2)

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

SOURCE: 109MS201/CSR/T-BL-MCD.SAS　　DATE: 07MAY2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 14

表 2.7.6.5.4.1.3.2-3　ベースライン時の EDSS スコア

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of subjects in ITT population	57 (100)	47 (100)	104 (100)
EDSS score			
0	2 (4)	4 (9)	6 (6)
1.0	4 (7)	1 (2)	5 (5)
1.5	12 (21)	9 (19)	21 (20)
2.0	14 (25)	8 (17)	22 (21)
2.5	5 (9)	4 (9)	9 (9)
3.0	6 (11)	4 (9)	10 (10)
3.5	7 (12)	10 (21)	17 (16)
4.0	4 (7)	3 (6)	7 (7)
4.5	1 (2)	2 (4)	3 (3)
5.0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
>5.0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
<=2.0	32 (56)	22 (47)	54 (52)
>2.0	25 (44)	25 (53)	50 (48)
<=3.5	50 (88)	40 (85)	90 (87)
>3.5	7 (12)	7 (15)	14 (13)

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

SOURCE: 109MS201/CSR/T-BL-EDSS.SAS　　DATE: 16MAY2012

表 2.7.6.5.4.1.3.2-3　ベースライン時の EDSS スコア

Page 2 of 2

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
n	57	47	104
Mean	2.39	2.55	2.47
SD	1.168	1.368	1.258
Median	2.00	2.50	2.00
Min, Max	0.0, 6.0	0.0, 6.5	0.0, 6.5

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

SOURCE: 109MS201/CSR/T-BL-EDSS.SAS　　DATE: 16MAY2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 15

表 2.7.6.5.4.1.3.2-4　ベースライン時の MRI 評価

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of subjects in ITT population	57 (100)	47 (100)	104 (100)
Volume of T2 lesions at BG00012 baseline (mm^3)			
n	57	47	104
Mean	6762.5	9214.4	7870.6
SD	8520.75	11360.16	9930.38
Median	4280.0	4575.0	4428.0
Min, Max	9, 43122	60, 41379	9, 43122
Number of Gd enhancing lesions at BG00012 baseline			
0	43 (75)	33 (70)	76 (73)
1-4	11 (19)	13 (28)	24 (23)
5-8	3 (5)	1 (2)	4 (4)
>=9	0	0	0
n	57	47	104
Mean	0.7	0.7	0.7
SD	1.69	1.27	1.51
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 8	0, 5	0, 8

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Average is calculated as (total number of lesions in non-missing scans/number of non-missing scans).
(b) BG00012 dosed subjects with at least one Gd enhancing lesion during the monotherapy period.

SOURCE: 109MS201/CSR/T-BL-MRI.SAS　　DATE: 07MAY2012

表 2.7.6.5.4.1.3.2-4　ベースライン時の MRI 評価

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of average Gd enhancing lesions at Week -8, Week -4 and Week 0/Baseline scans (a)			
n	57	47	104
Mean	0.56	0.74	0.64
SD	1.291	1.121	1.214
Median	0.00	0.00	0.00
25th, 75th percentile	0.00, 0.33	0.00, 1.00	0.00, 0.67
Min, Max	0.0, 6.0	0.0, 3.7	0.0, 6.0
Number of subjects in Gd cohort (b)	19 (33)	20 (43)	39 (38)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Average is calculated as (total number of lesions in non-missing scans/number of non-missing scans).
(b) BG00012 dosed subjects with at least one Gd enhancing lesion during the monotherapy period.

SOURCE: 109MS201/CSR/T-BL-MRI.SAS　　DATE: 07MAY2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 16

表 2.7.6.5.4.1.3.2-5　ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要（Gd コホート及び非 Gd コホート）

Page 1 of 2
Part 1: Gd cohort

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of subjects in ITT population	19 (100)	20 (100)	39 (100)
Age (yrs)			
Mean	35.6	37.9	36.8
Median	33.0	36.5	36.0
Sex			
Female	12 (63)	13 (65)	25 (64)
Male	7 (37)	7 (35)	14 (36)
Baseline EDSS score			
Mean	2.03	2.15	2.09
Median	2.00	2.00	2.00
Prior approved MS treatment (Interferon beta, GA, Natalizumab or Fingolimod)			
Yes	5 (26)	10 (50)	15 (38)
No	14 (74)	10 (50)	24 (62)
Number of relapses within past 12 months			
Mean	1.16	1.10	1.13
Median	1.00	1.00	1.00
Time since first MS symptoms (yrs)			
Mean	8.8	9.8	9.3
Median	5.0	6.5	5.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-KEY-DEMOG.SAS　　DATE: 15MAY2012

表 2.7.6.5.4.1.3.2-5　ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要（Gd コホート及び非 Gd コホート）

Page 2 of 2
Part 2: Non-Gd cohort

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of subjects in ITT population	38 (100)	27 (100)	65 (100)
Age (yrs)			
Mean	41.5	42.8	42.0
Median	42.5	44.0	43.0
Sex			
Female	28 (74)	16 (59)	44 (68)
Male	10 (26)	11 (41)	21 (32)
Baseline EDSS score			
Mean	2.58	2.85	2.69
Median	2.25	2.50	2.50
Prior approved MS treatment (Interferon beta, GA, Natalizumab or Fingolimod)			
Yes	11 (29)	10 (37)	21 (32)
No	27 (71)	17 (63)	44 (68)
Number of relapses within past 12 months			
Mean	1.18	1.26	1.22
Median	1.00	1.00	1.00
Time since first MS symptoms (yrs)			
Mean	9.5	12.5	10.7
Median	8.5	12.0	9.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-KEY-DEMOG.SAS　　DATE: 15MAY2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 17

表 2.7.6.5.4.1.3.2-6　ベースライン時の MRI 評価（Gd コホート）

Page 1 of 2

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of BG00012 dosed subjects in Gd cohort	19 (100)	20 (100)	39 (100)
Volume of T2 lesions at BG00012 baseline (mm^3)			
n	19	20	39
Mean	8587.2	9108.0	8854.3
SD	9874.45	9070.19	9348.27
Median	5199.0	5306.0	5199.0
Min, Max	509, 43122	690, 37270	509, 43122
Number of Gd enhancing lesions at BG00012 baseline			
0	5 (26)	6 (30)	11 (28)
1-4	11 (58)	13 (65)	24 (62)
5-8	3 (16)	1 (5)	4 (10)
>=9	0	0	0
n	19	20	39
Mean	2.2	1.6	1.8
SD	2.36	1.57	1.99
Median	1.0	1.0	1.0
Min, Max	0, 8	0, 5	0, 8

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Average is calculated as (total number of lesions in non-missing scans/number of non-missing scans).

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-BL-MRI-GD.SAS　　DATE: 10MAY2012

表 2.7.6.5.4.1.3.2-6　ベースライン時の MRI 評価（Gd コホート）

Page 2 of 2

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of average Gd enhancing lesions at Week -8, Week -4 and Week 0/Baseline scans (a)			
n	19	20	39
Mean	1.68	1.73	1.71
SD	1.785	1.106	1.457
Median	0.67	1.33	1.33
25th, 75th percentile	0.33, 2.00	0.83, 2.67	0.50, 2.67
Min, Max	0.3, 6.0	0.3, 3.7	0.3, 6.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Average is calculated as (total number of lesions in non-missing scans/number of non-missing scans).

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-BL-MRI-GD.SAS　　DATE: 10MAY2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 18

2.7.6.5.4.1.4 治験実施計画書からの重要な逸脱

逸脱とは、組入れ／除外基準違反、併用禁忌薬剤の使用、規定された来院期間を外れての評価の実施、未実施又は無効な有効性又は安全性評価、来院しないこと、若しくはその他とした。試験データの完全性及び被験者の安全性に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

2.7.6.5.4.1.5 投与状況

全体の服薬率の平均値（6 ヵ月間の投与カプセル数を 100 とした場合）及び BG00012 の最終投与日までの服薬率の平均値は、いずれの投与群も 80%超であった。

2.7.6.5.4.1.6 有効性

2.7.6.5.4.1.6.1 MRI 評価項目

主な MRI 評価項目の主解析は、Gd コホートを基に行った。

2.7.6.5.4.1.6.1.1 Gd 造影病巣数

Gd コホートの各検査時点における Gd 造影病巣数の平均値を表 2.7.6.5.4.1.6.1.1-1 に示す。

BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群のいずれにおいても、上乗せ療法期間の最後の 8 週間の Gd 造影病巣数の平均値は、8 週間の単剤療法期間と比べて有意に減少した（BG00012/IFN 群：単剤療法 1.06 個対上乗せ療法 0.17 個、平均減少量 0.90 個、$p<0.0001$；変化量の中央値：−0.92 個［95% CI: −1.17, −0.33］；BG00012/GA 群：単剤療法 1.72 個対上乗せ療法 0.83 個、平均減少量 0.89 個、$p=0.0124$；変化量の中央値：−1.17 個［95% CI: −1.83, −0.33］）。

表 2.7.6.5.4.1.6.1.1-1　各検査時点における Gd 造影病巣数の平均値
（投与−8、−4 週目、及びベースライン時の平均値、並びに投与 16、20、24 週目の平均値）（Gd コホート）

Page 1 of 3

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of Gd cohort subjects in ITT population	19	20	39
Number of subjects with analysable data in both monotherapy and combination therapy periods	16 (100)	18 (100)	34 (100)
Average number of Gd-enhancing lesions from Week -8, Week -4, and Week 0 scans (a)			
0	0	0	0
>0 - 1	10 (63)	8 (44)	18 (53)
>1 - 2	5 (31)	3 (17)	8 (24)
>2 - 4	1 (6)	7 (39)	8 (24)
>4	0	0	0
n	16	18	34
Mean	1.06	1.72	1.41
SD	1.011	1.098	1.094
Median	0.58	1.33	1.00
25th, 75th percentile	0.33, 1.67	1.00, 2.67	0.50, 2.00
Min, Max	0.3, 4.0	0.3, 3.7	0.3, 4.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Average is calculated as (total number of lesions in non-missing scans/number of non-missing scans).
(b) Based on Hodges-Lehmann estimate.
(c) Based on Wilcoxon signed rank test.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-MRI-GD-AVG-GDCOHORT.SAS　　DATE: 30JUL2012

表 2.7.6.5.4.1.6.1.1-1　各検査時点における Gd 造影病巣数の平均値
（投与−8、−4 週目、及びベースライン時の平均値、並びに投与 16、20、24 週目の平均値）（Gd コホート）

Page 2 of 3

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Average number of Gd-enhancing lesions from Week 16, Week 20, and Week 24 scans (a)			
0	10 (63)	10 (56)	20 (59)
>0 - 1	6 (38)	5 (28)	11 (32)
>1 - 2	0	2 (11)	2 (6)
>2 - 4	0	0	0
>4	0	1 (6)	1 (3)
n	16	18	34
Mean	0.17	0.83	0.52
SD	0.243	2.115	1.564
Median	0.00	0.00	0.00
25th, 75th percentile	0.00, 0.33	0.00, 0.67	0.00, 0.33
Min, Max	0.0, 0.7	0.0, 9.0	0.0, 9.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Average is calculated as (total number of lesions in non-missing scans/number of non-missing scans).
(b) Based on Hodges-Lehmann estimate.
(c) Based on Wilcoxon signed rank test.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-MRI-GD-AVG-GDCOHORT.SAS　　DATE: 30JUL2012

表 2.7.6.5.4.1.6.1.1-1　各検査時点における Gd 造影病巣数の平均値
（投与−8、−4 週目、及びベースライン時の平均値、並びに投与 16、20、24 週目の平均値）（Gd コホート）

Page 3 of 3

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Change from average of Week -8, -4, 0 scans			
n	16	18	34
Mean	-0.90	-0.89	-0.89
SD	0.902	2.264	1.735
Median	-0.33	-1.00	-0.67
25th, 75th percentile	-1.67, -0.33	-2.67, -0.33	-1.67, -0.33
Min, Max	-3.3, -0.2	-3.3, 6.7	-3.3, 6.7
Median (b)	-0.92	-1.17	-1.00
95% CI (b)	-1.17, -0.33	-1.83, -0.33	-1.50, -0.50
p-value (c)	<0.0001	0.0124	<0.0001

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Average is calculated as (total number of lesions in non-missing scans/number of non-missing scans).
(b) Based on Hodges-Lehmann estimate.
(c) Based on Wilcoxon signed rank test.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-MRI-GD-AVG-GDCOHORT.SAS　　DATE: 30JUL2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 24

2.7.6.5.4.1.6.1.2 新規 Gd 造影病巣数

Gd コホートの各検査時点における新規 Gd 造影病巣数を表 2.7.6.5.4.1.6.1.2-1 に示す。

BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群のいずれにおいても、上乗せ療法期間の 8 週間の新規 Gd 造影病巣数の平均値は、8 週間の単剤療法期間と比べて有意に減少した（BG00012/IFN 群：単剤療法 0.91 個対上乗せ療法 0.06 個、平均減少量 0.84 個、p = 0.0010 ; 変化量の中央値 : −0.50 個［95% CI: −1.50, −0.25］; BG00012/GA 群：単剤療法 0.79 個対上乗せ療法 0.18 個、平均減少量 0.62 個、p = 0.0339；変化量の中央値：−0.50 個［95% CI: −1.25, 0.00］）。

表 2.7.6.5.4.1.6.1.2-1　各検査時点における新規 Gd 造影病巣の平均値
（投与−4 週目及びベースライン時の平均値並びに投与 20 及び 24 週目の平均値）（Gd コホート）

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of Gd cohort subjects in ITT population	19	20	39
Number of subjects with analyzable data in both monotherapy and combination therapy periods	16 (100)	17 (100)	33 (100)
Average number of new Gd-enhancing lesions from Week -4 and Week 0 scans (a)			
0	4 (25)	7 (41)	11 (33)
>0 - 1	9 (56)	6 (35)	15 (45)
>1 - 2	0	2 (12)	2 (6)
>2 - 4	3 (19)	2 (12)	5 (15)
>4	0	0	0
n	16	17	33
Mean	0.91	0.79	0.85
SD	0.953	0.985	0.956
Median	0.50	0.50	0.50
25th, 75th percentile	0.25, 1.00	0.00, 1.00	0.00, 1.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Average is calculated as (total number of lesions in non-missing scans/number of non-missing scans).
(b) Based on Hodges-Lehmann estimate.
(c) Based on Wilcoxon signed rank test.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-MRI-GD-AVG-BYSCAN-GDCOHORT.SAS　　DATE: 30JUL2012

表 2.7.6.5.4.1.6.1.2-1　各検査時点における新規 Gd 造影病巣の平均値
（投与−4 週目及びベースライン時の平均値並びに投与 20 及び 24 週目の平均値）（Gd コホート）

Page 2 of 3

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Average number of new Gd-enhancing lesions from Week 20 and Week 24 scans (a)			
0	14 (88)	12 (71)	26 (79)
>0 - 1	2 (13)	5 (29)	7 (21)
>1 - 2	0	0	0
>2 - 4	0	0	0
>4	0	0	0
n	16	17	33
Mean	0.06	0.18	0.12
SD	0.171	0.303	0.251
Median	0.00	0.00	0.00
25th, 75th percentile	0.00, 0.00	0.00, 0.50	0.00, 0.00
Min, Max	0.0, 0.5	0.0, 1.0	0.0, 1.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Average is calculated as (total number of lesions in non-missing scans/number of non-missing scans).
(b) Based on Hodges-Lehmann estimate.
(c) Based on Wilcoxon signed rank test.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-MRI-GD-AVG-BYSCAN-GDCOHORT.SAS　　DATE: 30JUL2012

表 2.7.6.5.4.1.6.1.2-1　各検査時点における新規 Gd 造影病巣の平均値
（投与−4 週目及びベースライン時の平均値並びに投与 20 及び 24 週目の平均値）（Gd コホート）

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Change from average of Week -4 and Week 0 scans			
n	16	17	33
Mean	-0.84	-0.62	-0.73
SD	0.978	1.054	1.008
Median	-0.50	-0.50	-0.50
25th, 75th percentile	-1.00, 0.00	-1.00, 0.00	-1.00, 0.00
Min, Max	-3.0, 0.0	-3.0, 1.0	-3.0, 1.0
Median (b)	-0.50	-0.50	-0.50
95% CI (b)	-1.50, -0.25	-1.25, 0.00	-1.00, -0.25
p-value (c)	0.0010	0.0339	<0.0001

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Average is calculated as (total number of lesions in non-missing scans/number of non-missing scans).
(b) Based on Hodges-Lehmann estimate.
(c) Based on Wilcoxon signed rank test.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-MRI-GD-AVG-BYSCAN-GDCOHORT.SAS　　DATE: 30JUL2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 46

2.7.6.5.4.1.6.1.3 新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数

Gd コホートの月ごとの新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数を表 2.7.6.5.4.1.6.1.3-1 に示す。

BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群のいずれにおいても、月ごとの新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値は、単剤療法期間と比べて上乗せ療法期間で有意に減少した（BG00012/IFN 群 : 単剤療法 1.23 個対上乗せ療法 0.67 個、平均減少量 0.57 個、p = 0.0040 ; 変化量の中央値 : −0.42 個［95% CI: −1.00, −0.17］; BG00012/GA 群 : 単剤療法 0.89 個対上乗せ療法 0.25 個、平均減少量 0.64 個、p = 0.0356 ; 変化量の中央値 : −0.33 個［95% CI: −1.08, 0.00］）。

表 2.7.6.5.4.1.6.1.3-1　月ごとの新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（Gd コホート）

Page 1 of 3

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of Gd cohort subjects in ITT population	19	20	39
Number of Gd cohort subjects in ITT population with analyzable data in both monotherapy and combination therapy periods	15 (100)	18 (100)	33 (100)
Number of new T2 lesions per month in monotherapy period (a)			
0	3 (20)	5 (28)	8 (24)
>0 - 1	7 (47)	9 (50)	16 (48)
>1 - 2	2 (13)	2 (11)	4 (12)
>2 - 4	2 (13)	1 (6)	3 (9)
>4	1 (7)	1 (6)	2 (6)
n	15	18	33
Mean	1.23	0.89	1.05
SD	1.498	1.243	1.354
Median	0.50	0.50	0.50
25th, 75th percentile	0.50, 2.00	0.00, 1.00	0.50, 1.50
Min, Max	0.0, 5.5	0.0, 5.0	0.0, 5.5

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Number of new T2 lesions divided by the number of months since the reference visit.
(b) Based on Hodges-Lehmann estimate.
(c) Based on Wilcoxon signed rank test.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-MRI-T2-BYMON-GDCOHORT.SAS　　DATE: 30JUL2012

表 2.7.6.5.4.1.6.1.3-1　月ごとの新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（Gd コホート）

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of new T2 lesions per month in combination therapy period (a)			
0	3 (20)	7 (39)	10 (30)
>0 - 1	10 (67)	11 (61)	21 (64)
>1 - 2	1 (7)	0	1 (3)
>2 - 4	0	0	0
>4	1 (7)	0	1 (3)
n	15	18	33
Mean	0.67	0.25	0.44
SD	1.257	0.293	0.884
Median	0.33	0.17	0.17
25th, 75th percentile	0.17, 0.67	0.00, 0.33	0.00, 0.33
Min, Max	0.0, 5.0	0.0, 1.0	0.0, 5.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Number of new T2 lesions divided by the number of months since the reference visit.
(b) Based on Hodges-Lehmann estimate.
(c) Based on Wilcoxon signed rank test.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-MRI-T2-BYMON-GDCOHORT.SAS　　DATE: 30JUL2012

表 2.7.6.5.4.1.6.1.3-1　月ごとの新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（Gd コホート）

Page 3 of 3

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Change from monotherapy period			
n	15	18	33
Mean	-0.57	-0.64	-0.61
SD	0.781	1.238	1.041
Median	-0.50	-0.25	-0.33
25th, 75th percentile	-0.83, 0.00	-0.83, 0.17	-0.83, 0.00
Min, Max	-2.7, 0.3	-4.5, 0.5	-4.5, 0.5
Median (b)	-0.42	-0.33	-0.42
95% CI (b)	-1.00, -0.17	-1.08, 0.00	-0.75, -0.17
p-value (c)	0.0040	0.0356	0.0002

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Number of new T2 lesions divided by the number of months since the reference visit.
(b) Based on Hodges-Lehmann estimate.
(c) Based on Wilcoxon signed rank test.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-MRI-T2-BYMON-GDCOHORT.SAS　　DATE: 30JUL2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 52

2.7.6.5.4.1.6.1.4 全ての新規 T1 低信号病巣数

Gd コホートの月ごとの新規 T1 病巣数を表 2.7.6.5.4.1.6.1.4-1 に示す。

BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群のいずれにおいても、月ごとの全ての新規 T1 低信号病巣数の平均値は、単剤療法期間と比べて上乗せ療法期間で有意に減少した（BG00012/IFN 群：単剤療法 1.35 個対上乗せ療法 0.65 個、平均減少量 0.69 個、p = 0.0090 ; 変化量の中央値 : −0.67 個［95% CI: −1.17, −0.17］; BG00012/GA 群：単剤療法 1.63 個対上乗せ療法 0.56 個、平均減少量 1.06 個、p = 0.0141 ; 変化量の中央値：−0.88 個［95% CI: −1.92, −0.17］）。

表 2.7.6.5.4.1.6.1.4-1　月ごとの新規 T1（造影又は非造影）病巣数（Gd コホート）

Page 1 of 3

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of Gd cohort subjects in ITT population	19	20	39
Number of Gd cohort subjects in ITT population with analyzable data in both monotherapy and combination therapy periods	13 (100)	16 (100)	29 (100)
Number of new T1 lesions per month in monotherapy period (a)			
0	1 (8)	4 (25)	5 (17)
>0 - 1	6 (46)	5 (31)	11 (38)
>1 - 2	3 (23)	3 (19)	6 (21)
>2 - 4	3 (23)	2 (13)	5 (17)
>4	0	2 (13)	2 (7)
n	13	16	29
Mean	1.35	1.63	1.50
SD	1.008	1.718	1.427
Median	1.00	1.00	1.00
25th, 75th percentile	0.50, 2.00	0.25, 2.75	0.50, 2.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 5.0	0.0, 5.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Number of new T1 lesions divided by the number of months since the reference visit.
(b) Based on Hodges-Lehmann estimate.
(c) Based on Wilcoxon signed rank test.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-MRI-T1-BYMON-GDCOHORT.SAS　　DATE: 30JUL2012

表 2.7.6.5.4.1.6.1.4-1　月ごとの新規 T1（造影又は非造影）病巣数（Gd コホート）

Page 2 of 3

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of new T1 lesions per month in combination therapy period (a)			
0	2 (15)	2 (13)	4 (14)
>0 - 1	8 (62)	10 (63)	18 (62)
>1 - 2	2 (15)	4 (25)	6 (21)
>2 - 4	1 (8)	0	1 (3)
>4	0	0	0
n	13	16	29
Mean	0.65	0.56	0.60
SD	0.765	0.509	0.626
Median	0.33	0.50	0.33
25th, 75th percentile	0.17, 1.00	0.17, 0.92	0.17, 1.00
Min, Max	0.0, 2.3	0.0, 1.5	0.0, 2.3

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Number of new T1 lesions divided by the number of months since the reference visit.
(b) Based on Hodges-Lehmann estimate.
(c) Based on Wilcoxon signed rank test.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-MRI-T1-BYMON-GDCOHORT.SAS　　DATE: 30JUL2012

表 2.7.6.5.4.1.6.1.4-1　月ごとの新規 T1（造影又は非造影）病巣数（Gd コホート）

Page 3 of 3

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Change from monotherapy period			
n	13	16	29
Mean	-0.69	-1.06	-0.90
SD	0.778	1.554	1.260
Median	-0.67	-0.58	-0.67
25th, 75th percentile	-1.33, -0.33	-2.08, 0.08	-1.33, 0.00
Min, Max	-2.0, 0.5	-4.5, 1.0	-4.5, 1.0
Median (b)	-0.67	-0.88	-0.75
95% CI (b)	-1.17, -0.17	-1.92, -0.17	-1.33, -0.33
p-value (c)	0.0090	0.0141	0.0001

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Number of new T1 lesions divided by the number of months since the reference visit.
(b) Based on Hodges-Lehmann estimate.
(c) Based on Wilcoxon signed rank test.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-MRI-T1-BYMON-GDCOHORT.SAS　　DATE: 30JUL2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 60

2.7.6.5.4.1.6.1.5 感度分析

ITT 解析対象集団に対する感度分析の結果は、主解析の結果と一致していた。

2.7.6.5.4.1.6.2 臨床的有効性

いずれの投与群においても、ARR、EDSS によって評価された障害度、又は患者報告評価票（PRO）の悪化はみられなかった。試験期間が短く、単剤療法期間（2 ヵ月）及び上乗せ療法期間（6 ヵ月）の長さが異なるため、これらの臨床評価項目の解釈は限定される。

2.7.6.5.4.1.7 薬力学

INFβ の基礎療法を受けていた被験者のベースライン時と比較したネオプテリン濃度の平均値又は中央値、若しくはベースライン時からの変化率は、いずれの来院時点においても変わらなかった。

2.7.6.5.4.1.8 安全性

2.7.6.5.4.1.8.1 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。

上乗せ療法期間中にみられた有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.5.4.1.8.1-1 に示す。

上乗せ療法期間中にみられた全体の有害事象の発現率は 97%であった（BG00012/IFN 群では 95%［54/57 例］、BG00012/GA 群では 100%［47/47 例］）。

BG00012/IFN 群の上乗せ療法期間中に最もよくみられた有害事象は、潮紅（42%）、下痢（32%）、腹痛（21%）、悪心（19%）、多発性硬化症再発（18%）、及び頭痛（16%）であった。BG00012/GA 群の上乗せ療法期間中に最もよくみられた有害事象は、潮紅（53%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、下痢、頭痛、多発性硬化症再発、鼻咽頭炎、及び尿路感染（各 15%）であった（5.3.5.4-1 109MS201, Table 82）。

上乗せ療法期間中に有害事象を発現した大半の被験者において、報告された有害事象の重症度は軽度又は中等度と判定された。重度の有害事象の発現率は BG00012/IFN 群で 14%、BG00012/GA 群で 15%であった（5.3.5.4-1 109MS201, Table 83）。

表 2.7.6.5.4.1.8.1-1　有害事象の発現率の要約（上乗せ療法期間）

	BG00012 + IFNBeta	BG00012 + GA	Total
Number of subjects dosed with BG00012	57 (100)	47 (100)	104 (100)
Number of subjects with an event	54 (95)	47 (100)	101 (97)
Number of subjects with a moderate or severe event	41 (72)	33 (70)	74 (71)
Number of subjects with a severe event	8 (14)	7 (15)	15 (14)
Number of subjects with a related event	42 (74)	41 (87)	83 (80)
Number of subjects with a serious event	2 (4)	1 (2)	3 (3)
Number of subjects discontinuing BG00012 due to an event	8 (14)	8 (17)	16 (15)
Number of subjects withdrawing from study due to an event	8 (14)	8 (17)	16 (15)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS201/CSR/T-AE-SUM.SAS　　DATE: 30JUL2012

Source: 5.3.5.4-1 109MS201, Table 31

2.7.6.5.4.1.8.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.5.4.1.8.3 その他の重篤な有害事象

上乗せ療法期間中に被験者の 3 例（3%）で重篤な有害事象（SAE）が報告され、その内訳は BG00012/IFN 群の 2 例（4%）で 4 件（糖尿病、上腹部痛、消化器痛、及び筋力低下）、BG00012/GA 群の 1 例（2%）で 1 件（クロストリジウム感染）であった（5.3.5.4-1 109MS201, Table 86）。このうち、BG00012/IFN 群の 1 例が報告した 2 件の SAE（上腹部痛及び消化器痛）及び BG00012/GA 群の 1 例が報告した 1 件の SAE（クロストリジウム感染）が治験薬との関連ありと判定された。これらの SAE は全て回復した。クロストリジウム感染の有害事象により、治験薬の投与中止及び試験中止に至った（5.3.5.4-1 109MS201, 14.3.3 項）。

2.7.6.5.4.1.8.4 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、BG00012/IFN 群の 14%及び BG00012/GA 群の 17%に報告された。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、BG00012/IFN 群で上腹部痛及び腹痛（各 4%）、BG00012/GA 群で潮紅（6%）であった（5.3.5.4-1 109MS201, Table 87）。

感染症および寄生虫症の SOC の発現率は、BG00012/IFN 群で 56%、BG00012/GA 群で 62%であった。各投与群の 5%以上の被験者で発現した感染症は、鼻咽頭炎（BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群でそれぞれ 14%及び 15%）、尿路感染（4%及び 15%）、上気道感染（12%及び 13%）、並びに副鼻腔炎（7%及び 13%）であった。これらの感染症の種類は一般及び MS 集団の両方でよくみられるものであり、予想できるものであった。いずれの投与群においても日和見感染の報告はなかった。

BG00012 投与後のいずれの被験者においても虚血性心血管系又は脳血管事象は報告されなかった。

腎事象の発現率は BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群のいずれにおいても低かった（9%）。血尿が BG00012/GA 群の 2 例（4%）で報告された。その他の事象はいずれも 1 例以下で報告された。重篤と評価された有害事象はなかった。

本試験において悪性疾患は報告されなかった。

2.7.6.5.4.1.8.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.5.4.1.8.5.1 臨床検査

両投与群の投与 8 週目から白血球数及びリンパ球数の平均値が経時的に減少した。投与 24 週目におけるベースライン時の白血球数からの平均減少率（%）は、いずれの投与群でも 6.7%であり、ベースライン時のリンパ球数からの平均減少率（%）は、BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群でそれぞれ 22.0%及び 7.3%であった。試験期間を通じて平均値は基準値内であった。

BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群のいずれにおいても、肝トランスアミナーゼの上昇の発現率が上昇した。これらの上昇の大半は ULN の 3 倍未満であった。肝トランスアミナーゼが ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超に上昇することはなかった。4 例（BG00012/IFN 群の 3 例［5%］及び BG00012/GA 群の 1 例［2%］）で ULN の 3 倍以上の ALT、BG00012/IFN 群の 1 例（2%）で ULN の 5 倍超の ALT が報告された。BG00012/IFN 群の 1 例（2%）で AST が ULN の 3 倍以上であった。また、BG00012/IFN 群の 1 例（2%）でアラニン・アミノトランスフェラー

ゼ増加のため治験薬の投与を中止し、試験を中止した。

2.7.6.5.4.1.8.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

バイタルサイン、ECG 所見、又は体重について、いずれの投与群においても臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.6.5.4.1.9 結論

要約すると、IFNβ 又は GA との併用療法を確立するために上乗せ療法として 240 mg TID の用量で投与したとき、BG00012 の忍容性は良好であり、新たな安全性のシグナルは確認されなかった。全体的な安全性プロファイルは、単剤療法として使用したときの既知の BG00012 の安全性プロファイルと同様であった。さらに、上乗せ療法としての BG00012 は、MS 疾患活動性の MRI 評価項目に対してベネフィットを示した。いずれの投与群においても、ARR、EDSS 又は PRO によって評価される障害度に悪化はみられなかった。

比較的小さな被験者集団、並行群の欠如、及び追跡する期間が短く、2 つの投与期間（単剤療法期間は 2 ヵ月、上乗せ療法期間は 6 ヵ月）も異なることを考えると、有効性に関する結論は試験デザインのため限定される。

2.7.6.5.4.2 FAG-201-BG-PK-01/02 試験

記載箇所：[5.3.5.4-2]

2.7.6.5.4.2.1 試験方法の要約

表 2.7.6.5.4.2.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	Open-labelled, two treatment, parallel trial to evaluate possible mediators causing flush following per oral administration of dimethyl fumarate in patients with psoriasis
開発の相	第 IIa 相
目的	主要目的： 乾癬患者において FAG-201（フマル酸ジメチル、以下 BG00012）のカプセル剤を単回経口投与として 2 個及び反復経口投与として 1 個を 3 回投与後に潮紅発現の原因となるメディエーターの存在を確認する。 副次目的： BG00012 の安全性及び忍容性を評価する。
治験方法	本試験は第 IIa 相単施設非盲検 2 群並行群間比較試験である。各群 12 例に同時に投与した。 b1 群は BG00012 カプセル剤 2 個を朝食後に 1 回投与し、潮紅メディエーター検討のため血液検体を投与後 24 時間まで採取した。潮紅が発現した場合、潮紅が持続する限り 15 分ごとに追加の血液検体を採取した。 b2 群はカプセル剤 1 個を 3 回投与した。朝食後の 8 時 30 分頃、昼食後の 12 時 30 分頃、夕食後の 17 時 30 分頃に、それぞれ BG00012 カプセル剤を 1 個投与した。潮紅メディエーターの検討用の血液検体は、初回投与後 24 時間まで採取した。潮紅が発現した場合、投与を中止し、潮紅が持続する限り 15 分ごとに追加の血液検体を採取した。 スクリーニングは投与 3 日前から投与前日に実施した。 被験者は投与日の朝に朝食及び投与のために来院し、初回投与後約 12 時間まで入院した。採血及び安全性の手順のために翌朝再度来院した。 安全性追跡調査は、最終投与後 7（±2）日に実施した。
治験の対象	乾癬患者
全ての選択基準	以下の基準を満たす者を本試験の適格被験者とした。 (1) 18 歳以上の男性又は女性の乾癬患者 (2) 治験薬投与前（最大 5 日前）に実施した臨床検査結果に重要な問題がない者 (3) 組入れ時（組入れ前最大 5 日）の心電図（ECG）結果に重要な問題がない者 (4) 治験薬投与前 7 日以内に発熱性の疾患に罹らなかった者 (5) 治験実施前に同意文書が得られる者
全ての除外基準	スクリーニング時に、以下の基準のいずれかに該当する者を本試験の組入

項目	内容
	れから除外した。 (1) 妊娠中（ヒト絨毛性ゴナドトロピン尿検査により妊娠の可能性のある女性）又は授乳中の女性 (2) 許容できる安全な避妊処置（経口製剤避妊薬又は子宮内避妊器具）を用いていない妊娠の可能性のある（閉経後 6 ヵ月又は外科的に不妊状態ではない）女性 (3) 悪性疾患を有する者 (4) 臨床的に重大な心疾患、腎疾患、神経疾患、精神疾患、肝疾患、消化器疾患、血液疾患、免疫疾患、又は内分泌疾患を有する者。臨床的に重大な疾患とは、試験参加により被験者がリスクに置かれるか、又は試験の結果若しくは患者の試験参加への能力に影響を与えると治験責任医師により判断された疾患とする。 (5) 拡張期血圧が 100 mmHg 超の者 (6) フマル酸又はフマル酸誘導体に対して過敏症を有する者 (7) 特定の花粉症を有する者 (8) 活動性ウイルス性肝炎を有する者（血清検査による確認） (9) アルコール又は薬物乱用歴がある者（アルコール血液検査及び薬物尿検査による確認） (10) 凝固障害がある者（迅速検査による確認） (11) 貧血（男性：ヘモグロビン 14 g/dL 未満、女性：13 g/dL 未満）がある者 (12) 血清クレアチニン値が基準値上限を超える者 (13) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）が基準範囲の 2 倍を超える者 (14) 白血球減少症（白血球が 3500/mm^3 未満）の有する者 (15) 好酸球増加症（総白血球数の 10%超）の有する者 (16) 試験条件を満たさないと考えられる者 (17) 法的無能力者 (18) 直近の 4 週間以内に他の試験に参加した者（並行して試験に参加） (19) スクリーニング前 2 ヵ月以内に献血又は同等な失血（約 500 mL）をした者 (20) スクリーニング前 6 週間以内に全身性乾癬治療薬及び PUVA 療法を受けた者 (21) スクリーニング前 2 週間以内に局所性乾癬治療薬及び UVB 療法を受けた者 (22) スクリーニング前 2 週間以内（又は当該薬剤の消失半減期の 10 倍以内の期間）に、プロスタグランジン（PG）阻害剤／抗ヒスタミン剤／セロトニン誘導剤若しくは阻害剤を投与した者

項目	内容
目標症例数及び 解析対象例数	目標症例数：24 例 ［目標症例数の設定根拠］ 本試験は探索的試験のため、症例数の算定を実施しなかった。 組入れ例数：25 例 総投与例数：24 例 解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者）：24 例
被験薬/ロット番号	フマル酸ジメチル（BG00012）：120 mg／カプセル 腸溶コーティングマイクロ錠をゼラチン硬カプセルに充填した経口製剤である。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	該当なし
投与期間	b1 群：1 日間（BG00012 120 mg カプセル 2 個を 8:30 に 1 回投与） b2 群：1 日間（BG00012 120 mg カプセル 1 個を 8:30、12:30、及び 17:30 に 3 回投与） 追跡調査期間：最終投与後 7（±2）日間
評価項目	薬力学的（PD）評価項目： 主要パラメーター（血液検体を採取し、以下の潮紅メディエーターの測定のために血漿検体を分析した：PGD_2、PGE_2、PGE_2 安定代謝物、PGF_2、ヒスタミン、セロトニン、及び腫瘍壊死因子 α［TNF-α］） 副次パラメーター（潮紅スコア） 安全性評価項目： ● 身体検査 ● 有害事象（試験期間中） ● 仰臥位の収縮期圧、拡張期圧、及び脈拍数測定 ● ECG 測定（12 誘導） ● 舌下体温測定 ● 臨床検査プロファイルの評価（血液学的検査、血液化学的検査、及び尿検査）
解析方法	PD： メディエーターデータについては、これ以上の統計解析を行わなかった。 投与群及び性別ごとに、PGD_2、PGF_2、及びセロトニンの要約プロットを作成した。 投与群及び性別ごとに潮紅スコアの評価を示すために要約プロットを作成した。被験者ごとのグラフを作成し、全ての解析したメディエーターデータ（PGD_2、PGE_2、PGE_2 代謝物、PGF_2、ヒスタミン、セロトニン、TNF-α）、潮紅、pruritus、及び itching の発現率を示した。観察された傾向を示し、統計学的検定は実施しなかった。

項目	内容
	安全性： 有害事象は WHO Adverse Reaction Terminology（WHOART）を用いて、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）ごとにコード化した。 臨床検査パラメーターは、被験者ごとに一覧表に示した。基準範囲外の値は強調し、別表に示した。 バイタルサイン（血圧、脈拍）は一覧表に示し、要約表（平均値、中央値、標準偏差［SD］、最小／最大値、被験者数）を作成した。 ECG 測定結果の所見を被験者ごとに一覧表に示した。 その他の項目の統計解析：人口統計学的特性データ（年齢、体重、身長、及び体格指数など）は一覧表に示し、要約表（平均値、中央値、SD、最小／最大値、及び被験者数）を作成した。その他のベースライン項目（既往歴及び身体検査）は被験者ごとに一覧表を作成した。喫煙歴、飲酒歴、キサンチンの摂取歴、及び薬物乱用歴について、被験者ごとに一覧表を作成した。 併用薬は、WHO Drug Dictionary 及び医薬物質の国際一般的名称を用いてコード化した。
治験責任医師	[redacted], [redacted], [redacted]
治験実施医療機関	[redacted], [redacted], [redacted] ([redacted])
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング実施日）～[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）

2.7.6.5.4.2.2 被験者の内訳

本試験は、[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日から同年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した。

計 25 例の乾癬患者がスクリーニングを実施した。このうち 1 例がスクリーニング不適格症例と記録された。

スクリーニング番号 [redacted] の患者は肝炎感染の疑いのため、本試験に組み入れなかった。

男女各 12 例、計 24 例が本試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。

全ての被験者は、以下を除いてスクリーニング検査中、全ての選択基準及び除外基準を満たした。

- 被験者801*はγ-GTP 値が高値を示した（253 U/L）。この測定値は治験責任医師により臨床的に重要ではないと判定され、治験依頼者の承認をレトロスペクティブに与えることが合意された。
- 被験者809*は治験実施計画書改訂 2 の倫理の承認が得られないうちに本試験に組み入れられた。治験依頼者の承認は、レトロスペクティブに与えられた。
- 被験者 814*及び815*はスクリーニング時に血清クレアチニンが高値を示した。これは臨床的に重要でない高値のため、本試験から除外されなかった。

- 被験者817*及び820*はECG測定において臨床的に重要ではない異常値を示した。治験依頼者は前もって本試験の組入れ承認を与えた。
- 被験者821*はスクリーニング時にγ-GTPが高値を示した。本被験者は、誤って本試験に組み入れられた。

本試験に組み入れられた全ての被験者は、治験実施計画書に従って試験を完了した。

2.7.6.5.4.2.3 被験者の背景

2.7.6.5.4.2.3.1 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5.4.2.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.5.4.2.3.1-1 人口統計学的特性

Characteristic		
Age (years)	N	24
	Mean	41.0
	SD	14.50
	Median	35.5
	Minimum	21
	Maximum	66
Gender	male	12 (50%)
	female	12 (50%)
Race	Caucasian	24 (100%)
Height (cm)	N	24
	Mean	174.0
	SD	7.49
	Median	175.0
	Minimum	160
	Maximum	189
Weight (kg)	N	24
	Mean	81.92
	SD	17.71
	Median	80.00
	Minimum	48.0
	Maximum	129.0
Fumapharm FAG-201-BG-PK-01/0204MAR04:09:44:13 /demo_1_1.sas/demo_1_1.doc		

Source: 5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02, 14.1.1 項

2.7.6.5.4.2.3.2 ベースラインの疾患特性

数例の既往歴で、関節症、高血圧、骨粗鬆症、甲状腺機能低下、白内障、耳鳴、コレステロール増加、爪真菌症、痛風、脂肪過多、及びparaplexic症候群が併発していた。

全ての被験者のPASIスコアの平均値は、スクリーニング時で8.0（SD：4.87、範囲：2.7～18.6）、試験終了後検査で8.2（SD：4.95、範囲：2.7～18.6）であった。

被験者の組入れのためスクリーニング時に実施した血清パラメーター（B型肝炎ウイルス表面

抗原及びC型肝炎ウイルス）は、いずれの被験者においても陰性であった。

アルコール血液検査、薬物尿検査、及び妊娠検査（女性患者のみ実施）をスクリーニング時に実施し、尿薬物検査は各治療期間の投与初日にも実施した。いずれの被験者においても陰性であった。

2.7.6.5.4.2.4 治験実施計画書からの重要な逸脱

本試験中に以下の治験実施計画書からの逸脱がみられた。

- 被験者801*はγ-GTP値が高値を示した（253 U/L）。この測定値は治験責任医師により臨床的に重要でないと判定され、治験依頼者の承認をレトロスペクティブに与えることが合意された。また、アルコール血液検査が誤って実施されなかった。治験責任医師が安全性臨床検査結果を待っていたため、治験薬は9時25分に投与された。
- 被験者809*は治験実施計画書改訂2の倫理の承認が得られないうちに本試験に組み入れられた。治験依頼者の承認は、レトロスペクティブに与えられた。
- 治験責任医師が安全性臨床検査結果を待っていたため、被験者813*は9時25分に治験薬の投与を受けた。
- スクリーニング時、被験者812*の血圧及び心拍数の測定は実施されなかった。
- 被験者814*及び815*はスクリーニング時に血清クレアチニンが高値を示した。これは臨床的に重要でない高値のため、本試験から除外されなかった。

本試験中に以下の治験実施計画書の違反がみられた。

- 被験者821*はスクリーニング時にγ-GTPが高値を示した。本被験者は、誤って本試験に組み入れられた。

2.7.6.5.4.2.5 投与状況

腸溶コーティングマイクロ錠を充填したBG00012カプセル剤計46個が投与された。各被験者はBG00012カプセル剤2個を1日1回投与するb1群又は潮紅の発現に応じてBG00012カプセル剤1個を1日3回まで投与するb2群に無作為化された。各被験者の治験薬の曝露量の概要を以下の表 2.7.6.5.4.2.5-1に示す。

表 2.7.6.5.4.2.5-1 治験薬の曝露量

Patient Number	Number of capsules of FAG-201	Total Dose of FAG-201 [mg]
Treatment Group b1		
801*	2	240
802*	2	240
803*	2	240
804*	2	240
805*	2	240
806*	2	240
807*	2	240
808*	2	240
809*	2	240
810*	2	240
811*	2	240
812*	2	240
Treatment Group b2		
813*	3	360
814*	3	360
815*	2	240
816*	1	120
817*	3	360
818*	1	120
819*	1	120
820*	1	120
821*	3	360
822*	1	120
823*	1	120
824*	2	240

Reference: Appendix 16.2.6
Source: 5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02, Table 5

2.7.6.5.4.2.6 薬力学

メディエーターデータの結果、いずれの投与群においても flush 発現中に PGD_2 及び PGF の増加傾向が示された。いずれの投与群においてもセロトニンの増加傾向が示された。また、ヒスタミン及び TNF-α の血漿中濃度は、flush の発現による影響を受けなかった。

2.7.6.5.4.2.7 安全性

2.7.6.5.4.2.7.1 有害事象

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

最も多くみられた治験薬と関連ありと判定された有害事象は flushing で、b1 群の 10 例及び b2 群の 8 例で計 19 件発現した（b2 群の 1 例［被験者815*］では 2 件みられた）。

headache は 7 例に 8 件、次いで pruritus が 2 例に 3 件、nausea 及び urinary tract infection（各 2 件）、abdominal pain、flatulence、rash erythematous、pharyngitis（各 1 件）が報告された。いずれの有害事象も重症度は軽度から中等度であった。

投与群間で有害事象の発現率に違いはみられなかった。

2.7.6.5.4.2.7.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.5.4.2.7.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.4.2.7.4 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.5.4.2.7.4.1 臨床検査

血液学的パラメーターで治験責任医師により臨床的に重要と判定された臨床検査値異常はなかった。血液化学的検査では、1 例の被験者でスクリーニング時、投与日及び投与翌日、並びに試験終了後検査において臨床的に重要な GGT 値の高値を示した。スクリーニング時、トリグリセリド値も高値を示し、臨床的に重要と判定された。本被験者は治験実施計画書からの逸脱例であり、本試験に誤って組み入れられた。その他の基準範囲外の値は、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判定された。治験責任医師により臨床的に重要と判定された尿検査の臨床検査値異常はなかった。投与後の臨床検査値異常のうち、有害事象と判定されたものはなかった。

2.7.6.5.4.2.7.4.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

1 例を除いて、追跡調査時の身体検査においてスクリーニング時の所見からの変化は報告されなかった。1 例は左肘に紅斑がみられ、これは有害事象としても報告された。

血圧及び脈拍数測定の評価では、臨床的に重要な所見はみられなかった。体温測定では、ベースライン時からの臨床的に重要な変化はみられず、体重についてもスクリーニング時の値と比較して追跡調査で得られた値に臨床的に重要な変化がみられた被験者はいなかった。ECG 測定の全ての異常所見は、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判定された。

2.7.6.5.4.2.8 結論

潮紅の症状は、フマル酸エステル療法中に最もよくみられる副作用のひとつである。潮紅は、皮膚の突然の赤み及び数分から数時間持続する熱感と定義される。頭痛も関連しているものと思われる。潮紅の発現率は治療開始時が最も高く、治療期間の経過に伴い低下する。

潮紅症状は BG00012 投与中によくみられる現象である。

興味深いことに、本試験期間中に 24 例中 19 件に flush 症状がみられた。投与群間で flush の発現率に関する差はみられなかった（b1 群の 12 例中 10 件、及び b2 群の 12 例中 9 件で flush 症状がみられた）。よって、投与量を考慮すると、flush 症状の発現はよくみられる現象である。

flush 症状に性差はみられなかった。

flush 症状について、男女の被験者間に大きな違いはみられなかった。このように、作用機序に性差はないことが示唆された。

結果より、いずれの投与群においても、flush の発現中に PGD_2 及び PGF の増加傾向が示された。

PG 類は事実上全哺乳類の組織及び器官に偏在的に存在し、平滑筋収縮、炎症、及び血液凝固といった様々な生理学的及び病理学的活動に対して非常に多数多様の生物学的影響を及ぼしている。ヒトでは、最も重要な PG の前駆物質は、非共役二重結合を含む 20 個の炭素鎖からなる多価不飽和脂肪酸のアラキドン酸である。アラキドン酸から合成された PG 類は、PGD_2 といった下付き文字 2（2 シリーズの PG）がある。

PGD_2 は肥満細胞、抗原提示細胞、及び Th2 細胞の一部から産生される。

PGD_2 肥満細胞刺激後に放出されるアラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ主要代謝物である。近年、肥満細胞及び PG についての新たな情報を入手した。肥満細胞の起源は、好塩基球によって異なると推察される。構造、分布、及び機能の違いにより、結膜及び粘膜の 2 種類の肥満細胞がある。肥満細胞により放出されるヒスタミン、トリプターゼ、セロトニン、PGD_2、白血球 C4、D4、及び E4 といったメディエーターは、血管拡張及び血管透過性亢進を誘導する。Heavy らの報告（Heavy et.al., 1984）によると、健康成人男性被験者に PGD_2 を静脈内投与したところ、いずれの被験者にも重度の facial flushing 及び nasal congestion がみられた。

PGD_2 を産生するために BG00012 が肥満細胞を活性化し、この PG が flushing 症状を発現させることは実際に可能性があることである。

さらに、PGD_2 の作用機序に関する新たな情報がある。PGD_2 は、その受容体の DP 及び CRTH2 を通して様々な種類の細胞に対して作用する。最近の Hirai らの報告（Hirai et.al., 2001）によると、PGD_2 は DP を通じてだけでなく、セカンドレセプターの CRTH2（DP2 とも呼ばれる）を通しても生物学的作用を引き起こし、CRTH2 受容体は主に生物学的機能及び細胞分布に関して DP とは異なる。CRTH2 は Th2 タイプの T 細胞（Th2 及び Tc2）、好酸球、好塩基球、及び単核球の一部に選択的に発現する（Nagata et al., 2003）。近年の研究により、CRTH2 介在のシグナルは細胞遊走及び活性化を誘導することが示された（Monneret et al., 2001）。また、これにより、IFN-γ 及び IL-2 を産生する CD4(+)及び CD8(+)が DP 介在シグナルにより減少し、一方で CRTH2 介在シグナルが Th2 細胞による IL-2、IL-4、IL-5、及び IL-13 の産生を増強することが示された（Tanaka, et al., 2004）。CRTH2(+) Th2 細胞において、CRTH2 介在 PGD(2)の影響が顕著に認められた。このように、PGD_2 は DP を通じて Th1 の機能を再スタートさせる間、CRTH2 を通した Th2 の機能を支持し、これが炎症において Th2 が支配する状態をつくる一因となっていることが示唆された。

乾癬は慢性的な炎症性皮膚疾患である。T 細胞及びサイトカインは、よく見られる免疫疾患の病態生理学的に主として重要である。IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、IFN-γ、及び TNF-α のような特定の Th1 サイトカインであるいくつかの炎症性サイトカインの皮膚及び全身における過剰発現が示されている。これらの炎症性サイトカインの過剰発現は、皮膚病変の開始、持続、及び再発に関連するものと考えられている。そのため、乾癬患者では Th1/Th2 バランスが Th1 サイトカインに傾き、不均衡が存在している（Asadullah et al., 1999）。

PGD2 経路を介した Th2 応答の誘導が、フマル酸ジメチルの作用方法であるという新たな可能性について考察する必要がある。

$PGF_{2\alpha}$ は PGD_2 の代謝物であり、強い酸化作用、黄体退縮の抑制、ゴナドトロピンの放出、気管支収縮といった作用を誘発する。静脈内投与により、著しい肺細動脈筋収縮及び重度の肺高血圧症を引き起こす。

本試験に組み入れられた被験者に bronchoconstruction 又は pulmonary hypertension はみられなかった。

flush 症状発現中の PGF_2 の役割は、現在のところ明確になっていない。

いずれの投与群においてもセロトニンの増加傾向が示された。

セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン［5HT］）は、トリプトファンの水酸化及び脱炭酸によって形成される。セロトニンのほとんどの割合（90%）が消化管のクロム親和性細胞に分布する。体内のセロトニンの残りの大半は、血小板及び中枢神経系に分布する。セロトニンの作用は心血

管系で最も著しいと思われ、呼吸器系及び腸での追加作用がある。血管収縮は、セロトニンの投与に対するよく知られた応答である。セロトニンンの機能は、特定の受容体との相互作用により発揮される。いくつかのセロトニン受容体が見つかっており、5HT1、5HT2、5HT3、5HT4、5HT5、5HT6、及び 5HT7 が確認されている。

5HT2A 受容体は、血小板凝集及び平滑筋収縮を介在する。5HT3 受容体は消化管に存在し、嘔吐に関連する。同様に消化管に存在する 5HT4 受容体は、分泌及び蠕動の働きをする。セロトニンは、様々な臨床症状（カルチノイド潮紅症状、閉経期女性における潮紅等）における潮紅メディエーターとしてよく知られている。全ての被験者で flush 発現中にセロトニンの発現がみられた。BG00012 がどのようにしてセロトニンの発現を誘発させるのか、その作用機序は明確になっていない。

ヒスタミン及び TNF-α の血漿中濃度は flush の発現による影響を受けなかった。

ヒスタミン及び TNF-α は、フマル酸エステル療法中の flush 症状の介入において、重要な役割を担っていなかったと結論付けられる。

結論として、治験薬 BG00012 は乾癬患者に対して腸溶コーティングマイクロ錠をゼラチン硬カプセルに充填したカプセル剤 2 個（フマル酸ジメチル 120 mg／個）を 1 回、又はカプセル剤 1 個を 3 回投与したときに安全であり、良好な忍容性が示された。

2.7.6.5.4.3 109RA201 試験

記載箇所：[5.3.5.4-3]

2.7.6.5.4.3.1 試験方法の要約

表 2.7.6.5.4.3.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of BG00012 When Given with Methotrexate to Subjects with Active Rheumatoid Arthritis who have had an Inadequate Response to Conventional Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug Therapy
開発の相	第 IIa 相
目的	主要目的： 疾患修飾抗リウマチ薬（DMARD）治療に対する効果が不十分な活動性関節リウマチ（RA）患者において、メトトレキサート（MTX）を併用した BG00012 の臨床的有効性を評価する。 副次目的： この患者集団において MTX を併用した BG00012 の安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的： ● 薬物の作用機序及び抗炎症作用に関するバイオマーカーの薬力学的（PD）プロファイルを評価する。 ● BG00012 の薬物動態学的（PK）プロファイル及び選択した PD パラメーターとの関連性を評価する。 ● BG00012 の PK、PD、並びに有効性パラメーターに関する遺伝子及びゲノム決定因子の作用を評価する。
治験方法	本試験は RA 患者に MTX と共に BG00012 を 12 週間経口投与する第 IIa 相多施設共同無作為化二重盲験プラセボ対照試験である。約 150 例が 3 つの投与群（プラセボを 1 日 3 回［TID］、経口［PO］投与するプラセボ群、BG00012 240 mg を 1 日 2 回［BID］、PO 投与する BG00012 240 mg BID 群［480 mg/日］、及び BG00012 240 mg を TID、PO 投与する BG00012 240 mg TID 群［720 mg/日］）のうちいずれか 1 つの投与群に無作為割付けした。全ての被験者は BG00012 の全量投与を受ける前の 1 週間は半量の投与を受け、その後の 11 週間は BG00012 の全量投与を受けた。被験者は最長 16 週間試験に参加することとした。
治験の対象	活動性 RA 患者
主な選択基準	(1) 無作為割付け時の年齢が 18～75 歳の者 (2) 1987 年改訂の American Rheumatism Association Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis により成人になってから RA と診断され、投与開始前に RA の機能障害度分類基準が Class I から III で

項目	内容
	6 ヵ月以上持続する者 (3) MTX の治療（7.5 mg/週以上～25 mg/週以下）を投与開始前 3 ヵ月以上受けており、治療に対して忍容性を有する者 (4) 不適切な有効性又は毒性により、既存の DMARD 治療（MTX、レフルノミド、サラゾスルファピリジン等）に対して効果不十分が 1 回以上みられた者 (5) スクリーニング時の腫脹関節数（SJC）が 66 関節中 6 関節以上及び圧痛関節数（TJC）が 68 関節中 6 関節以上であった者 (6) スクリーニング時の高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以上上昇又は赤沈（ESR）が 28 mm/h 以上であった者。本試験の hsCRP の ULN は 1.0 mg/dL である。
主な除外基準	既往歴 (1) 固形腫瘍及び血液学的悪性疾患などの悪性疾患の既往歴のある者（完全に切除し、治癒した基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌を除く） (2) 重度のアレルギー反応、アナフィラキシー反応、又は既知の薬物過敏症の既往歴を有する者 (3) 既知の活性細菌、ウイルス、真菌、マイコバクテリア、日和見感染、その他の感染（非定型マイコバクテリア疾患を含むが、真菌性爪床感染は除く）、若しくは入院又は抗生剤の静脈内投与を要する重大な感染エピソードが治験薬投与前日までの 4 週間以内にみられた者 臨床検査 (4) スクリーニング時に臨床的に重要な臨床検査値がみられた者 (5) 血清中クレアチニンが中央検査室で規定された ULN の 1.2 倍超である者 (6) スクリーニング時の尿検査において、蛋白尿（1+以上）、原因不明の血尿（尿路感染、月経等）、又は原因不明の糖尿（直近のステロイド剤の使用、血清ブドウ糖増加）が認められ、2 週間後の 2 回目の尿検査でも確認された者 (7) スクリーニング時に C 型肝炎ウイルス抗体検査結果が陽性である、又は B 型感染ウイルスに感染している者 (8) スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス抗体検査結果が陽性である者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：約 150 例（プラセボ群 50 例、BG00012 BID 群 50 例、BG00012 TID 群 50 例） ［目標症例数の設定根拠］ 各群に 1：1：1 の比で無作為割付けするために計 150 例を計画した。15%の脱落率及び第 1 種の過誤確率を 5%と仮定すると、Fisher の正確検定を用いて投与 12 週目の ACR20 反応率が BG00012 群（62%）とプラセボ群

項目	内容
	（30%）の比較で差があるという仮説を 81%の検出力で検出する。 組入れ例数：153 例（プラセボ群 52 例、BG00012 BID 群 49 例、BG00012 TID 群 52 例） 総投与症例数：152 例（プラセボ群 51 例、BG00012 BID 群 49 例、BG00012 TID 群 52 例） 有効性及び安全性解析対象集団（無作為化され、被験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：152 例（プラセボ群 51 例、BG00012 BID 群 49 例、BG00012 TID 群 52 例）
被験薬/ロット番号	フマル酸ジメチル（BG00012）：120 mg／カプセル BG00012 は、腸溶コーティングマイクロ錠を青色と白色のゼラチン硬カプセルに充塡した経口製剤である。 投与方法：被験者は被験薬 2 個（240 mg）の BID 又は TID 経口投与を 12 週間受けた。 ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]
対照薬/ロット番号	プラセボ：フマル酸ジメチルの代わりに乳糖一水和物を充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：プラセボ群はプラセボ 2 個を TID、BG00012 BID 群はプラセボ 2 個を 1 日 1 回の経口投与を 12 週間受けた。 ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]
投与期間	治療期間：12 週間 追跡調査期間：4 週間
評価項目	有効性評価項目： ● アメリカリウマチ学会（ACR）コアデータセットの測定（SJC、TJC、被験者及び治験責任医師による全般評価、健康評価質問票を用いた機能障害指数［HAQ-DI］、痛みに対する視覚評価法、hsCRP、並びに ESR） ● QOL の質問票（SF-36 及び Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue［FACIT-F］） PK 評価項目： ● 本試験に参加した実施医療機関より Biogen 社によって選定された部分集団が BG00012 の PK/PD サブ試験に参加した。BG00012 の血漿中濃度は投与前日に評価し、参加することに同意した最大 30 例の被験者について予め規定した投与 7 日目に 24 時間にわたって BG00012 の血漿中濃度を評価することとした。

項目	内容
	PD 評価項目： ● 薬物作用機序のマーカー：ヘムオキシゲナーゼ 1（HO-1）及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸デヒドロゲナーゼキノン 1（NQO-1）を含むがこれに限定されるものではない Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2（Nrf2）経路活性のマーカーは、これらのマーカーの変化が薬物の有効性と相関するかどうかを決定するために調査した。 ● Nuclear factor for κ-kinase gene in B cells（NFκB）経路シグナル伝達における BG00012 の効果：選択サイトカインにおける影響を通じて間接的に評価した。 ● 抗炎症作用のマーカー：サイトカイン、ケモカイン、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）、及び成長因子は、BG00012 の治療により炎症シグナルを減少させるか及び臨床的有効性と相関するかを決定するために調査した。 ● フローサイトメトリー：メモリー／ナイーブ T 細胞、制御性及び活性化 T 細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞及び NK-T 細胞の細胞集団は、BG00012 の治療により変化するかどうかを決定するために調査した。 ● RA 疾患マーカー：hsCRP、リウマチ因子（RF、スクリーニング時のみ）、血清中 MMP-3、CXCL13、及び MMP-1 ● 尿毒性マーカー（KIM-1 及びシスタチン C） 安全性評価項目： ● 有害事象及び重篤な有害事象（SAE）、身体検査、バイタルサインの測定、12 誘導心電図（ECG）、併用療法の記録 ● 血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数（百分率）、及び血小板数 ● 血液化学的検査：ナトリウム、カリウム、塩化物、グルコース、総ビリルビン、カルシウム、マグネシウム、リン酸、アルカリホスファターゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、乳酸脱水素酵素、γ-グルタミントランスフェラーゼ、血中尿素窒素（BUN）、尿酸、クレアチニン、及び重炭酸塩；血液化学的検査の簡易検査には総ビリルビン、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、BUN、及びクレアチニンが含まれる。 ● 血清脂質プロフィール：血中総コレステロール、高比重リポ蛋白、低比重リポ蛋白、及びトリグリセリド ● プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間 ● D-ダイマー ● 尿検査：色調、比重、pH、尿蛋白、尿糖、尿潜血、尿ケトン体、及

項目	内容
	び尿沈査 ● 尿細胞診 ● 探索的なバイオマーカー解析のための尿中 β2 ミクログロブリン（B2M）、微量アルブミン、及び尿試料
解析方法	人口統計学的特性及び安全性： 人口統計学的特性、被験者の背景情報、ベースライン時の情報、安全性情報（身体検査、バイタルサイン、ECG、及び有害事象）、並びに臨床検査値の評価のために要約統計量及び要約表を用いた。 有効性：試験治療の有効性を要約するために要約統計量、要約表、及びグラフ表示を用いた。Cochran-Mantel-Haenszel 検定は、主要評価項目の評価のために用いた。 PK：検体採取時間及び投与群ごとのフマル酸モノメチル濃度を示すために要約統計量を用いた。 PD：PD データを要約するためにグラフ表示を用いた。 NQO-1 及び HO-1 マーカーについて、分散分析モデルを用いて BG00012 群とプラセボ群を比較した。この仮説検定は本試験で予め規定された解析ではなかった。
治験責任医師	[redacted], [redacted] 他
治験実施医療機関	[redacted]（[redacted]）他、計 27 施設
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の登録被験者の投与開始日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
試験進行状況	完了

2.7.6.5.4.3.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.4.3.2-1 に示す。

109RA201 試験に 153 例が登録され、無作為割付けされた。そのうち、1 例が治験薬の投与前に脱落した。投与を受けた 152 例のうち、51 例がプラセボの投与を受け、49 例が BG00012 の BID 投与を受け、52 例が BG00012 の TID 投与を受けた。

ポーランドでは 8 施設において 71 例（47%）、インドでは 6 施設で 29 例（19%）、チェコでは 4 施設で 28 例（18%）、カナダでは 3 施設で 14 例（9%）、スロバキアでは 4 施設で 8 例（5%）、及びオーストラリアでは 2 施設で 2 例（1%）が治験薬の投与を受けた。

表 2.7.6.5.4.3.2-1　被験者の内訳

Accounting of subjects

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects randomized	52	49	52	153
Number of subjects who withdrew prior to dosing	1	0	0	1
Number of subjects dosed	51 (100)	49 (100)	52 (100)	152 (100)
Number of subjects who completed study	38 (75)	43 (88)	37 (71)	118 (78)
Number of subjects who discontinued study drug	14 (27)	6 (12)	15 (29)	35 (23)
RA disease progression	1 (2)	0	0	1 (<1)
Adverse event	7 (14)	5 (10)	13 (25)	25 (16)
Lost to follow-up	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
Consent withdrawn	3 (6)	1 (2)	0	4 (3)
Investigator decision	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Other	2 (4)	0	1 (2)	3 (2)
Number of subjects who withdrew from study	13 (25)	6 (12)	15 (29)	34 (22)
RA disease progression	1 (2)	0	0	1 (<1)
Adverse event	6 (12)	5 (10)	13 (25)	24 (16)
Lost to follow-up	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
Consent withdrawn	3 (6)	1 (2)	0	4 (3)
Investigator decision	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Other	2 (4)	0	1 (2)	3 (2)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12RA/109RA201/CSR/T-ACNT-SUBJ.SAS　　DATE: 15JUN2010

Source: 5.3.5.4-3 109RA201, Table 10-1

2.7.6.5.4.3.3 登録中止の内訳

本試験で治験薬の投与を受けた 35 例（23%）が投与を中止し、25 例（16%）が有害事象により投与を中止した（表 2.7.6.5.4.3.2-1）。さらに、安全性データ解析において、有害事象として報告されている RA 疾患進行のために 1 例が投与を中止した。25 例中 7 例（14%）がプラセボ、5 例（10%）及び 13 例（25%）が BG00012 をそれぞれ BID 及び TID で投与された。投与中止のその他の理由は、追跡不能（1%）、同意撤回（3%）及びその他の理由（2%）であった（表 2.7.6.5.4.3.2-1）。有害事象により投与を中止した 25 例中 24 例が試験からも脱落した。よって、34 例（22%）が試験から脱落し、118 例（78%）が試験を完了した。

2.7.6.5.4.3.4 被験者の背景

2.7.6.5.4.3.4.1 人口統計学的特性

本試験集団は女性 123 例（81%）、男性 29 例（19%）からなっており、全例の年齢は 29～75 歳（中央値 54 歳）の範囲であり、146 例（96%）が非ヒスパニック系で 123 例（81%）が白人であった。被験者の体重は 38～113 kg（中央値 70 kg）、身長は 143～189 cm（中央値 160 cm）であった。人口統計学的特性はプラセボ群と BG00012 群間で不均衡は認められなかった。

2.7.6.5.4.3.4.2 ベースラインの疾患特性

本試験に登録された被験者は、典型的な RA 患者集団を代表するものであった。SJC（66 関節）の中央値は 14 関節、TJC（68 関節）の中央値は 24.5 関節であった。全被験者の HAQ-DI スコアを 0（最高値）から 3（最低値）のスケールで評価したところ、中央値は 1.5 であった。全被験者におけるベースライン時の CRP 値の中央値は 0.581 mg/dL（ULN は 1 mg/dL）であった。全被験者の ESR の中央値は 36.5 mm/h であった。ESR に基づいた 28 関節を調べる疾患活動性スコア（DAS28）の全被験者の中央値は 6.515 であった。全体的に、被験者の 67%が RF に陽性で、被験者の 70%が抗環状シトルリン化ペプチド 2 抗体に陽性であった。ベースライン時の疾患特性は CRP 値及び RF 陽性被験者の割合において若干の不均衡がみられたものの、その他において投与群間に不均衡は認められなかった（ベースライン時の CRP 値の中央値及び RF 陽性被験者の割合がプラセボ群に比べて BG00012 TID 群で若干低かった）。

RA 機能障害度分類の診断の分布は投与群間で不均衡はみられず、被験者の大半（68%）が Class II と診断された。ベースライン時における消化管障害の既往歴を有する被験者が BG00012 TID 群の被験者（37%）ではプラセボ群（16%）に比べてより多く含まれていた。BG00012 TID 群の被験者では、ベースライン時における RA の罹患期間もプラセボ群に比べてより長かったが、投与群間のこの不均衡は軽微であり、臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.6.5.4.3.4.3 前治療及び併用療法

MTX の投与期間（中央値）は、BG00012 BID 群（271 日）又はプラセボ群（203 日）のいずれに比べても BG00012 TID 群（424 日）でより長かった。投与群間のこの不均衡は軽微であり、臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.6.5.4.3.5 投与状況

被験者の 80%が 9 週間以上の投与を受けた。被験者の 17%が 4 週間以下の投与を受けた。治験薬の平均投与日数はプラセボ群で 72.8 日、BG00012 BID 群で 77.0 日、BG00012 TID 群で 66.2 日

であった。BG00012 BID 群の平均投与日数は 77 日、BG00012 TID 群では 66.2 日であった。BG00012 TID 群で投与期間の若干の短縮は被験者の投与中止によるものと考えられ、それらのほとんどが投与開始 30～40 日に発現した。しかしながら、投与期間の中央値は全投与群で同様であった（84 日）。

最終投与までの投薬遵守率の評価では、最終投与までの投薬遵守率が 90%以上であった被験者の割合はプラセボ群で 90%であったのに対し、BG00012 BID 群及び BG00012 TID 群ではそれぞれ 80%及び 83%であった。

2.7.6.5.4.3.6 有効性

プラセボと比較して、BG00012 による治療は、ACR 又は DAS28 基準に基づく有意な有効性を示さなかった。BG00012 群で ACR スコアが高かったが、本試験の主要評価項目である投与 12 週目における ACR20 反応を示した被験者の割合において、プラセボに対する BG00012 の優位性は示されなかった。投与 12 週目において、BG00012 BID 群の 33%及び BG00012 TID 群の 29%が ACR20 を達成したのに対し、プラセボ群では 22%であった。副次評価項目では、BG00012 BID 群の 4%及び BG00012 TID 群の 12%が ACR50 を達成したのに対し、プラセボ群では 10%であり、ACR70 を達成したのは BG00012 BID 群ではみられず、BG00012 TID 群では 2%であったのに対し、プラセボ群の 6%が達成した。BG00012 群の投与 12 週目におけるベースライン時からの変化率の中央値がプラセボと比較して減少した ACR コアセットのパラメーターは CRP のみであった（BG00012 BID 群で−22.71%、BG00012 TID 群で−15.18%であったのに対し、プラセボ群で 4.92%）。投与 12 週目における ESR 又は CRP に基づく DAS28 に対するベースライン時からの変化、若しくは、DAS28-ESR に基づく EULAR 反応率において BG00012 群とプラセボ群との間に差は認められなかった。

ACR20 反応率における BG00012 群とプラセボ群間の大きな乖離が、ベースライン時の RF が陽性の被験者、CRP 値が 1 mg/dL 以上の被験者、又は RF が陽性でかつ CRP 値が 1 mg/dL 以上の被験者の部分集団で認められた。これらの部分集団解析において、BG00012 群のいずれの用量でも上記の全体的な解析と同様の ACR20 反応率がみられた。

2.7.6.5.4.3.7 薬物動態

実務上の問題のため、PK/PD サブ試験の被験者を登録しないこととしたため、PK の測定は実施しなかった。

2.7.6.5.4.3.8 薬力学

投与群ごとの NQO-1 及び HO-1 の mRNA コピー数のベースライン時からの経時的変化率をそれぞれ図 2.7.6.5.4.3.8-1 及び図 2.7.6.5.4.3.8-2 に、ベースライン時、投与 2 週目、及び 12 週目における投与群ごとの NQO-1 及び HO-1 の mRNA コピー数のベースライン時から投与 2 週目又は 12 週目までの変化率をそれぞれ表 2.7.6.5.4.3.8-1 及び表 2.7.6.5.4.3.8-2 に示す。

BG00012 TID 群では、NQO-1 中央値（ハウスキーピング遺伝子 B2M に対して調整）が投与 2 週目及び 12 週目の時点でプラセボ群に比べて増加し、投与 12 週目の時点におけるベースライン時からの増加量は統計学的に有意であった（BG00012 TID 群では 36.4%であったのに対し、プラセボ群では−1.6%であった、$p<0.0001$）。BG00012 BID 群では投与 12 週目の時点における NQO-1 値の統計学的に有意な増加が認められた（BG00012 BID 群では 18.3%であるのに対し、プラセボ

群では−1.6%であった、p = 0.0215)。HO-1 についても同様の解析を実施したが、投与群間に有意差は認められなかった。

BG00012 の投与により Nrf2 経路の活性化の明確なエビデンスが示され、これらのデータより BG00012 の抗炎症作用が示唆された。

BG00012 の投与に伴い、NQO-1 及び HO-1 がベースライン時よりも増加する傾向がみられた。投与 12 週目の NQO-1 の値はプラセボ群と比べて BG00012 TID 群で著しく上昇した。同様に、投与 12 週目の HO-1 の値もプラセボ群と比べて BG00012 TID 群で上昇したが、統計学的な有意差は認められなかった。

試験したバイオマーカーの多重パネルの A-SAA、E-Selection、及び MMP-3 炎症バイオマーカーは、BG00012 投与後に減少傾向を示したが、これらの傾向に統計学的な有意差は認められなかった。BG00012 を投与した被験者における IL-6 値の減少によって示されるように、サイトカインのダウンレギュレーションに関するいくつかのエビデンスが同様にみられた。BG00012 の投与により CXCL13 又は MMP-1 に対する傾向はみられなかった。

探索的な蛍光活性化細胞分類による分析では、BG00012 に MTX を併用投与した 12 週後の T 細胞及び NK 細胞の細胞集団において、投与群間に統計学的な有意差はみられなかったが、NK 又は NK 様細胞型において、プラセボ群及び BG00012 BID 群と比べて BG00012 TID 群で減少傾向がみられた。

急性腎障害の初期検出に用いられる尿毒性マーカーの KIM-1 又はシスタチン C の値は、プラセボ群と比べて BG00012 群で顕著な傾向はみられなかった。

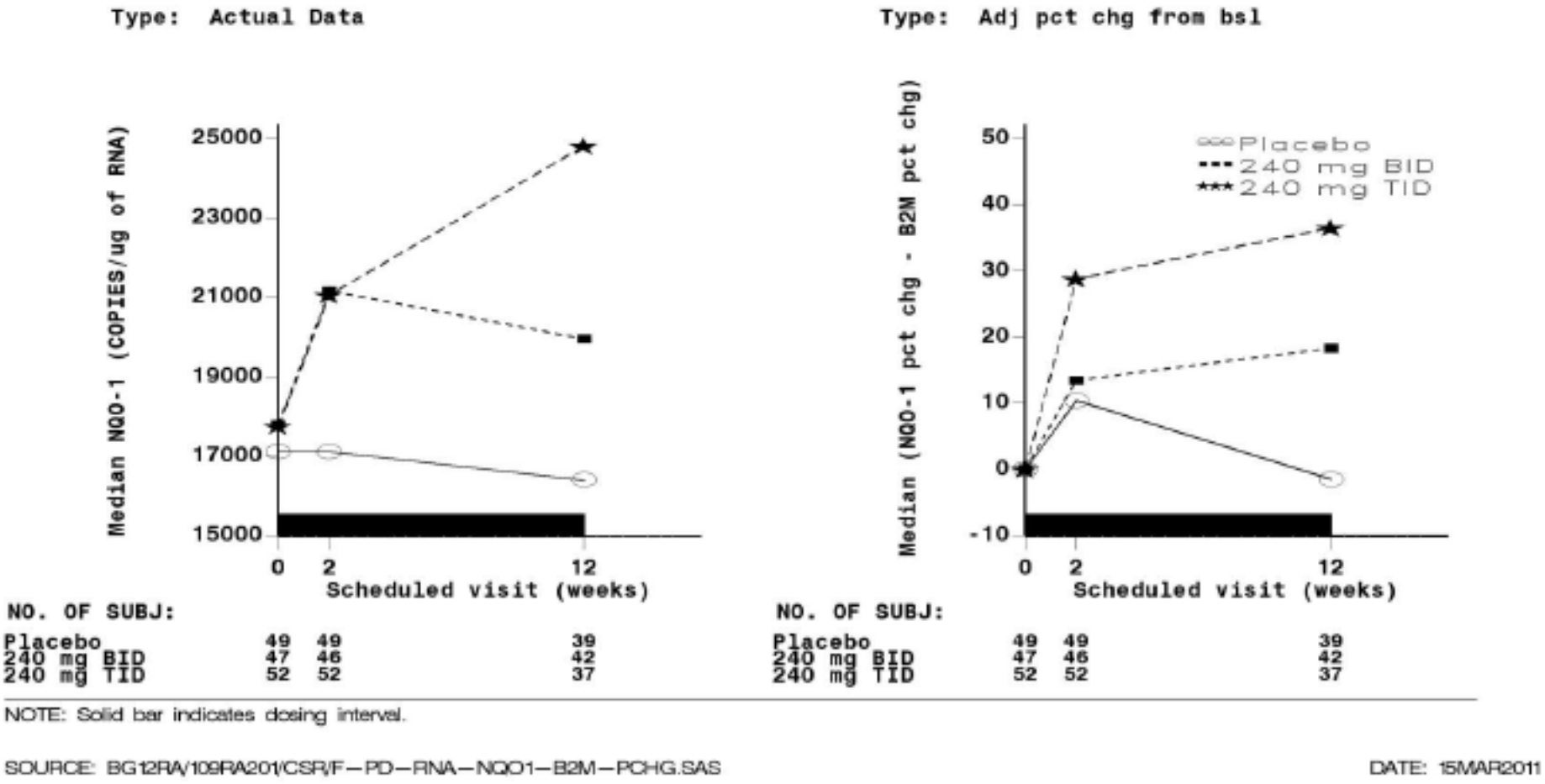


図 2.7.6.5.4.3.8-1　投与群ごとの NQO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの経時的変化率
（ベースライン時からの B2M の変化率により調整）

Source: 5.3.5.4-3 109RA201, Figure 11-10

表 2.7.6.5.4.3.8-1　B2M により調整された NQO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの経時的変化率

Page 1 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects dosed	51	49	52
Baseline			
n	49	47	52
Mean	19022.9	17594.3	20662.9
SD	10857.59	6368.06	12259.08
Median	17100.0	17800.0	17750.0
Min, Max	6110, 76900	6130, 34100	6150, 84600

NOTE: Adjusted percentage change from baseline = percentage change from baseline for NQO-1 - percentage change from baseline for beta2-microglobulin at the same timepoint.
(a) The p-values are for the contrast of each BG00012 treatment group to the placebo group using ANOVA model on the rank of the adjusted percentage change from baseline. There will be no adjustment for the multiple comparisons.

SOURCE: BG12RA/109RA201/CSR/T-PD-RNA-NQO1-B2M-PCHG.SAS　　DATE: 13DEC2010

表 2.7.6.5.4.3.8-1　B2M により調整された NQO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの経時的変化率

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Week 2			
n	49	46	52
Mean	17381.6	22462.4	25316.0
SD	5673.21	9717.54	12429.11
Median	17100.0	21150.0	21050.0
Min, Max	6910, 35400	0, 50600	7000, 58000
Adjusted percentage change from baseline to Week 2			
n	49	46	52
Mean	4.94	21.89	35.46
SD	40.109	52.904	56.960
Median	10.36	13.44	28.75
Min, Max	-107.6, 87.4	-85.7, 206.6	-76.8, 288.5
P-value (a)		0.2041	0.0062

NOTE: Adjusted percentage change from baseline = percentage change from baseline for NQO-1 - percentage change from baseline for beta2-microglobulin at the same timepoint.
(a) The p-values are for the contrast of each BG00012 treatment group to the placebo group using ANOVA model on the rank of the adjusted percentage change from baseline. There will be no adjustment for the multiple comparisons.

SOURCE: BG12RA/109RA201/CSR/T-PD-RNA-NQO1-B2M-PCHG.SAS　　DATE: 13DEC2010

表 2.7.6.5.4.3.8-1　B2M により調整された NQO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの経時的変化率

Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Week 12			
n	39	42	37
Mean	17904.6	19030.7	25776.2
SD	7357.23	7944.48	12497.16
Median	16400.0	19950.0	24800.0
Min, Max	6450, 37700	0, 39900	8580, 72200
Adjusted percentage change from baseline to Week 12			
n	39	42	37
Mean	-4.69	21.98	39.54
SD	42.500	53.025	43.801
Median	-1.55	18.26	36.43
Min, Max	-158.7, 69.0	-78.3, 215.1	-36.3, 197.2
P-value (a)		0.0215	<0.0001

NOTE: Adjusted percentage change from baseline = percentage change from baseline for NQO-1 - percentage change from baseline for beta2-microglobulin at the same timepoint.
(a) The p-values are for the contrast of each BG00012 treatment group to the placebo group using ANOVA model on the rank of the adjusted percentage change from baseline. There will be no adjustment for the multiple comparisons.

SOURCE: BG12RA/109RA201/CSR/T-PD-RNA-NQO1-B2M-PCHG.SAS　　DATE: 13DEC2010

Source: 5.3.5.4-3 109RA201, Table 11-1

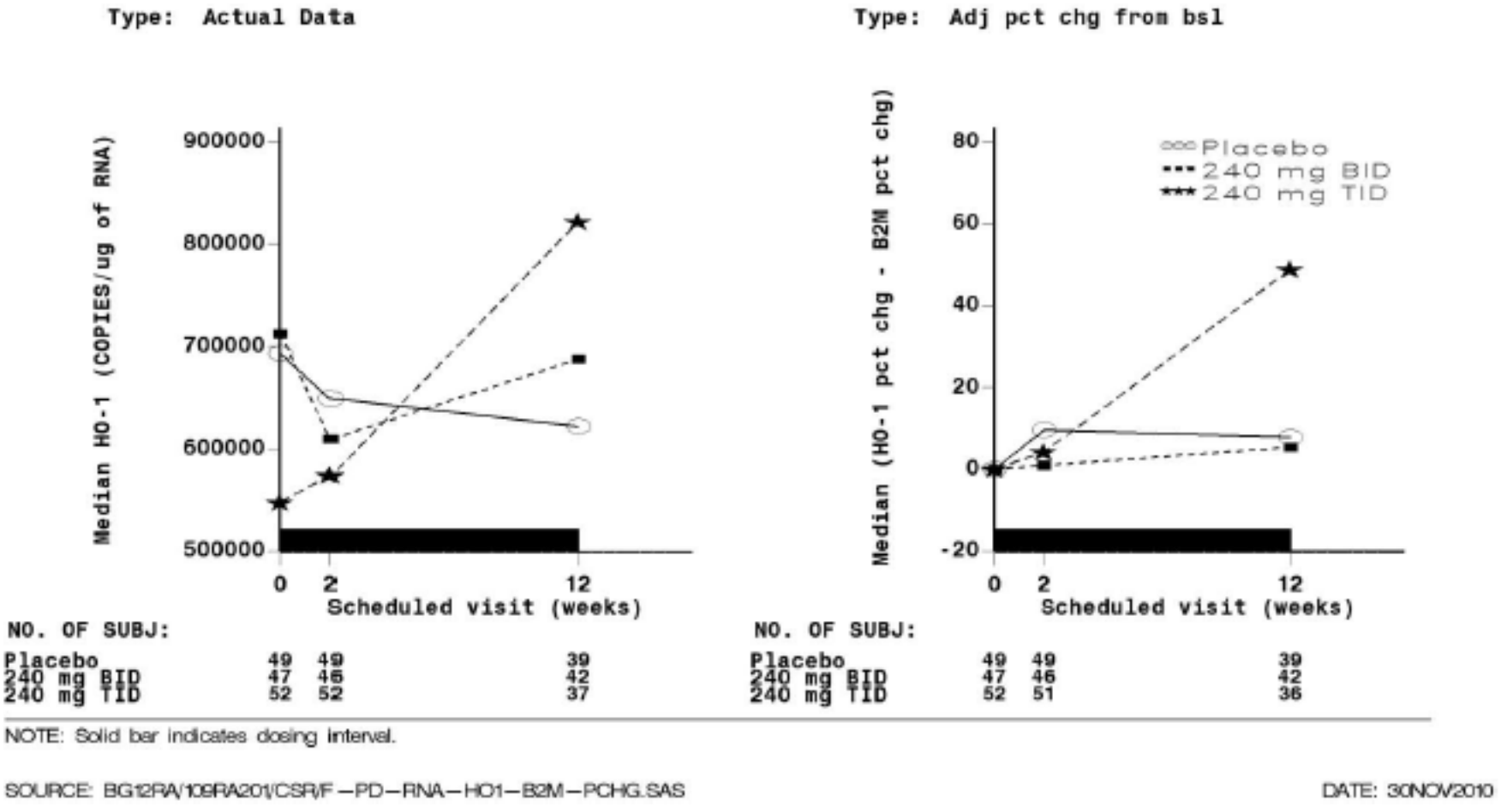


図 2.7.6.5.4.3.8-2　投与群ごとの HO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの経時的変化率
（ベースライン時からの B2M の変化率により調整）

Source: 5.3.5.4-6 109RA201, Figure 11-11

表 2.7.6.5.4.3.8-2　B2M により調整された HO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの経時的変化率

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects dosed	51	49	52
Baseline			
n	49	47	52
Mean	667375.5	724695.7	642642.3
SD	390064.22	392247.66	471621.79
Median	693000.0	712000.0	547500.0
Min, Max	81400, 1800000	93700, 1890000	0, 2510000

NOTE: Adjusted percentage change from baseline = percentage change from baseline for HO-1 - percentage change from baseline for beta2-microglobulin at the same timepoint.
(a) The p-values are for the contrast of each BG00012 treatment group to the placebo group using ANOVA model on the rank of the adjusted percentage change from baseline. There will be no adjustment for the multiple comparisons.

SOURCE: BG12RA/109RA201/CSR/T-PD-RNA-HO1-B2M-PCHG.SAS　　DATE: 13DEC2010

表 2.7.6.5.4.3.8-2　B2M により調整された HO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの経時的変化率

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Week 2			
n	49	46	52
Mean	705571.4	743087.0	677557.7
SD	399786.09	439845.97	396330.05
Median	649000.0	609500.0	574000.0
Min, Max	107000, 1770000	247000, 2030000	0, 1810000
Adjusted percentage change from baseline to Week 2			
n	49	46	51
Mean	34.47	33.81	37.04
SD	139.821	192.161	120.083
Median	9.57	0.90	4.20
Min, Max	-166.2, 726.3	-164.5, 850.3	-139.9, 430.6
P-value (a)		0.2790	0.8607

NOTE: Adjusted percentage change from baseline = percentage change from baseline for HO-1 - percentage change from baseline for beta2-microglobulin at the same timepoint.
(a) The p-values are for the contrast of each BG00012 treatment group to the placebo group using ANOVA model on the rank of the adjusted percentage change from baseline. There will be no adjustment for the multiple comparisons.

SOURCE: BG12RA/109RA201/CSR/T-PD-RNA-HO1-B2M-PCHG.SAS　　DATE: 13DEC2010

表 2.7.6.5.4.3.8-2　B2M により調整された HO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの経時的変化率

Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Week 12			
n	39	42	37
Mean	716820.5	796500.0	928973.0
SD	413779.62	437254.14	472300.13
Median	622000.0	687500.0	822000.0
Min, Max	162000, 1860000	144000, 1940000	215000, 2530000
Adjusted percentage change from baseline to Week 12			
n	39	42	36
Mean	39.77	48.01	86.64
SD	142.194	168.070	185.851
Median	7.79	5.35	48.85
Min, Max	-219.4, 639.2	-128.4, 831.4	-223.5, 911.6
P-value (a)		0.8308	0.1145

NOTE: Adjusted percentage change from baseline = percentage change from baseline for HO-1 - percentage change from baseline for beta2-microglobulin at the same timepoint.
(a) The p-values are for the contrast of each BG00012 treatment group to the placebo group using ANOVA model on the rank of the adjusted percentage change from baseline. There will be no adjustment for the multiple comparisons.

SOURCE: BG12RA/109RA201/CSR/T-PD-RNA-HO1-B2M-PCHG.SAS　　DATE: 13DEC2010

Source: 5.3.5.4-3 109RA201, Table 11-2

2.7.6.5.4.3.9 安全性

2.7.6.5.4.3.9.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 12.1 を用いてコード化した。

試験治療下で認められた有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.5.4.3.9.1-1 に示す。

全体的に、プラセボ群（55%）に比べて BG00012 群（69%）で有害事象の発現率が高かった。

BG00012 群の被験者に最も多く認められた有害事象は、悪心（BG00012 群 : 11%、プラセボ群 : 2%）、腹痛及び下痢（それぞれ 7%、4%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び嘔吐（それぞれ 6%、0%）、潮紅及びそう痒症（それぞれ 5%、0%）、鼻咽頭炎（5%、2%）、並びに尿路感染（5%、6%）であった。

各投与群間で重度の有害事象の発現率に差は認められなかった（各群で 1 例［2%］）。

BG00012 群の 41 例（41%）及びプラセボ群の 8 例（16%）で治験薬との関連ありと判定された有害事象が報告された。治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率において、BG00012 群間では顕著な差は認められなかった（BG00012 BID 群 : 43%、BG00012 TID 群 : 38%）。BG00012 との関連ありと判定された最もよく認められた有害事象（5%以上）は悪心（8%）、腹痛、下痢、嘔吐、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（6%）、並びに潮紅（5%）であった。

表 2.7.6.5.4.3.9.1-1　試験治療下で認められた有害事象の発現率の要約

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Number of subjects dosed	51 (100)	49 (100)	52 (100)	101 (100)
Number of subjects with an event	28 (55)	32 (65)	38 (73)	70 (69)
Number of subjects with a moderate or severe event	13 (25)	18 (37)	21 (40)	39 (39)
Number of subjects with a severe event	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Number of subjects with a related event	8 (16)	21 (43)	20 (38)	41 (41)
Number of subjects with a serious event	1 (2)	0	0	0
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	8 (16)	5 (10)	13 (25)	18 (18)
Number of subjects withdrawing from study due to an event	7 (14)	5 (10)	13 (25)	18 (18)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12RA/109RA201/CSR/T-AE-SUMMARY.SAS　　DATE: 18JUN2010

Source: 5.3.5.4-3 109RA201, Table 12-1

2.7.6.5.4.3.9.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.5.4.3.9.3 その他の重篤な有害事象

BG00012 群では SAE はみられなかった。プラセボ群の 1 例（被験者 [redacted]）で SAE として胃潰瘍が報告された。本事象により、この被験者は投与を中止し、試験から脱落した。本症例の叙述は 5.3.5.4-3 109RA201, 14.4 項に記載した。

2.7.6.5.4.3.9.4 中止に至った有害事象

有害事象により投与を中止した被験者の割合は、BG00012 群（18%）とプラセボ群（16%）で同様であった。BG00012 群又はプラセボ群のいずれかで投与中止に至った最も多くみられた有害事象の器官別大分類（SOC）は胃腸障害であった。有害事象により投与を中止した被験者の割合は両 BG00012 群間に差があった（BG00012 BID 群：10%、BG00012 TID 群：25%）。しかしながら、BG00012 TID 群ではベースライン時に胃腸障害の既往歴を有する被験者が多く、このことによりその差を説明することができると考えられた。消化管事象により試験を中止した被験者の大半は、既往歴として胃腸障害を有していた。有害事象により治験薬の投与を中止した 26 例中 25 例が試験からも脱落した。

2.7.6.5.4.3.9.5 その他の重要な有害事象

本試験において、肝臓、血液学的、心臓、腎、又は感染の重要な有害事象はみられなかった。プラセボ群（2%）に比べて、BG00012 群（12%）で潮紅様の有害事象の発現率の上昇が認められた。しかしながら、BG00012 群における潮紅様の有害事象の発現率は、ベースライン時にコルチコステロイドを投与していた被験者でより低かった（5%対 23%）。本試験において、プラセボ群（12%）に比べて BG00012 群（28%）で胃腸障害（SOC）の発現率の上昇がみられた。ほとんどの胃腸障害（SOC）は軽度から中等度であった。部分解析では、胃腸障害（SOC）の発現率はベースライン時にプロトンポンプ阻害剤や H2 拮抗薬といった胃粘膜保護剤の投与を受けていた BG00012 群の被験者でより高かった（36%［胃粘膜保護剤の投与あり］対 11%［なし］）。

本試験において、悪性腫瘍や妊娠の報告はなかった。

2.7.6.5.4.3.9.6 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.5.4.3.9.6.1 臨床検査

ALT 又は AST において、高値への推移がみられた被験者の割合はプラセボ群（それぞれ、16%及び 11%）に比べて BG00012 群（51%及び 38%）で高かった。ALT 又は AST における高値への推移のほとんどが ULN の 3 倍以下であった。BG00012 群の 3 例（3%）で ALT 又は AST の ULN の 5 倍超の増加がみられた。3 例中 2 例ではスクリーン時又はベースライン時に ULN 超の ALT 若しくは AST の増加がみられたが、総ビリルビンの増加（ULN の 1.5 倍超）を伴った ALT 又は AST の増加がみられた被験者は認められなかった。ULN の 3 倍超の ALT 又は AST の増加がみられた被験者の全例がベースライン値まで回復した。他の血液化学的検査では、脂質プロファイル構成において臨床的見地からは軽微であったが、プラセボ群と比較して BG00012 群で良好な傾向がみられた。

2.7.6.5.4.3.9.6.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

いずれの群においてもバイタルサイン又は身体的所見における臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.5.4.3.9.6.3 ECG

ベースライン時に異常な ECG を示したプラセボ群の 1 例（被験者 [redacted]）で有害事象と判断されたベースライン後の値がみられたが、その後回復した。ベースライン時に正常な ECG を示した BG00012 群の 2 例でベースライン後に有害事象と判断された ECG の異常がみられ、1 例（被験者 [redacted]）は QT 延長（その後の ECG には認められなかった）、1 例（被験者 [redacted]）で洞性頻脈（1 回）がみられた。全ての変化は軽微と判断され、回復した。

2.7.6.5.4.3.10 結論

既存の DMARD に対して効果が不十分な活動性 RA 患者において、ACR20 反応率における BG00012 群とプラセボ群間の大きな差が一部の部分集団で認められたものの、BG00012 群は統計学的に有意な有効性を示さなかった。

BG00012 による Nrf2 経路の活性化が BG00012 群で NQO-1 及び HO-1 マーカー値の上昇により示された。いくつかの炎症性マーカー及びサイトカインにおける減少傾向も認められた。

全体として、BG00012 は本患者集団において 3 ヵ月間投与したときに良好な忍容性を示した。BG00012 に対する新規の安全性の徴候はみられなかった。

本試験における PD 及び安全性の結果は、他の適応症における BG00012 の開発を支持するものである。