1.12 添付資料一覧

目　　次

目　　次 2
1　第 3 部 3
2　第 4 部 9
3　第 5 部 35

添付資料番号	表 題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書					
3.2.S 原薬					
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	Nomenclature	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Structure	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	General Properties	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Control of materials	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1-1	Specification	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1-2	Testing Monograph, country specific part for Japan	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	Validation Report for [redacted] for Siponimod	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	Method validation: Identity by IR spectroscopy [redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	Validation report for determination of crystal form of siponimod	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	Method validation: Identity by X-ray powder diffraction	ノバルティス	海外	社内資料	評価

添付資料番号	表 題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3-6	Method validation report: Related substances by HPLC	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	Method validation report: Specific impurity by HPLC (504-16 and 505-16)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	Method validation: Residual solvents	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-9	Method validation Report: Residual solvents (Robustness)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-10	Method validation Report: Residual solvents (Co-validation)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-11	Analytical method validation report : Water[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-12	Validation Report for determination of[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-13	Analytical method validation report for[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-14	Method validation report: Specific impurity by[redacted](520-08)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-15	Method validation report: Specific impurity by[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-16	Method validation report: Specific impurity by[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-17	Method validation report: Assay by HPLC	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-18	Method validation report: Assay of[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-19	METHOD SUITABILITY REPORT	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質					
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系					
3.2.S.6	Container closure system	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性					
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.1-2	Registration stability report - Summary and conclusion	ノバルティス	海外	社内資料	評価

添付資料番号	表 題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.1-3	Stability Commitment Report - Summary and Conclusion	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1	Stability Data	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	Registration stability report - Data tables	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	Stability Commitment Report - Data tables	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤					
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2-1	Pharmaceutical Development	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.2-2	Appendix Japan P2: Siponimod (BAF312) summary in-vitro and in-vivo similarity studies	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.2-3	Appendix: Homogeneity	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.2-4	Clinical Trial Formulae	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1-1	Control of Compendial Excipients	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-2	[redacted] Specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-3	[redacted] Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価

添付資料番号	表 題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.1-4	[redacted] Specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-5	[redacted] Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-6	[redacted] Specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-7	[redacted] Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-8	[redacted] Specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-9	[redacted] Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2-1	[redacted] Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2-2	[redacted] Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2-3	[redacted] Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2-4	[redacted] Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3-1	[redacted] Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3-2	[redacted] Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3-3	[redacted] Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3-4	[redacted] Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4-1	[redacted] Justification of Specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4-2	COA_[redacted]_S0012	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4-3	[redacted] Justification of Specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4-4	COA_[redacted]_S0004	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4-5	[redacted] Justification of Specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4-6	COA_[redacted]_S0005	ノバルティス	海外	社内資料	評価

添付資料番号	表 題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.4-7	[redacted] Justification of Specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4-8	COA_[redacted]_S0005	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理					
3.2.P.5.1-1	Specification(s)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1-2	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1-3	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	Method validation report: Identity by UV	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	Method validation report:[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	Method validation report: Dissolution by HPLC	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	Method validation report: Dissolution by HPLC [redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	Method validation report: Uniformity of dosage units by CU by HPLC	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	Method validation report: Content uniformity by HPLC. Reproducibility to support Japan submission	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-8	Method validation report: Identity, assay and degradation products by HPLC	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-9	VR: Assay and degradation products by HPLC (Japan specific)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-10	Method validation:[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-11	Method suitability report:[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6-1	Justification of Specification(s)	ノバルティス	海外	社内資料	評価

添付資料番号	表 題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.6-2	Drug Product Risk Assessment for Elemental Impurities	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系					
3.2.P.7.1	Container Closure System	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性					
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-2	Registration stability report - Summary and conclusions	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1	Stability Data	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	Registration stability report - Data tables	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.A　その他					
3.2.A.1	該当資料なし	-	-	-	-
3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-2	Declaration of compliance for lactose	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	Glycerol dibehenate Excipients	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.R　各極の要求資料					
3.2.R.1	該当資料なし	-	-	-	-
3.3 参考文献 （評価／参考の別:参考資料）					
	該当資料なし	-	-	-	-

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2　試験報告書							
4.2.1　薬理試験							
4.2.1.1　効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	NVP-BAF312 induced GTP gamma[35S] binding to CHO membranes expressing human S1P- receptors	ノバルティス	20[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-2	Metabolites M3 (NVP-CPY994) and M5 (NVP-CIM841) of NVP-BAF312 trigger signaling of human S1P1 receptor in the [35S]GTP gammaS assay	ノバルティス	20[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-3	NVP-BAF312 metabolites M16 (NVP-LYG778) and M17 (NVP-LYS815) activate human S1P1 and S1P5 receptors in the [35S]GTPgammaS assay	ノバルティス	20[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-4	Measuring cellular internalization of the sphingosine 1 phosphate receptor 1 mediated by NVP-BAF312	ノバルティス	20[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-5	Effect of NVP-BAF312 in comparison to FTY720 on peripheral lymphocyte counts in conscious Lewis rats	ノバルティス	20[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-6	Effect of NVP-BAF312 prophylactic and therapeutic treatment in the DA rat model of chronic EAE	ノバルティス	20[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-7	Broad dose titration of NVP-BAF312-NX-4 in therapeutic treatment of chronic EAE	ノバルティス	20[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-8	Effect of therapeutic NVP-BAF312 in a chronic model of EAE	ノバルティス	20[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1-9	BAF312 ameliorates established Experimental Autoimmune Encephalomyelitis	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	NVP-BAF312: Effects on human T-cell proliferation and apoptosis	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-2	Effect of NVP-BAF312 on allo-antigene induced T cell proliferation in vitro (mouse mixed-lymphocyte reaction)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-3	Effect of NVP-BAF312 on mouse bone marrow cell proliferation in vitro	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-4	NVP-BAF312 : In vitro Safety Pharmacology Profile	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-5	NVP-LNL925-NX-2: Secondary Pharmacology Profile	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-6	NVP-LYS815: Secondary Pharmacology Profile	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.1.2-7	NVP-LYG778: Secondary Pharmacology Profile	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-8	Effects of NVP-BAF312 on the T cell-dependent antibody response to DNP-KLH in mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-9	Effect of BAF312 on Tetanus Toxoid-induced IgG production during primary immunization or boost in Non-Human Primates	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-10	Effects of NVP-BAF312 on the thymus-independent (TI-1) antibody response to TNP-LPS in mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-11	Effect of S1P-receptor agonist BAF312 on capillary leakage in mouse lungs under basal conditions	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-12	Protective effects of the S1P1/S1P5 receptor agonist NVP-BAF312 in comparison to FTY720 on VEGF-induced vessel leakage in mouse ears	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-13	Analysis of blood-retina-barrier integrity in rats after subchronic treatment with NVP-BAF312 using contrast enhanced MRI	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-14	Kinase profiling report	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.1.3　安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Effects on hERG tail currents in stably transfected HEK293 cells	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-2	Electrophysiological Safety Measurements of hERG Currents in Stably Transfected HEK293 Cells	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-3	Electrophysiological study of BAF312 in isolated heart	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-4	Automaticity studies with NVP-BAF312 in Langendorff perfused rabbit hearts	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-5	Vascular response in isolated rabbit aorta and coronary artery. Organ bath measurement	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-6	Activation of GIRK current in guinea pig atrial myocytes by S1P1/S1P5-selective BAF312 and FTY720	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-7	The S1P receptor modulators, FTY720 and BAF312 rapidly desensitize GIRK channel activation in guinea pig atrial myocytes	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.1.3-8	NVP-AML629-NX-2 and NVP-BAF312-AE-1: In Vitro Effect on IKAch recorded from acutely isolated human atrial myocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-9	Single-dose intravenous exploratory toxicity study in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-10	An Investigation of Cardiovascular Effects of BAF312 in the Anesthetized Male Guinea Pig	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-11	An Examination of the Cardiovascular Effects of Oral BAF312 on Telemeterized Male Guinea Pigs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-12	An Examination of the Cardiovascular Effects of Oral BAF312 and Atropine on Telemeterized Male Guinea Pigs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-13	An Examination of the Electrocardiographic Effects of Oral BAF312 and Repeat Dose Atropine on Telemeterized Male Guinea Pigs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted] 年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-14	An Examination of the Cardiovascular Effects of Oral BAF312 and Atropine Administration in Telemeterized Male Guinea Pigs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.1.3-15	Cardiosafety and Efficacy of NVP-BAF312-AA-1 in the Rabbit	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-16	Investigative telemetry study of cardiovascular effects in male monkeys	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-17	A Pharmacological Assessment of the Effect of BAF312 on the Cardiovascular System of the Cynomolgus Monkey Using Telemetry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-18	BAF312: A neuropharmacological profile (NPP) after oral (gavage) administration in male rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-19	A pharmacological assessment of the oral administration of BAF312 on the respiratory system of the male albino rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-20	Airways hyperreactivity induced by BAF312 in the Brown Norway rat	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-21	Effect of 4-week administration of BAF312 on rat lungs: Lung function test, S1P-R expression and histopathology	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	[D_{11}]BAF312 Synthesis and release analysis (SSE-087-1) Amendment no.1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-2	[D11]BAF312 Synthesis and release analysis (SSE-087-2)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-3	[^{14}C]BAF312 Synthesis and release analysis (RSE2801+2) Amendment no.1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-4	[^{14}C]BAF312 Purification and release analysis (RSE280-4)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-5	[^{14}C]BAF312 Purification and release analysis (RSE280-7)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-6	[^{14}C]BAF312 Synthesis and release analysis (RSE280-9)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-7	[^{14}C]BAF312 Synthesis and release analysis (RSE280-13)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-8	[^{14}C]BAF312 Synthesis and release analysis (RSE280-30)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1-9	[^{14}C]BAF312 Synthesis and release analysis (RSE425-1+2)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-10	[D_7]LYS815 synthesis and release analysis (SSE286-1)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-11	[^{14}C]LYS815 Synthesis and release analysis (RSE679-1)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-12	Quantitative determination of BAF312 in mouse plasma by LC-MS/MS Method validation report Amendment no. 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-13	Validation of a method for the quantitative determination of BAF312 in mouse plasma by LC-MS/MS Method validation report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-14	Quantitative determination of BAF312 in rat plasma and heart, lung and brain tissues by LC-MS/MS Method validation report Amendment no.1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-15	Validation of a method for the determination of BAF312 in rat plasma samples by HPLC-MS/MS Method validation report Amendment no.2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1-16	Validation of a Method for the Determination of BAF312 in Rat Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-17	Quantitative determination of BAF312 in rabbit plasma and fetus homogenate by LC-MS/MS Method validation report Amendment no.2	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-18	Quantitative determination of BAF312 in monkey plasma and brain, lung and heart tissue by LC-MS/MS Method validation report Amendment no.2	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-19	Biocatalytic syntheses of NVP-BAF312 metabolites	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-20	LYG778 Synthesis and release analysis (USE030-2)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-21	LYG778 Synthesis and release analysis (USE030-5)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-22	LYS815 Synthesis and release analysis (USE031-1) Amendment no.1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-23	LYS815 Synthesis and release analysis (USE031-2)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1-24	LYS815 Synthesis and release analysis (USE038-2)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2　吸収							
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics, distribution, metabolism and excretion in mice after oral administration of [^{14}C]BAF312. Amendment no.2	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
	Pharmacokinetics, metabolism and excretion in mice after oral administration of 8 mg/kg [14C]BAF312. Determination of [14C]BAF312 in mouse plasma samples Amendment no.1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2-2	Absorption, distribution, metabolism and excretion in male rats after single intravenous (1 mg/kg) and peroral (3 mg/kg) administration of [^{14}C]BAF312 Amendment no.2	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2-3	Absorption, distribution, and metabolism in male rats after single intravenous (1 mg/kg) and peroral (3 and 10 mg/kg) administration of [14C]BAF312 (with radiolabel on the benzyl-oxyamino part of the molecule). Amendment no.1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
	Absorption, distribution, metabolism and excretion in male rats after single intravenous (1 mg/kg) and peroral (3 mg/kg) administration of [^{14}C]BAF312 (with radiolabel on the benzyl-oxyamino part of the molecule). Determination of BAF312 in rat plasma.	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2-4	PK of BAF312 in male and female rats after intravenous bolus administration	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
	PK of BAF312 in male and female rats after intravenous bolus administration Determination of BAF312 in rat plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2-5	NVP-BAF312: PK/PD profiles after p.o. and i.v. administration in cynomolgus monkeys	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2-6	Absorption, metabolism and excretion following an oral dose of [14C]BAF312 in the monkey Amendment no.1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
	Absorption, distribution, metabolism and excretion following an oral dose of [^{14}C]BAF312 in the monkey. Determination of BAF312 in monkey plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2-7	Pharmacokinetics and tissue distribution of BAF312, LYG778 and LYS815 in male mice after multiple oral administration of BAF312 hemifumarate (25 mg base/kg/day)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
	Pharmacokinetics and tissue distribution of BAF312, LYG778 and LYS815 in male mice after multiple oral administration of BAF312 hemifumarate (25 mg base/kg/day). Determination of BAF312 and its metabolites LYG778 and LYS815 in mouse plasma, liver, skin and muscle	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3　分布							
4.2.2.3-1	Quantitative whole-body autoradiography in rats after multiple oral (3 mg/kg) administration of [^{14}C]BAF312	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3-2	In vitro blood distribution and plasma protein binding of [^{14}C]BAF312 including stability in blood and plasma for rat, dog, cynomolgus monkey and human and binding to individual human plasma proteins	ノバルティス	20[redacted]年3月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.2.3-3	In vitro blood distribution and plasma protein binding of [^{14}C]BAF312 including stability in blood and plasma of mouse and rabbit Amendment no.1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3-4	In vitro plasma protein binding of [^{14}C]LYS815 in plasma of mouse, rat and human Amendment no.1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
	Stability of [^{14}C]LYS815 in Dulbecco's Phosphate Buffered Saline over 24 hours at room temperature	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3-5	Galactogenic transfer, kinetics and metabolism in milk and plasma after a single oral (10 mg base/kg) administration of [^{14}C]BAF312 hemifumarate in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
	Galactogenic transfer, kinetics and metabolism in milk and plasma after a single oral (10 mg/kg) administration of BAF312 in rats. Determination of BAF312 in rat plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3-6	Brain disposition in rats after multiple oral (3 mg/kg/day) administration of BAF312	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
	Brain disposition in rats after multiple oral (3 mg/kg/day) administration of BAF312. Determination of BAF312 in rat plasma, brain and cerebro-spinal fluid	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.2.4　代謝							
4.2.2.4-1	Assignment of metabolites to in vivo studies: Structure elucidation of metabolites M3, M5, M6, M7, M11, M13 and M15 by comparison with reference compounds	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.4-2	In vitro biotransformation of [14C]BAF312 in liver microsomes from mouse, rat, dog, cynomolgus monkey, human and in hepatocytes from rat and human; measurement of protein adduct level Amendment no.1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.4-3	In vitro metabolism of BAF312: Assessment of reactive intermediate formation	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.5　排泄							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.7　その他の薬物動態試験							
4.2.2.7-1	Solute-carrier mediated uptake of BAF312 into hepatocytes from rat, monkey and human	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	An acute intravenous toxicity study in mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.1-2	An acute oral (gavage) toxicity study in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.1-3	An oral (gavage) rising dose toxicity study in male monkeys	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	2-week oral dose-range finding study in mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-2	BAF312: A 13-week oral gavage dose range-finding toxicity study in the mouse	[redacted]	20[redacted]年[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-3	2-week oral exploratory study in male rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-4	4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-5	BAF312: A 26 week oral gavage toxicity study in rats with a 8-week recovery period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-6	2-week oral (gavage) dose range-finding study in monkeys	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-7	4-week oral (gavage) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2-8	BAF312: A 26-Week oral gavage toxicity and immunotoxicity assessment study in monkeys with a 12-week recovery period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-9	A 52-week toxicity study of BAF312 administered orally via nasal gavage to cynomolgus monkeys, with an 8-week recovery period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	Mutagenicity test using Salmonella typhimurium	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.1-2	Micronucleus test in vitro using TK6 cells	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.3.1-3	Chromosome aberration test with cultured human peripheral blood lymphocytes	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験							
4.2.3.3.2-1	Induction of micronuclei in the bone marrow of treated mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.2-2	Rat bone marrow micronucleus test after oral administration	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4　がん原性試験							
4.2.3.4.1　長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4.1-2	104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.4.3　その他の試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.5　生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	An oral (gavage) male fertility study in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.1-2	BAF312: An Oral Gavage Female Fertility and Early Embryonic Development Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.2-2	An oral (gavage) embryo fetal development dose range finding study in rabbits	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.5.2-3	An oral (gavage) embryo-fetal development study in rabbits	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	An oral (gavage) pre and postnatal study with immunological endpoints in the rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.6　局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	Primary Skin Irritation/Corrosion Study In the Rabbit (4-hour semi-occlusive application)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オランダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.6-2	Acute Eye Irritation/Corrosion Study In The Rabbit	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オランダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.6-3	An acute intravenous, intra-arterial and perivenous administration tolerability study of BAF312 in the rabbit	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7　その他の毒性試験							
4.2.3.7.1　抗原性試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.2　免疫毒性試験							
4.2.3.7.2-1	4-week oral (gavage) immunotoxicity study in rats with an 8-week recovery period	ノバルティス	2008年8月29日～ 2009年7月17日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3-1	An investigative study of cellular proliferation markers in primary microvascular endothelial cells in vitro	ノバルティス	2016年10月20日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.3-2	1-, 3-, 7-, 14-, 28-, 91- and 274-day exploratory study by the oral route (gavage) in male mice	[redacted]	20[redacted]日	フランス	海外	社内報告書	参考
	1-, 3-, 7-, 14-, 28-, 91- and 274-day exploratory study by the oral route (gavage) in male mice Amendment No. 1	[redacted]	20[redacted]日	フランス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.3-3	1-, 3-, 7-, 14-, 28- and 92-day exploratory study by the oral route (gavage) in male rats	[redacted]	20[redacted]日	フランス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.3-4	Comparing FTY720 and BAF312 for exposure, GEP and histology in mouse skin	ノバルティス	2018年1月17日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.4　依存性試験							
4.2.3.7.4-1	BAF312: Investigation of the Potential to Induce Physical Dependency in the Rat following 4 Weeks of Oral Administration	[redacted]	20[redacted]日～ 20[redacted]日	英国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.4-2	BAF312: Drug Discrimination Abuse Liability Testing in the Rat	[redacted]	20[redacted]日～ 20[redacted]日	英国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.4-3	BAF312: Assessment of Potential Self-Administration in Male and Female Rats	[redacted]	20[redacted]日～ 20[redacted]日	英国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	4-bromo-2-ethylaniline: Ames test	ノバルティス	20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.6-2	1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH): Evaluation of the mutagenic activity of DBDMH in the Salmonella typhimurium reverse mutation assay	[redacted]	20[redacted]日～ 20[redacted]日	オランダ	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.6-3	3,4-dihydro-2H-pyran: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]日	英国	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.6-4	1-(3-ethyl-4-hydroxymethyl-phenyl)-ethanoneoxime: Ames test	ノバルティス	2011年12月5日	スイス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.6-5	BAF312-X1c: Ames test	ノバルティス	2009年12月2日	スイス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.6-6	BAF312-W1b: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]日	英国	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.6-7	BAF312-W1: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]日	英国	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.6-8	BAF312-D1b: Ames test	ノバルティス	2009年12月2日	英国	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.6-9	BAF312-D1a: Ames test	ノバルティス	2009年12月17日	スイス	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.6-10	BAF312-W1a: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.6-11	BAF312 (pure and spiked batches): 28 Day Oral (Gavage) Administration Impurity Toxicity Study in the Rat with Micronucleus Assessment	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.7　その他の試験							
4.2.3.7.7-1	In Vitro Balb/c 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.7-2	Assessment of contact sensitizing potential with the murine local lymph node assay (LLNA TIER I)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オランダ	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3 参考文献 （評価／参考の別：参考資料）		
4.3-1	Albert R, Hinterding K, Brinkmann V, et al. (2005) Novel immunomodulator FTY720 is phosphorylated in rats and humans to form a single stereoisomer. Identification, chemical proof, and biological characterization of the biologically active species and its enantiomer. J Med Chem; 48(16):5373-7.	海外
4.3-2	Antel J, Antel S, Caramanos Z, et al. (2012) Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? Acta Neuropathol; 123(5):627-38.	海外
4.3-3	Bigaud M, Nuesslein-Hildesheim B, Tran TTT, et al. (2018) Siponimod is a Functional Agonist for the S1P5 Receptor. Neurology; 90 Suppl 15: P3.404.	海外
4.3-4	Bjelobaba I, Begovic-Kupresanin V, Pekovic S, et al. (2018) Animal models of multiple sclerosis: Focus on experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neurosci Res; 96(6):1021-42.	海外
4.3-5	Briard E, Rudolph B, Desrayaud S, et al. (2015) MS565: A SPECT Tracer for Evaluating the Brain Penetration of BAF312 (Siponimod). Chem Med Chem; 10(6):1008-18.	海外
4.3-6	Brinkmann V (2007) Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: Mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. Pharmacol & Ther; 115(1):84-105.	海外
4.3-7	Brinkmann V (2009) FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. Brit J Pharmacol; 158(5):1173-82.	海外
4.3-8	Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. (2010) Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. Nat Rev Drug Discov; 9(11):883-97.	海外
4.3-9	Bryan AM and Del Poeta M (2018) Sphingosine-1-phosphate receptors and innate immunity. Cell Microbiol; 20(5):e12836.	海外
4.3-10	Bryan L, Kordula T, Spiegel S, et al. (2008) Regulation and functions of sphingosine kinases in the brain. Biochim Biophys Acta; 1781(9):459-66.	海外
4.3-11	Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. (2014) Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol; 13(6):545-56.	海外
4.3-12	Camm J, Hla T, Bakshi R, et al. (2014) Cardiac and vascular effects of fingolimod: Mechanistic basis and clinical implications. Am Heart J; 168:632-644.	海外
4.3-13	Chae SS, Paik JH, Allende ML, et al. (2004) Regulation of limb development by the sphingosine 1-phosphate receptor S1p1/EDG-1 occurs via the hypoxia/VEGF axis. Dev Biol; 268(2):441-7.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-14	Chun J and Hartung HP (2010) Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. Clin Neuropharmacol; 33(2):91-101.	海外
4.3-15	Cohen SM, Storer RD, Criswell KA, et al. (2009) Hemangiosarcoma in rodents: mode-of-action evaluation and human relevance. Toxicol Sci; 111(1):4-18.	海外
4.3-16	Criswell KA, Wojcinski Z, Pegg D, et al. (2012) Key components of the mode of action for hemangiosarcoma induction in pregabalin-treated mice: evidence of increased bicarbonate, dysregulated erythropoiesis, macrophage activation, and increased angiogenic growth factors in mice but not in rats. Toxicol Sci;128(1):22-41.	海外
4.3-17	Cui QL, Fang J, Almazan G, et al. (2011) Sphingosine 1-phosphate receptor agonists promote axonal ensheathment by human fetal oligodendrocyte progenitors. Multi Scler J; 17 Supp10:S366, P823.	海外
4.3-18	Dusaban SS, Chun J, Rosen H, et al. (2017) Sphingosine 1-phosphate receptor 3 and RhoA signaling mediate inflammatory gene expression in astrocytes. J Neuroinflammation; 14(1):111.	海外
4.3-19	Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. (2015) Clinical and Pathological Insights into the Dynamic Nature of the White Matter Multiple Sclerosis Plaque. Ann Neurol; 78(5):710-21.	海外
4.3-20	Fryer RM, Muthukumarana A, Harrison PC, et al. (2012) The Clinically-tested S1P receptor agonists, FTY720 and BAF312, demonstrate subtype-specific bradycardia (S1P1) and Hypertension (S1P3) in Rat. PLoS ONE; 7(12): e52985.	海外
4.3-21	Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. (2016) Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. J Neuroinflammation; 13(1):207.	海外
4.3-22	Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. (2012) The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. Br J Pharmacol; 167(5): 1035-47.	海外
4.3-23	Groves A, Kihara Y, Chun J (2013) Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. J Neurol Sci; 328(1-2):9-18.	海外
4.3-24	Hampton DW, Anderson J, Pryce G. et al. (2008) An experimental model of secondary progressive multiple sclerosis that shows regional variation in gliosis, remyelination, axonal and neuronal loss. J Neuroimmunol; 201-202:200-11.	海外
4.3-25	Han S, Zhang X, Wang G, et al. (2004) FTY720 suppresses humoral immunity by inhibiting germinal center reaction. Blood; 104(13):4129-33.	海外
4.3-26	Hard GC, Rodgers IS, Baetcke KP, et al. (1993) Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of α2μ-globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubule neoplasia in the kidneys of male rats. Environ Health Perspect; 99: 313-49.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-27	Hou JC, Chen QX, Wu XL, et al. (2017) S1PR3 Signaling drives bacterial killing and is required for survival in bacterial sepsis. Am J Resp Crit Care Med; 196(12):1559-70.	海外
4.3-28	Jackson SJ, Giovannoni G, Baker D (2011) Fingolimod modulates microglial activation to augment markers of remyelination. J Neuroinflammation; 8:76.	海外
4.3-29	Jaillard C, Harrison S, Stankoff B, et al. (2005) Edg8/S1P5: An Oligodendroglial Receptor with Dual Function on Process Retraction and Cell Survival. J Neurosci; 25(6):1459-69.	海外
4.3-30	Jameson CW and Yuan J (1992) NTP technical report on toxicity studies of para-chloro-alpha, alpha,alpha trifluorotoluene (CAS No.: 98-56-6) administered in corn oil and alpha-cyclodextrin to F344/N rats and B6C3F1 mice in 14-day comparative gavage studies. Toxic Rep Ser; 14: 1-C2.	海外
4.3-31	Kakiuchi-Kiyota S, Vetro JA, Suzuki S, et al. (2009) Effects of the PPARgamma agonist troglitazone on endothelial cells in vivo and in vitro: differences between human and mouse. Toxicol Appl Pharmacol; 237(1):83-90.	海外
4.3-32	Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. (2007) Human TH17 lymphocytes promote blood brain barrier disruption and central nervous system inflammation. Nat Med; 13(10):1173-5.	海外
4.3-33	Kimura A, Ohmori T, Ohkawa R, et al. (2007) Essential roles of sphingosine 1-phosphate/S1P1 receptor axis in the migration of neural stem cells toward a site of spinal cord injury. Stem Cells; 25(1):115-24.	国内
4.3-34	Kono M, Mi Y, Liu Y, et al. (2004) The sphingosine-1-phosphate receptors S1P1, S1P2, and S1P3 function coordinately during embryonic angiogenesis. J Biol Chem; 279:29367-73.	海外
4.3-35	Louden C and Brott D (2013) Cardiovascular System. Toxicologic Pathology. 1st ed; Boca Raton, CRC Press, p. 589-653.	海外
4.3-36	Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H (2015) Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol; 14(2):183-93.	海外
4.3-37	Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, et al. (2002) Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. Science; 296(5566):346-9.	海外
4.3-38	Mandolesi G, Gentile A, Musella A, et al. (2015) Synaptopathy connects inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol; 11(12):711-24.	海外
4.3-39	Mannioui A, Vauzanges Q, Fini JB, et al. (2018) The Xenopus tadpole: An in vivo model to screen drugs favoring remyelination. Mult Scler; 24(11):1421-32.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-40	Martignoni M, Groothuis G, de Kanter R (2006) Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. Expert Opin Drug Metab Toxicol.Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2(6):875-94.	海外
4.3-41	Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. (2004) Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. Nature; 427(6972):355-60.	海外
4.3-42	Miller AD (2012) Neoplasia and proliferative disorders of nonhuman primates. Nonhuman Primates in Biomedical Research. 2nd ed; London, Elsevier, p. 325-6.	海外
4.3-43	Miller SD, Karpus WJ, Davidson TS (2010) Experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse. Curr Protoc Immunol; Chapter 15:Unit 15.1.1-20.	海外
4.3-44	Miron VE, Ludwin SK, Darlington PJ, et al. (2010) Fingolimod (FTY720) enhances remyelination following demyelination of organotypic cerebellar slices. Am J Pathol; 176(6):2682-94.	海外
4.3-45	Mizugishi K, Yamashita T, Olivera A, et al. (2005) Essential role for sphingosine kinases inneural and vascular development. Mol Cell Biol; 25(24):11113-21.	海外
4.3-46	O'Sullivan C, Schubart A, Mir AK, et al. (2016) The dual S1PR1/S1PR5 drug BAF312 (siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. J Neuroinflammation; 13:31.	海外
4.3-47	Olesch C, Ringel C, Brüne B, et al. (2017) Beyond Immune Cell Migration: The Emerging Role of the Sphingosine-1-phosphate Receptor S1PR4 as a Modulator of Innate Immune Cell Activation. Mediators Inflamm; 2017:6059203.	海外
4.3-48	Papadopoulos D, Pham-Dinh D, Reynolds R (2006) Axon loss is responsible for chronic neurological deficit following inflammatory demyelination in the rat. Exp Neurol; 197(2):373-85.	海外
4.3-49	Pegg D, Bleavins M, Herman J, et al. (2012) Hemangiosarcoma in mice administered pregabalin: analysis of genotoxicity, tumor incidence, and tumor genetics. Toxicol Sci; 128(1):9-21.	海外
4.3-50	Rosen H and Goetzl EJ (2005) Sphingosine 1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network. Nat Rev Immunol; 5(7):560-70.	海外
4.3-51	Sasseville VG and Mansfield KG (2010) Overview of known non-human primate pathogens with potential to affect colonies used for toxicity testing. J Immunotoxicol; 7(2):79-92.	海外
4.3-52	Shea BS, Brooks SF, Fontaine BA, et al. (2010) Prolonged exposure to sphingosine 1- phosphate receptor-1 agonists exacerbates vascular leak, fibrosis and mortality after lung injury. Am J Respir Cell Mol Biol; 43:662-73.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-53	Son WC and Gopinath C (2004) Early occurrence of spontaneous tumors in CD-1 mice and Sprague-Dawley rats. Toxicol. Pathol; 32(4):371-4.	海外
4.3-54	Thangada S, Khanna KM, Blaho VA, et al. (2010) Cell-surface residence of sphingosine 1-phosphate receptor 1 on lymphocytes determines lymphocyte egress kinetics. J Exp Med; 207(7):1475-83.	海外
4.3-55	Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. (2008) Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. Am J Pathol; 172(1):146-55.	海外
4.3-56	Wu C, Leong SY, Moore CS, et al. (2013) Dual effects of daily FTY720 on human astrocytes in vitro: relevance for neuroinflammation. J Neuroinflammation; 10:41.	海外
4.3-57	Wujek JR, Bjartmar C, Richer E, et al. (2002) Axon loss in the spinal cord determines permanent neurological disability in an animal model of multiple sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol; 61(1):23-32.	海外
4.3-58	Xiong Y, Yang P, Proia RL et al. (2014) Erythrocyte-derived sphingosine 1-phosphate is essential for vascular development. J Clin Invest; 124(11): 4823-8.	海外
4.3-59	Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T (2015) Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. Lancet Neurol; 14(4):406-19.	海外