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	電子データの提出
5.2　全臨床試験一覧表								
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス	－	－	国内	社内資料	評価	－
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
5.3.1.1-1	A randomized, open-label, 2-part study to measure the absolute bioavailability, safety, tolerability, and pharmacodynamics of oral and intravenous siponimod in healthy subjects	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国、1施設	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
5.3.1.2-1	A randomized, double-blind, parallel group study to assess the tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of two modified-release BAF312 tablets compared to the immediate-release tablet and placebo in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国、1施設	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.1.2-2	A randomized, open-label, three-period crossover study to assess both the bioequivalence of the BAF312 final market image (FMI) tablet formulation as compared to the BAF312 market formulation (MF) and the effect of food on the relative bioavailability of the FMI after single 0.25 mg and 4 mg doses in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国、オーストラリア、計3施設	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書								
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	Quantitative determination of BAF312in human plasma by LC-MS/MS. Amendment no. 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価	－
5.3.1.4-2	Method validation report. Quantitative determination of BAF312 in human K_2 EDTA plasma by LC-MS/MS Amendment No. 02	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	社内報告書	評価	－
5.3.1.4-3	Method Validation Report. Quantitative determination of BAF312 in human urine by LC-MS/MS.	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価	－
5.3.1.4-4	Method Validation Report. Quantitative determination of BAF312 metabolites LNL925 and LNL931 in human plasma by LC-MS/MS.	ノバルティス	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	－

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	電子データの提出
5.3.1.4-5	Method validation report. Quantitative determination of LNL925 and LNL931 in human plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	社内報告書	評価	－
5.3.1.4-6	Method Validation Report. Quantitative determination of LYS815 in human plasma by LC-MS/MS. Amendment 01	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	社内報告書	評価	－
5.3.1.4-7	Method Validation Report. Quantitative determination of LYG778 in human plasma by LC-MS/MS.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	社内報告書	評価	－
5.3.1.4-8	Method Validation Report. Quantitative determination of Propranolol in K_2EDTA human plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	社内報告書	評価	－
5.3.1.4-9	Method Validation Report. Validation of an LC-MS/MS method for the determination of moxifloxacin in human plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	社内報告書	評価	－
5.3.1.4-10	Quantitative determination of Moxifloxacin in human plasma with K2-EDTA by LC-MS/MS Amendment No 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	社内報告書	評価	－
5.3.1.4-11	Quantitative determination of Moxifloxacin in human plasma with K2-EDTA by LC-MS/MS Amendment No 2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	社内報告書	評価	－
5.3.1.4-12	Method Validation Report. Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of Ethynyl Estradiol (EE) and Levonorgestrel (LN) in Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	社外報告書	評価	－
5.3.1.4-13	Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of Ethynyl Estradiol (EE) and Levonorgestrel (LN) in Human Plasma Amendment No 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	社外報告書	評価	－
5.3.1.4-14	Quantitative determination of Itraconazole and Hydroxy Itraconazole in Human plasma (K2 EDTA) by LC MS/MS Amendment no. 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	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	電子データの提出
5.3.1.4-15	In vitro evaluation of methodology and determination of plasma protein binding stability of LNL925 and LNL931 in human plasma. Determination of BAF312 metabolites LNL925 and LNL931 in buffer and human plasma	ノバルティス	20[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書								
5.3.2.1-1	Ex vivo plasma protein binding of [^{14}C]BAF312 in hepatic impaired patients and healthy control subjects (study CBAF312A2122) by equilibrium gel filtration	ノバルティス	20[redacted]日～20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.1-2	*In vitro* plasma protein binding and stability of the BAF312 metabolites LNL925 and LNL931 in human plasma	ノバルティス	20[redacted]日～20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.1-3	Clinical plasma protein binding of [^{14}C]BAF312 in renal impaired patients and healthy control subjects by equilibrium gel filtration Amendment no. 1	ノバルティス	20[redacted]日～20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.2-1	Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the oxidative metabolism of BAF312	ノバルティス	20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.2-2	Evaluation of BAF312 as PXR-mediated CYP3A4 inducer in an in vitro reporter gene assay	ノバルティス	20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.2-3	In vitro assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by BAF312 Amendment no. 1	ノバルティス	20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.2-4	Evaluation of BAF312 as inducer of drug metabolizing enzymes in human hepatocytes.	ノバルティス	20[redacted]日～20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.2-5	*In vitro* assessment of CYP2B6 enzyme inhibition, time-dependent CYP inhibition and microsomal protein binding by BAF312	ノバルティス	20[redacted]日～20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.2-6	*In vitro* assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by BAF312 metabolite LNL925	ノバルティス	20[redacted]日～20[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	電子データの提出
5.3.2.2-7	Evaluation of BAF312 metabolite LNL925 as inducer of drug metabolizing enzymes in human hepatocytes	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.2-8	Evaluation of BAF312 metabolite LYS815 as inducer of drug metabolizing enzymes in human hepatocytes	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.2-9	*In vitro* assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by BAF312 metabolite LYS815	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.2-10	Predictions of Siponimod (BAF312) PK and DDI interactions of typical CYP perpetrators using SimCYP Amendment no.1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.2-11	Evaluation of itraconazole as inducer of drug metabolizing enzymes in human hepatocytes of a single donor	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
5.3.2.3-1	Assessment of the efflux-pump mediated uptake of BAF312 using the gastrointestinal Caco-2 cell line	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-2	Assessment of intestinal uptake mechanisms of BAF312 using the gastrointestinal Caco-2 cell line	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-3	Assessment of efflux transporter (P-gp, BCRP) inhibition by BAF312	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-4	Assessment of efflux transporter (BSEP) inhibition by BAF312	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-5	Assessment of SLC transporter (MATE1, MATE2K) inhibition by BAF312	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 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	電子データの提出
5.3.2.3-6	Assessment of efflux transporter (MRP2) inhibition by BAF312	ノバルティス	[redacted]	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-7	Assessment of efflux transporter (BSEP) inhibition by LNL925	ノバルティス	[redacted]	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-8	Assessment of efflux transporter (P-gp, BCRP) inhibition by LNL925	ノバルティス	[redacted]	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-9	Assessment of efflux transporter (P-gp and BCRP) inhibition by LYS815	ノバルティス	[redacted]	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-10	Assessment of efflux transporter (BSEP and MRP2) inhibition by LYS815	ノバルティス	[redacted]	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-11	Assessment of uptake transporter (OATP1B1, OATP1B3) inhibition by BAF312	ノバルティス	[redacted]	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-12	Assessment of uptake transporter (OAT1, OAT3) inhibition by BAF312	ノバルティス	[redacted]	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-13	Assessment of uptake transporter (OCT1, OCT2) inhibition by BAF312	ノバルティス	[redacted]	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-14	Assessment of uptake transporter (OCT1, OCT2) inhibition by LNL925	ノバルティス	[redacted]	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-15	Assessment of uptake transporter (OAT1, OAT3) inhibition by LNL925	ノバルティス	[redacted]	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	電子データの提出
5.3.2.3-16	Assessment of uptake transporter (OATP1B1, OATP1B3) inhibition by LNL925	ノバルティス	20[redacted]日～ 20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-17	Assessment of uptake transporter (OATP1B1, OATP1B3) inhibition by LYS815	ノバルティス	20[redacted]日～ 20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-18	Assessment of uptake transporter (OCT1, OCT2) inhibition by LYS815	ノバルティス	20[redacted]日～ 20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-19	Assessment of uptake transporter (OAT1, OAT3) inhibition by LYS815	ノバルティス	20[redacted]日～ 20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-20	Assessment of SLC transporter (MATE1, MATE2K) inhibition by LNL925	ノバルティス	20[redacted]日～ 20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.2.3-21	Assessment of SLC transporter (MATE1, MATE2K) inhibition by LYS815	ノバルティス	20[redacted]日～ 20[redacted]日	スイス	海外	社内報告書	評価	－
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BAF312 in Japanese healthy male subjects.	ノバルティス	20[redacted]日～ 20[redacted]日	日本、1施設	国内	社内報告書	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.1-2	A first-in-human study for BAF312: A two part, single center, randomized, double-blind, placebo-controlled ascending single dose study to explore the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral BAF312 in healthy volunteers	ノバルティス	2006年10月28日～ 2007年8月5日	米国、1施設	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	電子データの提出
	A two part, single center, randomized, double-blind, placebo-controlled ascending single dose study to explore the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral BAF312 in healthy volunteers Amendment 01	ノバルティス	2018年3月12日	-	海外	社内報告書	参考	－
	A two part, single center, randomized, double-blind, placebo-controlled ascending single dose study to explore the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral BAF312 in healthy volunteers Amendment 02	ノバルティス	2018年7月19日	-	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.1-3	A randomized, parallel double-blind, placebo-controlled, time-lagged, ascending, multiple-dose, pharmacokinetic, pharmacodynamic, safety and tolerability study of BAF312 in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]日～ 20[redacted]日	米国、1施設	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.1-4	A randomized, parallel, double-blind, placebo- controlled, time-lagged, ascending, multiple-dose, pharmacokinetic, pharmacodynamic, safety and tolerability study of BAF312 in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]日～ 20[redacted]日	米国、1施設	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.1-5	An open label, single oral dose study to investigate the absorption, pharmacokinetics, distribution, metabolism, and elimination of 10 mg of [^{14}C]BAF312 in healthy male subjects	ノバルティス	2009年6月23日～ 2009年8月11日	オランダ、1施設	海外	社内報告書	参考	－
	An open label, single oral dose study to investigate the absorption, pharmacokinetics, distribution, metabolism, and elimination of 10 mg of [^{14}C]BAF312 in healthy male subjects Amendment no. 1 to supplemental tables and figures	ノバルティス	2017年11月16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	電子データの提出
	An open label, single oral dose study to investigate the absorption, pharmacokinetics, distribution, metabolism, and elimination of 10 mg of [^{14}C]BAF312 in healthy male subjects Supplementary investigations of metabolites	ノバルティス	2014年7月28日～2015年11月25日	スイス	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.3-1	A single-dose, open-label, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of BAF312 in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment compared to healthy control subjects	ノバルティス	2012年10月8日～2014年3月4日	ハンガリー、ロシア、計3施設	海外	社内報告書	評価	－
	A single-dose, open-label, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of BAF312 in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment compared to healthy control subjects Amendment 01	ノバルティス	2015年7月24日	－	海外	社内報告書	評価	－
	A single-dose, open-label, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of BAF312 in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment compared to healthy control subjects Amendment 02	ノバルティス	2018年3月8日	－	海外	社内報告書	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.3-2	Open-label study to assess the pharmacokinetics, safety and tolerability of siponimod in healthy subjects with CYP2C9 extensive (EM) and poor metabolizer (PM) phenotype	ノバルティス	2013年5月23日～2015年5月1日	米国、オーストラリア、フランス、ヨルダン、計4施設	海外	社内報告書	評価	－
	Open-label study to assess the pharmacokinetics, safety and tolerability of siponimod in healthy subjects with CYP2C9 extensive (EM) and poor metabolizer (PM) phenotype Amendment 01	ノバルティス	2017年8月17日	－	海外	社内報告書	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－

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	電子データの提出
5.3.3.3-3	A single-dose, open-label, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of BAF312 in subjects with renal impairment compared to subjects with normal renal function.	ノバルティス	2013年7月17日～2014年11月3日	米国、ルーマニア、計2施設	海外	社内報告書	評価	－
	A single-dose, open-label, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of BAF312 in subjects with renal impairment compared to subjects with normal renal function Amendment 01	ノバルティス	2016年9月29日	－	海外	社内報告書	評価	－
	A single-dose, open-label, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of BAF312 in subjects with renal impairment compared to subjects with normal renal function. Amendment 02	ノバルティス	2017年8月16日	－	海外	社内報告書	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4-1	An open-label, three-period, single-sequence study to evaluate the effect of the CYP3A4 inhibitor itraconazole on siponimod (BAF312) single-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability in healthy subjects with CYP2C9*1*2 and *1*3 genotypes	ノバルティス	20[redacted]日～20[redacted]日	米国、2施設	海外	社内報告書	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.4-2	An open-label, multiple dose, 2-period, single-sequence study in healthy subjects with the CYP2C9*1*1 (wild type) genotype to evaluate the effect of the CYP2C9/3A4 inducer rifampin on siponimod pharmacokinetics	ノバルティス	2016年9月19日～2016年12月1日	米国、1施設	海外	社内報告書	参考	－
	An open-label, multiple dose, 2-period, single-sequence study in healthy subjects with the CYP2C9*1*1 (wild type) genotype to evaluate the effect of the CYP2C9/3A4 inducer rifampin on siponimod pharmacokinetics Amendment 01	ノバルティス	2017年11月16日	－	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	電子データの提出
5.3.3.4-3	An open-label, single-dose, drug-drug interaction study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of BAF312 when given alone and in combination with chronic fluconazole treatment in healthy volunteers	ノバルティス	2011年8月18日～2011年11月28日	オーストラリア、1施設	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.4-4	An open-label, multiple-dose, two-treatment period study to evaluate the effect of oral BAF312 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a monophasic oral contraceptive in healthy female volunteers	ノバルティス	2012年3月7日～2012年8月29日	オランダ、1施設	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.4-5	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate pharmacodynamic and/or pharmacokinetic interaction of BAF312 (siponimod) and propranolol when co-administered in healthy subjects	ノバルティス	2012年8月7日～2012年10月25日	米国、2施設	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	Population pharmacokinetics of BAF312 in multiple sclerosis patients/healthy volunteers Modeling report	ノバルティス	20[redacted]日	-	海外	社内報告書	評価	－
5.3.3.5-2	Population PK and PK-PD analyses of BAF312 effect on Lymphocytes, EDSS and infections in Secondary Progressive multiple sclerosis patients	ノバルティス	20[redacted]日	-	海外	社内報告書	評価	－
5.3.3.5-3	CBAF312A2304 Investigation of the influence of smoking status on siponimod exposure in multiple sclerosis patients Modeling Report	ノバルティス	20[redacted]日	-	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	電子データの提出
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.1-1	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and moxifloxacin-controlled multiple-dose study to assess the QT interval after oral administration of BAF312 in healthy subjects	ノバルティス	20[redacted]～ 20[redacted]	米国、3施設	海外	社内報告書	評価	－
	PK results for BAF312 metabolites M3/M5 and additional PK/PD analyses Addendum 1	ノバルティス	20[redacted]	－	海外	社内報告書	評価	－
	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and moxifloxacin-controlled multiple-dose study to assess the QT interval after oral administration of BAF312 in healthy subjects Amendment 01	ノバルティス	20[redacted]	－	海外	社内報告書	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.4.1-2	A randomized, partially double blind, placebo controlled study to investigate the effect of the BAF312 treatment re-initiation on the initial negative chronotropic effect in healthy subjects	ノバルティス	20[redacted]～ 20[redacted]	米国、1施設	海外	社内報告書	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.4.1-3	A double blind, placebo controlled, parallel group study to investigate two different dose-titration regimens of BAF312 on the negative chronotropic effect of BAF312 in healthy subjects	ノバルティス	20[redacted]～ 20[redacted]	米国、1施設	海外	社内報告書	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－

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	電子データの提出
5.3.4.1-4	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the modulation of immune response to T-cell dependent and T-cell independent antigen stimuli by preceding, concomitant and interrupted administration of multiple therapeutic doses of BAF312 in healthy subjects	ノバルティス	20[redacted]～ 20[redacted]	米国、3施設	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
	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	電子データの提出
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312	ノバルティス	2012年12月20日～本報告時点で継続中 データカットオフ日：2016年4月29日（最後の被験者のコアパート完了日）	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブルガリア，カナダ，中国，チェコ，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，日本，ラトビア，リトアニア，オランダ，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，スロバキア，スペイン，スウェーデン，スイス，トルコ，英国，米国，計294施設	国際共同	社内資料	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
	Errata list 2	－	－	－	－	－	－	－
	Japan specific report on interim data for the study CBAF312A2304: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312	ノバルティス	2012年12月20日～本報告時点で継続中 データカットオフ日：2017年12月31日（継続投与パートの中間集計のデータカットオフ日）	－	国内	社内資料	評価	－
5.3.5.1-2	A phase II, double-blind, randomized, multi-center, adaptive dose-ranging, placebo-controlled, parallel-group study evaluating safety, tolerability and efficacy on MRI lesion parameters and determining the dose response curve of BAF312 given orally once daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	ノバルティス	2009年3月30日～2011年5月4日	カナダ，フィンランド，ドイツ，ハンガリー，イタリア，ノルウェー，ポーランド，ロシア，スペイン，スイス，トルコ，米国，計73施設	海外	社内資料	評価	－
	Addendum 1 to Clinical Study Report CBAF312A2201 (Updated patient narratives)	ノバルティス	2018年2月13日（Release date）	－	海外	社内資料	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－

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	電子データの提出
5.3.5.2　非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	An Extension Study to the CBAF312A2201 study to evaluate long-term safety, tolerability and efficacy of BAF312 given orally once daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	ノバルティス	2010年8月30日～2016年10月10日	カナダ，フィンランド，ドイツ，ハンガリー，イタリア，ノルウェー，ポーランド，ロシア，スペイン，スイス，トルコ，米国，計43施設	海外	社内資料	評価	－
	Amendment 1 to CBAF312A2201E1	ノバルティス	2018年7月5日（Release date）	－	海外	社内資料	評価	－
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	ノバルティス	－	－	海外	社内資料	参考	－
5.3.5.3-2	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	ノバルティス	－	－	海外	社内資料	参考	－
5.3.5.3-3	SCS Appendix 2 Cardiac effects of siponimod during dose initiation	ノバルティス	20[redacted]日（Release date）	－	海外	社内資料	参考	－
5.3.5.3-4	Statistical Overview	ノバルティス	20[redacted]日（Release date）	－	海外	社内資料	参考	－
5.3.5.3-5	Abuse Potential Assessment	ノバルティス	20[redacted]日（Release date）	－	海外	社内資料	参考	－
5.3.5.3-6	SCE Appendix 1 for Japan submission (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	ノバルティス	－	－	国内	社内資料	参考	－
	SCE Appendix 1 for Japan submission (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	ノバルティス	－	－	国内	社内資料	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	電子データの提出
5.3.5.3-7	SCS Appendix 1 for Japan submission (Integrated Summary of Safety, data analyses)	ノバルティス	－	－	国内	社内資料	参考	－
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4-1	A double blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate safety, tolerability, efficacy and preliminary dose-response of BAF312 in patients with active	ノバルティス	2013年11月15日～2016年2月17日	チェコ　1施設	海外	社内資料	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.5.4-2	A multi-centre, double-blind, placebo controlled, proof of concept study to evaluate the efficacy and tolerability of BAF312 in patients with polymyositis	ノバルティス	2013年4月23日～2016年8月4日	ベルギー,カナダ,チェコ，ハンガリー，ポーランド,スイス，台湾，米国　計21施設	海外	社内資料	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.5.4-3	A multi-center, double-blind, placebo controlled, proof of concept study to evaluate the efficacy and tolerability of BAF312 in patients with polymyositis and dermatomyositis	ノバルティス	2010年6月15日～2012年6月13日	チェコ　1施設	海外	社内資料	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	症例一覧表	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（作成日）	－	国内	社内資料	参考	－
5.3.7-2	副作用一覧表							－
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表							－
5.3.7-4	臨床検査値の異常変動一覧表		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（改訂日）					－
5.3.7-5	臨床検査値推移図							－

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4 参考文献 （評価／参考の別：参考資料）		
5.4-1	Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. (2006) Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). J Int Neuropsychol Soc; 12(4):549-58.	海外
5.4-2	Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. (2017) Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. Mult Scler; 23(5):721-33.	海外
5.4-3	Benedict RH, Morrow S, Rodgers J, et al. (2014) Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. Mult Scler; 20(13):1745-52.	海外
5.4-4	Benet LZ and Hoener BA (2002) Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Ther; 71(3):115-21.	海外
5.4-5	Boxenbaum H and Battle M (1995) Effective half-life in clinical pharmacology. J Clin Pharmacol; 35(8):763-6.	海外
5.4-6	Chiaravalloti ND and DeLuca J (2008) Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol; 7(12):1139-51.	海外
5.4-7	Chun J and Brinkmann V (2011) A mechanistically novel, first oral therapy for multiple sclerosis: the development of fingolimod (FTY720, Gilenya). Discov Med; 12(64):213-28.	海外
5.4-8	Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. (2012) Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet; 380(9856):1829-39.	海外
5.4-9	Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. (2000) Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med; 343(20):1430-8.	海外
5.4-10	Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. (1999) Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain; 122(Pt 5):871-82.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-11	De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, et al. (2014) Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. CNS Drugs; 28(2):147-56.	海外
5.4-12	DeLuca J, Chelune GJ, Tulsky DS, et al. (2004) Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? J Clin Exp Neuropsychol; 26(4):550-62.	海外
5.4-13	Eriksson M, Ben-Menachem E, Andersen O (2002) Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. Mult Scler; 8(6):495-9.	海外
5.4-14	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA CHMP) (2015) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2.	海外
5.4-15	Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, et al. (1999) The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Mult Scler; 5(4):244-50.	海外
5.4-16	Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. (2009) The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. Brain; 132(Pt 5):1175-89.	海外
5.4-17	Gaikwad T, Ghosh K, Shetty S (2014) VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries. Thromb Res; 134(3):537-44.	海外
5.4-18	Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. (2016) Brain health: time matters in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord; 9(Suppl 1):S5-48.	海外
5.4-19	Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. (2002) Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet; 360(9350):2018-25.	海外
5.4-20	Hobart J, Cano S, Ingram W, et al. (2012) A new path for the MS walking scale: MSWS-12 Version 2. 28th ECTRIMS, October 10-13 2012, Lyon (FRA), P748.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-21	Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, et al. (2003) Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). Neurology; 60(1):31-6.	海外
5.4-22	Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. (2018) Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. Lancet Neurol; 17(5):405-15.	海外
5.4-23	Kappos L, Polman C, Pozzilli C, et al. (1998) Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon β-1b in Secondary Progressive MS. Lancet; 352:1491-7.	海外
5.4-24	Kappos L, Polman C, Pozzilli C, et al. (2001) Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. Neurology; 57(11):1969-75.	海外
5.4-25	Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. (2004) Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. Neurology; 63(10):1779-87.	海外
5.4-26	Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. (2015) Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med; 373(15):1418-28.	海外
5.4-27	Kirchheiner J and Brockmöller J (2005) Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. Clin Pharmacol Ther; 77(1):1-16.	海外
5.4-28	Kragt JJ, van der Linden FA, Nielsen JM, et al. (2006) Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. Mult Scler; 12(5):594-8.	海外
5.4-29	Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. (2006) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. Brain; 129(Pt 3):584-94.	海外
5.4-30	La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, et al. (2013) Interferon β for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 84(4):420-6.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-31	Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA (2002) Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. Pharmacogenetics; 12(3):251-63.	海外
5.4-32	Litwin T, Smoliński Ł, Członkowka A (2018) Substantial disease exacerbation in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis after withdrawal from siponimod. Neurol Neurochir Pol; 52(1):98-101.	海外
5.4-33	Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. (2016) Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet; 387(10023):1075-84.	海外
5.4-34	Lublin FD and Reingold SC (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology; 46(4):907-11.	海外
5.4-35	Lublin FD, Baier M, Cutter G (2003) Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. Neurology; 61(11):1528-32.	海外
5.4-36	Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology; 83(3):278-86.	海外
5.4-37	Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, et al. (2016) Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 87(3):324-31.	海外
5.4-38	Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. (2015a) A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. Mult Scler; 21(3):263-81.	海外
5.4-39	Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. (2015b) The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler; 21(3):305-17.	海外
5.4-40	McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol; 50(1):121-7.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-41	Mikol D, Freedman MS, Goldman MD, et al. (2013) M1319WIP. ASCEND study of natalizumab efficacy on disability in patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): baseline demographics and disease characteristics. Ann Neur; 74(Suppl 17):S59-60.	海外
5.4-42	Motl RW and Snook EM (2008) Confirmation and extension of the validity of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). J Neurol Sci; 268(1-2):69-73.	海外
5.4-43	Nandoskar A, Raffel J, Scalfari AS, et al. (2017) Pharmacological Approaches to the Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis. Drugs; 77(8):885-910.	海外
5.4-44	Naoshy S, Pike J, Jones E, et al. (2015) The Impact of Increasing Multiple Sclerosis (Ms) Severity Level on Employment and Caregiver Burden. Value Health; 18(7):A759.	海外
5.4-45	Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, et al. (2015) Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. Neurology; 85(8):722-9.	海外
5.4-46	Orme M, Kerrigan J, Tyas D, et al. (2007) The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. Value Health; 10(1):54-60.	海外
5.4-47	Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al. (2009) Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. Mult Scler; 15(2):159-73.	海外
5.4-48	Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. (2002) Randomized, comparative study of interferon β-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. Neurology; 59(10):1496-506.	海外
5.4-49	Panitch H, Miller A, Paty D, et al. (2004) Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. Neurology; 63(10):1788-95.	海外
5.4-50	Pardini M, Uccelli A, Grafman J, et al. (2014) Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 85(9):1035-7.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-51	Parmenter BA, Testa SM, Schretlen DJ, et al. (2010) The utility of regression-based norms in interpreting the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). J Int Neuropsychol Soc; 16(1):6-16.	海外
5.4-52	Planche V, Gibelin M, Cregut D, et al. (2016) Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. Eur J Neurol; 23(2):282-9.	海外
5.4-53	Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol; 69(2):292-302.	海外
5.4-54	Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol; 58(6):840-6.	海外
5.4-55	Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, et al. (2006) Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. Lancet Neurol; 5(4):343-54.	海外
5.4-56	Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, et al. (2009) Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. Mult Scler; 15(8):984-97.	海外
5.4-57	Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. (2010) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain; 133(Pt 7):1914-29.	海外
5.4-58	Scott SA, Khasawneh R, Peter I, et al. (2010) Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups. Pharmacogenomics; 11(6):781-91.	海外
5.4-59	Smith A (1982) Symbol Digit Modalities Test: Manual. Western Psychological Services. Los Angeles.	海外
5.4-60	Steiner D, Arnold DL, Freedman MS (2016) Natalizumab versus placebo in patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): Results from ASCEND, a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial. Neurology; 87:e22.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-61	Strober L, Chiaravalloti N, Moore N, et al. (2014) Unemployment in multiple sclerosis (MS): utility of the MS Functional Composite and cognitive testing. Mult Scler; 20(1):112-5.	海外
5.4-62	Tremlett H, Yinshan Z, Devonshire V (2008) Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. Mult Scler; 14(3):314-24.	海外
5.4-63	Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. (2009) Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. Neurology; 73(20):1616-23.	海外
5.4-64	Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. (2010) New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. Neurology; 74(24):2004-15.	海外
5.4-65	Vukusic S and Confavreux C (2003) Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. J Neurol Sci; 206(2):135-7.	海外