2.5 臨床に関する概括評価

目次

目次 2
表一覧 5
図一覧 6
略号一覧 7
用語の定義一覧 12
臨床試験一覧表 13
1 製品開発の根拠 26
1.1 目標適応症及び開発の根拠 26
1.1.1 二次性進行型多発性硬化症の臨床的／病態生理学的特性 26
1.1.2 二次性進行型多発性硬化症に対する現在の治療法とその問題点 29
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 30
1.2 臨床開発計画 31
1.2.1 臨床開発計画の概略 31
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 34
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 37
2 生物薬剤学に関する概括評価 38
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 38
2.1.1 製剤開発経緯 38
2.1.2 生物学的同等性 38
2.1.3 絶対バイオアベイラビリティ 38
2.2 食事の影響 39
2.3 生物薬剤学の結論 39
3 臨床薬理に関する概括評価 40
3.1 薬物動態 42
3.1.1 薬物動態試験の概略 42
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄 42
3.1.3 薬物相互作用 43
3.1.4 特別な患者集団での薬物動態 44
3.2 薬力学 45
3.2.1 薬力学試験の概略 45
3.2.2 薬力学データ 46
3.3 臨床薬理の結論 48
4 有効性の概括評価 50
4.1 有効性評価の計画 50
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 50

4.1.2 有効性の評価方法 51
4.2 用法・用量設定の根拠 55
4.3 目標適応症に対する有効性 55
4.3.1 被験者の内訳 56
4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性 56
4.3.3 有効性の結果 59
4.4 特別な患者集団での有効性 67
4.4.1 部分集団での検討 67
4.4.2 日本人部分集団 69
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 71
4.5.1 効果の持続 71
4.5.2 耐薬性又は反跳現象 71
5 安全性の概括評価 72
5.1 安全性評価の計画 72
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 72
5.1.2 安全性の評価方法 72
5.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 75
5.1.4 安全性の解析方法 75
5.2 曝露状況 77
5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 78
5.4 有害事象 79
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 79
5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 80
5.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 83
5.5.1 投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む） 85
5.5.2 黄斑浮腫 91
5.5.3 感染症 92
5.5.4 肝機能検査値上昇 94
5.5.5 高血圧 95
5.5.6 痙攣発作 96
5.5.7 血栓塞栓症 97
5.5.8 悪性腫瘍 97
5.5.9 気管支収縮 98
5.6 臨床検査及びその他の検査 99
5.7 バイタルサイン，体重，心電図，及び身体的検査 99
5.8 特別な患者集団での安全性 100
5.8.1 部分集団での検討 100

5.8.2 日本人部分集団 100
5.8.3 特別な患者集団での検討 102
5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 104
5.10 安全性に関するその他の事項 104
5.10.1 過量投与 104
5.10.2 乱用を誘発する可能性 104
5.10.3 離脱症状及び反跳現象 105
5.10.4 妊娠，出産，及び授乳 105
6 ベネフィットとリスクに関する結論 106
6.1 治療の背景 106
6.1.1 疾患又は症状 106
6.1.2 現行の治療 106
6.2 ベネフィット 107
6.3 リスク 109
6.4 ベネフィット・リスク評価 114
7 参考文献 115

表一覧

Table 1-1 主要な臨床データパッケージ 37
Table 3-1 臨床薬理に関する試験一覧 40
Table 4-1 漸増投与スケジュール（A2304 試験） 51
Table 4-2 本書で示す有効性評価項目（A2304 試験） 52
Table 4-3 RRMS 又は RMS 対象試験と比較した A2304 試験の疾患特性 58
Table 4-4 他の SPMS 対象試験と比較した A2304 試験の疾患特性 58
Table 4-5 3mCDP の群間比較（A2304 試験 CP，FAS） 59
Table 4-6 再発がない SPMS 患者での障害進行抑制効果（A2304 試験 CP, FAS） 61
Table 4-7 Non-relapsers に対する EDSS に基づく障害進行抑制効果：リスク比の事後分布の中央値と 95%信用区間（A2304 試験） 62
Table 4-8 再発に対する治療効果に依存しない障害進行抑制効果：ハザード比と 95%信頼区間（A2304，SPMS 集団全体） 62
Table 5-1 安全性データを併合した試験及び評価の目的 75
Table 5-2 死亡例一覧（プラセボ対照併合及び長期投与併合，SAF） 81
Table 5-3 器官別又は症候群別有害事象の要約（プラセボ対照併合，SAF） 84
Table 5-4 器官別又は症候群別有害事象の要約（長期投与併合，SAF） 85
Table 5-5 Day 1 及び Day 7 の脈拍数の投与前からの平均変化量（A2304 試験 CP, SAF） 86
Table 5-6 心臓モニタリンググループ別の Day 1 及び Day 7 の脈拍数の投与前からの平均変化量（A2304 試験 CP，SAF） 87
Table 5-7 初回発現時期別「徐脈性不整脈及び徐脈」有害事象発現率（Day 1～Day 28）（A2304 試験 CP，SAF） 90
Table 5-8 器官別又は症候群別有害事象の要約（A2304 試験，SAF，日本人部分集団） 102
Table 5-9 投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）関連有害事象一覧（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団） 103

図一覧

Figure 1-1 MS の臨床経過による病型分類及び症状（縦軸：障害進行，横軸：時間） 28
Figure 4-1 Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率（A2304 試験 CP, FAS） 60
Figure 4-2 3mCDP：部分集団別フォレストプロット（A2304 試験 CP，FAS） 68
Figure 5-1 投与開始時の心臓モニタリング（A2304 試験） 74
Figure 5-2 心臓モニタリンググループ別，心拍数（時間平均）の日内最低値の平均値の推移（A2304 試験 CP，SAF） 88

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
3mCDP	3-month confirmed disability progression based on EDSS	EDSS に基づく 3 ヵ月持続する障害進行
6mCDP	6-month confirmed disability progression based on EDSS	EDSS に基づく 6 ヵ月持続する障害進行
6-MWD	6 minutes walking distance	6 分間歩行距離
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収，分布，代謝，及び排泄
Ae	amount excreted in urine	尿中排泄量
AIC	akaike information criterion	赤池情報量規準
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ARR	annualized relapse rate	年間再発率
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCMABP	area under the mean arterial blood pressure curve	平均動脈圧曲線下面積
AUEC	area under the effect-curve	効果曲線下面積
BBB	blood-brain barrier	血液脳関門
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg／(身長 m)^2］
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test-Revised	簡易視空間記憶テスト改訂版
Cav	mean or average steady state drug plasma (serum/blood) concentration	定常状態における平均血漿（血清／血液）中薬物濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Clast	last quantifiable concentration	最終定量可能時点濃度
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
Cmin	minimum drug plasma (serum/blood) concentration	最低血漿（血清／血液）中薬物濃度
CMQ	customized MedDRA queries	―
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CP	core part	コアパート
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRF	case report/record form	症例報告書
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
CUAL	combined unique active lesion	―
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLco	carbon monoxide diffusing capacity of the lungs	肺の一酸化炭素拡散能
DM	dermatomyositis	皮膚筋炎
DMARDs	disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
EAE	experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
ECG	electrocardiogram	心電図
eC-SSRS	electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale	電子コロンビア自殺重症度評価尺度
ED	effective dose	―
EDSS	expanded disability status scale	総合障害度スケール
EE	ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EM	extensive metabolizer	―
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Emax	maximum effect	最大効果
EP	extension part	継続投与パート
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
$FEF_{25-75\%}$	maximum mid-expiratory flow / MMEF	最大中間呼気流量／MMEF
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FFPD	fraction from previous day	前日からの影響
Fluc	degree of fluctuation	変動指数
FMI	final market image	市販予定製剤
FS	functional system	機能別障害度
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
fu	fraction unbound in plasma	血漿中非結合画分
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
Gd	gadolinium	ガドリニウム
GEE	generalized estimating equation	一般化推定方程式
GGT	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire© - Disability Index	身体機能障害
HAV	hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎コア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HEV	hepatitis E virus	E 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位用語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	heart rate	心拍数
HRCT	high resolution computed tomography	高分解能コンピュータ断層撮影
IC50	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IMACS	International Myositis Assessment and Clinical Studies Group	国際筋炎評価試験グループ
Imax	maximum inhibition	最大阻害効果
IR	immediate release	即放
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighted	—
LCL	lower confidence limit	下限信頼限界
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LVG	levonorgestrel	レボノルゲストレル
MABP	mean arterial blood pressure	平均動脈圧
MCP-Mod	multiple comparison procedure -modeling	—
MCT	mobile cardiac telemetry	携帯型心電図遠隔測定
MDAAT	Myositis Disease Activity Assessment Tool	筋炎疾患活動性評価ツール
MDRD	modification of diet in renal disease	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MF	market formulation	臨床試験製剤
MFAS	modified FAS	—
MMSE	mini-mental state examination	—
MMT	manual muscle testing	徒手筋力検査
MMT-24	manual muscle testing in 24 muscles	24 筋群の MMT
MMT-8	manual muscle testing in 8 muscles	8 筋群の MMT
MR	modified release	徐放
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite	—
MSSS	multiple sclerosis severity score	多発性硬化症重症度スコア
MSIS-29	Multiple Sclerosis Impact Scale	—
MSWS-12	Multiple Sclerosis Walking Scale	—
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量
MTR	magnetization transfer ratio	磁化移動率
NESC	Neurostatus eScoring	—

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
NMQ	Novartis MedDRA queries	—
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OC	oral contraceptive	経口避妊薬
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影法
PASAT	paced auditory serial addition test	—
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PM	polymyositis	多発性筋炎
PPD	purified protein derivative standard	精製ツベルクリン
PPS	per-protocol set	Per-protocol 集団
PPV	pneumococcal polysaccharide vaccine	肺炎球菌ポリサッカライドワクチン
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTcF	Fridericia formula for QT interval corrected for heart rate	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
Racc	accumulation ratio	累積係数
RAN	randomized set	ランダム化された対象集団
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
S1P	sphingosine-1-phosphate	スフィンゴシン 1 リン酸
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SDMT	Symbol Digit Modalities Test	—
SE	standard error	標準誤差
SF-36	MOS 36-item short form health survey	健康状態調査票
SHBG	sex hormone binding globulin	性ホルモン結合グロブリン
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis	二次性進行型多発性硬化症
T1/2	elimination half life	消失半減期
T25W	Timed 25-Foot Walk Test	25 フィート時間制限性歩行試験
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TEmax	time to maximum effect	最大効果到達時間
TIA	transient ischemic attacks	一過性脳虚血発作
Tlag	lag-time	ラグ時間
Tlast	time of last quantifiable concentration	最終定量可能時点
TMABP	time to minimum mean arterial blood pressure	最低平均動脈圧到達時間
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度到達時間
TVUS	transvaginal ultrasound	経膣超音波

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
UCL	upper confidence limit	上限信頼限界
ULN	upper limit normal	基準値上限
VAS	Visual Analogue Scale	ビジュアルアナログスケール
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積
α-GST	alpha-glutathione S-transferase	α グルタチオン S-トランスフェラーゼ
γ-GTP	gamma-glutamyl-transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名の表記方法	シポニモド　フマル酸は，本文中はシポニモド又は BAF と表記した。
群	シポニモド　フマル酸の投与群名は，本文中では BAF 群，表中では BAF312 群と表記した。
EDSS	EDSS は神経学的検査に基づき MS の身体障害度を評価する標準的な順序尺度であり，7 種類（視覚機能，脳幹機能，錐体路機能，小脳機能，感覚機能，膀胱直腸機能，大脳機能）の FS（機能別障害度）の各スコアと歩行障害のスコアから成り，EDSS スコア（0：正常～10：MS による死亡）として表される。歩行障害を伴う場合は 4.0 以上となる。
EDSS に基づく障害進行	ベースラインの EDSS スコアが 5.0 以下の被験者はベースラインから 1 以上増加した場合，ベースラインの EDSS スコアが 5.5 以上の被験者はベースラインから 0.5 以上増加した場合とした（A2304 試験での定義）。
再発	新たな神経学的な異常の発現，又は以前から認められたが安定若しくは軽快していた神経学的異常の悪化が，前回の臨床的脱髄イベントの発生から 30 日以上経過して認められた場合。当該異常は 24 時間以上持続するものとし，また発熱や感染を伴わない（体温 37.5°C 未満）。
確定再発	治療担当医師とは異なる EDSS 評価担当者が評価した。EDSS スコアに臨床的に重要な変化，つまり利用可能な前回の評価（この最後の EDSS 評価は再発中のものであってはならない）と比べて EDSS スコアの 0.5 以上の増加，又は 2 種類の FS で 1 ポイントの増加，若しくは 1 種類の FS（膀胱直腸機能及び大脳機能を除く）で 2 ポイントの増加が認められた場合に，MS 再発が確定されたものとした。なお，治療担当医師は，被験者の有害事象，MS 再発，及び日常の治療を管理し，試験実施の全般を担う者と定義した。
ARR	ARR は，1 年あたりの確定再発の平均数と定義し，調査期間中に認められた確定再発の定義に合致した再発数の合計を参加期間（日）の合計で除し，さらに年間日数 365.25 を乗じて算出した。
MSWS-12	MSWS-12 は，歩行機能に関する評価スケールで，被験者自身が評価した。MSWS-12 は，構成する 12 項目の合計スコア（最大 54）を換算式に基づき，0～100 スケールに変換したものである。スコアが高いほど障害度が高いことを示す。
PASAT	PASAT は，認知機能の評価指標であり，計算力だけでなく，注意力，作業記憶，情報処理速度といった複合的な認知機能を評価する検査である。また，上肢機能，歩行，及び認知機能を評価する複合指標の MSFC を構成する 3 つの検査のうちの 1 つである。PASAT は，3 秒ごとに被験者に 1 桁の数字を聞かせ，被験者は新たに提示された数字とその直前の数字を暗算で足して，口頭で答える検査である。3 分以内に回答できた正答数（60 点満点）に基づきスコアを算出した。
SDMT	SDMT は，認知機能障害のある MS 患者で影響がみられる領域である注意力，集中力，情報処理速度を検査する高感度かつ特異的な認知機能検査である。SDMT は，9 つの記号とそれに対応する数字が記載された対応表を基に，被験者が各記号に対応する数字を制限時間内にできる限り早く口頭で答える検査である。90 秒以内に回答できた正答数（110 点満点）に基づきスコアを算出した。
T25W	T25W は歩行機能の評価指標であり，25 フィート（7.62 m）の歩行に要した時間を秒で測定する客観的な定量検査である。また，上肢機能，歩行，及び認知機能を評価する複合指標の MSFC を構成する 3 つの検査のうちの 1 つである。

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
生物薬剤学試験											
バイオアベイラビリティ（BA）試験	A2126	外国	絶対 BA，安全性，忍容性，薬物動態	第 I 相，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー（パート 1），2 パート	パート 1：BAF312/ 0.25 mg 錠又は液/ 経口又は 3 時間点滴静注の単回投与を 1 回ずつ パート 2：BAF312/ 1 mg/単回/24 時間点滴静注	パート 1：16/16/14 パート 2：16/17/17	健康被験者	パート 1：単回 2 期クロスオーバー（試験期間は 29 日間） パート 2：単回（試験期間は 15 日間）	完了/完全な報告書	参考	5.3.1.1-1
比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験	A2119	外国	2 種類の錠剤（IR，MR）の忍容性，薬物動態，薬力学の比較	第 I 相，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照	BAF312/4 mg［IR 又は MR（F10，F16）錠］/単回/経口 又はプラセボ/単回/経口	60/60/60 F16 錠：15/15/15 F10 錠：15/15/15 IR 錠：15/15/15 （プラセボ：15/15/15）	健康被験者	単回	完了/完全な報告書	参考	5.3.1.2-1

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験	A2111	外国	BE，食事の影響	第 I 相，ランダム化，非盲検，6 群，3 期クロスオーバー	BAF312/0.25 mg 又は 4 mg 錠（それぞれ FMI 錠又は MF 錠）/単回/経口（空腹時又は食後） 投与群 A：0.25 mg/MF 錠/空腹時 投与群 B： 0.25 mg/FMI 錠/空腹時 投与群 C：0.25 mg/FMI 錠/食後 投与群 D：4 mg/MF 錠/空腹時 投与群 E：4 mg/FMI 錠/空腹時 投与群 F：4 mg/FMI 錠/食後 これら投与群 A～C 及び D～F をそれぞれ 6 sequence（12 sequence）（各用量 6 sequence）	60/62/47	健康被験者	単回	完了/完全な報告書	参考	5.3.1.2-2
臨床薬物動態（PK）試験											
健康被験者における PK 及び初期忍容性	A1101	国内	単回投与時の安全性，忍容性，薬物動態，薬力学	第 I 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	BAF312/0.5 mg，2.5 mg，5 mg，又は 10 mg 錠/単回/経口 コホート 1：0.5 mg コホート 2：2.5 mg コホート 3：5 mg コホート 4：10 mg 又はプラセボ/単回/経口	40/40/40 コホート 1：8/8/8 コホート 2：8/8/8 コホート 3：8/8/8 コホート 4：8/8/8 （プラセボ：8/8/8）	日本人男性健康被験者	単回	完了/完全な報告書	評価	5.3.3.1-1

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
健康被験者における PK 及び初期忍容性	A2101	外国	単回投与時の安全性，忍容性，薬物動態，薬力学 パート 1：MTD パート 2：食事の影響	第 I 相，2 パート，単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	BAF312/0.1 mg，0.3 mg，1 mg，2.5 mg，5 mg，10 mg，17.5 mg，25 mg 又は 75 mg 錠又はカプセル/単回/経口 （パート 1：空腹時，パート 2：食後） コホート 0：0.1 mg 液 コホート 1：0.1 mg 液 コホート 2：0.3 mg 液 コホート 3：1 mg 液 コホート 4：2.5 mg 液又はカプセル コホート 5：5.0 mg カプセル コホート 6：10 mg カプセル コホート 7：17.5 mg カプセル コホート 8：25 mg カプセル コホート 9：75 mg カプセル 又はプラセボ/単回/経口	97/98/96	健康被験者	単回	完了/完全な報告書	参考	5.3.3.1-2
健康被験者における PK 及び初期忍容性	A2102	外国	反復投与時の薬物動態，薬力学，安全性，忍容性	第 I 相，ランダム化，並行群間，二重盲検，プラセボ対照，時間差，用量漸増	BAF312/0.3 mg，1 mg，2.5 mg，10 mg 又は 20 mg 液又はカプセル/1 日 1 回/経口 コホート 1：0.3 mg 液 コホート 2：1 mg 液 コホート 3：2.5 mg カプセル コホート 4：10 mg カプセル コホート 5：20 mg カプセル 又はプラセボ	60/60/53 コホート 1：9/9/8 コホート 2：9/9/9 コホート 3：9/9/9 コホート 4：9/9/9 コホート 5：9/9/4 （プラセボ：15/15/14）	健康被験者	反復 28 日間	完了/完全な報告書	参考	5.3.3.1-3

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
健康被験者における PK 及び初期忍容性	A2105	外国	反復投与時の薬物動態，薬力学，安全性，忍容性	第 I 相，ランダム化，並行群間，二重盲検，プラセボ対照，時間差，用量漸増	BAF312/0.3 mg，1 mg，2.5 mg，10 mg 又は 20 mg 液又はカプセル/1 日 1 回/経口 コホート 1：0.3 mg 液 コホート 2：1 mg 液 コホート 3：2.5 mg カプセル コホート 4：10 mg カプセル コホート 5：20 mg カプセル 又はプラセボ/1 日 1 回/経口	48/50/44 コホート 1：6/6/5 コホート 2：6/6/6 コホート 3：6/7/6 コホート 4：9/9/8 コホート 5：9/9/8 （プラセボ：12/13/11）	健康被験者	28 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.1-4
健康被験者における PK 及び初期忍容性	A2104	外国	単回投与時の薬物動態，吸収，分布，代謝，排泄	第 I 相，非盲検	BAF312/10 mg 液/単回/経口	4/4/4	男性健康被験者	単回	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.1-5
患者における PK 及び初期忍容性試験	該当なし										
内因性要因を検討した PK 試験	A2122	外国	単回投与時の健康被験者と肝機能障害患者（軽度，中等度及び高度）の比較	第 I 相，非盲検，並行群間	BAF312/0.25 mg 錠/単回/経口 又はプラセボ/単回/経口	48/40/40 健康被験者：24/16/16 肝機能障害患者： 24/24/24 （軽度：8/8/8） （中等度：8/8/8） （高度：8/8/8）	健康被験者，肝機能障害患者（軽度，中等度及び重度）	単回	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.3-1

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
内因性要因を検討した PK 試験	A2128	外国	CYP2C9 の表現型が Extensive Metabolizer（EM）及び poor metabolizer（PM）の健康被験者の薬物動態，安全性，忍容性	第 I 相，非盲検，2 パート	BAF312/0.25，0.5 mg 錠/0.25 mg 単回（パート 1），0.25 → 0.5 mg 漸増 1 日 1 回 3 日間（パート 2）/経口	パート 1：36/24/24 （CYP2C9 遺伝子型 *1/*1：18/12/12） （CYP2C9 遺伝子型 *2/*3：9/6/6） （CYP2C9 遺伝子型 *3/*3：9/6/6） パート 2：18//12/12 （CYP2C9 遺伝子型 *2/*3：9/6/6） （CYP2C9 遺伝子型 *3/*3：9/6/6）	CYP2C9 遺伝子型*1/*1（EM），及び*2/*3 と*3/*3（PM）の健康被験者	パート 1：単回 パート 2：反復 3 日間	完了/完全な報告書	評価	5.3.3.3-2
内因性要因を検討した PK 試験	A2129	外国	単回投与時の健康被験者と腎機能障害患者の比較	第 I 相，非盲検，並行群間	BAF312/0.25 mg 錠/単回/経口 又はプラセボ/単回/経口	48/16/16 健康被験者：24/8/8 腎機能障害患者：24/8/8	健康被験者，腎機能障害患者	単回	完了/完全な報告書	評価	5.3.3.3-3
外因性要因を検討した PK 試験	A2124	外国	イトラコナゾールとの薬物相互作用，薬物動態	第 I 相，非盲検，3 投与期	BAF312/0.25 mg 錠/単回（投与期 1 及び 3 で各 1 回）/経口 イトラコナゾール/100 mg カプセル/1 日 2 回/経口 コホート 1（CYP2C9*1*2）BAF 単回 → イトラコナゾール（3 日間）→ BAF 単回 + イトラコナゾール（17 日間） コホート 2（CYP2C9*1*3）BAF 単回 → イトラコナゾール（3 日間）→ BAF 単回 + イトラコナゾール（21 日間）	32/30/29	CYP2C9 遺伝子型*1*2 及び*1*3 の健康被験者	単回 2 期（試験期間は 32～36 日）	完了	評価	5.3.3.4-1

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
外因性要因を検討した PK 試験	A2125	外国	リファンピシンとの薬物相互作用，薬物動態	第 I 相，非盲検，2 投与期	BAF312/0.25 → 2 mg 錠/1 日 1 回 リファンピシン/600 mg/1 日 1 回 BAF 漸増投与 → BAF 維持投与+リファンピシン	16/16/15	CYP2C9 遺伝子型*1*1（野生型）の健康被験者	反復 24 日（試験期間は 31 日）	完了	参考	5.3.3.4-2
外因性要因を検討した PK 試験	A2108	外国	フルコナゾールとの薬物相互作用，薬物動態	第 I 相，非盲検	BAF312/4 mg 錠/単回（投与期 1 及び 2 で各 1 回）/経口 フルコナゾール/200 mg/1 日 1 回（投与期 2 Day 1 のみ 1 日 2 回 19 日間）/経口	14/14/11	健康被験者	単回（試験期間は 34 日間）	完了/完全な報告書	参考	5.3.3.4-3
外因性要因を検討した PK 試験	A2121	外国	経口避妊薬との薬物相互作用，薬物動態，薬力学	第 I 相，非盲検，2 投与期	BAF312/0.25 → 2 mg（漸増期），4 mg（投与期 2）錠/1 日 1 回/経口 経口避妊薬/1 日 1 回 21 日間 投与期 1 及び 2 期）/経口	24/24/23	CYP2C9 野生型の女性健康被験者	49 日間	完了/完全な報告書	参考	5.3.3.4-4

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
外因性要因を検討した PK 試験	A2116	外国	プロプラノロールとの薬物相互作用，薬物動態，薬力学	第 I 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照	BAF312/0.25 → 2 mg 錠/1 日 1 回/経口 プロプラノロール/80 mg/1 日 1 回 又はプラセボ 投与群 A：BAF 漸増投与＋プロプラノロールプラセボ → BAF 維持投与＋プロプラノロール 投与群 B：BAF プラセボ＋プロプラノロール → BAF 漸増投与＋プロプラノロール 投与群 C：BAF プラセボ＋プロプラノロールプラセボ 投与群 D：BAF プラセボ＋プロプラノロール	76/76/73 投与群 A：19/19/18 投与群 B：19/19/18 投与群 C：19/19/18 投与群 D：19/19/19	健康被験者	反復 10 若しくは 20 日間	完了/完全な報告書	参考	5.3.3.4-5

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
臨床薬力学（PD）試験											
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験	A2118	外国	反復投与時の心臓への影響（QT 間隔）	第 I 相，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ及びモキシフロキサシン対照	BAF312/2 mg，10 mg 錠/漸増投与 1 日 1 回/経口 プラセボ錠/1 日 1 回/経口 又はモキシフロキサシン/400 mg 錠/1 日 1 回/経口	270/304/270 BAF 312：90/99/89 プラセボ：90/102/90 モキシフロキサシン：90/103/91	健康被験者	18 日間	完了/完全な報告書	評価	5.3.4.1-1

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験	A2110	外国	投与再開時の初回投与の負の変時作用	第 I 相，ランダム化，部分的二重盲検，プラセボ対照	BAF312/0.5 mg，1 mg，2 mg 又は 4 mg 錠/1 日 1 回/経口 又はプラセボ錠/1 日 1 回/経口 投与期 A：投与 10 日間 投与期 B：1，2，3，4 又は 7 日間の休薬 投与期 C：再投与 1 日間 投与期 A～C を 1 試験期とし 3 回実施。7 sequence Sequence 1：プラセボ（192 h）+0.5 mg（120 h）+ 1 mg（72 h） Sequence 2：0.5 mg（48 h）+ 2 mg（96 h）+ 4 mg（72 h） Sequence 3：プラセボ（96 h）+0.5 mg（72 h）+ 4 mg（192 h） Sequence 4： 0.5 mg（96 h）+ 1 mg（120 h）+ 2 mg（192 h） Sequence 5：0.5 mg（192 h）+ 1 mg（96 h）+ 4 mg（120 h） Sequence 6：1 mg （48 h）+ 2 mg（72 h）+ 4 mg（96 h） Sequence 7：プラセボ（48 h）+ 1 mg（192 h）+ 2 mg（120 h）	135/138/108 Sequence 1：-/20/15 Sequence 2：-/20/15 Sequence 3：-/19/13 Sequence 4：-/20/17 Sequence 5：-/20/16 Sequence 6：-/19/16 Sequence 7：-/20/16	健康被験者	スクリーニング（27 日間）を含め最長 92 日間	完了/完全な報告書	評価	5.3.4.1-2
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験	A2107	外国	2 つの用量漸増レジメンにおける負の変時作用	第 I 相，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量漸増	BAF312/0.25 → 10 mg（用量漸増群 1 及び 2），10 mg（非用量漸増群）錠/1 日 1 回/経口 又はプラセボ錠/1 日 1 回/経口	56/56/54 用量漸増群 1：14/14/14 用量漸増群 2：14/14/14 非用量漸増群（BAF 312 10 mg）：14/14/12 （プラセボ：14/14/14）	健康被験者	反復 12 日間	完了/完全な報告書	評価	5.3.4.1-3

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験	A2130	外国	反復投与時の免疫応答の調節作用への影響	第 I 相，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照	BAF312/2 mg 錠/漸増投与 1 日 1 回/経口 プラセボ錠/1 日 1 回/経口 グループ 1：BAF 10 日 → プラセボ 24 日 → BAF 14 日 グループ 2：BAF 13 日 → プラセボ 35 日 グループ 3：プラセボ 10 日 → BAF 38 日 グループ 4：プラセボ 48 日 いずれも 20 日目に抗原刺激実施	120/136/112 グループ 1：30/34/28 グループ 2：30/34/28 グループ 3：30/34/26 グループ 4：30/34/30	健康被験者	最大 48 日間	完了/完全な報告書	参考	5.3.4.1-4
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	該当なし										

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
有効性及び安全性試験											
申請する適応症に関する比較対照試験	A2304	国際共同	有効性, 安全性, 忍容性	第 III 相 多施設共同 コアパート：ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較 継続投与パート：非盲検，非対照	コアパート：BAF312/2 mg 又はプラセボ/1 日 1 回/経口 継続投与パート：BAF312 2 mg/1 日 1 回/経口	1530/1651*/1327 BAF: -/1105*/903** [-/15*/11**] プラセボ: -/546*/424** [-/8*/5**] [　]は日本人被験者数 * ランダム化された被験者数 **コアパート完了被験者数	二次性進行型多発性硬化症患者	コアパート：可変投与期間(最大 37 ヵ月) 継続投与パート：7 年 進行中	進行中/二重盲検期の中間解析報告書	評価	5.3.5.1-1
申請する適応症に関する比較対照試験	A2201	外国	用量設定, 有効性, 安全性, 忍容性	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，アダプティブ用量	第 1 期： BAF312/10 mg，2 mg，0.5 mg，又はプラセボ/1 日 1 回/経口 第 2 期： BAF312/1.25 mg，0.25 mg，又はプラセボ/1 日 1 回/経口	275/297*/263（第 1 期 + 第 2 期） 第 1 期：-/188*/157 10 mg：-/50*/35 2 mg：-/49*/44 0.5 mg：-/43*/36 プラセボ：-/46*/42 第 2 期：-/109*/106 1.25 mg：-/42*/40 0.25 mg：-/51*/50 プラセボ：-/16*/16 * ランダム化された被験者数	再発寛解型多発性硬化症患者	第 1 期：6 ヵ月 第 2 期：3 ヵ月	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.5.1-2

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
非対照試験	A2201E1	外国	長期投与，安全性，忍容性，有効性	第 II 相 多施設共同 用量盲検期：ランダム化，用量盲検，実薬対照，並行群間比較 非盲検期：非盲検，非対照	用量盲検期：BAF312/10 mg，2 mg，1.25 mg，0.5 mg，又は 0.25 mg/1 日 1 回/経口 非盲検期：BAF312/2 mg/1 日 1 回/経口	-/184*/128 10/2 mg：-/33*/26 2/2 mg：-/29*/20 1.25/2 mg：-/43*/33 0.5/2 mg：-/29*/23 0.25/2 mg：-/50*/26 XX/YY mg：XX は用量盲検期の用量，YY は非盲検期の用量 * ランダム化された被験者数	再発寛解型多発性硬化症患者	用量盲検期：2 年 非盲検期：3 年超	完了/完全な報告書	評価	5.3.5.2-1
その他の試験	X2206	外国	有効性，安全性，忍容性，探索的用量設定	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	投与期 1（二重盲検期）： BAF312/0.5 mg，2 mg，10 mg 錠/漸増投与 1 日 1 回/経口 又はプラセボ錠/1 日 1 回/経口 投与期 2（非盲検期）：BAF312/漸増投与 2 mg 錠/1 日 1 回/経口	56/17/12 （0.5 mg：-/4/4） （2 mg：-/4/2） （10 mg：-/4/2） （プラセボ：-/5/4）	皮膚筋炎患者	投与期 1：24 週間 投与期 2：24 週間	中止/完全な報告書	参考	5.3.5.4-1
その他の試験	X2205	外国	有効性，忍容性，薬物動態	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	投与期 1（二重盲検期）： BAF312/2 mg，10 mg 錠/漸増投与 1 日 1 回/経口 又はプラセボ錠/1 日 1 回/経口 投与期 2（非盲検期）：BAF312/2 mg，10 mg 錠/1 日 1 回/経口	45/14/12 投与期 1：-/14/12 （2 mg：-/7/6） （10 mg：-/2/2） （プラセボ：-/5/4） 投与期 2：-/14/9 （2 mg：-/14/9）	多発性筋炎患者	投与期 1：12 週間 投与期 2：12 週間	中止/完全な報告書	参考	5.3.5.4-2

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
その他の試験	A2202	外国	有効性，安全性，忍容性，薬物動態，PK/PD	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	投与期 1（二重盲検期）： BAF312/10 mg 錠/漸増投与 1 日 1 回/経口 又はプラセボ錠/1 日 1 回/経口 投与期 2（非盲検期）： BAF312/10 mg 錠/1 日 1 回/経口	40/18/12 多発性筋炎患者：-/11/7 （BAF：-/4/3） （プラセボ：-/7/4） 皮膚筋炎患者：-/7/5 （BAF：-/4/4） （プラセボ：-/3/1）	多発性筋炎患者及び皮膚筋炎患者	投与期 1： 12 週間 投与期 2： 12 週間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-3

1 製品開発の根拠

シポニモド　フマル酸（開発コード：BAF312，以下 BAF 又は本剤）は，新規のスフィンゴシン 1 リン酸（sphingosine 1-phosphate，S1P）受容体調節薬であり，二次性進行型多発性硬化症（secondary progressive multiple sclerosis，SPMS）に対する治療薬として開発された。

本書では，SPMS に対する BAF の臨床開発で得られたデータを概括する。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 二次性進行型多発性硬化症の臨床的／病態生理学的特性

多発性硬化症（multiple sclerosis，MS）は，脳・視神経・脊髄といった中枢神経内に病変が多発する炎症性脱髄疾患であり，中枢神経の炎症により脱髄や軸索の損傷が起き，神経障害を来たす。MS の診断には，McDonald 診断基準が国際的に参照されており（Polman et al. 2011），厚生労働省研究班が示した診断基準（厚生労働省診断基準 2015）も概ね同じである。すなわち，臨床症状や MRI 画像所見に基づき，脱髄病変の時間的・空間的多発性を確認し，他の疾患を除外することで MS と確定診断される。

MS は，臨床経過に基づき再発寛解型，二次性進行型，一次性進行型の 3 病型に分類され（Figure 1-1），二次性進行型多発性硬化症（secondary progressive multiple sclerosis, SPMS）は，再発と寛解を繰り返す再発寛解型としてある期間経過した後に，「再発の有無にかかわらず障害が徐々に進行する」病型と定義される（厚生労働省診断基準 2015，Lublin et al. 2014）。

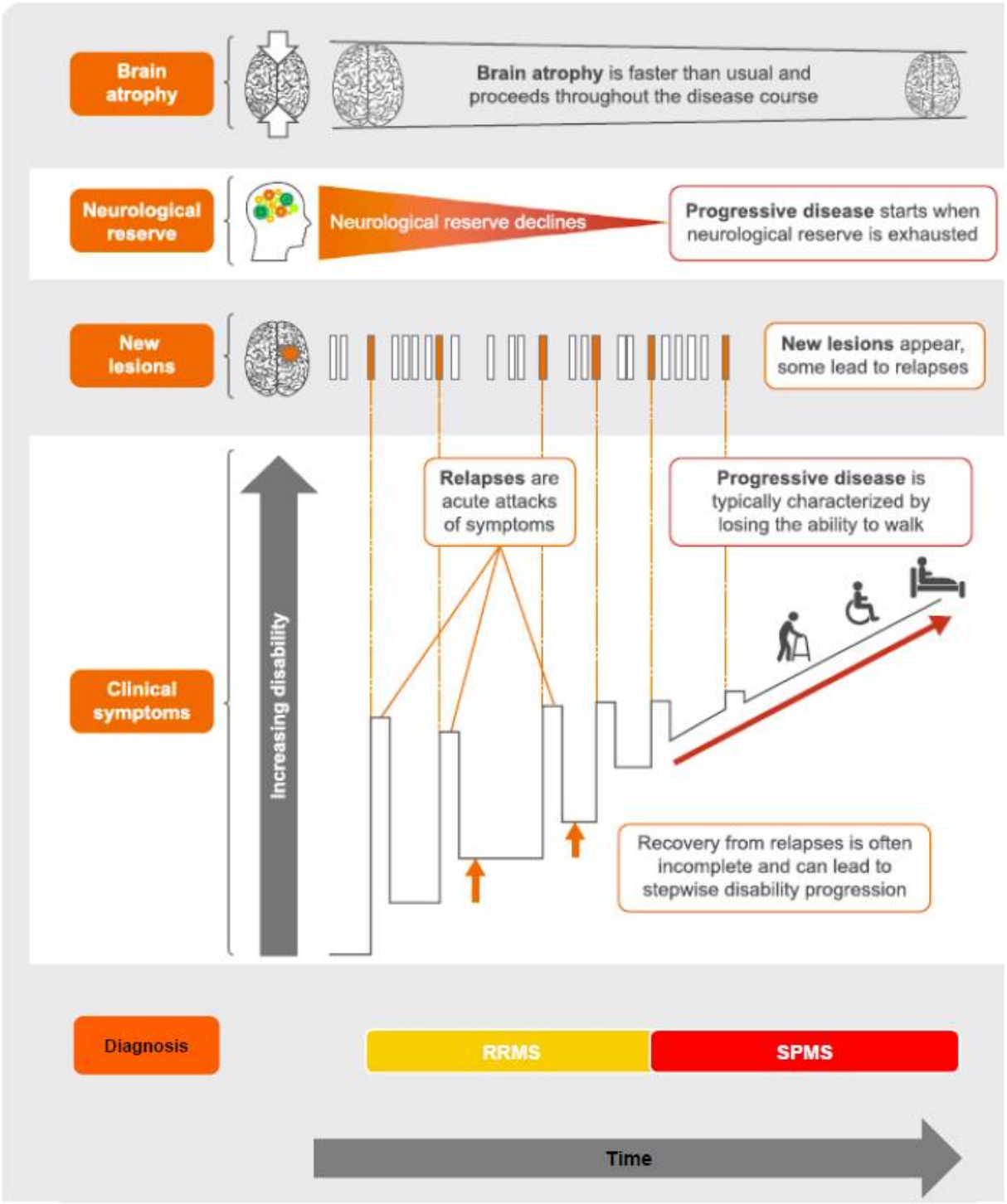
MS は，平均 30 歳前後で発症し，国内外ともに男性に比べて女性で約 2～3 倍多い（MSIF 2016a，Osoegawa et al. 2009）。全世界の MS の推定患者数は 230 万人で，推定有病率（中央値）は 10 万人あたり 33 人であり，有病率は高緯度地域ほど高い（MSIF 2016a）。国内では，2004 年に厚生労働省特定疾患対策研究事業免疫性神経疾患に関する調査研究班により全国臨床疫学調査が実施されており，MS の推定患者数は 9900 人，推定有病率は 10 万人あたり 7.7 人と報告されている（Osoegawa et al. 2009）。MS の特定疾患医療受給者証所持者数は，疫学調査が行われた 2004 年度には約 10800 人であったものが，2014 年度には約 19400 人まで増加した（難病情報センター 2016）。日本での MS の有病率は外国に比べ低いものの，近年，MS 患者は増加しており，MS 患者の約 85%を占める再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis，RRMS）患者のうち，約半数が SPMS へ移行することから，今後，SPMS 患者数も増加することが予想される（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017）。

SPMS へは，MS 発症から 15～20 年で緩徐に進行する。移行時点を画像や病理学的に判断する明確な基準はなく，SPMS は後方視的に診断される（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017，Rovaris et al. 2006，Lublin et al. 2014，Tremlett et al. 2010）。MS は，自然経過の観察から，身体機能障害を評価する指標である Expanded Disability Status Scale（EDSS）スコアが 4.0（歩行能力は低下しているが補助又は休息を要さず少なくとも 500 m 歩行可能）になると，再発

の有無にかかわらず一定の速度で障害が進行していくとの報告がある（Confavreux et al. 2000, Vukusic and Confavreux 2003, Tremlett et al. 2008, Tremlett et al. 2009, Scalfari et al. 2010, Novotna et al. 2015）。しかしながら，SPMS への移行は EDSS スコア 3.0 以下で既に始まっているとの報告もあり（Kremenchutzky et al. 2006），移行段階は個々の患者により異なる。

SPMS へ進行すると，日常生活に深刻な影響を及ぼす不可逆的な身体的障害が徐々にみられるようになる（Nandoskar et al. 2017）。主な障害は，歩行障害であり，適切な時期に治療が受けられないと，徐々に歩行障害が進行し，やがて歩行補助具を要し，車椅子生活を余儀なくされる場合もある（Figure 1-1）。また，SPMS へ進行すると，MS による認知機能障害として情報処理速度の低下が顕著になり，雇用に影響をもたらすようになる（Strober et al. 2014, MSIF 2016b, Chiaravalloti and DeLuca 2008, Planche et al. 2016）。この他に，延髄機能障害，視力障害，上肢の機能障害，疲労，疼痛，鬱，重度の括約筋協調不全による排尿・排便障害等がみられ，日常生活に次第に家族のサポートが必要となることから，患者のみでなく家族の社会生活への影響も大きくなる（MSIF 2016a, Orme et al. 2007, Naoshy et al. 2015）。

Figure 1-1　　MS の臨床経過による病型分類及び症状（縦軸：障害進行，横軸：時間）



Source：Giovannoni et al. 2016 から改変

MS は遺伝的要因と環境的要因が複合的に関与し発症に至る脱髄性疾患と考えられているが，その原因はいまだ特定されていない。MS の病態は，中枢神経の髄鞘タンパクあるいはオリゴデ

ンドロサイトを標的とした自己免疫応答により生じると考えられている。RRMS では，獲得免疫系による急性炎症が病態形成の中心であり，脳や脊髄の白質に活動性脱髄巣が形成される。末梢において何らかの髄鞘抗原の感作を受け分化した自己反応性 T 細胞が血液脳関門（BBB）破綻を誘導するとともに中枢神経系局所に浸潤し，脱髄巣を形成する。また，自己反応性 B 細胞の役割も注目されており，B 細胞は T 細胞へ抗原を提示及び自己抗体を産生することで脱髄形成に寄与する。RRMS から SPMS に移行すると，活動性脱髄は限局的で細胞浸潤は乏しくなり，活性化ミクログリアが主体となる自然免疫が優位となる。MRI で正常にみえる白質において軸索変性が進行しており，活性化ミクログリアがサイトカイン産生や酸化ストレス誘導等を介して，病巣における神経系細胞の障害並びに細胞死を誘導していると考えられている（Frischer et al. 2009，Antel et al. 2012，Frischer et al. 2015，Hemmer et al. 2015，Mahad et al. 2015，多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017）。RRMS では BBB の破綻が認められる一方，SPMS では BBB は修復され機能している。実際，MRI 画像上，ガドリニウム（Gd）造影病変として認められる炎症性病変は RRMS と比べ SPMS で限定的であり，これは BBB が正常に機能していることを示唆している（Antel et al. 2012）。また，SPMS では髄膜においてリンパ濾胞構造の形成が認められる。リンパ濾胞構造には B 細胞が豊富に存在しており，自己抗体並びにサイトカイン産生を介して隣接する皮質の脱髄進行並びに変性に寄与していると考えられている（Antel et al. 2012，Mahad et al. 2015）。RRMS と SPMS の病理所見は以上のような特徴が認められるものの，これらの変化は RRMS から SPMS への自然経過のなかで緩徐に推移していくものと考えられる（Mahad et al. 2015）。

1.1.2 二次性進行型多発性硬化症に対する現在の治療法とその問題点

現在，MS の発症を予防する，又は MS を根本的に治療する方法はない。SPMS 患者では，身体的障害が日常生活に支障をきたすことから（1.1.1 項），障害の進行を抑制することが第一の治療目標である（EMA CHMP 2015，多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017）。また，SPMS 患者では，RRMS 患者と比べ頻度は減少するものの再発が生じ得る。SPMS 患者でも再発すると，その後遺症により身体的障害が増悪するリスクがあるため（Figure 1-1），RRMS 患者と同様に再発予防も重要な治療目標となる。

近年，国内外ともに再発予防効果を有する MS 治療薬が利用可能になってきたものの，SPMS を含む進行型の MS 患者に対する障害進行抑制の治療課題は未解決のままである。

外国では，SPMS を含む MS 治療薬としてミトキサントロン塩酸塩（以下，ミトキサントロン）及びインターフェロン（interferon，IFN）β-1b がそれぞれ米国，欧州で承認されている。ミトキサントロンは，再発を伴う MS 患者を対象とした臨床試験の部分集団解析で SPMS に対する障害進行の抑制効果が認められたものの（Hartung et al. 2002），副作用として急性白血病や累積投与量に依存する心毒性が報告されており，長期投与時の安全性に懸念がある。IFN β-1b は，再発を伴う SPMS 患者に対する治療薬として承認されているが，次に示すとおり試験ごとに異なる

結果が得られている。SPMS 患者を対象とした 2 つのプラセボ対照試験の結果，欧州の臨床試験（718 名）では障害進行の抑制効果が検証された一方（Kappos et al. 1998，Kappos et al. 2001），北米の臨床試験（939 名）では障害進行の抑制効果は検証されなかった（Panitch et al. 2004）。欧州の臨床試験では，北米に比べ，「過去 2 年間に再発を伴わない SPMS」患者の割合が低く（欧州：30%，北米：55%），SPMS の中でも炎症性の疾患活動性が高い患者が多く組み入れられていた（Table 4-4）。また，SPMS 患者に対する IFN β-1b の有効性について，システマティックレビューで，プロスペクティブに検討した 5 つのランダム化プラセボ対照試験（計 3082 名）に基づき評価した結果，IFN β-1b の SPMS に対する障害進行の抑制は示されなかったと結論づけられている（La Mantia et al. 2013）。このように，外国では，SPMS に対する治療薬が存在するものの，障害進行の抑制効果は限定的であるか，安全性に問題がある。また，近年，SPMS に対する臨床試験（ASCEND 試験，887 名）が実施されたナタリズマブでも，障害進行の抑制効果は検証されなかった（Kapoor et al. 2018）。

国内では，外国で使用可能なミトキサントロンが，抗悪性腫瘍剤として販売されているものの，MS 治療薬としては未承認である。また，IFN β-1b は MS 治療薬として承認されているものの，「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」によれば，SPMS 患者に対する治療薬としては推奨されておらず，現時点で SPMS 患者に対する有効性を証明できた治療薬はない。

以上のことから，再発の有無にかかわらず SPMS 患者全般に対して障害進行抑制効果を示し，管理可能な安全性プロファイルを有する SPMS に対する治療薬が求められている。なお，RRMS では BBB の破綻が認められる一方で，特に病態が進行した SPMS では BBB は機能し，中枢神経内で免疫反応並びに神経変性が進行していることが示唆されることから（1.1.1 項），BBB を通過し中枢神経内に移行しやすい性質を有する薬剤が適していると考えられる。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

BAF はスフィンゴシン 1 リン酸（S1P）受容体サブタイプ 1 及び 5（$S1P_1$ 及び $S1P_5$ 受容体）に選択的に作用する S1P 受容体調節薬である。

BAF は主としてリンパ球上の $S1P_1$ 受容体にアゴニストとして作用した後，$S1P_1$ 受容体の内在化を誘導し，受容体を機能的に不活性化する（機能的アンタゴニスト作用）。リンパ球は，$S1P_1$ 受容体とリンパ液中の S1P が反応することにより，リンパ節等の二次リンパ組織からリンパ液へ移出し全身を循環する。BAF の機能的アンタゴニスト作用により S1P と $S1P_1$ 受容体との反応が阻害され，リンパ球移出が抑制され，血中リンパ球数が減少する。自己反応性 T 細胞及び B 細胞も同様に二次リンパ組織からの移出が阻害されるため，中枢組織への浸潤と炎症が阻止され，MS に対し治療効果を示す。MS の病態を反映するラット実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルを用いた *in vivo* の検討において，BAF の経口投与により神経症状の回復及び発症抑制が認められた（Gergely et al. 2012）。一方，$S1P_5$ 受容体に対しては内在化を誘導せずアゴニストとして

作用し（Bigaud et al. 2018），中枢神経系においてオリゴデンドロサイトによる軸索の再ミエリン化の促進に関与していることが示唆されている（Mannioui et al. 2018）。

S1P 受容体は中枢神経系にも発現が認められており，各神経系細胞の生存及び増殖等の生理作用に影響を及ぼすと報告されている（Bryan et al. 2008，Groves et al. 2013）。事実，*in vivo* 及び *in vitro* の検討から，BAF が中枢神経系に対し直接的若しくは間接的に神経保護作用を示すことが示唆されている（Cui et al. 2011，Jackson et al. 2011，O'Sullivan et al. 2016，Mannioui et al. 2018）。EAE モデルマウスに脳室内投与した検討では，BAF は中枢神経系に対して直接的に作用し保護効果を示すことが確認され，血中リンパ球数に有意な影響を及ぼさない用量でシナプス電流異常の改善，神経系細胞のグリオーシスの軽減が認められ，EAE に対し治療効果が得られた（Gentile et al. 2016）。サルに 10～200 mg/kg の BAF を 2，4，26 及び 52 週間反復投与した結果，反復投与後 24 時間における脳／血漿中濃度比は，6.1～14.8 であった。BAF はサルの BBB を通過し，高い中枢移行性を示した。

以上から，BAF は二次リンパ組織からのリンパ球移出を抑制し，中枢組織への炎症性リンパ球浸潤を阻止することで MS に対し効果を示す。さらに，BAF は BBB を通過し高い中枢移行性を示すことから，中枢神経系に直接的に作用し保護効果を示すことで SPMS 移行後に主として見られる神経変性に対してもその進行を抑制することが期待される。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

本項では，BAF の SPMS に対する国内外の開発計画について記載する。

外国の開発計画

BAF の SPMS に対する開発は，患者数が多い欧米を中心に進められた。外国人健康被験者及び特別な患者集団を対象として，19 試験の臨床薬理試験を計画・実施した。本申請で臨床データパッケージに含めた臨床薬理試験を Table 3-1 に示す。

外国人健康被験者を対象とした単回投与試験（A2101 試験）で，BAF 0.1 mg～75 mg までの安全性及び忍容性を評価し，単回投与時の最大耐量は 25 mg と決定した。また，A2101 試験の結果から，BAF の薬力学作用に伴う血中リンパ球数減少の回復期間，及び BAF の見かけの消失半減期（27～57 時間）に基づき，血中リンパ球数の減少作用の維持が可能な 1 日 1 回投与を BAF の用法と設定した（2.7.3-4.1.2 項）。A2101 試験を踏まえ，外国人健康被験者を対象とし，BAF を 1 日 1 回 0.3 mg，1 mg，2.5 mg，10 mg，又は 20 mg のいずれかの用量で 28 日間投与する反復投与試験（A2102 試験及び A2105 試験）を計画・実施し，安全性及び忍容性を確認した。

また，A2101 試験及び A2105 試験では，BAF の心拍数への影響が認められ，心拍数（平均値）が一過性かつ用量依存的に減少し，投与 2 時間後に最低値となった。これらの心拍数の減少は，5 mg 以上では用量に依存せず一定になる傾向であった。また，徐脈や房室ブロックは，プラセボ

に比べ発現頻度が高い傾向を示したが，BAF の用量に依存して発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。これらを踏まえ，漸増投与による心伝導への影響を検討する試験（A2107 試験）を計画・実施した結果，漸増投与により BAF の心拍数及び房室伝導への影響は軽減することが確認されたため（3.2.2.2 項），A2107 試験以降に立案された臨床薬理試験及び MS 患者を対象とした試験で漸増投与法を適用することとした。

その他の臨床薬理試験として，CYP2C9*2*3 及び*3*3 を保有する健康被験者並びに CYP2C9*1*1 を保有する健康被験者を対象に，CYP2C9 遺伝子型が PK に及ぼす影響を検討する単回投与試験（A2128 試験）を計画・実施し，CYP2C9*3*3 を保有する被験者では，CYP2C9*1*1 を保有する被験者と比較して，AUC が約 4 倍，Cmax が 1.16 倍増加することが確認された（3.1.4.4 項）。また，外国人健康被験者を対象に，BAF（0.5 mg，1 mg，2 mg，4 mg）を 10 日間反復投与後，5 種類の休薬期間を設定し，投与再開時の安全性及び忍容性を検討する試験（A2110 試験）を計画・実施した結果，4 日以上連続して休薬した後の投与再開時には漸増投与法を適用することとした（3.2.2.2 項）。

MS 患者を対象とした臨床試験としては，RRMS 患者を対象とした第 II 相用量設定試験（A2201 試験）とその継続投与試験（A2201E1 試験），及び SPMS 患者を対象とした第 III 相検証試験（A2304 試験）の 3 試験を計画・実施した。

RRMS 患者を対象とした A2201 試験では，主要評価項目を新規 Gd 造影病変及び新規又は新規拡大 T2 病変を重複なく集計した MRI 画像上の活動性病変（combined unique active lesion，CUAL）数とし，BAF 5 用量（0.25 mg～10 mg）のプラセボに対する用量反応性を二重盲検下で評価する計画とした。より適切に用量反応曲線を推定するためアダプティブデザインを採用し，第 1 期（6 ヵ月）の中間解析結果に基づき第 2 期（3 ヵ月）の用量を選択した。第 1 期の用量は臨床薬理試験の結果に基づき 3 用量（10 mg，2 mg，0.5 mg）を選択した。10 mg の用量は，第 I 相反復投与試験（A2102 試験及び A2105 試験）で最高用量 20 mg までの安全性が確認されていること，また，血中リンパ球数の減少が最大となった（ベースラインからの平均減少率：約 80%）ことから選択し，0.5 mg の用量は，血中リンパ球数（想定されるベースラインからの平均減少率：50%未満）と有効性の関連性を評価するために選択した。2 mg の用量は，0.5 mg と 10 mg の中間用量であり，想定される血中リンパ球数のベースラインからの平均減少率は 60～70%であることから選択した。第 1 期の中間解析の結果，第 2 期で用いる 2 用量は 1.25 mg と 0.25 mg を選択した（5.3.5.1-2-A2201 試験）。また，A2201 試験の第 2 期から，A2107 試験の結果に基づき漸増投与法を適用し，0.25 mg から投与を開始し，5 日間かけて 1.25 mg まで漸増することとした。なお，0.25 mg 群には漸増投与法を適用しなかった。A2201E1 試験では，A2201 試験から移行した RRMS 患者に対し BAF を継続投与する計画とし，RRMS 患者に対する長期投与時の安全性，忍容性及び有効性を評価した。

A2201 試験及び A2201E1 試験の結果から，RRMS 患者に対する有効性及び安全性が確認されたため，当初は，RRMS 患者を対象とした第 III 相試験を計画していた。しかしながら，BAF はそ

の薬理学的特徴から，RRMS に対する効果だけでなく，有効な治療薬が存在しない SPMS に対する効果も期待できると考えられ，かつ，世界的に RRMS に対しては有効な治療薬が多数利用可能となった一方，SPMS に対しては十分な有効性のエビデンスを有する治療薬が存在していなかったことから，開発戦略を見直し，SPMS に対し開発することとした。SPMS は RRMS から緩徐に進行していく疾患であり，SPMS の障害進行を評価するための確立された MRI 画像所見やバイオマーカーが存在しないことから，SPMS 患者に対する用量反応を評価することは困難であると考えられた。そのため，RRMS 患者を対象とした第 II 相用量設定試験（A2201 試験）の活動性 MRI 病変数に対する用量反応性の解析結果で BAF 2 mg でほぼ最大効果を示すことが確認されたことに基づき，SPMS 患者に対する BAF の維持用量を 2 mg/日と設定し（2.7.3-4.1.1 項），SPMS 患者を対象とした第 III 相検証試験（A2304 試験）を計画した。

A2304 試験の試験概要を 1.2.2 項に示す。なお，本承認申請時点で A2304 試験は進行中である。

国内の開発計画

国内では，20[redacted]年に日本人健康被験者を対象に BAF の安全性，PK，及び PD を検討する第 I 相単回投与試験（A1101 試験）を実施した。本試験の結果，日本人と非日本人で BAF の PK/PD に明らかな人種差は認められなかったことから，当初計画されていた RRMS 患者を対象とした第 III 相国際共同試験に日本も参画すべく，20[redacted]年[redacted]月に医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と[redacted]相談を[redacted]実施した。その後，[redacted] より医療ニーズの高い SPMS に対する開発を目指すことになった。SPMS 患者を対象とした第 III 相国際共同試験（A2304 試験）は，当初，欧米を中心に 2012 年 12 月から試験が開始されたが，国内でも以下の理由から日本人患者を組み入れるべきと考え，20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談（#P2943）を[redacted]実施した。機構は，日本が A2304 試験に参加することは受け入れ可能との見解を示した[redacted]。

- 日本でも SPMS 治療薬に対し高い医療ニーズがある。
- SPMS に対して国内外の診断・治療体系に大きな違いはない。
- 日本人と非日本人で BAF の PK/PD に明らかな人種差は認められていない（A1101 試験）。
- SPMS は極めてまれな疾患であることから，日本単独での臨床試験の実施は困難である。

以上，完了した第 II 相試験（A2201 試験，A2201E1 試験）及び第 III 相試験（A2304 試験）の中間集計時点で 1940 名を超える MS 患者に治験薬が投与された。プラセボ対照の 2 試験（A2201 試験及び A2304 試験）では RRMS 患者及び SPMS 患者に対する BAF の有効性及び安全性がそれぞれ確認され，A2201E1 試験では RRMS 患者に対する 5 年以上の長期安全性及び有効性データを得た。さらに，A2304 試験 CP 完了以降，FDA Day 120 safety update での中間集計時点（データカットオフ日：2017 年 12 月 31 日）で，SPMS 患者に対する約 30 ヵ月（平均値）の安全性及び有

効性データを得た。本結果をもって，20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談を実施した。本相談内容の概要は 1.2.2 項に示す。

1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

SPMS 患者を対象に実施した A2304 試験の試験デザイン，主要評価項目，及び対象患者の妥当性，並びに安全性評価項目の設定根拠について，以下に示す。その他の試験デザインの特徴，有効性の評価項目，及び解析方法の詳細は 4.1 項及び「2.7.3 臨床的有効性」に示す。

A2304 試験は，EDSS に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間を主要評価項目とし，BAF のプラセボに対する優越性を検証する多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，event-driven，国際共同，第 III 相検証試験である。本試験は，コアパート（core part，CP）と継続投与パート（extension part，EP）の 2 期で構成された。

本試験は，BAF のプラセボに対する有効性及び安全性を評価する上で適切な期間が確保でき，かつ二重盲検投与期間を必要最小限に抑えられる event-driven の試験デザインを採用し，当初，CP の終了時期を 374 名で EDSS に基づく 3 ヵ月持続する障害進行（イベント）が認められる時点までとした。しかしながら，試験開始後数ヵ月間は被験者の登録速度が遅く，かつ被験者登録が完了した時点でイベントの発現が予想よりも多かった。そこで，BAF の有効性及び安全性評価上，十分な評価期間を確保するために，CP の終了時期を最初の被験者がランダム化されてから 3 年が経過した時点へ変更した。

本試験の計画時，SPMS に対し確立された治療薬がなかったことから，実薬対照とはせず，プラセボを対照薬に設定した。ただし，倫理的観点から，必要以上のプラセボ投与を避けるため，2：1 の比で BAF 2 mg 群（以下，BAF 群）又はプラセボ群に割り付け，6 ヵ月持続する障害進行が認められた場合には他の治療選択肢（BAF の非盲検投与を含む）を提示する計画とした。また，投与開始時の心臓への影響を軽減させるため，0.25 mg/日から 6 日間かけて維持用量の 2 mg/日まで漸増する漸増投与法を適用した。

A2304 試験の主要評価項目で用いる EDSS は，神経学的検査に基づき MS 患者の身体的障害を総合的に評価する標準的な指標である（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017）。主要評価項目の 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間は，EMA のガイドライン（EMA CHMP 2006）及び 2011 年に CHMP から得られた助言を踏まえ設定し，SPMS 患者に対する身体的障害の進行抑制効果を評価することとした（Table 4-2）。

対象患者は，EMA のガイドラインや各国の規制当局から得られた助言を踏まえ，国際的に参照されている SPMS の定義「時折みられる再発，軽微な寛解及び停滞期を伴うことはあっても，発症初期の再発寛解型の疾患経過後に進行型の経過を示す MS の病型」に合致した患者とし（Lublin and Reingold 1996），EDSS スコアが 3.0～6.5 で，試験開始前 2 年間に EDSS に基づく障害進行が認められ，かつ，ランダム化前 3 ヵ月以内に再発を伴わず，副腎皮質ステロイド治療の

ない患者を組み入れた。また，CYP2C9*3*3 を保有する患者は慢性的な曝露量の増加が予測されたため，安全性を懸念して試験の組み入れから除外した（4.3.2 項，2.7.3-3.1 項）。

安全性の評価に関しては，BAF の非臨床及び開発初期の臨床試験から得られた知見，並びに S1P 受容体調整薬である既承認のジレニアで得られた使用経験に基づき，BAF の臨床開発プログラム全体で眼科検査，皮膚科検査（1 年に 1 回），肺機能検査を実施することとした。また，BAF の心拍数への影響が予測されたことから，初回投与時の心伝導への影響を広範囲に評価する目的で携帯型心電図遠隔測定（mobile cardiac telemetry，MCT）又はホルター心電図測定を実施した。なお，A2304 試験では，投与初期にみられる一時的な心伝導への影響を考慮し，心血管機能に影響を及ぼすおそれのある患者（治療を要する不整脈を有する患者，洞房ブロック，Mobitz II 型第二度房室ブロック又は第二度を超える房室ブロック，心不全の既往又は合併，クラス Ia 又は III の抗不整脈薬が投与されている患者）は組み入れから除外することとした。その他の選択・除外基準は 2.7.3-Table 6-1 及び Table 6-2 に示した。

[redacted]相談

A2304 試験の主要評価時点である二重盲検期（コアパート）完了時の中間集計の結果，BAF は SPMS 患者に対し，プラセボと比べて身体的障害進行及び年間再発率を有意に抑制することが確認され，安全性に特段の問題はみられなかったことから，本成績をもって申請前に日米欧で当局相談を実施した。以下に適応症に関する相談概要を示す。

外国

- 米国

2[redacted]年[redacted]月の[redacted]で，[redacted]の結果からは，[redacted]ものの，[redacted]の結果からは，[redacted]との見解を得た。また，FDA は，[redacted]の結果に加え，[redacted]の結果を適切に示せば，[redacted]となり得ると述べた。これらの見解を受け，ノバルティス社は[redacted]を示すため，[redacted]項[redacted]を実施した。その後，10 月に実施した Type B meeting で，FDA は SPMS を効能・効果（案）として申請することは受け入れ可能であるが，最終的な判断は審査を経て決定されるとの見解を示した。

- 欧州

2[redacted]年[redacted]月の[redacted]で，[redacted]との見解を得た。同年[redacted]月に EMA と[redacted]に関する相談を実施したところ，SPMS の効能・効果で申請することに対し，特に異議は示されなかった。

これらの相談経緯を踏まえ，欧米ともに SPMS を申請効能効果として，米国では 2018 年 3 月～6 月に段階的承認申請，欧州では 2018 年 9 月に承認申請を行った。

国内

A2304 試験には，SPMS 患者 1651 名のうち，日本人 23 名が組み入れられた。A2304 試験のコアパート完了時の中間解析の結果，全体集団で SPMS 患者に対する有効性及び安全性が確認され，全体集団と日本人部分集団で有効性及び安全性に大きな違いはなかったことから，A2304 試験の結果をもって日本でも承認申請をすることとした。20[redacted]年[redacted]月，[redacted]相談（#P5011）を[redacted]実施した結果，提示した臨床データパッケージに基づいて承認申請を行った場合，BAF の推奨する治療対象を SPMS とすることに異論はない旨，機構より意見が得られている[redacted]相談の詳細は[1.5]に示す。

主要な臨床データパッケージを Table 1-1 に，臨床データパッケージに含める予定のすべての臨床試験を臨床試験一覧に示す。RRMS 又は SPMS を対象とした 3 つの臨床試験（A2201 試験，A2201E1 試験，A2304 試験）を臨床データパッケージに含めた。A2304 試験は進行中であるため，本承認申請には，A2304 試験の主要評価時点であるコアパート完了まで（データカットオフ日：2016 年 4 月 29 日）の中間集計結果（試験総括報告書）に加え，FDA Day 120 safety update 用のデータカットオフ日（2017 年 12 月 31 日）までに得られた A2304 試験の継続投与パートの集計結果も含めた。なお，2018 年 12 月に，BAF は SPMS を対象に希少疾病用医薬品の指定を受けた。

Table 1-1 主要な臨床データパッケージ

評価/参考	相	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象 被験者数 （ランダム化/完了）	用法・用量 投与期間	国内/外国
評価	III	A2304	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 コアパート： ランダム化， 二重盲検， プラセボ対照， 並行群間比較 継続投与パート： 非盲検，非対照	SPMS 患者 BAF: 1105/903* [15/11*] プラセボ: 546/424* [8/5*] [ ]は日本人被験者数 * CP 完了被験者数	CP：BAF312 2 mg 又はプラセボ/1 日 1 回/経口 可変投与期間（37 ヵ月） EP：BAF312 2 mg/1 日 1 回/経口 7 年	国際共同
評価	II	A2201	用量設定 有効性 安全性 忍容性	多施設共同， ランダム化， 二重盲検， プラセボ対照， 並行群間比較， アダプティブ用量	RRMS 患者 297/263（第 1 期＋第 2 期） 第 1 期：188/157 10 mg：50/35 2 mg：49/44 0.5 mg：43/36 プラセボ：46/42 第 2 期：109/106 1.25 mg：42/40 0.25 mg：51/50 プラセボ：16/16	第 1 期：BAF312/10 mg，2 mg，0.5 mg，又はプラセボ 1 日 1 回/経口 6 ヵ月 第 2 期：BAF312/1.25 mg，0.25 mg，又はプラセボ 1 日 1 回/経口 3 ヵ月	外国
評価	II	A2201E1	長期投与 安全性 忍容性 有効性	多施設共同 用量盲検期： ランダム化，用量盲検，実薬対照， 並行群間比較 非盲検期：非盲検，非対照	RRMS 患者 184/128 10/2 mg：33/26 2/2 mg：29/20 1.25/2 mg：43/33 0.5/2 mg：29/23 0.25/2 mg：50/26 XX/YY mg：XX は用量盲検期の用量，YY は非盲検期の用量	用量盲検期：BAF312/10 mg，2 mg，1.25 mg，0.5 mg，又は 0.25 mg/1 日 1 回/経口 2 年 非盲検期：BAF312/2 mg/1 日 1 回/経口 3 年超	外国

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の生物薬剤学の評価のために，外国で実施した Market Formulation（MF）と Final market image Formulation（FMI）の生物学的同等性及び食事の影響試験（A2111 試験），並びに絶対バイオアベイラビリティ試験（A2126 試験）を用いた。各試験の詳細については，「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析の概要」に示した。

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

2.1.1 製剤開発経緯

本剤は有効成分として BAF 0.25 mg 又は 2 mg を含有するフィルムコーティング錠である。これら 2 製剤はフィルムコーティングの色により含量間の識別ができる。

開発初期の臨床試験では硬ゼラチンカプセル剤（Clinical Service Formulation，2.5 mg，25 mg 及び 100 mg）及び液剤（静脈投与用製剤，0.25 mg）を，多発性硬化症患者を対象とした第 II 相試験では即放性のフィルムコーティング錠（MF，0.1 mg，0.25 mg，1 mg，4 mg 及び 5 mg）を使用した。第 III 相試験では，MF よりも安定性を向上させた即放性のフィルムコーティング錠（FMI, 0.25 mg，0.5 mg，1 mg 及び 2 mg）を使用した。第 III 相試験で使用した FMI と申請製剤（0.25 mg 又は 2 mg）の素錠部の処方は同一であるが，フィルムコーティングの色が異なる。

2.1.2 生物学的同等性

生物学的同等性の判断には，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」，及び「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（2012 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）を参照した。

外国人健康被験者に BAF 0.25 mg 及び 4 mg の FMI 又は MF を空腹時にそれぞれ単回経口投与し，生物学的同等性を評価した。FMI と MF の PK パラメータ（Cmax 及び AUC）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲であり，FMI と MF は生物学的に同等と判定した（A2111 試験，2.7.1-2.2.2 項）。

申請製剤については，第 III 相試験で使用した FMI と素錠部の処方は同一であるが，フィルムコーティングの色が異なることから，「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性を検討した。FMI を標準製剤，申請製剤を試験製剤として溶出挙動を比較した結果，両剤は生物学的に同等性であると判断した（2.3.P.2）。

2.1.3 絶対バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者を対象として，BAF（FMI）0.25 mg を経口投与，又は 3 時間かけて点滴静脈内投与し，絶対バイオアベイラビリティを検討した。BAF 0.25 mg を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 84%であった（A2126 試験，2.7.1-2.2.1 項）

2.2 食事の影響

外国人健康被験者に BAF（FMI）0.25 mg 又は 4 mg を空腹時及び高脂肪食の摂取後に単回投与したとき，Cmax 及び AUC に食事の影響は認められなかった。Tmax は空腹時投与では 4 時間，食後投与では 6〜7 時間であり，食後投与で延長する傾向がみられた（A2111 試験，2.7.1-2.2.2 項）

2.3 生物薬剤学の結論

第 II 相試験で使用した MF 及び第 III 相試験で使用した FMI は生物学的に同等であった。また，フィルムコーティングの色が異なる申請製剤も FMI と溶出挙動は同等と判定され，生物学的に同等であると判断した。BAF（FMI）を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 84%であった。また，BAF（FMI）0.25 mg 又は 4 mg を食後投与したとき，BAF の Cmax 及び AUC に食事の影響は認められなかった。

3 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理に関する臨床試験一覧を Table 3-1 に示す。臨床薬理試験として 20 試験を実施した。このうち日本人健康被験者を対象とした試験は 1 試験（A1101 試験）である。この他に，外国人健康被験者を対象に生物製剤学試験 3 試験，単回及び反復投与試験 4 試験，特別な集団を対象とした臨床薬理試験 3 試験，薬物間相互作用試験 5 試験，及び PK/PD 試験 4 試験を実施した。

Table 3-1 臨床薬理に関する試験一覧

試験番号／実施国	試験の目的／試験対象集団 [a]	被験者数 [b]	投与期間	用法用量 [c]	添付資料番号／資料区分
生物薬剤学試験					
A2126 外国	絶対バイオアベイラビリティ／健康被験者	33	単回	0.25 mg 3 時間点滴静注 1.0 mg 24 時間点滴静注 0.25 mg 経口投与	5.3.1.1-1 参考
A2119 外国	臨床試験製剤（即放錠）と徐放錠の相対的バイオアベイラビリティ／健康被験者	60	単回	4 mg	5.3.1.2-1 参考
A2111 外国	Market Formulation（MF）と Final market image Formulation（FMI）の生物学的同等性及び FMI における食事の影響／健康被験者	62	単回	0.25 mg，4 mg	5.3.1.2-2 参考
単回及び反復投与試験					
A1101 国内	単回投与時の薬物動態／日本人健康被験者	40	単回	0.5，2.5，5，10 mg	5.3.3.3-1 評価
A2101 外国	単回投与時の薬物動態及び食事の影響／健康被験者	98	単回	0.1，0.3，1，2.5，5，10，17.5，25，75 mg	5.3.3.1-2 参考
A2102 [d] 外国	反復投与時の薬物動態／健康被験者	60	28 日間反復	0.3，1，2.5，10，20 mg	5.3.3.1-3 参考
A2105 [d] 外国	反復投与時の薬物動態／健康被験者	50	28 日間反復	0.3，1，2.5，10，20 mg	5.3.3.1-4 参考
A2104 外国	^{14}C 標識 BAF を用いた吸収，分布，代謝，及び排泄／健康被験者	4	単回	10 mg	5.3.3.1-5 参考
特別な集団を対象とした薬物動態試験					
A2122 外国	肝機能障害者での薬物動態／肝機能障害者（軽度，中等度及び高度），健康被験者	40	単回	0.25 mg	5.3.3.3-1 評価
A2129 外国	腎機能障害者での薬物動態／高度腎機能障害者及び健康被験者	16	単回	0.25 mg	5.3.3.3-3 評価
A2128 外国	CYP2C9 の遺伝子多型を保有する健康被験者での薬物動態／CYP2C9*1*1, CYP2C9*2*3 及び*3*3 を保有する健康被験者	24	単回，3 日間反復	単回：0.25 mg 漸増反復：0.25 → 0.25 → 0.5 mg	5.3.3.3-2 評価

試験番号／実施国	試験の目的／試験対象集団 [a]	被験者数 [b]	投与期間	用法用量 [c]	添付資料番号／資料区分
薬物相互作用試験					
A2108 外国	フルコナゾールとの薬物相互作用／健康被験者	14	単回	第 1 期：BAF 4 mg 単独単回投与 第 2 期：フルコナゾール 200 mg を反復投与下で BAF4 mg を併用単回投与	5.3.3.4-3 参考
A2124 外国	イトラコナゾールとの薬物相互作用／CYP2C9*1*2 及び *1*3 を保有する健康被験者	30	単回	第 1 期：BAF 0.25 mg 単独単回投与 第 2 期：イトラコナゾール 100 mg 単独反復投与 第 3 期：イトラコナゾール 100 mg 反復投与下で BAF 0.25 mg を併用単回投与	5.3.3.4-1 評価
A2125 外国	リファンピシンとの薬物相互作用／CYP2C9*1*1 を保有する健康被験者	16	24 日間反復	BAF 0.25 mg から 6 日間かけて 2 mg まで漸増したのち，2 mg で反復投与。BAF 投与開始 13 日目よりリファンピシン 600 mg を併用反復投与	5.3.3.4-2 参考
A2121 外国	経口避妊薬との薬物相互作用／女性健康被験者	24	27 日間反復	第 1 期：エチニルエストラジオール（EE）30 µg /レボノルゲストレル（LVG）150 µg を 21 日間単独反復投与 第 2 期：BAF 0.25 mg から 7 日間かけて 4 mg まで漸増したのち，4 mg で反復投与。BAF 投与開始 7 日目より同量の EE / LVG を併用反復投与	5.3.3.4-4 参考
A2116 外国	プロプラノロールとの薬物相互作用／健康被験者	76	10 日間又は 20 日間反復	投与群 A：BAF 0.25 mg から 6 日間かけて 2 mg まで漸増したのち，2 mg で反復投与下，BAF 投与開始 11 日目よりプロプラノロール 80 mg を併用反復投与 投与群 B：プロプラノロール 80 mg を反復投与下，プロプラノロール投与開始 11 日目より BAF 0.25 mg から 6 日間かけて 2 mg まで漸増したのち，2 mg で併用反復投与 投与群 C：プラセボを反復投与 投与群 D：プロプラノロール 80 mg を反復投与	5.3.3.4-5 参考
PK/PD 試験					
A2107 外国	負の変時作用に対する低用量からの用量漸増投与の影響／健康被験者	56	12 日間反復	2 種の漸増投与群：BAF 0.25 mg から 9 又は 10 日間かけて漸増したのち，10 mg で反復投与 非漸増投与群：10 mg	5.3.4.1-3 評価
A2110 外国	負の変時作用に対する休薬期間による投与再開の影響／健康被験者	138	10 日間反復投与後，休薬を設け単回投与	0.5，1，2，4 mg 反復投与後，1，2，3，4 又は 7 日間の休薬期間を設け，0.5，1，2，4 mg 単回投与	5.3.4.1-2 評価
A2118 外国	QT 試験／健康被験者	304	18 日間反復投与	BAF 0.25 mg から 6 日間かけて 2 mg まで漸増したのち，2 mg で 10 日間（漸増投与期間を含む）反復投与。その後，4 日間かけて 10 mg まで漸増したのち，10 mg で反復投与。 モキシフロキサシン 400 mg 単回投与	5.3.4.1-1 評価

試験番号／実施国	試験の目的／試験対象集団 a)	被験者数 b)	投与期間	用法用量 c)	添付資料番号／資料区分
A2130 外国	免疫応答の調節作用に対する影響／健康被験者	136	投与群 1：10 日間 → 休薬 → 14 日間 投与群 2：13 日間 投与群 3：38 日間	投与群 1：0.25 mg 1 日 1 回から 2 mg 1 日 1 回に 6 日間かけて漸増したのち 2 mg で 10 日間（漸増投与期間を含む）反復投与。その後，プラセボを 24 日間反復投与。投与開始 21 日目（プラセボ投与開始 11 日目）にワクチンを接種。その後，BAF を同様の漸増により 2 mg で 14 日間反復投与。 投与群 2：BAF を同様の漸増により 2 mg で 13 日間反復投与後，プラセボを 35 日間反復投与。投与開始 21 日目（プラセボ投与開始 8 日目）にワクチンを接種。 投与群 3：プラセボを 10 日間反復投与後，BAF を同様の漸増により 2 mg で 38 日間投与。投与開始 21 日目（BAF 投与開始 11 日目）にワクチンを接種。 投与群 4：プラセボを 48 日間反復投与。投与開始 21 日目にワクチンを接種。	5.3.4.1-4 参考

a）日本人を対象とした試験については日本人と記載

b）ランダム化された被験者数

c）用法の記載がない場合は経口投与。BAF の反復投与は，いずれも 1 日 1 回投与で実施。

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態試験の概略

日本人健康被験者を対象に BAF の薬物動態及び薬力学について検討した（A1101 試験，0.5～10 mg 単回投与）。その他の試験として，単回投与試験（A2101 試験，0.1～75 mg），反復投与試験（A2102，A2105 試験，0.3～20 mg），放射性標識体を単回投与した試験（A2104 試験）を実施した。特別な集団を対象とした試験として，BAF を肝又は腎機能障害者（A2122 試験，A2129 試験）に単回投与したときの薬物動態を評価した。さらに，CYP2C9 遺伝子多型を保有する被験者に単回及び反復投与したときの薬物動態を評価した（A2128 試験）。薬物相互作用試験としては，BAF をフルコナゾール（A2108 試験），イトラコナゾール（A2124 試験），リファンピシン（A2125 試験），プロプラノロール（A2116 試験）及び経口避妊薬（A2121 試験）と併用したときの薬物動態を検討した。

これらの薬物動態試験に加えて，MS 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では，BAF の血漿中濃度を測定した。

3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄

In vitro 試験から，BAF の膜透過性は高く，受動拡散による管腔膜透過が示唆された。健康被験者に BAF を単回経口投与後，Tmax の中央値は 3～6 時間の範囲であった。BAF 0.25 mg を単回経口投与後及び単回点滴静脈内投与後の AUC を用いて算出した絶対バイオアベイラビリティは 84%であった（A2126 試験，2.7.1-2.2.1 項）。

BAF の曝露量（Cmax 及び AUC）は単回投与後（0.1～75 mg）及び反復投与後（1 日 1 回 0.3～20 mg）のいずれも用量比例的に増加した。反復投与後の薬物動態は単回投与後から予測されるものと一致し，時間依存性は認められなかった。反復投与後，約 6 日で定常状態に達し，累積係数は 1.88～2.72 であった（2.7.2-3.1.2 項，3.1.3 項，3.1.4 項）。

BAF 0.25 mg を単回経口投与後の見かけの分布容積（Vz/F）は 143 L であった。BAF 及びその代謝物は主に血漿中にみられ，健康被験者に ^{14}C 標識 BAF を単回投与後の放射能の平均血液／血漿 AUC 比は 0.67 であった。BAF の血漿蛋白結合率は高く，99.9%超であり，主に血漿リポ蛋白への結合であった。主な代謝物（M3，M5 及び M17）の血漿蛋白結合率も高く 94.4%超であった。血漿蛋白結合率は健康被験者と腎又は肝機能障害者間で明らかな違いはなかった（2.7.2-3.1.5 項）。

In vitro 試験の結果，BAF の酸化的代謝には，主に CYP2C9 及び CYP3A4 が関与し，それぞれの寄与率は 79.3%及び 18.5%と推定された。

BAF の活性代謝物はみられなかった。ヒト ADME 試験で同定された主要な代謝は，BAF の水酸化による M5，M6 及び M7 の生成，それに続く水酸化体（M5）のグルクロン酸抱合による M3 の生成であった。血漿中で最も多く認められた代謝物は M3 であり，M3 の AUCinf は BAF 未変化体の 27.6%に相当した。また，ヒト ADME 試験の後に実施した絶対バイオアベイラビリティ試験では，主要な代謝物として，コレステロールエステル体 M17 が認められた。M17 の AUCinf は BAF 未変化体の 81～97%に相当した（2.7.2-3.1.6 項）。

BAF の見かけのクリアランス（CL/F）は 3.11～3.15 L/h（2.7.2-3.1.8 項），累積係数から算出した有効消失半減期（T1/2）は 22～36 時間であった（2.7.2-2.2.1.3 項）。主要消失経路は糞中／胆汁中排泄であった（最大で投与総放射能量の 86.7%）。未変化体は糞中放射能量の 9.2%を占めた。主要糞中代謝物は M5 及び M4 であり，主要尿中代謝物は M3 であった（A2104 試験，2.7.2-3.1.7 項）。

3.1.3 薬物相互作用

In vitro 試験の結果，BAF 及び主代謝物 M3 及び M17 は，申請維持用量の 1 日 1 回 2 mg では，検討したいずれの代謝酵素及びトランスポーターに対しても，臨床上問題となる阻害及び誘導による薬物相互作用を起こさないと考えられた。

In vitro 試験で得られた BAF の代謝への CYP2C9 及び CYP3A4 の寄与率を考慮し，臨床試験において，フルコナゾール（中程度の CYP2C9 かつ中程度の CYP3A4 の阻害薬），イトラコナゾール（強力な CYP3A4 阻害薬）及びリファンピシン（中程度の CYP2C9 誘導薬かつ強力な CYP3A4 誘導薬）が BAF の薬物動態に及ぼす影響を評価した。

CYP2C9*1*1 を保有する被験者に BAF（1 日 1 回 2 mg まで漸増）とリファンピシンを併用投与したとき，BAF の Cmax 及び AUC は，単独投与時に比べてそれぞれ 45%及び 57%減少した

（A2125 試験，2.7.2-2.2.3.3 項）。BAF（4 mg）とフルコナゾールの併用投与時には，BAF の AUC は 2 倍に増加した（A2108 試験，2.7.2-2.2.3.1 項）。

CYP2C9*1*2 及び CYP2C9*1*3 を保有する被験者に BAF（0.25 mg）とイトラコナゾールを併用投与したとき，BAF の AUC は単独投与時に比べて 10%～24%減少した（A2124 試験，2.7.2-2.2.3.2 項）。しかしながら，生理学的薬物速度論（PBPK）モデルの予測では，18～30%の増加を示し，この原因は不明であった。したがって，本臨床試験のイトラコナゾールの結果を他の強力な CYP3A4 阻害薬（クラリスロマイシン等）に外挿することは困難であった。

PBPK モデルによる予測では，被験者が保有する CYP2C9 遺伝子型によって，CYP3A4 及び CYP2C9 の阻害薬及び誘導薬の併用による BAF の薬物動態への影響が異なった。CYP2C9*2*2 を保有する被験者では，フルコナゾールの併用投与により AUC が 2.7 倍に上昇することが予測された。そのため，本剤と中程度の CYP2C9 かつ中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（フルコナゾール）を CYP2C9 の遺伝子型によらず併用しないことが望ましいとした。また，BAF の曝露は，中程度の CYP2C9 誘導作用かつ強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との併用投与時には 61～76%低下，中程度の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との併用投与時には 19～51%低下することが予測された。そのため，本剤と中程度の CYP2C9 誘導作用かつ強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（リファンピシン，カルバマゼピン等）を併用する際には，注意喚起することとした。CYP2C9*1*3 又は CYP2C9*2*3 を保有する患者が本剤と強力又は中程度の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（エファビレンツ，モダフィニル等）を併用する際にも注意喚起することとした（2.7.2-3.2.3 項）。

3.1.4 特別な患者集団での薬物動態

3.1.4.1 MS 患者と健康被験者の比較

BAF の母集団薬物動態解析結果から，RRMS 患者，SPMS 患者及び健康被験者の薬物動態に違いは認められなかった（2.7.2-3.1.8 項）。

3.1.4.2 肝機能障害及び腎機能障害者

軽度，中等度及び高度の肝機能障害並びに高度の腎機能障害を有する被験者における BAF の血漿中曝露量は，健康被験者と同程度であった。そのため，肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者における用量調節は必要ないと考えられた（2.7.2-3.1.9.2 項，3.1.9.3 項）。

3.1.4.3 民族的要因

日本人健康被験者に BAF を単回投与したときの Cmax 及び AUC は，外国人健康被験者の結果と同様であった。第 I 相及び第 II 相並びに第 III 相試験からの母集団薬物動態解析の結果（それぞれ白人，黒人，日本人その他の人種並びに日本人及び中国人を共変量とした），BAF の薬物動態に人種及び民族の影響は認められなかった（2.7.2-3.1.9.4 項）。

3.1.4.4 CYP2C9 遺伝子型

CYP2C9 遺伝子型は BAF の代謝に影響を及ぼすことが示されている。日本人における CYP2C9 遺伝子型の頻度はそれぞれ，CYP2C9*1*1 で 95%～96%，CYP2C9*1*3 で 4%～5%，CYP2C9*3*3 で 0%～0.1%，CYP2C9*1*2，CYP2C9*2*2 及び CYP2C9*2*3 で 0%である。

臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析の結果から，BAF の薬物動態は CYP2C9*1*1 を保有する被験者と他の遺伝子型を保有する被験者間で異なることが示された。CYP2C9*2*3 及び CYP2C9*3*3 を保有する被験者に BAF 0.25 mg を単回経口投与したとき，CYP2C9*1*1 を保有する被験者と比較して，BAF の AUC がそれぞれ約 2 倍及び約 4 倍に増加した（A2128 試験）。母集団薬物動態解析の結果から，CYP2C9*1*1 を保有する被験者と比較して，CYP2C9*2*2，CYP2C9*1*3，CYP2C9*2*3 及び CYP2C9*3*3 を保有する被験者では BAF の AUC がそれぞれ 1.25，1.61，1.91 及び 3.84 倍に増加することが示された。このため，CYP2C9*1*3 及び CYP2C9*2*3 を保有する患者では 2 mg に代わって 1 mg の維持用量が望ましい旨注意喚起することとした。CYP2C9*3*3 を保有していることが判明している患者は，慢性的に曝露量が増加した状態で長期間の投与が継続され，第 III 相試験でも投与経験がないことから，投与は避けることとした（2.7.2-3.1.9.5 項）。

3.1.4.5 性別，体重，及び年齢

母集団薬物動態解析の結果，BAF の薬物動態に性別及び年齢の影響は認められなかった。また，肝機能障害及び腎機能障害は BAF の薬物動態に影響を及ぼさないことからも，高齢被験者と非高齢被験者との間で BAF の薬物動態に差はないと考えられる。体重は BAF の CL/F 及び中央コンパートメントの分布容積（Vc/F）に影響を及ぼすが，曝露量への影響の大きさを考慮すると，体重に基づく用量調節は必要ないと考えられた（2.7.2-3.1.9.6 項～3.1.9.8 項）。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学試験の概略

BAF はリンパ球に作用し，二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制することで血中リンパ球数を減少させる（ベースライン値の 20～30%まで減少）。健康被験者及び MS 患者を対象とした試験では血中リンパ球数を測定し，用法選択根拠を支持するために用いた。

BAF は心拍数減少作用を有することから，心拍数減少作用を有する薬剤（プロプラノロール）と併用投与した際の影響を検討した（A2116 試験）。また，心拍数減少に対する BAF の用量漸増投与（A2107 試験），休薬後の再投与（A2110 試験）の影響を検討した。その他，QT 間隔に対する影響（A2118 試験），免疫応答に対する影響（A2130 試験）についても検討した。なお，薬物動態を検討した試験においても，血中リンパ球数減少，心拍数減少等の BAF の薬力学作用を検討した。

3.2.2 薬力学データ

3.2.2.1 リンパ球に対する作用

BAF を単回投与したとき，0.3 mg 以上の用量で用量依存的な血中リンパ球数の減少が認められた。2.5 mg 超の用量では，血中リンパ球数の投与 24 時間後までの効果-時間曲線下面積（AUEC0-24h）の減少幅は徐々に小さくなり，10 mg 以上ではわずかな減少であった。10 mg 以上の用量では，血中リンパ球数は少なくとも 80%減少した。10 mg 未満の用量では，血中リンパ球数が最も減少するのは投与後 3～7 時間であった。

BAF 1 mg を超える用量で単回投与したとき，投与直後より血中リンパ球数は減少し，投与後 24 時間以上持続した。投与後 48 時間では，2.5 mg の用量で血中リンパ球数の平均値は正常値まで回復し，5，10 及び 17.5 mg の用量でも回復傾向を示した。血中リンパ球数の回復期間及び BAF の見かけの消失半減期（27～57 h）から，1 日 1 回投与は血中リンパ球数減少の維持が可能であり，BAF のすべての反復投与試験で用いられた（A2101 試験，2.7.2-2.2.1.2 項）。

反復投与では，1 mg 以上の用量で血中リンパ球数の用量依存的な減少が認められた。いずれの用量でも血中リンパ球数の減少は投与 4～6 時間後に最大となり，投与期間を通じて持続した（A2105 試験，2.7.2-2.2.1.3 項）。

血中リンパ球数の減少作用の程度と，投与中止後に 1.0×10^9/L まで回復する日数は CYP2C9 の遺伝子型，体重，性別，RRMS 又は SPMS 並びに外国人又は日本人により異なったが，ほとんどの被験者で投与中止後 10 日以内に回復することが予測された（2.7.2-3.4 項）。

3.2.2.2 心臓に対する作用

モービッツ II 型又はより高度の第 2 度房室ブロックは臨床薬理試験では認められなかった。房室ブロック及び洞停止の多くは，申請維持用量の 2 mg を上回る用量で発現し，その発現頻度が高かったのは漸増投与法よりも非漸増投与法であったことから，漸増投与法により BAF の徐脈性不整脈の発現を低減することが示された。

単回投与及び反復投与試験（A2101 試験及び A2105 試験）において，5 mg 未満の用量で一過性かつ用量依存的な心拍数減少が初回投与時に認められた。心拍数の減少は投与後約 2 時間が最大であった（2.7.2-3.3.2.2 項）。

漸増投与

漸増投与を検討した試験（A2107 試験）では，2 つの異なる BAF 漸増投与（0.25 から 10 mg への漸増量が異なる）における BAF の心臓に対する心拍数及び房室伝導への影響を，10 mg の固定用量投与時と比較検討した。漸増投与時ではいずれも固定用量投与時にみられた心拍数の低下及び房室ブロック及び洞停止の発現が低減した。そのため，A2107 試験以後の漸増投与法を用いた反復投与の臨床薬理試験並びに MS を対象とした第 II 相（A2201 試験の第 2 期，A2201E 試験）及び第 III 相試験（A2304 試験）では，心拍数及び房室伝導への BAF の作用が低減した。

また，CYP2C9*2*3 及び*3*3 を保有する被験者を対象として BAF の漸増投与時の心調律を評価した結果，いずれの遺伝子型においても臨床上問題となる徐脈性不整脈は認められなかった（A2128 試験）。

休薬及び投与再開

BAF を休薬後に再投与する際，漸増投与による投与再開の必要性を検討した結果（A2110 試験），4 日間以上休薬した場合には，漸増投与による投与再開が必要と考えられた。そのため，SPMS 患者を対象とする第 III 相（A2304）試験では，維持投与期間中に 4 日以上連続して休薬した患者に限り，投与再開時に漸増投与を求めた。漸増投与期間中に 1 日でも休薬を要した場合は，漸増投与期 1 日目の用量から漸増投与による投与再開を必要とした。

QT/QTc 評価試験

BAF の申請維持用量（2 mg）及びそれを上回る用量（10 mg）で反復投与した QT/QTc 評価試験（A2118 試験）では，BAF による臨床的に重要な QT 延長作用は示されず，QT 延長に関連する不整脈誘発作用も認められなかった。

3.2.2.3 肺に対する作用

健康被験者を対象とした試験での肺機能検査により，BAF 投与時に軽度の 1 秒量（FEV_1）減少が示されたが，75 mg までの単回投与試験及び 20 mg までの 28 日間反復投与試験では，臨床上問題となる肺検査値異常は認められなかった（2.7.2-3.3.2.3 項）。

3.2.2.4 薬力学薬物相互作用

MS 患者で BAF と併用される可能性が高い薬剤を用いて，薬力学薬物相互作用を検討した。

健康女性被験者に，BAF（1 日 1 回 4 mg）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg の配合剤）を併用投与し，BAF が経口避妊薬の薬力学及び薬物動態に及ぼす影響を検討した。BAF は，経口避妊薬の薬物動態並びに薬力学的作用の指標であるエストラジオール，卵胞刺激ホルモン，黄体形成ホルモンの濃度，卵胞のサイズ，卵巣活性の Hoogland スコア，及び性ホルモン結合グロブリンに対して臨床上問題となる影響を及ぼさなかった。したがって，経口避妊薬の有効性は BAF 併用投与時にも維持されることが示された（A2121 試験，2.7.2-2.2.3.5 項）。

健康被験者に BAF と負の変時作用を持つことが知られている β 遮断薬プロプラノロールを併用投与し，負の変時作用への影響及び徐脈性不整脈の発現状況を検討した。BAF の定常状態時にプロプラノロールを併用投与したときは相加的な心拍数減少は認められなかったのに対し，プロプラノロールの定常状態時に BAF を併用投与したときの心拍数の減少は相加的であった。維持用量による BAF 投与中に β 遮断薬を併用投与しても安全性上問題ないが，β 遮断薬投与中に BAF を併用投与する場合には注意が必要であると考えられた（A2116 試験，2.7.2-2.2.3.4 項）。

特定のワクチンの免疫応答に対する BAF の影響を検討した結果，ワクチン接種の 1 週間前から 4 週間後までは BAF を休薬することが推奨される。ワクチン接種の 1 週間前から 4 週間後まで BAF を休薬した場合，4 価インフルエンザワクチン接種（T 細胞依存的ワクチン）の有効性が低下することはなかったが，BAF の休薬期間を短くした場合（ワクチン接種の 10 日前から 2 週間後まで），奏効率はプラセボと比較して約 15%～30%低下した（A2130 試験，2.7.2-2.2.4.4 項）。

3.2.2.5 乱用性及び依存性（8 因子薬物乱用性評価）

BAF の化学的性質，非臨床及び臨床試験結果から，動物又はヒトにおける乱用性，誤用性又は依存性は認められなかった。乱用性のある既存の薬物に類似した薬理作用はみられず，補強効果，気分高揚効果，鎮静効果，刺激又は幻覚発動性作用といった薬物乱用に関連する主観的効果も認められなかった。

3.3 臨床薬理の結論

BAF を単回経口投与したとき，投与 3～6 時間後に Cmax に到達した。BAF の曝露量は用量比例的に増加し，時間依存性は認められなかった。単回経口投与したときの見かけの分布容積は 143 L であった。活性代謝物は認められていない。見かけのクリアランス（CL/F）は 3.11～3.15 L/h，反復投与したときの有効 T1/2 は 22～36 時間であった。

軽度，中等度及び高度の肝機能障害並びに高度の腎機能障害を有する被験者における用量調節は必要ないと考えられた。BAF の薬物動態に性別，年齢及び民族の影響は認められなかった。体重は BAF の曝露量に影響を及ぼすが，影響の大きさを考慮すると，体重に基づく用量調節は必要ないと考えられた。

BAF の主要代謝酵素である CYP2C9 は遺伝子多型があり，この遺伝子型は BAF の代謝に影響を及ぼすことが示されている。このため，CYP2C9*1*3 及び CYP2C9*2*3 を保有する患者では 2 mg に代わって 1 mg の維持用量が望ましい旨注意喚起することとした。CYP2C9*3*3 を保有していることが判明している患者は，慢性的に曝露量が増加した状態で長期間の投与が継続され，第 III 相試験でも投与経験がないことから，投与は避けることとした。

BAF の曝露は，フルコナゾール（中程度の CYP3A4 阻害薬かつ中程度の CYP2C9 阻害薬）との併用投与時に 2 倍に増加し，リファンピシン（中程度の CYP2C9 かつ強力な CYP3A4 の誘導薬）との併用投与時に約 50%減少した。

さらに，PBPK モデルによる予測では，被験者が保有する CYP2C9 遺伝子型によって，CYP3A4 及び CYP2C9 の阻害薬及び誘導薬の併用による BAF の薬物動態への影響が異なった。そのため，本剤と中程度の CYP2C9 かつ中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（フルコナゾール）を CYP2C9 の遺伝子型によらず併用しないことが望ましいとした。また，本剤と中程度の CYP2C9 誘導作用かつ強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（リファンピシン，カルバマゼピン等）を併用する際には，注意喚起することとした。CYP2C9*1*3 又は CYP2C9*2*3 を保有する患

者が本剤と強力又は中程度の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（エファビレンツ，モダフィニル等）を併用する際にも注意喚起することとした。

BAF は単回投与で用量依存的に血中リンパ球数をベースラインから 20～30%に減少させた。2.5 mg 超の用量では，血中リンパ球数の AUEC0-24h の減少幅は徐々に小さくなり， 10 mg 以上ではわずかな減少であった。血中リンパ球数が最も減少するのは投与後 3～7 時間であった。反復投与時における血中リンパ球数は，ほとんどの被験者で投与中止後 10 日以内に 1.0×10^9/L 以上に回復することが予測された。

漸増投与を導入することにより，BAF の投与初期に見られる一過性の用量依存的な心拍数の減少及び徐脈性不整脈関連事象は軽減した。漸増投与期間中に 1 日でも休薬した場合，及び維持投与期間中に 4 日以上連続して休薬した場合は，投与再開時に漸増投与を要することとした。

BAF を維持用量で投与中に，β 遮断薬を併用投与しても安全性上問題ないが，β 遮断薬を投与中に BAF を併用投与する場合には注意が必要とした。

健康被験者を対象とした試験での肺機能検査の解析により，BAF 投与時に軽度の FEV_1 減少が示されたが，75 mg までの単回投与試験及び 20 mg までの 28 日間反復投与試験では，臨床上問題となる肺検査値異常は認められなかった。

BAF には乱用性又は依存性はなく，補強効果，気分高揚効果，鎮静効果，刺激又は幻覚発動性作用といった薬物乱用に関連する主観的効果も認められなかった。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

SPMS 患者に対する BAF 2 mg（維持用量）1 日 1 回投与の有効性は，主に，日本が参加した第 III 相検証試験（A2304 試験）の CP の成績に基づいて評価した。SPMS は RRMS から緩徐に進行していく疾患であることから，BAF の SPMS での用法用量と有効性の関係は，RRMS 患者を対象に外国で実施した第 II 相用量設定試験（A2201 試験）での成績に基づき評価した。また，A2304 試験は，本承認申請時点で進行中であるため，SPMS 患者での長期投与時の有効性を A2304 試験の主要評価時点である CP までの集計結果に加え，A2304 試験の FDA Day 120 safety update 用のデータカットオフ日（2017 年 12 月 31 日）までに得られた A2304 試験 EP の集計結果を追加したデータ（以下，A2304 試験 CP＋EP）に基づき評価した。この他に，RRMS 患者を対象とした A2201 試験の継続投与試験である第 II 相長期投与試験（A2201E1 試験）の成績についても BAF 2 mg/日（維持用量）の長期有効性データとして評価した。

本書では，A2304 試験，第 II 相の 2 試験（A2201 試験，A2201E1 試験）の計 3 試験を評価資料として扱い（臨床試験一覧表），これらの個々の試験成績に基づいて BAF の有効性を評価した。

A2304 試験で有効性評価対象となった被験者数は 1645 名で，そのうち日本人の被験者は 23 名であった。

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

SPMS 患者に対する BAF 2 mg（維持用量）の有効性を評価する上で主として用いた A2304 試験 CP の試験デザインの概略を以下に示す。A2304 試験（EP 含む）デザインの詳細，A2201 試験，及び A2201E1 試験の試験デザインは，2.7.3-1.1.1 項に示す。

A2304 試験

A2304 試験は，SPMS 患者を対象として，BAF 2 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を検討する多施設共同（日本を含む 31 ヵ国，294 医療機関），ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，event-driven，国際共同第 III 相試験であり，CP と EP の 2 期で構成された。

CP は，EDSS に基づく 3 ヵ月持続する障害進行（3-month confirmed disability progression based on EDSS）（以下，3mCDP）が認められるまでの期間を指標として，BAF のプラセボに対する優越性を検証することを主要目的とした。CP はスクリーニング期，投与期，及び投与終了後追跡調査期の 3 期で構成され，投与期は最初の被験者がランダム化されてから 3 年が経過した時点までとした。目標被験者数は 1530 名とし，地域を層別因子として，適格被験者を BAF 2 mg 群（以下，BAF 群）又はプラセボ群に 2：1 の比で層別に割り付けた。治験薬の投与は 0.25 mg 1 日 1 回で開始し，Table 4-1 に示すスケジュールに従い，6 日間かけて維持用量である 2 mg 1 日 1 回まで漸増し，以降は維持用量で投与を継続した。治験実施計画書で規定する血中リンパ球数

（< 0.2 × 10^9/L）に基づく減量基準に合致した場合には，用量を 1 mg/日まで減量可能とし，減量後の用量で投与継続することとした。また，維持用量を投与中に治験薬を 4 日以上連続して休薬した場合には，Table 4-1 に示すスケジュールに従い，2 mg 又は 1 mg への漸増投与法を適用することとした。漸増投与時（Day 1，Day 7）には，BAF の安全性を評価する目的でバイタルサイン及び心電図検査を実施した。

CP では，倫理的観点から必要以上のプラセボ投与を避けるため，投与群にかかわらず二重盲検投与期間に EDSS に基づく 6 ヵ月持続する障害進行（6-month confirmed disability progression based on EDSS）（以下，6mCDP）が認められた被験者に対しては，文書による再同意を取得の上，以下 3 つの治療オプションを提示し，試験継続参加の可否を確認した。また，いずれかの治療オプションで投与期を完了した被験者は，EP に移行できることとした。

- 二重盲検投与継続：現行のまま二重盲検投与を継続する。
- BAF の非盲検投与：二重盲検投与を中止して，レスキュー治療として BAF を非盲検投与する（ランダム化された投与群にかかわらず 0.25 mg/日から投与を開始し，6 日間かけて維持用量である 2 mg/日まで漸増）。
- Off study drug：二重盲検投与を中止して，各国で承認された MS 治療薬，若しくは無治療に切り替えた上で，治験実施計画書で規定する簡略化した来院スケジュールで試験を継続する。

CP では無益性評価のため，3mCDP が確認された被験者数が目標（374 名）の 50%以上集積された時点で，中間解析を実施する計画とし，イベントが 259 名に発現した時点で，独立した解析担当者が非盲検下で中間解析を実施した。治験依頼者は本中間解析に関与せず，盲検性は維持された。無益性に関する中間解析実施後，独立性が確保されたデータモニタリング委員会（data monitoring committee，DMC）は試験の継続を勧告した。

Table 4-1　　漸増投与スケジュール（A2304 試験）

目標用量	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
2 mg	0.25	0.25	0.5	0.75	1.25	2
1 mg	0.25	0.25	0.5	0.75	1	1

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 9-1
単位 mg

4.1.2　有効性の評価方法

本項では，SPMS 患者を対象とした A2304 試験で用いた有効性評価項目，解析対象，及び解析手法を示す。A2201 試験，A2201E1 試験については，「2.7.3 臨床的有効性」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.2.1 評価項目

本書で示す A2304 試験の有効性評価項目を Table 4-2 に示す。また，主要評価項目の設定根拠を 1.2.2 項に，主要評価項目以外の有効性評価の設定根拠を 2.7.3-1.2.2 項に示す。

Table 4-2 本書で示す有効性評価項目（A2304 試験）

評価項目	主要/副次/探索	解析対象集団
障害進行に関する評価：EDSS に基づく障害進行		
3mCDP が認められるまでの期間	主要	FAS/PPS/MFAS
6mCDP が認められるまでの期間	副次	FAS
障害進行に関する評価：歩行障害		
T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間	主要な副次	FAS
MSWS-12 のベースラインからの変化量	副次	FAS
再発に関する評価 [a)]		
年間再発率	副次	FAS
MRI 病変（炎症性の疾患活動性） [a),b)]		
Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合	副次	FAS
Gd 造影病変数	副次	FAS
新規又は拡大 T2 病変数	副次	FAS
病変の容積（疾患負荷） [b)]		
T2 病変容積のベースラインからの変化量	主要な副次	FAS
脳萎縮（脳容積の変化） [b)]		
脳容積のベースラインからの変化率（減少率）	副次	FAS
認知機能に関する評価		
SDMT スコアのベースラインからの変化量	探索	FAS
PASAT のベースラインからの変化量	探索	FAS

3mCDP = EDSS に基づく 3 ヵ月持続する障害進行，6mCDP = EDSS に基づく 6 ヵ月持続する障害進行，EDSS = 総合障害度スケール，T25W = 25 フィート時間制限性歩行試験，MSWS-12 = Multiple Sclerosis Walking Scale，Gd = ガドリニウム，SDMT = Symbol Digit Modalities Test，PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test
FAS = 最大の解析対象集団，PPS = Per-protocol 集団，MFAS = Modified FAS

a) SPMS では，RRMS と同様に炎症性の疾患活動性（再発，MRI 所見）が認められるものの，経過に応じて限定的となる（1.1.1 項）。このことから，BAF の炎症性の疾患活動性（再発，MRI 所見）に対する効果については，より炎症性の疾患活動性が高い RRMS 患者を対象とした試験（A2201 試験，A2201E1 試験）でも検討し，SPMS 患者を対象とした A2304 試験での結果の頑健性を評価した。
b) MRI 画像に基づく評価

4.1.2.2 解析対象

A2304 試験の有効性の主解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）とした。FAS の定義は，「ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者（randomized set，RAN）のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者」とし，Intent-to-treat の原則に従い，実際に投与された治験薬にかかわらず，ランダム化された投与群に基づき CP の利用可能なすべてのデータを用いて解析した。

4.1.2.3 解析方法

本書では，A2304 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析方法の概略を示す。A2304 試験のその他の副次評価項目，探索的評価項目，部分集団解析の詳細は 2.7.3-1.2.4 項，2.7.3-1.2.5 項に示す。

なお，A2304 試験では治験薬の投与開始日を Day 1 とし，ベースラインは治験薬投与開始前の直近の値と定義した。CP 終了時は，各被験者の CP 最終観察日と定義した。

4.1.2.4 主要評価項目

3mCDP が認められるまでの期間は，治験薬の投与開始日から，「EDSS に基づく障害進行」の開始が確認された日以降 3 ヵ月後にもその持続（つまりは 3mCDP）が確認された場合に，障害進行の開始が確認された日までの日数として算出した。「EDSS に基づく障害進行」の定義は，ベースラインの EDSS スコアが 5.0 以下の被験者はベースラインから 1 以上増加した場合，ベースラインの EDSS スコアが 5.5 以上の被験者はベースラインから 0.5 以上増加した場合とした。障害進行の発現を確認するために使用する EDSS スコアは，規定来院時（3 ヵ月ごと）又は規定外来院時に得られたものとし，持続する障害進行の発現の確認には規定評価時点の評価かつ再発（確定再発であるか否かは問わない）持続期間外に得られたものとした。CP 終了時までに EDSS に基づく障害進行が認められなかった被験者は，CP の最終観察日で打切りとした。CP の最終観察日の定義は，FAS では最後の EDSS 評価日とした。また，二重盲検下での治験薬の初回投与後に EDSS が評価されていない被験者は，Day 1 で打切りとした。

BAF 群のプラセボ群に対する優越性を，帰無仮説「CP での 3mCDP が認められるまでの期間に BAF 群とプラセボ群で差はない」及び対立仮説「投与群間に差がある」を設定して検証した。主要解析では，投与群，国又は地域，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，ベースラインの EDSS スコアを共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し，治療効果（プラセボ群に対する BAF 群）のハザード比の推定値及びその両側 95%信頼区間，並びに相対リスク減少率（以下，リスク減少率）を算出した。リスク減少率は（1 − ハザード比）× 100 で算出した。また，補助的解析として投与群別にイベント累積発現率の推移を Kaplan-Meier 曲線を用いて示し，群間比較を log-rank 検定を用いて実施した。

A2304 試験では，再発の確定や障害進行の判定に用いられる EDSS 評価の独立性を保つため，試験実施の全般を担う治療担当医師とは異なる医療従事者を EDSS 評価者として設定した（2.7.3-1.2.1 項）。また，BAF の投与初期の心拍数及び心電図所見等により，盲検性が維持できなくなる潜在的なリスクを回避するため，漸増投与期（治験薬投与開始又は休薬中断後の再開から 7 日間）を設け，BAF による心伝導への影響の軽減を図るとともに，漸増投与期の安全管理のみを行う医師又は医療従事者（以下，初回投与担当者）を治療担当医師とは別に設定した。さらに，データベースについても First dose database，Main database，及び NESC database の 3 つに分け，独

立したデータベースで管理するよう設定した（2.7.6-A2304 試験-Table 4-2）。しかしながら，評価バイアスを避けるために設定したデータベースへのアクセス権の管理が不十分であったことから一部の評価者に対し，複数のデータベースへのアクセス権が付与されたケースが認められた。そのため，盲検性に影響する可能性のある被験者集団を特定し（2.7.3-Table 6-4），これらの被験者を除外した被験者集団を対象に，感度分析として，主要評価項目及び一部の副次評価項目（ARR）に対し，全体集団と同様の解析を実施した。

4.1.2.5 主要な副次評価項目

T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間

T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間は，治験薬の投与開始日から，「T25W に基づく障害進行」の開始が確認された日以降 3 ヵ月後にもその持続が確認された場合に，障害進行の開始が確認された日までの日数として算出した。「T25W に基づく障害進行」の定義は，T25W がベースラインから 20%以上増加（悪化）した場合とした。BAF 群のプラセボ群に対する優越性を，帰無仮説「CP での T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間に BAF 群とプラセボ群で差はない」及び対立仮説「投与群間に差がある」を設定して検証した。T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間は，投与群，国又は地域，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，ベースラインの EDSS スコア，及びベースラインの T25W を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し，治療効果（プラセボ群に対する BAF 群）のハザード比の推定値及びその両側 95%信頼区間，並びにリスク減少率を算出した。

T2 病変容積のベースラインからの変化量

疾患負荷の指標である T2 病変容積のベースラインからの変化量に対しては，BAF 群のプラセボ群に対する優越性を，帰無仮説「投与 12 ヵ月後と投与 24 ヵ月後での T2 病変容積のベースラインからの変化量の平均値に BAF 群とプラセボ群で差はない」及び対立仮説「投与群間に差がある」を設定し検証した。T2 病変容積のベースラインからの変化量は，反復測定混合効果モデルを用いて BAF 群とプラセボ群を比較した。投与群，国又は地域，年齢，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，ベースラインの T2 病変容積，及びベースラインの Gd 造影病変数を共変量，評価時点をカテゴリカル変数とし，非構造化共分散行列を用いた。

4.1.2.6 検定の多重性の調整

主要評価項目及び主要な副次評価項目の仮説検定は，以下の階層的な順序で実施した。優先順位の高いすべての検定で BAF 群のプラセボ群に対する有意な優越性が示されている場合のみ，多重性で調整した優越性を裏付けられるとした。

1. 3mCDP が認められるまでの期間
2. T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間

3. T2 病変容積のベースラインからの変化量

上記 1 の仮説検定は，O'Brien-Fleming 型に従って調節された両側有意水準 0.0434 で実施された。本試験では中間解析で，無益性の中間解析（4.1.1 項）と同時に，Lan-DeMets の α 消費関数を用いた O'Brien-Fleming 型の中止基準を用いた有効性による早期中止の検討を計画していたが，BAF を長期に投与したときの安全性及び有効性データを収集するため，この計画は実施されなかった。しかし，CP 終了時点の解析では，中間解析での消費分を考慮した O'Brien-Fleming 型に従って調整された両側有意水準で検定した。上記 2 及び 3 の仮説検定は，いずれも両側有意水準 0.05 で実施された。上記 2 及び 3 以外の副次評価項目では多重性の調整は行わず，BAF 群とプラセボ群の対比較は，両側有意水準 0.05 で行った。

4.2 用法・用量設定の根拠

SPMS 患者を対象とした第 III 相検証試験（A2304 試験）で検討した用法・用量の設定根拠を以下に示す。

BAF の用法は，外国人健康被験者を対象とした単回投与試験（A2101 試験）で確認された BAF の薬力学的作用に伴う血中リンパ球数減少の回復期間，及び BAF の見かけの消失半減期（27～57 時間）に基づき，血中リンパ球数の減少作用の維持が可能な 1 日 1 回投与を BAF の用法として設定した（3.2.2.2 項）。

SPMS は RRMS から緩徐に進行していく疾患であることから，A2304 試験では RRMS 患者を対象とした第 II 相用量設定試験（A2201 試験）の BAF 5 用量（10 mg，2 mg，1.25 mg，0.5 mg，0.25 mg）1 日 1 回投与のプラセボに対する用量反応性の解析結果に基づき，BAF の維持用量を 2 mg と設定した（1.2.1 項，2.7.3-4.1.1 項）。また，日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（A1101 試験）の結果，日本人と日本人以外で PK 及び PD に明らかな人種差は認められなかったことから，日本人患者に対しても外国人患者と同一の用法・用量を検討することとした（5.3.3.1-1-A1101 試験）。

A2304 試験で適用した漸増投与法は，外国人健康被験者を対象とした単回投与試験（A2101 試験）及び反復投与試験（A2105 試験）の結果を受け，心伝導への影響を考慮し実施した漸増投与法を検討した試験（A2107 試験）の結果に基づき設定した（3.2.2.2 項）。

4.3 目標適応症に対する有効性

本項では，主に，SPMS 患者を対象とした A2304 試験での有効性の結果を示した。

4.3.1 被験者の内訳

CP

スクリーニングされた被験者 2092 名のうち，1651 名が投与期に組み入れられランダム化され（BAF 群 1105 名，プラセボ群 546 名，以下同順），1646 名（1100 名，546 名）に治験薬が投与された。治験薬が投与されなかった BAF 群 5 名の内訳は，誤ってランダム化された 4 名，被験者又は法的保護者による同意撤回が 1 名であった。ランダム化された 1651 名のうち投与期を完了した被験者は 1327 名（903 名，424 名）で，その割合は BAF 群でプラセボ群に比べて高かった（81.7%，77.7%）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-1.2）。二重盲検投与のみで投与期を完了した被験者は 1059 名（737 名，322 名）で，その割合は BAF 群がプラセボ群に比べて高かった（66.7%，59.0%）。二重盲検投与を中止した被験者（587 名，35.6%）の中止理由は，被験者又は法的保護者の判断（10.3%，13.0%），原疾患の進行（9.1%，14.8%），有害事象（8.5%，5.1%），効果不十分（3.3%，4.9%）が多かった。その割合は，有害事象が BAF 群でプラセボ群に比べて高かった以外，いずれもプラセボ群で BAF 群に比べて高く，特に原疾患の進行がプラセボ群で BAF 群に比べて高かった。ランダム化された 1651 名中 359 名（220 名，139 名）に 6mCDP が確認された。6mCDP が確認された 359 名のうち 251 名（142 名，109 名）が二重盲検投与を中止し，その割合は BAF 群がプラセボ群に比べて低かった（64.5%，78.4%）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-1.5a）。

治験薬が投与された 1646 名のうち，試験開始前に文書同意が得られなかった 1 名（BAF 群）を除く 1645 名（1099 名，546 名）が FAS，MFAS，及び SAF に含まれた。また，重大な治験実施計画書からの逸脱がみられた 85 名（62 名，23 名）を FAS から除外した 1560 名（1037 名，523 名）を PPS の解析対象とした（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-2.1）。

EP

A2304 試験 CP の FAS 1645 名（BAF 群 1099 名，プラセボ群 546 名）のうち 1220 名（CP の投与群：BAF 群 821 名，プラセボ群 399 名，以下同順）が A2304 試験 EP へ移行し治験薬が投与された。データカットオフ（2017 年 12 月 31 日）時点で，1220 名のうち 1011 名（82.9%）が試験を継続中である。EP で治験薬投与を中止した 209 名（17.1%）の中止理由は，医師，若しくは被験者又は法的保護者の判断（8.8%）が最も多く，次いで有害事象（4.1%），効果不十分（3.5%）であった。EP で治験薬が投与された 1220 名が Extension FAS 及び SAF に含まれた（5.3.5.3-1-Table 3.3.1-1.2，5.3.5.3-2-Table 1.2-4.2）。

4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性

A2304 試験に組み入れられランダム化された被験者（N = 1651）の男女比は約 2：3 で女性が多く，平均年齢は 48.0 歳で，ほとんどの被験者が白人（94.7%）であった。また，初発からの MS の罹病期間の平均値は 16.8 年，SPMS に移行してからの期間の平均値は 3.8 年であった。過去 2

年間に再発がない被験者は約 6 割（63.9%），過去 1 年間に再発がない被験者が約 8 割（78.4%），脳内 MRI 検査で Gd 造影病変がみられなかった被験者も約 8 割（75.6%）であった。EDSS スコアの中央値（範囲）は 6.0（2.0～7.0）であり，EDSS 6.0 以上の被験者は約 6 割（55.6%）であった。T25W の中央値は 10.05（範囲 2.9～290.9）秒で，いずれの群もデータのばらつきが大きかった。主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。また，MS の疾患修飾薬の治療歴を有していた被験者は約 8 割（78.3%）であった。いずれの群も最もよく使われていた疾患修飾薬は IFN β-1a，次いで IFN β-1b，グラチラマー酢酸塩であり，いずれの治療薬も約半数の患者が効果不十分により中止していた（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-6.1）。

A2304 試験の対象は，国際的に参照されている SPMS の定義（1.2.2 項）に基づき，McDonald 診断基準（Polman et al. 2011）に基づく RRMS の既往を有する者で，再発とは無関係に 6 ヵ月以上持続する障害進行がみられた MS（Lublin and Reingold 1996，Lublin et al. 2003，Rovaris et al. 2006）に合致する者とした。実際に A2304 試験に組み入れられた被験者の疾患特性は，EDSS スコアの中央値が 6.0（片側補助具が必要な歩行レベル），試験開始前の再発頻度は低く（過去 2 年間再発なし：約 6 割，過去 1 年間再発なし：約 8 割），Gd 造影病変数は被験者の約 8 割で認められず，炎症性の疾患活動性が低い SPMS の特徴をよく反映したものであった（Lublin et al. 2014）。また，SDMT の中央値は 41.0（範囲 0～83）で，健康成人での平均値［Benedict et al. 2006（N = 56：62.8），Parmenter et al. 2010（N = 100：61.4）］に比べて低く，認知機能が低下していた。さらに，A2304 試験に組み入れられた被験者の疾患特性は，RRMS 又は RMS 対象試験に比べ，EDSS スコアは高いものの，再発の頻度が低く，MRI による炎症性の疾患活動性も低かった（Table 4-3）。これらの疾患特性は，SPMS に対する障害進行の抑制効果が検証されなかったナタリズマブの ASCEND 試験及び IFN β-1b の北米試験の疾患特性と同様であった（Table 4-4）。なお，SPMS に対する障害進行の抑制効果が検証された IFN β-1b の欧州試験では，A2304 試験を含む 3 試験（A2304 試験，ASCEND 試験，北米試験）に比べ，MS と診断されてからの期間が短く，投与開始前及び投与開始後（プラセボ群）の炎症性の疾患活動性が高い SPMS 患者が組み入れられていた（Table 4-4）。

Table 4-3 RRMS 又は RMS 対象試験と比較した A2304 試験の疾患特性

	Study A2304 Siponimod N = 1651	FREEDOMS I Fingolimod N = 1272	DECIDE Daclizumab N = 1841 (N = 919*)	CARE-MS II Alemtuzumab N = 840 (N = 426***)
平均年齢（歳）	48.0	37.1	36.3	34.8***
初発からの MS 罹病期間（年）	16.8	8.2	7.0*	4.5***
MS と診断されてからの期間（年）	12.6	5.1	4.2	n.a.
過去 2 年間に再発なしの割合	63.9%	0%**	0%**	1%**
試験期間中の ARR（プラセボ群又は実薬群）	0.16‡	0.40‡	0.39‡+	0.52‡+
EDSS スコア（平均値）	5.4	2.4	2.5*	2.7
EDSS スコア 6.0 以上の割合	55.6%	0%**	0%**	0%**
Gd 造影病変を有する割合	21.3%	62%	44%*	42.4%***
T2 病変容積（平均値）	15.3 cm^3	6.4 cm^3	9.7 cm^3*	6.0 cm^2*** (median)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2，FREEDOMS 1: Study FTY720D2301 Clinical Study Report, DECIDE: (Kappos et al. 2015), CARE-MS II: (Coles et al. 2012)
*daclizumab arm; **based on inclusion criteria; ***alemtuzumab 12 mg arm; ‡ based on confirmed relapses; +IFN beta-1a.

Table 4-4 他の SPMS 対象試験と比較した A2304 試験の疾患特性

	Study A2304 Siponimod N = 1651	ASCEND Natalizumab N = 887	North American INFB-1b study N = 939	European INFB-1b study N = 718
平均年齢（歳）	48.0	47.2	46.8	41
初発からの MS 罹病期間（年）	16.8	16.5	14.7	13.1
MS と診断されてからの期間（年）	12.6	12.0	n.a.	8.2
SPMS に移行してからの期間（年）	3.8	4.8	4.0	3.8
過去 2 年間に再発なしの割合	63.9%	71%	55%	30%
試験期間中の ARR（プラセボ群）	0.16‡	n.a.	0.28 ‡	0.63
EDSS スコア（平均値/中央値）	5.4/6.0	5.6/6.0	5.1/n.a.	5.2/n.a.
EDSS スコア 6.0 以上の割合	55.6%	63%	n.a.	44.9%
Gd 造影病変を有する割合	21.3%	24.0%	n.a.	n.a.
Gd 造影病変数（平均値）	0.8	n.a.	1.5	2.6
T2 病変容積（平均値）	15.3 cm^3	16.8 cm^3	3997 mm^2 *	n.a.

Source: 5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2，ASCEND (Mikol et al. 2013，Steiner et al. 2016), North American and European IFNB1B studies (Kappos et al. 1998，Kappos et al. 2004，Panitch et al. 2004)
‡：確定再発，*：T2 病変面積（平均値）

4.3.3 有効性の結果

4.3.3.1 障害進行に関する評価（A2304 試験）

A2304 試験の FAS（N = 1651）での二重盲検投与期間の平均値は，BAF 群 18.1 ヵ月，プラセボ群 18.0 ヵ月と投与群間で同程度であった。二重盲検投与期間の最長期間は，いずれも約 37 ヵ月（BAF 群：36.8 ヵ月，プラセボ 36.1 ヵ月）であった（5.3.5.3-1-Table 3.2.1-1）。

4.3.3.1.1 EDSS に基づく評価

3mCDP が認められるまでの期間：主要評価項目

FAS での 3mCDP は BAF 群の 288 名（26.3%），プラセボ群の 173 名（31.7%）に認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対する BAF 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.79（0.65～0.95）で，BAF 群は 3mCDP の発現リスクを 21.2%減少させ，投与群間に有意差が認められた（p = 0.0134）（Table 4-5）。

Table 4-5 3mCDP の群間比較（A2304 試験 CP，FAS）

			BAF312 vs Placebo		
	n/N'	(%)	リスク減少率	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値
BAF312 (N = 1099)	288/1096	(26.3)	21.2%	0.79 (0.65～0.95)	0.0134
Placebo (N = 546)	173/545	(31.7)	—	—	—

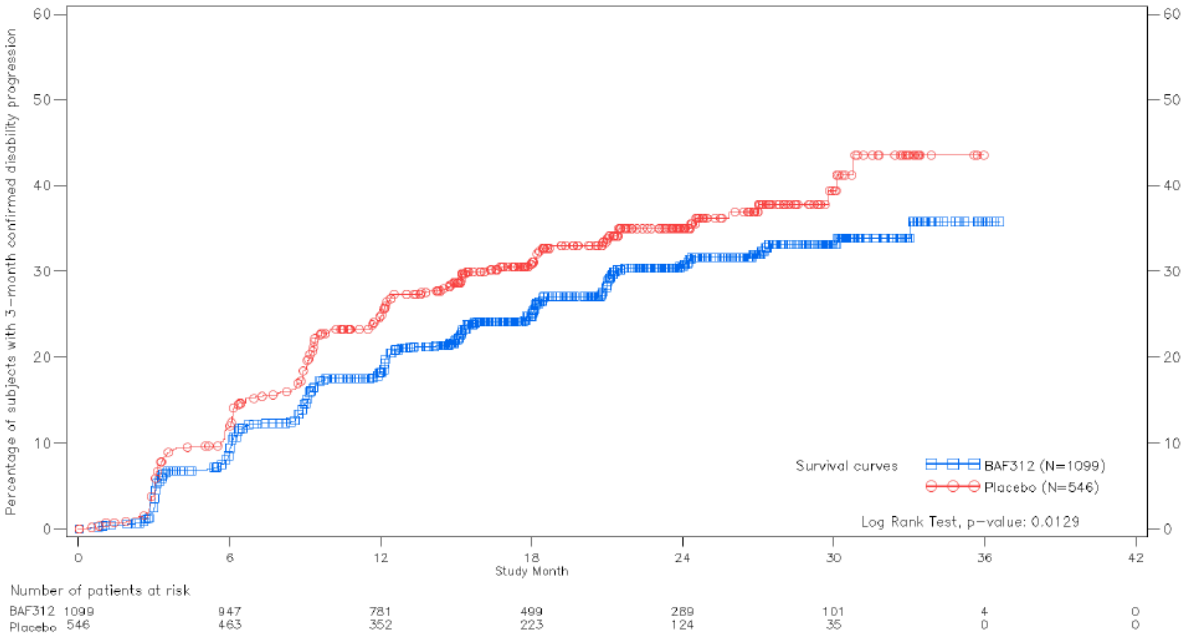
Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-1.1

N' = 共変量データに欠測のない被験者数，n = イベント発現被験者数

投与群，国又は地域，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，及びベースラインの EDSS スコアを共変量とした Cox 比例ハザードモデルでハザード比及びその 95%信頼区間，p 値を算出した。リスク減少率は（1 − ハザード比）× 100 で算出した。

Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率は，投与 6 ヵ月後より投与群間の差が明らかであり，それ以降，CP を通して BAF 群がプラセボ群に比べ低値で推移した。BAF 群はプラセボ群に比べ 3mCDP の発現を有意に遅延させた（p = 0.0129，log-rank 検定）（Figure 4-1，5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-1.2，5.3.5.3-1-Table 3.2.2-3.1）。

Figure 4-1　Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率（A2304 試験 CP, FAS）



Source：5.3.5.3-1-Figure 3.2.2-3.1a
ベースラインの EDSS スコアが欠測の被験者は解析から除外した。曲線は，CP での EDSS 最終評価時点までを示した。

事後解析として，主要評価項目に比べ厳格な条件となる，EDSS に基づく障害進行が 3mCDP の発現以降 CP 終了時点まで持続した場合をイベントとした CP 終了時まで継続した 3mCDP に対し，主要解析と同じ群間比較を実施した。その結果，CP 終了時まで継続した 3mCDP は，BAF 群の 1096 名中 233 名（21.3%），プラセボ群の 545 名中 148 名（27.2%）に認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対する BAF 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.75（0.61～0.92）で，BAF 群は CP 終了時まで継続した 3mCDP の発現リスクを 25.1%減少させた（p = 0.0060）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-1.18）。

また，事後解析として，盲検性が担保されていない可能性のある被験者（2.7.3-Table 6-4）を除外した被験者集団で感度分析を実施した結果，全体集団と比較して大きく異なる傾向は認められなかった（2.7.3-3.2.1.1.1 項，2.7.3-Table 6-5）。

6mCDP が認められるまでの期間：副次評価項目

6mCDP は，3mCDP の発現以降，さらに 3 ヵ月，すなわち 6 ヵ月持続する障害進行を評価するため，主要評価項目に比べ厳格な条件となる。6mCDP は BAF 群の 218 名（19.9%），プラセボ群の 139 名（25.5%）に認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対する BAF 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.74（0.60～0.92）で，BAF 群は 6mCDP の発現リスクを 25.9%減少させた（p = 0.0058）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-4.1）。Kaplan-Meier 法で推定

した 6mCDP の累積発現率は，投与 6 ヵ月後より投与群間の差が明らかであり，それ以降，CP を通して BAF 群がプラセボ群に比べ低値で推移した。BAF 群はプラセボ群に比べ 6mCDP の発現を有意に遅延させた（p = 0.0068，log-rank 検定）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-4.2，5.3.5.3-1-Table 3.2.2-3.8，Figure 3.2.2-3.1c）。

再発とは無関係な SPMS での障害進行抑制効果

A2304 試験では，試験期間中の再発が，BAF の障害進行抑制効果に交絡を起こす可能性を考慮し，3mCDP 及び 6mCDP に対する事前に計画した部分集団解析[2.7.3-1.2.5.1 項]として，スクリーニング前 2 年間の再発有無別及び試験期間中の再発有無別に，BAF の障害進行抑制効果を評価した。その結果，いずれの部分集団も全体集団と一貫した結果が得られた（Table 4-6，4.4.1 項）。

Table 4-6　再発がない SPMS 患者での障害進行抑制効果（A2304 試験 CP，FAS）

	スクリーニング前 2 年間に再発がない被験者（n = 1051）	試験期間中に再発がない被験者（n = 1430）
3mCDP	0.87 (0.68～1.11)	0.85 (0.69～1.06)
6mCDP	0.82 (0.62～1.08)	0.76 (0.60～0.97)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Figure 14.2-1.5，Figure 14.2-4.4
表中の数字は Cox 比例ハザードモデルで推定したハザード比（95%信頼区間）
Cox 比例ハザードモデルには投与群，国又は地域，ベースラインの EDSS スコア，及びスクリーニング前 2 年間の再発の有無を共変量に含めた。

しかしながら，試験前に再発のない SPMS 患者が，必ずしも試験開始後に再発しないとは限らず，A2304 試験でスクリーニング前 2 年間に再発がなかった被験者の部分集団でも試験期間中に再発が認められていた（ARR：BAF 群 0.04，プラセボ群 0.12）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-11.4）。また，BAF は SPMS に対しても再発予防効果が認められていることから，試験期間中に認められた再発の有無別の部分集団解析は，治療効果自体が交絡している可能性があった。このように，これらの部分集団解析には，BAF の再発とは無関係な SPMS での障害進行抑制効果を評価する上で，限界があった。

2017 年に発出された ICH E9 (R1) ガイドライン案では，ランダム化後の中間事象（A2304 試験では試験期間中の再発）が原因で治療効果の評価に影響を与える問題に対し，より正確に治療効果を評価するフレームワークを提案している。このフレームワークにならって，EDSS に基づく障害進行に対する BAF の効果が，再発予防効果とは無関係であることを探るために，下記 2 種類のリサーチクエスチョンに対する estimand を定義（2.7.3-1.2.4.1.7 項）し，再発とは無関係な BAF の障害進行抑制効果を評価した。

- 「試験期間中に再発がない被験者」（以下，non-relapsers）に対する障害進行抑制効果
- 再発に対する治療効果に依存しない障害進行抑制効果

Estimand に基づく事後解析を実施した結果，non-relapsers に対する投与 12～24 ヵ月後までの 3mCDP のリスク比（BAF 群／プラセボ群）は 0.80～0.86 であり，BAF の障害進行抑制効果が示された。また，6mCDP のリスク比は 0.67～0.71 であり，3mCDP よりも小さかった（Table 4-7）。

Table 4-7 Non-relapsers に対する EDSS に基づく障害進行抑制効果：リスク比の事後分布の中央値と 95%信用区間（A2304 試験）

	投与 12 ヵ月後まで	投与 18 ヵ月後まで	投与 24 ヵ月後まで
3mCDP	0.80 (0.56～1.08)	0.86 (0.57～1.24)	0.82 (0.48～1.32)
6mCDP	0.67 (0.44～0.93)	0.71 (0.42～1.09)	0.71 (0.37～1.21)

Source：5.3.5.3-4-Table 2-2
表中の数値はベイズ流アプローチで推定したリスク比（BAF 群/プラセボ群）の事後中央値（95%信用区間）

次に，再発に対する治療効果に依存しない障害進行抑制効果を 2 つの仮定に基づき解析した。試験期間中に再発した被験者はいないと仮定し，IPCW 法を適用した Cox 比例ハザードモデルで推定した 3mCDP 及び 6mCDP のハザード比は，それぞれ 0.856 及び 0.771 であった。また，試験期間中の再発率が投与群間で等しいと仮定し，ブートストラップ法を適用した Cox 比例ハザードモデルで推定したハザード比は，それぞれ 0.821 及び 0.774 であった（Table 4-8）。

Table 4-8 再発に対する治療効果に依存しない障害進行抑制効果：ハザード比と 95%信頼区間（A2304，SPMS 集団全体）

	IPCW 法 [a)]	ブートストラップ法 [b)]
3mCDP	0.856 (0.703～1.043)	0.821 (0.678～0.990)
6mCDP	0.771 (0.619～0.961)	0.774 (0.626～0.963)

Source：5.3.5.3-4-Table 2-4
表中の数値は Cox 比例ハザードモデルで推定したハザード比（95%信頼区間）
Cox 比例ハザードモデルにはベースラインの EDSS スコア及び試験開始前 2 年間での再発の有無を共変量に含めた。
a) 試験期間中の最初の再発を打切りとみなした。
b) BAF 群及びプラセボ群で再発率が等しくなるように復元抽出を行った。

以上のとおり，BAF は再発の有無にかかわらず 3mCDP の発現リスクを 14%～20%の範囲で減少させ，6mCDP の発現リスクを 23%～33%の範囲で減少させた。

4.3.3.1.2 歩行障害

T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間：主要な副次評価項目（A2304 試験）

T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められた被験者は BAF 群で 432 名（39.7%），プラセボ群で 225 名（41.4%）であった。Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対する BAF 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.94（0.80～1.10）で，リスク減少率は 6.2%と T25W に

基づく 3 ヵ月持続する障害進行に対する BAF の抑制効果は小さく，投与群間に有意差は認められなかった（p = 0.4398）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-2.1）。

歩行能力を最大歩行距離で評価する EDSS と異なり，歩行速度を評価する T25W は EDSS スコア 5.5（100 m までは補助や休憩なしで歩行可能なレベル）までの RRMS 患者を対象とした歩行機能の評価に用いられてきた指標である［Kragt et al. 2006（対象患者の EDSS の中央値：3.5），Rudick et al. 2009（対象患者の EDSS の平均値：2.4）］。また，EDSS スコアが 5.5 超の患者で，5.5 以下の患者に比べて T25W の変動性が報告されている（Cutter et al. 1999）。これに対して，A2304 試験ではベースラインの EDSS が 6.0 以上（片側補助具が必要な歩行レベル）の被験者が約 6 割と，半数以上に歩行障害がみられていた（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-4.1）。そのため，歩行速度を測定する T25W を指標とした評価は困難であったことが示唆された。

MSWS-12 のベースラインからの変化量：副次評価項目（A2304 試験）

MSWS-12 は，患者自身が評価した MS による歩行への影響に関する 12 項目の質問票に基づく合計スコアを，0～100 にスケール換算（数字が大きいほど障害度が高い）したものである。FAS での，ベースラインの MSWS-12（中央値）は 72.92 と高値であり，MSWS-12 の結果からも歩行障害度の高い被験者集団であることが示された。ベースラインの MSWS-12 に投与群間で違いはなく，投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後の MSWS-12 は，いずれの群もベースラインと比べ増加（悪化）した。MSWS-12 のベースラインからの変化量（調整済平均値）は，いずれの評価時点及び全評価時点の平均も，有意差は認められなかったものの，BAF 群でプラセボ群に比べ小さかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-12.2）。

MSWS-12 はベースラインで既に高値であり，MSWS-12 換算スコアが最大値付近に偏ってしまい，ベースラインからのさらなる悪化（増加）を評価しにくい（天井効果）状況であった可能性が考えられた。

4.3.3.2 再発に関する評価

SPMS を対象とした A2304 試験に加え，SPMS の前段階である RRMS を対象とした A2201 試験及び A2201E1 試験での ARR の結果を示した。ARR は，1 年あたりの確定再発の平均数と定義した。

4.3.3.2.1 ARR（A2304 試験）：副次評価項目

A2304 試験での再発頻度は低く，負の二項回帰モデルで推定した ARR はプラセボ群で 0.160 であった。BAF 群の ARR は 0.071 で，プラセボ群に対する BAF 群の ARR 比（95%信頼区間）は 0.445（0.337～0.587）であり，BAF 群ではプラセボ群に比べて ARR が 55.5%低下した（p < 0.0001）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-11.2）。

事後解析として，盲検性が担保されていない可能性のある被験者（2.7.3-Table 6-4）を除外した被験者集団で感度分析を実施した結果，全体集団と比較して大きく異なる傾向は認められなかった（2.7.3-3.2.1.1.2 項，2.7.3-Table 6-6）。

4.3.3.2.2 ARR（A2201 試験）：副次評価項目

A2201 試験の FAS（第 1 期，N = 187）での，負の二項分布回帰モデルで推定した投与 6 ヵ月後までの ARR は，BAF 10 mg 群で 0.30，2 mg 群で 0.20，0.5 mg 群で 0.61 であった。各投与群の被験者数は少なく（43～50 名），評価期間は 6 ヵ月と短かったにもかかわらず，ARR はプラセボ群（0.58）に比べて BAF 2 mg 群（0.20）で有意に低かった（p = 0.041）（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-3.2b）。

4.3.3.2.3 ARR（A2201E1 試験）：副次評価項目

A2201E1 試験の継続投与対象集団（N = 184）での，用量盲検期終了時点（投与 2 年後）の BAF 高用量群（BAF 10/2 mg 群，2/2 mg 群，1.25/2 mg 群）の ARR（0.15～0.22）は，BAF 低用量群（BAF 0.5/2 mg 群，0.25/2 mg 群）の ARR（0.32～0.35）に比べ低かった。全被験者に対し 2 mg を投与した非盲検期終了時点（投与 5 年後）の全被験者での ARR は 0.13 であった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-2.1）。RRMS 患者に対する BAF の再発予防効果は，長期投与時（5 年間）でも維持されていることが示唆された。なお，A2201E1 試験の投与群名を「BAF XX/YY mg」で表記し，XX は用量盲検期（2 年間）の用量，YY は非盲検期（3 年間）の用量を示す。

4.3.3.3 MRI 画像に基づく評価

SPMS を対象とした A2304 試験に加え，SPMS の前段階である RRMS を対象とした A2201 試験及び A2201E1 試験での結果（ただし，T2 病変容積及び脳容積は A2304 試験のみ）を示した。

4.3.3.3.1 T2 病変容積（A2304 試験）：主要な副次評価項目

T2 病変は，病理学的な特異性は低いものの，MS の急性期には炎症や浮腫，脱髄を反映し，慢性期には瘢痕化（グリオーシス）や軸索障害の病巣を反映する（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017）。したがって，T2 病変の総容積の変化は，評価期間内の MS による疾患負荷を示す。

FAS での投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後の T2 病変容積は，いずれの群もベースラインと比べて増加（悪化）した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-3.1）。ベースラインからの増加量（調整済平均値，以下同様）の投与群間差（BAF 群 − プラセボ群）は投与 12 ヵ月後で−613.1 mm^3，投与 24 ヵ月後で−777.5 mm^3，2 評価時点の平均が−695.3 mm^3 であり，T2 病変容積のベースラインからの増加量はいずれの評価時点及び評価時点の平均も，BAF 群でプラセボ群に比べ有意に小さかった（いずれも $p < 0.0001$）。BAF はプラセボに対し有意な T2 病変容積の増加抑制効果を示した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-3.2）。

4.3.3.3.2 脳容積のベースラインからの変化率（A2304 試験）：副次評価項目

MS 患者では，疾患の進行に伴い，年齢や性別が同じ健康被験者に比べ脳容積の減少（脳萎縮）がみられる。脳萎縮は MS 患者の認知機能障害と相関している（De Stefano et al. 2014）。

FAS での投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後の脳容積は，いずれの群もベースラインと比べて減少（悪化）した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-8.1）。ベースラインからの変化率（調整済平均値，以下同様）の投与群間差（BAF 群－プラセボ群）は投与 12 ヵ月後で 0.175%，投与 24 ヵ月後で 0.128%，2 評価時点の平均で 0.152%であり，脳容積のベースラインからの変化率はいずれも，BAF 群でプラセボ群に比べて有意に小さかった（それぞれ $p < 0.0001$，$p = 0.0196$，$p = 0.0002$，反復測定混合効果モデル）。BAF はプラセボに対し有意な脳萎縮抑制効果を示した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-8.2）。

4.3.3.3.3 MRI 病変（炎症性の疾患活動性）

Gd 造影病変は急性の疾患活動性を示し，通常 2～8 週間で所見が認められなくなる。Gd 造影病変は BBB の破綻を示唆する所見であるため，BBB の可逆的な破綻が認められる RRMS では Gd 造影病変が生じる一方，SPMS では BBB が修復され機能していることも多くなることから RRMS と比べ Gd 造影病変は限定的となる。一方，過去の MRI スキャンとの比較で評価する新規又は拡大 T2 病変は，BBB 破綻の有無にかかわらず，脳内の疾患活動性の評価が可能な指標である。A2304 試験，A2201 試験，A2201E1 試験では，いずれも 1 時点前の MRI スキャンとの比較で評価した。

Gd 造影病変数，及び新規又は拡大 T2 病変数（A2304 試験）：副次評価項目

A2304 試験の FAS のうち，ベースラインで Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合は全被験者の約 8 割（75.6%）と高く，投与群間で違いはなく，SPMS の特徴が反映されていた（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-4.1）。投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後の Gd 造影病変数（調整済平均値，以下同様）は，いずれもプラセボ群に比べ BAF 群で有意に少なく（いずれも $p < 0.0001$），BAF 群のプラセボ群に対する病変の減少率は，投与 12 ヵ月後で 87.4%，投与 24 ヵ月後で 82.2%であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-6.2）。

投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後，ベースライン後の全評価時点（投与 24 ヵ月まで）の平均（以下同順）での新規又は拡大 T2 病変数（調整済平均値，以下同様）は，いずれもプラセボ群に比べ BAF 群で有意に少なく（いずれも $p < 0.0001$），プラセボ群に対する BAF 群の減少率は投与 12 ヵ月後で 73.4%，投与 24 ヵ月後で 85.8%，投与開始後の全評価時点の平均で 80.6%と高かった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-5.2）。BAF による SPMS での炎症性の疾患活動性の抑制効果が確認された。

新規の Gd 造影病変数，及び新規又は拡大 T2 病変数（A2201 試験）：副次評価項目

A2201 試験の FAS で，負の二項分布 GEE 回帰モデルで推定した新規 Gd 造影病変数，及び新規又は拡大 T2 病変数の両方の病変数がプラセボ群に比べて有意に減少した BAF 群は，投与 3 ヵ月後（第 1 期及び第 2 期，N = 296）では，BAF 10 mg 群，2 mg 群，1.25 mg 群（高用量群）であり（いずれも $p < 0.05$），投与 6 ヵ月後（1 期，N = 187）では，BAF 10 mg 群，2 mg 群であった（いずれも $p < 0.05$）（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-2.1c，Table 14.2-2.1e，Table 14.2-2.4b，Table 14.2-2.4c）。

Gd 造影病変数，及び新規又は拡大 T2 病変数（A2201E1 試験）：副次評価項目

継続投与対象集団全被験者（N = 184）での Gd 造影病変数の平均値（標準偏差）は，A2201E1 試験のベースラインが 1.6（3.82），投与 2 年後（用量盲検期終了時点）が 0.3（0.73）であり，その後も低値で推移し，投与 5 年後（非盲検期終了時点）が 0.2（0.57）であった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-1.1）。また，投与期別の新規又は拡大 T2 病変数の平均値（標準偏差）は用量盲検期で 4.2（11.73），非盲検期で 3.1（8.19）であり（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-1.3a），投与期に大きな違いはなかった。RRMS 患者での炎症性の疾患活動性（MRI 病変数）に対する BAF の抑制効果は，長期投与時（5 年間）でも維持されていることが示された。

4.3.3.4 認知機能に関する評価（A2304 試験）

MS 患者では，認知機能障害の中でも主に，情報処理速度，学習及び想起，作業記憶への影響が報告されている（DeLuca et al. 2004）。A2304 試験では，MS で障害される認知機能の評価に有用とされている検査（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017）のうち，情報処理速度を高感度かつ特異的に検査する SDMT，計算力や作業記憶を含む複合的な認知機能を評価する PASAT を指標として認知機能障害に対する BAF の有効性を評価した。

4.3.3.4.1 SDMT：探索的評価項目

A2304 試験に組み入れられた SPMS 患者のベースラインの SDMT は，健康成人に比べて低く，認知機能の低下が確認された（2.7.3-3.1.3.1.1 項）。FAS でのベースラインの SDMT に投与群間で違いはなく，投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後の SDMT スコアは，いずれの評価時点でもベースラインに比べて BAF 群では増加（改善）がみられたのに対し，プラセボ群では減少（悪化）した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-15.1）。ベースラインからの変化量（調整済平均値，以下同様）の投与群間差（BAF 群 − プラセボ群）は，投与 12 ヵ月後で 1.1，投与 24 ヵ月後で 2.3，ベースライン後の全評価時点（投与 30 ヵ月後まで）の平均で 1.4 であり，SDMT スコアのベースラインからの変化量はいずれの評価時点及び全評価時点の平均も，BAF 群でプラセボ群に比べて有意に増加（改善）した（それぞれ $p = 0.0132$，$p = 0.0002$，$p = 0.0007$）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-15.2）。

近年，MS 患者での SDMT スコアのベースラインからの 4 以上の減少（悪化）は，認知機能に対する臨床的に意義のある変化量として報告されている（Benedict et al. 2014，Benedict et al. 2017）。また，SDMT スコアの 4 点以上の減少（悪化）は，雇用喪失との相関も示されており，認知機能障害の再発の特定にも用いられている（Pardini et al. 2014）。A2304 試験では SDMT が「ベースラインから 4 以上減少（悪化）」し，以降 CP 最終評価時点まで「ベースラインから 4 以上減少（悪化）」が継続した場合を「SDMT の持続的悪化」と定義し，最初に SDMT が「ベースラインから 4 以上減少」が認められるまでの期間を事後解析した（2.7.3-1.2.4.1.7 項）。その結果，SDMT の持続的悪化が認められた被験者の割合は，BAF 群で 24.6%（267/1087 名），プラセボ群で 31.1%（168/540 名）であった。Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対する BAF 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.79（0.65～0.96）で，BAF 群は SDMT の持続的悪化の発現リスクを 21.3%減少させた（p = 0.0157）（5.3.5.3-1-Table 3.2.2-4.6）。

4.3.3.4.2 PASAT：探索的評価項目

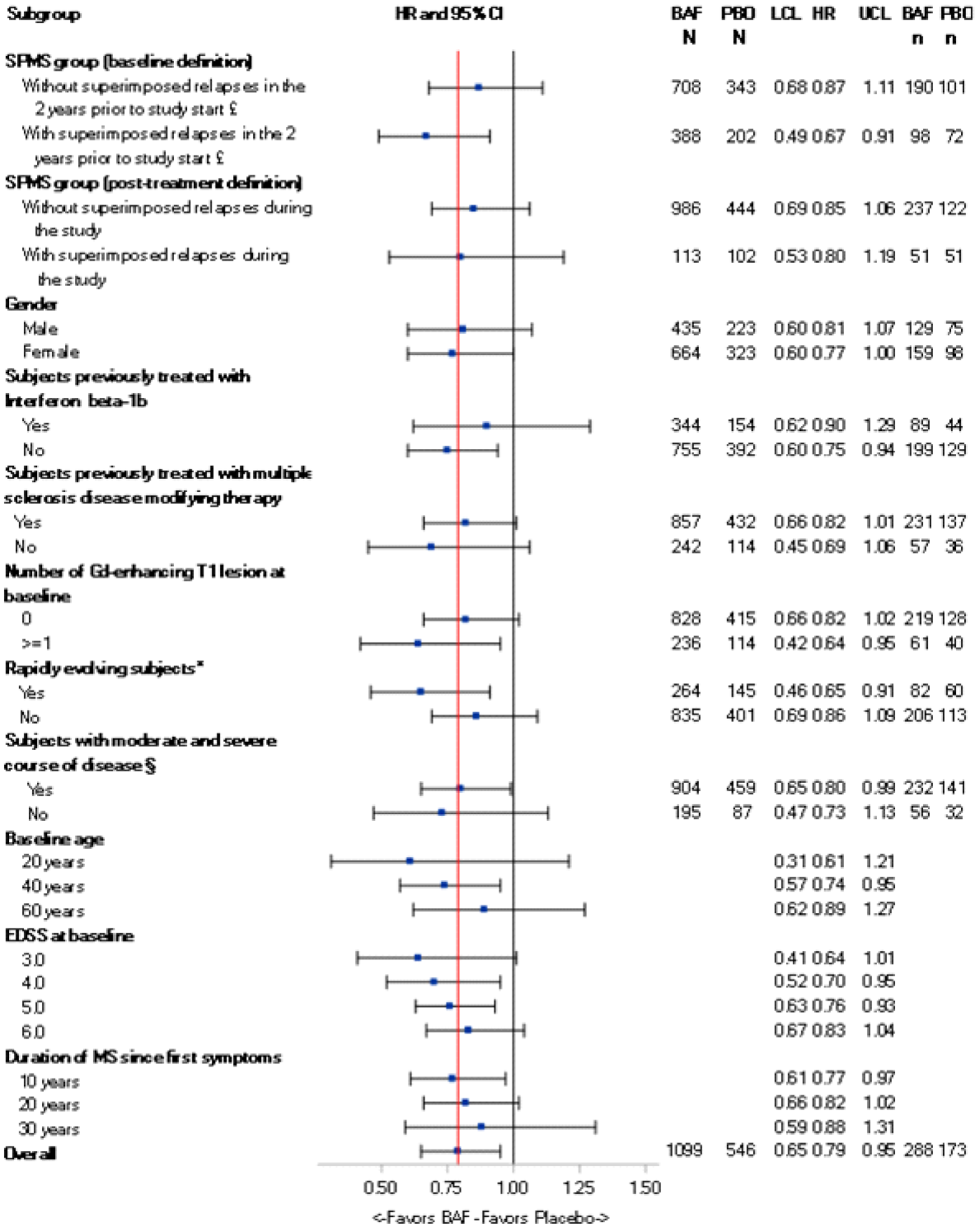
ベースラインの PASAT スコアは，投与群間で違いはなく，投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後の PASAT スコアは，いずれの群もベースラインと比べ増加（改善）した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-13.1）。ベースラインからの変化量（調整済平均値）の投与群間差（BAF 群－プラセボ群）は，いずれの評価時点及び全評価時点の平均も，BAF 群でプラセボ群に比べて成績がよかったものの，投与群間に有意差は認められなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-13.2）。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

A2304 試験の FAS に対し，事前に計画したベースラインの人口統計学的特性，及び疾患特性（試験開始前，試験開始後）別に，3mCDP が認められるまでの期間，6mCDP が認められるまでの期間，及び ARR を有効性の評価項目として評価した（2.7.3-1.2.5 項）。3mCDP 及び 6mCDP に対する部分集団別の解析の結果，いずれの部分集団でも，プラセボ群に比べ BAF 群で高い障害進行抑制効果が認められ，全体集団と一貫した結果が得られた（Figure 4-2，2.7.3-3.3.1 項）。また，ARR に対する部分集団別の解析の結果，プラセボ群に比べ BAF 群で高い再発予防効果がいずれの部分集団でも認められ，全体集団と一貫した結果が得られた（5.3.5.3-1-Figure 3.2.3-1.1，Table 3.2.3-1.3）。

Figure 4-2　　3mCDP：部分集団別フォレストプロット（A2304 試験 CP，FAS）



Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Figure 14.2-1.4，Figure 14.2-1.5
HR = hazard ratio. LCL/UCL = Lower/Upper limit of the HR 95% confidence interval.
N = 各部分集団の被験者数，n = 障害進行が認められた被験者数

投与群，国又は地域，ベースラインの EDSS スコア，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，及び検討対象の部分集団（スクリーニング前 2 年間の再発の有無別の部分集団以外の場合）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いた。
ベースラインの年齢，EDSS，及び初回からの MS 罹病期間については，主解析のモデルに用いた共変量に加え，各連続型共変量と投与群の交互作用項を含むモデルから対比を導びいた。
£ 試験開始日はスクリーニング来院日と同日である。
§ ベースラインの MSSS が 4 以上のとき，中等度又は高度と定義した。
* 急速な障害進行を有する被験者は，スクリーニング前 2 年間に EDSS で 1.5 ポイント以上の障害進行がみられた被験者，及びスクリーニング前 2 年間の障害進行を判定しなかった被験者と定義した。
過去に IFNβ-1b 又は MS 修飾治療薬による治療を受けた被験者は，本試験の初回投与前に IFNβ 又は MS 修飾治療薬による治療を受け，中止した被験者と定義した。

4.4.2 日本人部分集団

4.4.2.1 被験者の内訳

A2304 試験の日本人被験者は，23 名がランダム化され（BAF 群 15 名，プラセボ群 8 名，以下同順），全員に治験薬が投与された。23 名中 16 名（11 名，5 名）が投与期を完了し，EP に移行した。投与期を中止した被験者（4 名，3 名）の中止理由は，被験者の判断（2 名，2 名），治療担当医師の判断（1 名，1 名），有害事象（1 名，0 名）であった。二重盲検投与のみで投与期を完了した被験者は 14 名（9 名，5 名）で，残り 2 名の完了例（BAF 群）は二重盲検投与から BAF の非盲検投与に治療変更した被験者であった。ランダム化された 23 名全員が FAS 及び SAF の対象となった（2.7.3-3.3.3.1 項）。

4.4.2.2 人口統計学的特性及び疾患特性

日本人部分集団（N = 23）での男女比は，約 2 : 3 で女性が多く，平均年齢は 46.8 歳であった。投与群間で比較すると，女性の割合（BAF 群 60%，プラセボ群 50%，以下同順）がプラセボ群に比べ BAF 群で高く，平均年齢（48.0 歳，44.6 歳）はプラセボ群に比べ BAF 群で高かった。

MS の罹病期間の平均値は 15.4 年，SPMS に移行してからの期間の平均値は 2.6 年であった。EDSS スコアの中央値（範囲）は 6.0（3.5～6.5）と高く，EDSS 6.0 以上の被験者が約 7 割（65.2%）であった。また，過去 2 年間に再発がみられなかった被験者が約 5 割（47.8%），Gd 造影病変がみられなかった被験者が約 8 割（78.3%）と炎症性の疾患活動性が低く，SDMT スコアの中央値は 37.0（範囲 0～51）であり，認知機能が低下しており，全体集団と同様，SPMS の特徴をよく反映していた。主な MS に対する前治療薬は，IFN β-1a，IFN β-1b，フィンゴリモドであった。投与群間で比較すると，MS の罹病期間の平均値（16.4 年，13.6 年）は，プラセボ群に比べ BAF 群で長く，過去 2 年間に再発がみられなかった被験者の割合（60.0%，25.0%）及び Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合（86.7%，62.5%）が，いずれもプラセボ群に比べて BAF 群で高かった（2.7.3-3.3.3.2 項）。

全体集団と比べて，日本人部分集団は EDSS 6.0 以上の被験者の割合が高かった（全体集団：55.6%，日本人：65.2%）ものの，その他の人口統計学的特性及び疾患特性に全体集団と日本人部分集団で大きな違いはなかった。

4.4.2.3 有効性の結果（A2304 試験）

本書では，主に，日本人部分集団（N＝23）の A2304 試験 CP での EDSS に基づく障害進行に関する評価の結果を示す。その他の評価項目及び A2304 試験 EP での結果の詳細については「2.7.3 臨床的有効性」に示した。

日本人部分集団での CP の二重盲検投与期間の平均値は，BAF 群で 12.8 ヵ月，プラセボ群で 10.9 ヵ月であり，その最長は BAF 群で 20.9 ヵ月，プラセボ群で 20.5 ヵ月であった（5.3.5.3-2-Table 4.3-1.1）。

3mCDP が認められるまでの期間（主要評価項目）

日本人部分集団での 3mCDP（イベント）は BAF 群で 15 名中 4 名，プラセボ群で 8 名中 1 名に認められ，イベント発現は，いずれの群も投与 12 ヵ月後までに認められた（2.7.3-3.3.3.3 項）。

6mCDP が認められるまでの期間（副次評価項目）

日本人部分集団で 6mCDP が認められた被験者は，主要評価項目の指標に用いた 3mCDP を示した被験者（BAF 群 4 名，プラセボ群 1 名）と同一であった。したがって，6mCDP は，いずれの群も投与 12 ヵ月後までに認められた（2.7.3-3.3.3.3 項）。

主要評価指標である 3mCDP が認められた被験者の割合は，プラセボ群に比べて BAF 群で高かった（BAF 群 4/15 名，プラセボ群 1/8 名）。そこで，被験者別の EDSS スコアの推移を確認したところ，3mCDP を示した BAF 群の 4 名は，いずれも再発がなく，うち 1 名（JPN/6061001）は，CP 期間中に EDSS の減少（改善）がみられ，持続的な障害進行は認められていなかった。また，持続的な身体的障害度の改善（EDSS のベースラインからの減少）を示した被験者は BAF 群のみで 2 名にみられていた。一方，プラセボ群では，3mCDP を示した被験者は 1 名であったが，別の 1 名（JPN/6055002）でも EDSS の増加（悪化）がみられており，3mCDP が確認される前に，効果不十分のため治験薬の二重盲検投与を中止していた（2.7.3-3.3.3.3 項，2.7.3-Figure 3-9，Table 3-37）。

日本人部分集団でベースラインの EDSS スコアが 6.0 以上（片側補助具が必要な歩行レベル）であった被験者の割合は，プラセボ群に比べ BAF 群で若干高く［BAF 群 66.7%（10/15 名），プラセボ群 62.5%（5/8 名）］，EDSS 6.5（両側補助具が必要な歩行レベル）の被験者に絞ると，その群間差（BAF 群：5/10 名，プラセボ群：1/5 名）はより明確になった。このことが日本人部分集団での 3mCDP の結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。実際に，3mCDP を示した日本人被験者 5 名（BAF 群 4 名，プラセボ群 1 名）でのベースラインの EDSS スコアはいずれも 6.0 以上であり，うち 2 名（BAF 群）が EDSS スコア 6.5 であった（2.7.3-Table 3-35，Table 3-37）。

以上の結果，日本人部分集団では被験者数が少なく，結果の解釈には限界があるものの，被験者別の EDSS スコアの推移及び身体的障害度が高い被験者が BAF 群に偏っていたことを考慮すると，全体集団で確認された BAF の SPMS に対する身体的障害の進行抑制効果は日本人被験者

でも同様に認められることが示唆された。また，再発はプラセボ群でのみ 2 名に認められ，BAF の SPMS に対する再発予防効果が日本人部分集団でも示唆された。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.5.1 効果の持続

SPMS 患者を対象とした BAF 2 mg（維持用量）1 日 1 回投与の効果の持続は，A2304 試験の CP 完了までのデータに加え，EP のデータカットオフ（2017 年 12 月 31 日）までに得られた EP データ（EP のみでの平均投与期間：19.2 ヵ月，最長 23.3 ヵ月）で評価した。その結果，CP で確認された SPMS 患者に対する BAF の障害進行抑制効果及び再発予防効果は，EP でも持続していることが確認された（2.7.3-5.1.1 項）。

RRMS 患者を対象とした BAF 2 mg（維持用量）1 日 1 回投与の効果の持続は，BAF を最長 69.7 ヵ月（約 5.8 年）まで長期投与した A2201E1 試験で評価した。その結果，RRMS 患者に対する BAF の再発予防効果及び MRI 病変抑制効果は，A2201E1 試験期間を通じて維持されていた（2.7.3-5.1.1 項）。

4.5.2 耐薬性又は反跳現象

SPMS 患者を対象とした A2304 試験 CP 及び RRMS 患者を対象とした A2201E1 試験の結果から，BAF の投与中止後，SPMS 患者及び RRMS 患者での炎症性の疾患活動性（臨床的再発，Gd 造影病変）は再燃したものの，ベースライン（治験薬投与開始前），又は治験薬投与中のプラセボ群と比較して，臨床的及び MRI 上の疾患活動性のレベルが顕著に高くなることはなく，反跳現象は認められなかった（2.7.3-5.2.3 項）。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

SPMS 患者に対する BAF の安全性は，主に，SPMS 患者を対象とした第 III 相検証試験（A2304 試験）に基づき評価した。日本人 SPMS 患者に対する BAF の安全性は，日本が参加した A2304 試験の結果に基づき評価した。A2304 試験は，本承認申請時点で進行中であるため，長期投与時の安全性を A2304 試験の主要評価時点である CP 完了までの集計結果に加え，A2304 試験の FDA Day 120 safety update 用のデータカットオフ日（2017 年 12 月 31 日）までに得られた A2304 試験の EP の集計結果を追加したデータ（以下，A2304 試験 CP + EP）に基づき評価した。また，試験ごとでは評価が難しい安全性の傾向を評価するために，A2304 試験と RRMS 患者を対象とした 2 試験（A2201 試験，A2201E1 試験）の安全性データを併合し，BAF の安全性を包括的に評価した。その他，健康被験者及び特別な患者集団を対象とした臨床薬理試験 20 試験で安全性を評価した結果を参照したが，これらの試験結果の詳細は，「2.7.2 臨床薬理試験」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，及び各試験総括報告書に示した。

安全性の評価資料とした，A2304 試験，A2201 試験，及び A2201E1 試験の概要，各試験の治験薬の投与方法は，4.1.1 項及び 2.7.4-1 項に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，主に A2304 試験の安全性評価方法の概略を示し，詳細は「2.7.4 臨床的安全性」に示す。

5.1.2.1 評価項目

本書で評価した安全性評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び投与開始時の心臓モニタリングとした。

5.1.2.2 評価方法

有害事象

- 有害事象の定義及び収集方法

有害事象は，「治験参加に関する同意取得後に被験者に生じたあらゆる望ましくない医療上の出来事［あらゆる好ましくない，意図しない徴候（臨床検査値異常を含む），症状又は疾患］」と定義し，治験薬の使用と事象との時間的関係又は因果関係の有無を問わない。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を伴った場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合にのみ有害事象とした。

有害事象の収集方法は，治療担当医師が，試験期間中の各来院時に被験者に誘導的でない質問によって有害事象の有無を調査した。また，被験者の来院時又は来院と来院の間の自発的な報告，又は診察，臨床検査，その他の評価により有害事象の情報を収集した。

- 有害事象の判定基準
  - 重症度：有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse events，CTCAE）に基づき，グレード 1～4 の 4 段階で評価した。グレード 5（死亡）は使用しなかった。CTCAE に該当する有害事象がない場合，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 重度，4 = 生命を脅かす，で評価した。
  - 治験薬との関連性：2 段階（no：なし，yes：あり）で判定した。「yes（あり）」と判定された有害事象を副作用とした。
  - 重篤性：「死に至るもの又は生命を脅かすもの」，「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」，「先天異常を来すもの」，「治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの」，「医学的に重要なもの，すなわち被験者を危険にさらすか，又は内科的又は外科的処置を必要とするような事象」に該当する有害事象を重篤と定義した。MS 再発及び MS による障害進行は，重症度が極端に高いか，又は医学的に予測できない MS 再発又は障害進行であって，特別な報告が必要と治療担当医師が判断した場合は，重篤な有害事象として報告を求めた。なお，すべての悪性腫瘍は，その他の重篤の定義を満たさない場合でも，医学的に重要なものとして重篤と評価した。
- 重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の休薬を要した有害事象を，重要な有害事象として評価した。

- 有害事象の辞書

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 20.1 を用いて標準化した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化した MedDRA に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。

臨床検査，バイタルサイン，心電図

臨床検査項目，バイタルサイン（脈拍数，収縮期及び拡張期血圧），心電図の検査項目及び評価方法は 2.7.4-1.1.2 項に示した。

投与開始時の心臓モニタリング

投与開始時の心臓モニタリングの評価方法の詳細は 2.7.4-1.1.2 項に示した。

- 評価項目

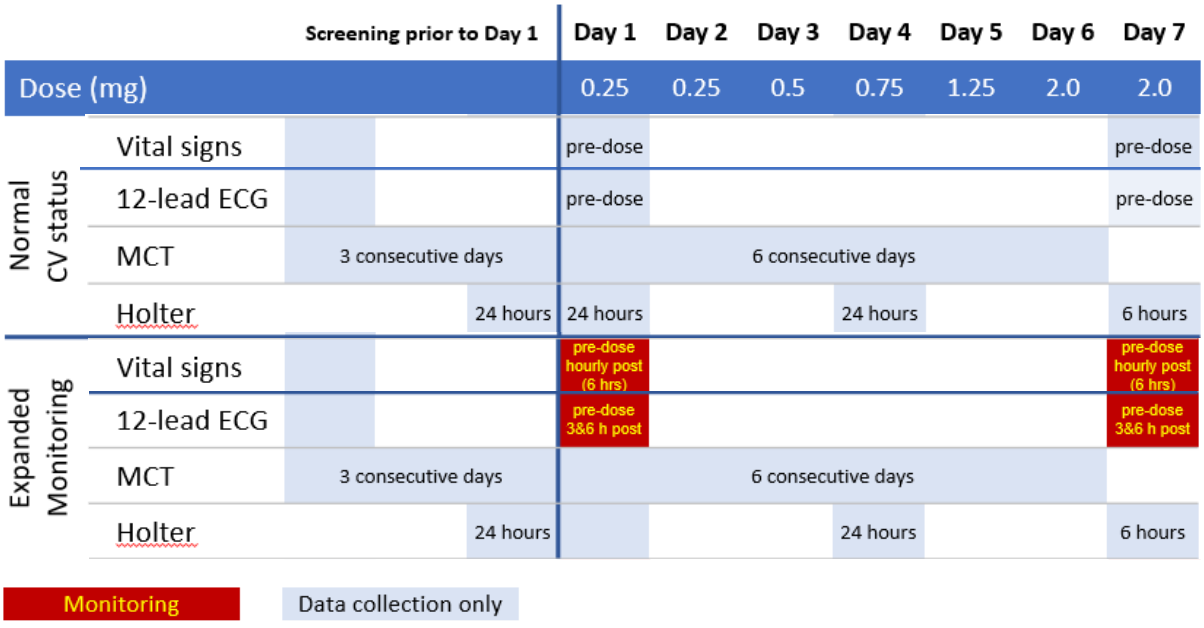
BAF の投与開始時又は投与再開時の心伝導への影響を評価する目的で，Day 1～Day 7 にバイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧），12 誘導心電図，MCT，及びホルター心電図

（MCT が利用できない場合のみ）を評価した。加えて，投与開始時に発現した有害事象（徐脈関連事象）も評価した。

- 検査スケジュール・モニタリング要件

A2304 試験では，重篤な徐脈性不整脈のリスクがあるか徐脈に対し忍容性が不良の可能性がある被験者（2.7.4-Table 1-8 のいずれかの基準を満たす）（以下，広範囲な心臓モニタリンググループ）に対して，Figure 5-1 の検査スケジュールに基づき広範囲な心臓モニタリングを計画した。本試験の試験開始時は，すべての被験者に対して，実施医療機関の下，Day 1 及び Day 7 の治験薬投与後 6 時間の広範囲な心臓モニタリングを実施した。本試験の目標被験者数の約半数が組み入れられた時点で，安全性データモニタリング委員会（data monitoring committee，DMC）による心臓モニタリングデータのレビュー結果に基づく提言を受け，治験実施計画書を改訂し，治験薬投与後 6 時間のバイタルサイン及び 12 誘導心電図測定による心臓モニタリングは広範囲な心臓モニタリンググループに該当する被験者のみとし，心血管系の状態が正常な被験者（以下，標準的な心臓モニタリンググループ）に対しては不要とした。ただし，MCT 又はホルター心電図によるデータの収集は，今後生じる可能性のある重要な事象の評価を容易にするために，すべての被験者に対し漸増投与期間中の心臓モニタリングを実施した。

Figure 5-1　　投与開始時の心臓モニタリング（A2304 試験）



Source：2.7.4-Figure 1-4

Normal CV status：心血管系の状態が正常な被験者（以下，標準的な心臓モニタリンググループ）

Expanded monitoring：重篤な徐脈性不整脈のリスクがあるか徐脈に対し忍容性が不良の可能性がある被験者（2.7.4-Table 1-8 のいずれかの基準を満たす）（以下，広範囲な心臓モニタリンググループ）

5.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

5.1.3.1 安全性評価対象集団

安全性解析対象集団（safety set，SAF）は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。被験者は，実際に投与された治験薬の投与群に従って解析した。本書では，特に記載のない限り，SAF の結果を示す。

5.1.3.2 安全性データの併合

安全性データを併合した試験及び評価の目的を Table 5-1 に示す。各併合解析の概要の詳細は「2.7.4 臨床的安全性」に示す。器官別又は症候群別有害事象，部分集団別有害事象，投与開始時及び投与再開時の漸増投与期間中の安全性を，併合解析結果に基づき評価した。

Table 5-1 安全性データを併合した試験及び評価の目的

併合データセット	評価の目的	対象	試験	併合した投与群	被験者数(安全性解析対象集団)
プラセボ対照	BAF 群とプラセボ群との安全性の比較	SPMS RRMS	A2304CP A2201	BAF 0.25 mg BAF 0.5 mg BAF 1.25 mg BAF 2 mg BAF 10 mg プラセボ	N = 51 N = 43 N = 42 N = 1148 N = 50 N = 607
長期投与	BAF の長期投与時の安全性評価	SPMS RRMS	A2304CP A2304EP （カットオフ日：2017 年 12 月 31 日） A2201 A2201E1	BAF ≥ 2 mg[a)]	N = 1737
漸増投与	BAF の投与開始時及び投与再開時の漸増期間中の安全性評価	SPMS RRMS	A2304CP A2304EP （カットオフ日：2017 年 12 月 31 日） A2201 A2201E1	BAF 2 mg	N = 1544

a) BAF 2 mg 又は 10 mg が 1 回以上投与された被験者を対象とし，2 mg よりも低い用量が投与された期間も含めた。

5.1.4 安全性の解析方法

本項では，A2304 試験及び併合解析の解析方法の概略を示し，詳細は「2.7.4 臨床的安全性」に示す。

A2304 試験 CP の安全性データ（有害事象）及び A2304 試験 CP + EP の安全性データ（有害事象，臨床検査，バイタルサイン）は，それぞれプラセボ対照併合データ及び長期投与併合データ（カットオフ日：2017 年 12 月 31 日）から抽出し，解析した。すなわち，A2304 試験 CP の解析では，二重盲検期間及び追跡調査期間（30 日間）の有害事象を集計した。A2304 試験 CP + EP の解析には，CP（二重盲検下又は非盲検下）又は EP で BAF 2 mg まで漸増投与した期間，2 mg が投与された期間，2 mg から 1 mg へ減量した後の期間，追跡調査期間（30 日間）の安全性データを含めた。

有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を投与群別，CTCAE に基づく重症度別，治験薬との関連別，及び初回発現時期別に集計した。CTCAE に基づく重症度別有害事象は，グレード 1，2，3，4 の 4 段階で集計した。

有害事象発現率の合計には少なくとも 1 回有害事象が発現した被験者数を示した。有害事象は特に記載のない限り，PT 別に集計した。同一の投与群で同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名と集計し，また，同一の器官別大分類（system organ class，SOC）の中で複数の有害事象を発現した被験者は，SOC の合計で 1 名と集計した。

器官別又は症候群別有害事象

器官別又は症候群別の有害事象の解析では，プラセボ対照併合データ及び長期投与併合データを対象に BAF の薬理作用から予測される安全性への影響，既承認の S1P 受容体調節薬（フィンゴリモド）の安全性データ，試験ごとでは評価が難しい安全性の傾向やまれであるものの重要な有害事象を包括的に評価した。本書では，以下に示す事象を器官別又は症候群別有害事象の評価対象とした。事象の定義の詳細は 2.7.4-Table 1-11 及び 5.3.5.3-2 に示した。

「投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）」，「黄斑浮腫」，「感染症」，「肝機能検査値上昇」，「高血圧」，「痙攣発作」，「血栓塞栓症」，「悪性腫瘍」，「気管支収縮」，「可逆性後白質脳症症候群」

なお，本書では，感染症，水痘帯状疱疹ウイルス以外の慢性ウイルス感染再活性化，水痘帯状疱疹ウイルス再活性化に関連する有害事象を「感染症」に含めて評価した。

臨床検査

臨床検査は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。また，血液学的及び血液生化学的検査は CTCAE 第 4.03 版に基づく基準（2.7.4-Table 1-12），肝機能検査は異常値の基準（2.7.4-Table 1-13）に基づき，いずれもベースライン後に新たに発現又は悪化した異常値の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別に集計した。

バイタルサイン

バイタルサインは，各評価時点の実測値及びベースライン（投与前）からの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。また，ベースライン後（治験薬投与開始後）に新たに発現又は悪化した臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別に集計した。

心電図

12 誘導心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，2.7.4-Table 1-15 に示した心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値の基準に基づき，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常値の発現率を投与群別に集計した。さらに，ベースライン後又はベースライン後に新たに認められた心電図所見を投与群別に集計した。

MCT では，時間平均した心拍数の日内最低値（平均値）の推移図を示した。また，ベースライン後に新たに認められた MCT 所見を集計した。ホルター心電図では，ベースライン後に新たに認められたホルター心電図所見を集計した。

部分集団解析

プラセボ対照併合及び長期投与併合データを対象に，以下を因子とした有害事象，重篤な有害事象の部分集団解析を実施した。また，プラセボ対照併合データから抽出した A2304 試験 CP データを対象に，QTcF 間隔の臨床的に注目すべき異常値の CYP2C9 遺伝子型別部分集団解析を実施した。

- 年齢（45 歳以下，45 歳超）
- 性別（男性，女性）
- CYP2C9 遺伝子型別（extensive metabolizer：*1*1，*1*2，*2*2，vs. poor metabolizer：*1*3，*2*3）

日本人部分集団

プラセボ対照併合データ，長期投与併合データ，漸増投与併合データを対象に，A2304 試験 CP 及び CP＋EP の日本人被験者の有害事象，重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図の解析を実施した。日本人部分集団の結果は 5.8.3 項に示す。

5.2 曝露状況

A2304 試験

CP

二重盲検投与の治験薬投与期間［平均値（標準偏差）］は，BAF 群で 18.54（8.386）ヵ月，プラセボ群で 18.04（7.766）ヵ月であった。いずれの群も約 8 割の被験者（BAF 群 80.4%，プラセボ群 78.8%，以下同順）に 12 ヵ月以上，約 3 割の被験者（29.3%，26.0%）に 24 ヵ月以上，二重盲検下で治験薬が投与された。本試験では，BAF 群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化したことから，総曝露期間は BAF 群でプラセボ群に比べ長かった（1673.8 人年，809.1 人年）。A2304 試験 CP は event-driven の試験デザインであるため，個々の被験者によって投与期間に違いがあった（2.7.4-Table 1-20）。

CP＋EP

BAF の投与期間［平均値（標準偏差）］は 29.70（15.30）ヵ月であった。8 割以上の被験者に 12 ヵ月以上，4 割以上に 36 ヵ月以上 BAF が投与された。総曝露期間は 3754.1 人年であった（2.7.4-Table 1-21）。

プラセボ対照併合

二重盲検投与の治験薬投与期間［平均値（標準偏差）］は，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べやや長かった［BAF 2 mg 群 17.73（8.50）ヵ月，プラセボ群 16.51（8.20）ヵ月，以下同順］。いずれの群も約 7 割の被験者に 12 ヵ月以上，約 4～5 割に 18 ヵ月以上，約 2 割に 24 ヵ月以上，二重盲検下で治験薬が投与された。A2304 試験 CP と同様，総曝露期間は BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ長かった（1696.1 人年，835.3 人年）（2.7.4-Table 1-22）。

長期投与併合

BAF の投与期間［平均値（標準偏差）］は 31.92（18.35）ヵ月であった。8 割以上の被験者に 12 ヵ月以上，4 割以上に 36 ヵ月以上 BAF が投与された。総曝露期間は，4619.8 人年であった（2.7.4-Table 1-23）。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

A2304 試験，A2201 試験，及び A2201E1 試験の人口統計学的特性及び疾患特性は 4.3.2 項又は 2.7.4-1.3 項に示す。

プラセボ対照併合

いずれの投与群でも，白人が 9 割以上，女性が 6 割以上を占め，平均年齢は 47 歳前後（BAF 2 mg 群 47.5 歳，プラセボ群 46.8 歳）であった。

CYP2C9 遺伝子型は，いずれの投与群も 8 割以上の被験者が extensive metabolizer（CYP2C9*1*1，*1*2，又は*2*2 を保有）であった。全体で 3 名が CYP2C9*3*3 を保有し［BAF 0.5 mg 群 1 名（A2201 試験），2 mg 群 2 名（A2201 試験，A2304 試験各 1 名）］，3 名が遺伝子型を確認できなかった（2.7.4-1.3 項）。

長期投与併合

プラセボ対照併合と同様に，白人が 9 割以上，女性が 6 割以上を占め，平均年齢は 46.6 歳であった。CYP2C9 遺伝子型は，8 割以上の被験者が extensive metabolizer（CYP2C9*1*1，*1*2，又は*2*2 を保有）であった（2.7.4-1.3 項）。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

A2304 試験

CP

CP の二重盲検投与期間中に有害事象発現率は，BAF 群でプラセボ群と比べて高かった［BAF 群 89.3%（981/1099 名），プラセボ群 81.7%（446/546 名），以下同順］。

PT 別有害事象では，BAF 群で，頭痛（BAF 群 14.4%，プラセボ群 13.0%，以下同順）の発現率が最も高く，次いで上咽頭炎（13.6%，14.5%），尿路感染（12.1%，14.8%），転倒（11.6%，11.2%）の順に発現率が高かった。これらの発現率は，群間で同程度であった。BAF 群でプラセボ群と比べて 2%以上発現率が高かった有害事象は，高血圧，浮動性めまい，悪心，下痢，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。BAF 群でプラセボ群と比べて 5%以上発現率が高かった有害事象はなかった（2.7.4-Table 2-3）。

有害事象の重症度は，ほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 及びグレード 4 の有害事象発現率はそれぞれ群間で同程度であった［グレード 3：BAF 群 10.6%（117 名），プラセボ群 10.1%（55 名），グレード 4：2.1%（23 名），1.3%（7 名）］。CTCAE グレード 3 の有害事象発現率は各群 1%未満と低かった。BAF 群でプラセボ群と比べて 0.5%以上発現率が高かった CTCAE グレード 3 の有害事象は，転倒のみであった（0.5%，0.0%）。CTCAE グレード 4 の有害事象は，いずれの群も 1 名又は 2 名の発現であった（2.7.4-2.1.1 項，5.3.5.3-7-Table 4-4.3）。

副作用発現率は，BAF 群でプラセボ群と比べて高かった［BAF 群 47.7%（524/1099 名），プラセボ群 36.3%（198/546 名），以下同順］。いずれの群も頭痛（5.3%，5.5%）の発現率が最も高く，次いで BAF 群では高血圧及び徐脈（各 4.5%）の順，プラセボ群では高血圧（4.0%），疲労（3.5%）の順に発現率が高かった。プラセボ群と比べて BAF 群で 2%以上発現率が高かった副作用は，悪心（3.2%，1.1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.8%，0.5%）であった。徐脈の発現率は，群間で 2%以上の差はみられなかったものの，BAF 群でプラセボ群と比べて高かった（4.5%，2.6%）（2.7.4-Table 2-5）。

CP + EP

CP + EP の有害事象発現率は 90.6%（1375/1517 名）であった。

PT 別有害事象では，尿路感染（17.0%）の発現率が最も高く，次いで上咽頭炎（16.9%），転倒（14.3%），頭痛（14.2%），高血圧（11.7%）の順であった（2.7.4-Table 2-4）。

有害事象の重症度は，ほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 の有害事象発現率は 16.5%（251 名），グレード 4 の有害事象発現率は 3.4%（52 名）であった。発現率が 0.5%以上であった CTCAE グレード 3 の有害事象は，リンパ球減少症［1.5%（23 名）］，

尿路感染［1.5%（22 名）］，転倒［0.7%（10 名）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，多発性硬化症［各 0.5%（8 名）］，基底細胞癌，うつ病［各 0.5%（7 名）］であった。CTCAE グレード 4 の有害事象は，ほとんどが 1～2 名の発現であった（5.3.5.3-7-Table 4.3-8.1b）。

副作用発現率は 52.9%（802/1517 名）であった。リンパ球減少症（6.7%）の発現率が最も高く，次いで頭痛（4.5%），高血圧（4.2%），徐脈（4.0%）の順であった（2.7.4-Table 2-6）。

A2304 試験の BAF 群での CP の曝露期間（平均値）は 18.54 ヵ月，CP＋EP の曝露期間（平均値）は 29.70 ヵ月と異なり，厳密な比較は困難であるものの，BAF 群での CP の有害事象発現率と CP＋EP の有害事象発現率に大きな違いはなく（CP：89.3%，CP＋EP：90.6%），比較的よくみられる有害事象及び副作用の内容や発現率に明らかな違いはなかった。初回発現時期別に CP＋EP までの有害事象を評価した結果，投与期間の延長に伴って発現率が高くなる有害事象はなかった（2.7.4-2.1.1.4 項）。

5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.4.2.1 死亡

プラセボ対照併合及び長期投与併合に含まれた被験者のうち，15 名に死亡が報告された。1 名（試験 / 被験者番号 A2304/9004006）を除き，すべての死亡例が治験薬の投与中止後に報告された。

死亡例一覧を Table 5-2 に示す。

プラセボ対照併合では，BAF 群 4 名，プラセボ群 4 名に死亡が報告された。主たる死因は，BAF 群で死亡（心停止），自殺既遂，尿路性敗血症，悪性黒色腫であり，プラセボ群で出血性卒中，肺腺癌，胃癌，死亡（原因不明）であった。治験薬との関連ありと判断された死因は，BAF 群の死亡（心停止）及び悪性黒色腫，プラセボ群の肺腺癌であった（2.7.4-2.1.2 項）。

長期投与併合では，新たに 7 名の死亡が報告された。主たる死因は，頭蓋脳損傷，筋委縮性側索硬化症，呼吸麻痺，死亡（原因不明），心突然死，敗血症性ショック，肺炎であった。治験薬との関連ありと判断された死因は，敗血症性ショック及び肺炎であった（2.7.4-2.1.2 項）。

Table 5-2 死亡例一覧（プラセボ対照併合及び長期投与併合，SAF）

試験/国/被験者番号 年齢/性別/人種 投与群	主な死因（PT / 医師記載） ［その他の死因（PT / 医師記載）］	投与開始日から死亡日までの日数	最終投与日から死亡日までの日数	治験薬との関連
プラセボ対照併合				
A2201/CAN/010400008 43/M/Ca BAF 1.25 mg 群	死亡/ cause unknown [a)]	79	27	あり
A2304/DEU/4015009 54/M/WH BAF 2 mg 群	自殺既遂/ suicide (hang), but no autopsy [a)]	257	2	なし
A2304/USA/5021001 46/F/WH BAF 2 mg 群	尿路性敗血症/ sepsis from acute urinary tract infection [b)]	347	72	なし
A2304/ESP/9011007 52/F/WH BAF 2 mg 群	悪性黒色腫/ malignant melanoma ［多臓器機能不全症候群/ multi-organ failure］	278	31	あり
A2304/ARG/1004001 47/M/WH プラセボ群	出血性卒中/ haemorrhagic stroke [a)] ［心肺停止/ non-traumatic cardio-respiratory arrest］	151	15	なし
A2304/CAN/2028003 60/F/WH プラセボ群	肺腺癌/ primary pulmonary adenocarcinoma	785	50	あり
A2304/DEU/4040003 57/M/WH プラセボ群	死亡/ unknown	825	232	なし
A2304/TUR/9055001 34/F/WH プラセボ群	胃癌/ gastric malignancy	672	204	なし
長期投与併合				
A2201/USA/050400003 35/M/Bl	頭蓋脳損傷/ traumatic brain injury [a)]	1859	17	なし
A2304/DEU/4036004 61/F/WH	筋萎縮性側索硬化症/ ALS (motoneuro disease)	1155	105	なし
A2304/DEU/4036017 45/F/WH	呼吸麻痺/ respiratory paralysis	865	267	なし
A2304/RUS/8046008 49/M/WH	死亡/ unknow reason [c)]	- [c)]	- [c)]	なし
A2304/ESP/9004006 51/M/WH	心突然死/ Sudden Cardiac death [a), d)]	1035	0	なし
A2304/ESP/9007003 44/F/WH	敗血症性ショック/ septic shock [e)] ［結腸癌第 4 期/ colon cancer stage IV］	716	5	あり
A2304/TUR/9053001 46/M/WH	肺炎/ Pnemonia	1352	12	あり

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 14.3.2-2.1，14.3.3 項，Table 14.3.1-2.2，5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.3，Listing 2.1-8.1，Listing 2.1-8.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4

a) 死亡は二重盲検投与期間から安全性データカットオフ日までに報告された。

b) 本事象は MS 疾患修飾薬の投与を開始した後，発現し，BAF の投与中止から約 10 週間後に死亡した。

c) 本被験者は BAF の非盲検投与開始から約 8 ヵ月後に精巣癌と診断され，BAF の投与中止から約 4 ヵ月後に死亡した。

d) 治験薬投与開始から約 3 年後に死亡した。治験担当医師は，治験薬との関連なしと判断した。

e) 本事象は BAF の非盲検投与を中止後 3 日目に発現し，投与中止から 5 日後に死亡した。

5.4.2.2 重篤な有害事象

A2304 試験

CP

CP の二重盲検投与期間中に重篤な有害事象発現率は，BAF 群でプラセボ群と比べ高かった［BAF 群 17.2%（189/1099 名），プラセボ群 13.6%（74/546 名），以下同順］（2.7.4-Table 2-15）。PT 別でいずれかの群で発現率が 1%以上であった重篤な有害事象は，尿路感染（1.2%，1.1%），基底細胞癌（1.1%，1.1%），多発性硬化症再発（0.2%，1.3%）であり，これらの発現率は，群間で同程度か BAF 群でプラセボ群と比べ低かった（2.7.4-Table 2-15）。

BAF 群でプラセボ群と比べ 0.5%以上高かった重篤な有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.9%（10 名），0.4%（2 名）］，脳震盪［0.5%（5 名），0.0%］であった。このうち，BAF 群では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9 名）が治験薬との関連ありと判断された。本事象により 3 名が治験薬の投与を中止し，3 名が休薬し，9 名中 8 名が試験期間中に回復した。肝機能検査値上昇の詳細は 5.5.4 項に示す。脳振盪は，いずれも無処置又は加療により 10 日以内に消失し，治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.3 項）。

重篤な有害事象の多くが，治験薬の休薬，薬物治療又はその他処置により消失した（2.7.4-2.1.3 項）。

CP + EP

CP + EP の重篤な有害事象発現率は 24.3%（369/1517 名）であった（2.7.4-Table 2-16）。PT 別で発現率が 1%以上であった重篤な有害事象は，尿路感染［2.0%（31 名）］，基底細胞癌［1.6%（24 名）］，てんかん［1.0%（15 名）］であった。このうち，尿路感染（7 名）及び基底細胞癌（11 名）が治験薬との関連ありと判断された（2.7.4-2.1.3 項）。

重篤な有害事象の多くが，治験薬の休薬，薬物治療又はその他処置により消失した（2.7.4-2.1.3 項）。

5.4.2.3 その他の重要な有害事象

5.4.2.3.1 投与中止に至った有害事象

A2304 試験

CP

CP の二重盲検投与期間中に投与中止に至った有害事象発現率は BAF 群［7.8%（86/1099 名）］でプラセボ群［5.1%（28/546 名）］に比べ高かった（2.7.4-Table 2-17）。

PT 別での投与中止に至った有害事象発現率は，黄斑浮腫［BAF 群 1.0%（11 名），プラセボ群 0.2%（1 名），以下同順］を除き各群 1%未満と低かった。なお，A2304 試験では，試験期間中に黄斑浮腫と診断された場合，治験薬の投与を中断した（2.7.4-2.1.4 項）。

BAF 群でプラセボ群と比べ発現率が 0.5%以上高かった投与中止に至った有害事象は，黄斑浮腫，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.5%（5 名），0.0%］であった。このうち，BAF 群では，黄斑浮腫（9 名）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 名）が治験薬との関連ありと判断された。投与中止に至った黄斑浮腫及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のうち，黄斑浮腫の 3 名（いずれも BAF 群）が最終評価時点で未回復であった（2.7.4-2.1.4 項）。黄斑浮腫及び肝機能検査値上昇の詳細は，それぞれ 5.5.2 項及び 5.5.4 項に示す。

CP + EP

CP + EP の投与中止に至った有害事象発現率は 9.8%（149/1517 名）であった（2.7.4-Table 2-17）。

PT 別での投与中止に至った有害事象発現率は，いずれの事象も 1%未満と低かった。ほとんどの事象が無処置又は薬物治療により最終評価時点までに消失した（2.7.4-2.1.4 項）。

5.4.2.3.2 休薬を要した有害事象

CP の二重盲検期間中に休薬を要した有害事象発現率は BAF 群［7.0%（77/1099 名）］でプラセボ群［2.9%（16/546 名）］に比べ高かった（2.7.4-Table 2-19）。

PT 別での休薬を要した有害事象発現率は，各群 1%未満と低かった。

0.5%以上に発現した休薬を要した有害事象はいずれも BAF 群に発現し，その内訳は，黄斑浮腫［0.8%（9 名）］，帯状疱疹［0.5%（5 名）］であった。このうち，黄斑浮腫の 1 名を除き，すべての被験者が試験期間中に回復した。黄斑浮腫の 1 名は最終評価時点で未回復であった。黄斑浮腫（8 名）及び帯状疱疹（4 名）が，治験薬との関連ありと判断された（2.7.4-2.1.4 項）。

以上，A2304 試験 CP + EP の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象発現率は，A2304 試験の CP の発現率と比べ著しく高くなる傾向はなかった。A2304 試験 CP + EP の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の主な内容及び発現率は A2304 試験の CP と大きく異なるものではなく，BAF の長期投与に伴う安全性上の懸念は示唆されなかった。

5.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，BAF 投与に関連する安全性の問題やリスクを検討するため，5.1.4 項に示した事象を評価対象とし，プラセボ対照併合及び長期投与併合を用いて，有害事象，臨床検査，バイタルサインを包括的に評価した。

プラセボ対照併合では，A2304 試験の被験者（BAF 2 mg 群 1099 名，プラセボ群 546 名）が約 9 割を占めることから，他の用量群（42～51 名）に比べ，BAF 2 mg 群（1148 名）で最も被験者数が多く，投与期間も長い。よって，BAF の臨床用量である 2 mg 群とプラセボ群のデータを中心に記載する。

プラセボ対照併合及び長期投与併合での器官別又は症候群別有害事象の発現率をそれぞれ Table 5-3 及び Table 5-4 に示す。投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）は，A2304 試験 CP での心臓モニタリングの結果も含め評価した。

可逆性後白質脳症症候群は評価対象としていたものの，いずれの臨床試験でも認められなかった。

Table 5-3 器官別又は症候群別有害事象の要約（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51 n (%) OR (95%CI)	BAF312 0.5 mg N = 43 n (%) OR (95%CI)	BAF312 1.25 mg N = 42 n (%) OR (95%CI)	BAF312 2 mg N = 1148 n (%) OR (95%CI)	BAF312 10 mg N = 50 n (%) OR (95%CI)	Placebo N = 607 n (%)
黄斑浮腫	0	0	0	20 (1.7) 10.7 (1.4, 80.3)	1 (2.0) 12.4 (0.8, 201)	1 (0.2)
感染症	20 (39.2) 0.7 (0.4, 1.2)	24 (55.8) 1.3 (0.7, 2.4)	18 (42.9) 0.8 (0.4, 1.4)	561 (48.9) 1.0 (0.8, 1.2)	18 (36.0) 0.6 (0.3, 1.0)	302 (49.8)
水痘帯状疱疹ウイルス以外の慢性ウイルス感染再活性化	2 (3.9) 1.7 (0.4, 7.8)	2 (4.7) 2.1 (0.5, 9.4)	2 (4.8) 2.1 (0.5, 9.6)	26 (2.3) 1.0 (0.5, 1.9)	2 (4.0) 1.8 (0.4, 8.0)	14 (2.3)
水痘帯状疱疹ウイルス再活性化	0	1 (2.3) 3.6 (0.4, 32.8)	0	34 (3.0) 4.6 (1.6, 13.0)	1 (2.0) 3.1 (0.3, 28.1)	4 (0.7)
肝機能検査値上昇	5 (9.8) 2.6 (1.0, 7.2)	3 (7.0) 1.8 (0.5, 6.3)	1 (2.4) 0.6 (0.1, 4.5)	151 (13.2) 3.7 (2.4, 5.7)	5 (10.0) 2.7 (1.0, 7.4)	24 (4.0)
高血圧	1 (2.0) 0.2 (0.0, 1.5)	1 (2.3) 0.2 (0.0, 1.8)	1 (2.4) 0.3 (0.0, 1.9)	140 (12.2) 1.5 (1.0, 2.0)	1 (2.0) 0.2 (0.0, 1.6)	53 (8.7)
痙攣発作	1 (2.0) 4.0 (0.4, 39.4)	0	0	19 (1.7) 3.4 (1.0, 11.5)	0	3 (0.5)
血栓塞栓症	0	0	0	33 (2.9) 1.2 (0.6, 2.2)	0	15 (2.5)
悪性腫瘍	0	1 (2.3) 1.0 (0.1, 7.9)	0	21 (1.8) 0.8 (0.4, 1.6)	0	14 (2.3)
気管支収縮	0	0	0	10 (0.9) 2.7 (0.6, 12.2)	0	2 (0.3)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1

OR = オッズ比，95%CI = OR の 95%信頼区間

プラセボに対する BAF の発現率のオッズ比

Table 5-4 器官別又は症候群別有害事象の要約（長期投与併合，SAF）

	長期投与併合 BAF 2-10 mg N = 1737		プラセボ対照併合 BAF 2 mg N = 1148
	n (%)	IR* (95%CI)	IR* (95%CI)
黄斑浮腫	26 (1.5)	0.6 (0.4, 0.8)	1.2 (0.7, 1.8)
感染症	1011 (58.2)	41.4 (38.9, 44.1)	49.4 (45.4, 53.6)
水痘帯状疱疹ウイルス以外の慢性ウイルス感染再活性化	58 (3.3)	1.3 (1.0, 1.6)	1.5 (1.0, 2.2)
水痘帯状疱疹ウイルス再活性化	79 (4.5)	1.7 (1.4, 2.2)	2.0 (1.4, 2.8)
肝機能検査値上昇	255 (14.7)	6.1 (5.4, 6.9)	9.5 (8.1, 11.2)
高血圧	229 (13.2)	5.5 (4.8, 6.2)	8.8 (7.4, 10.4)
痙攣発作	42 (2.4)	0.9 (0.7, 1.2)	1.1 (0.7, 1.7)
血栓塞栓症	68 (3.9)	1.5 (1.1, 1.9)	1.9 (1.3, 2.7)
悪性腫瘍	56 (3.2)	1.2 (0.9, 1.6)	1.2 (0.8, 1.9)
気管支収縮	21 (1.2)	0.5 (0.3, 0.7)	0.6 (0.3, 1.1)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.2，Table 2.1-13.2a

*：IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度，95%CI = 95%信頼区間

5.5.1 投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）

BAF は，G 蛋白共役型内向き整流カリウムチャネル（GIRK/IKACh）を活性化させることにより，他の $S1P_1$ 受容体調整薬と同様に一過性の心拍数減少（負の変時作用）及び房室伝導異常（負の変伝導作用）を引き起こす。安全性薬理試験では，一過性の心拍数の減少（ラット，モルモット，ウサギ及びカニクイザル）及び房室伝導異常（ラット及びモルモット）が認められた。

臨床薬理試験では，外国人健康被験者を対象とした単回投与試験（A2101 試験）及び反復投与試験（A2105 試験）のいずれでも，心拍数（平均値）は，一過性かつ用量増加に伴い減少し，5 mg 以上では用量に依存せず一定になる傾向だった。また，徐脈関連の有害事象（房室ブロック及び徐脈）はプラセボ投与時に比べ BAF 投与時に高頻度で認められたが，用量増加に伴い発現率が高くなる傾向はなく，BAF 2.5 mg より低い用量では認められなかった（3.2.2 項）。これらを踏まえ，外国人健康被験者を対象とした心伝導への影響を検討する試験（A2107 試験）を計画・実施した結果，漸増投与することにより BAF の心拍数及び房室伝導への影響を軽減することが確認されたため（3.2.2 項），A2201 試験（第 2 期），A2201E1 試験及び A2304 試験では漸増投与法を適用した。

本項では，投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）を，A2304 試験 CP の心臓モニタリング（バイタルサイン，心電図，有害事象）の結果に基づき評価した（5.1.2.2 項，5.1.4 項）。

以下に，バイタルサイン，心電図（12 誘導心電図，MCT，ホルター心電図），有害事象の順に結果を記載する。なお，心臓モニタリンググループ別に BAF の投与開始時の心伝導への影響を評価した結果の詳細は 5.3.5.3-3 に示した。

5.5.1.1 バイタルサイン

Day 1 の投与前の脈拍数（平均値）は群間で同程度であった。Day 1 の治験薬投与後，BAF 群では，脈拍数（平均値）が減少し，投与後 4 時間に最も減少した（平均変化量：−5.30 bpm）。プラセボ群では，脈拍数に変動はなかった。

BAF 群の Day 7（6 日間の漸増投与期間を終え，2 回目の維持用量 2 mg の投与日）の投与前の脈拍数（平均値）は，Day 1 に比べ低かった。Day 7 の治験薬投与後，BAF 群で，脈拍数（平均値）が減少したものの，脈拍数の投与前からの平均変化量（最大値）は Day 1 と比べ小さく（−3.08 bpm），投与後 6 時間の投与前からの平均変化量はわずか（0.90 bpm）となり，BAF を漸増投与することで心伝導への影響は軽減した（Table 5-5）。プラセボ群では，脈拍数に変動はなかった。

Table 5-5 Day 1 及び Day 7 の脈拍数の投与前からの平均変化量（A2304 試験 CP, SAF）

		BAF312 N = 1099			Placebo N = 546		
脈拍数 (bpm)		n	Mean (SD)	Change from baseline Mean (SD)	n	Mean (SD)	Change from baseline Mean (SD)
Day 1	Pre-dose:	1099	72.85 (10.307)	—	546	73.27 (10.789)	—
	1 hour post-dose	981	70.96 (10.335)	−1.67 (7.145)	483	72.26 (10.671)	−1.16 (6.736)
	2 hour post-dose	976	69.05 (9.782)	−3.56 (7.497)	481	72.63 (10.927)	−0.79 (7.707)
	3 hour post-dose	978	67.41 (9.639)	−5.22 (7.786)	481	73.19 (10.345)	−0.23 (7.576)
	4 hour post-dose	977	67.27 (9.311)	−5.30 (7.666)	480	74.18 (10.463)	0.76 (7.677)
	5 hour post-dose	973	67.46 (9.277)	−5.12 (7.721)	479	73.98 (10.074)	0.54 (7.612)
	6 hour post-dose	968	67.77 (9.402)	−4.81 (7.256)	477	73.82 (10.299)	0.43 (7.338)
Day 7	Pre-dose:	1078	68.37 (9.675)	—	541	74.05 (10.360)	—
	1 hour post-dose	954	66.54 (9.389)	−1.60 (5.550)	473	72.66 (9.910)	−1.76 (6.586)
	2 hour post-dose	953	65.15 (9.063)	−2.97 (6.410)	470	72.44 (10.052)	−1.95 (7.635)
	3 hour post-dose	953	65.03 (9.335)	−3.08 (6.853)	472	72.39 (10.185)	−2.00 (7.649)
	4 hour post-dose	950	65.80 (8.940)	−2.26 (6.683)	472	74.06 (10.188)	−0.32 (7.390)
	5 hour post-dose	947	66.34 (9.129)	−1.75 (6.556)	471	74.04 (9.685)	−0.35 (7.532)
	6 hour post-dose	945	67.20 (9.351)	−0.90 (6.323)	468	74.22 (10.117)	−0.17 (7.595)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-3.2.1

n = 各評価時点で投与前及び投与後の両方で測定値がある被験者数

脈拍数低値（< 50 bpm）に該当した被験者の割合は，BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（BAF 群 5.9%，プラセボ群 1.2%）。脈拍数低値（< 40 bpm）に該当した被験者が BAF 群で 2 名にみられた。いずれの被験者も広範囲な心臓モニタリンググループに該当し，1 名は無症候性の徐脈及び第二度房室ブロック（Mobitz I）が重篤な有害事象として報告されたが，いずれも投与中止により数日以内に消失した。残りの 1 名は徐脈が有害事象として報告されたものの，同日に無処置で消失した。これらの被験者の詳細は 2.7.4-4.3 項に示した。

心臓モニタリンググループ別

Day 1 の投与前の脈拍数（平均値）は，いずれの群も標準的な心臓モニタリンググループに比べ，広範囲な心臓モニタリンググループで低かった。Day 1 の治験薬投与後，BAF 群では，いずれのグループでも脈拍数（平均値）が減少し，広範囲な心臓モニタリンググループでは投与後 3 時間に，標準的な心臓モニタリンググループでは投与後 4 時間に最も減少した（平均変化量：広範囲−4.87 bpm，標準−5.68 bpm，以下同順）。BAF 群のグループ間では，脈拍数の投与前からの平均変化量の違いはわずかであった（−4.87～−1.53 bpm，−5.68～−1.75 bpm）。

BAF 群のいずれのグループでも，Day 7 の投与前の脈拍数（平均値）は Day 1 に比べ低かった。Day 7 の治験薬投与後，BAF 群のいずれのグループでも，脈拍数（平均値）が減少したものの，脈拍数の投与前からの平均変化量の違いはグループ間でわずかであり，漸増投与法による効果がいずれのグループでも認められた（Table 5-6）。

Table 5-6 心臓モニタリンググループ別の Day 1 及び Day 7 の脈拍数の投与前からの平均変化量（A2304 試験 CP，SAF）

	広範囲な心臓モニタリンググループ				標準的な心臓モニタリンググループ			
	BAF312 N = 358		Placebo N = 174		BAF312 N = 741		Placebo N = 372	
脈拍数 (bpm)	Mean (SD)	Change from baseline Mean (SD)	Mean (SD)	Change from baseline Mean (SD)	Mean (SD)	Change from baseline Mean (SD)	Mean (SD)	Change from baseline Mean (SD)
Day 1								
Pre-dose (bpm)	70.64 (10.221)	—	71.11 (11.168)	—	73.91 (10.185)	—	74.29 (10.468)	—
1 hour post-dose	68.90 (9.876)	−1.53 (6.633)	70.18 (10.525)	−0.69 (6.509)	72.12 (10.413)	−1.75 (7.419)	73.38 (10.596)	−1.41 (6.852)
2 hour post-dose	67.06 (9.771)	−3.30 (7.313)	70.20 (11.346)	−0.70 (7.010)	70.16 (9.618)	−3.71 (7.599)	73.93 (10.484)	−0.84 (8.066)
3 hour post-dose	65.55 (9.480)	−4.87 (7.708)	70.26 (10.388)	−0.64 (7.620)	68.44 (9.579)	−5.41 (7.828)	74.77 (9.988)	0.00 (7.556)
4 hour post-dose	65.79 (9.591)	−4.64 (7.702)	72.25 (10.865)	1.35 (7.561)	68.10 (9.052)	−5.68 (7.625)	75.22 (10.105)	0.45 (7.732)
5 hour post-dose	65.80 (9.683)	−4.62 (7.826)	72.17 (10.658)	1.27 (7.455)	68.39 (8.915)	−5.40 (7.654)	74.96 (9.624)	0.15 (7.678)
6 hour post-dose	65.80 (9.476)	−4.60 (7.161)	71.84 (11.124)	1.04 (7.032)	68.87 (9.185)	−4.93 (7.312)	74.88 (9.677)	0.10 (7.488)
Day 7								
Pre-dose (bpm)	66.35 (9.908)	—	71.92 (10.552)	—	69.34 (9.417)	—	75.06 (10.128)	—
1 hour post-dose	64.58 (9.664)	−1.66 (5.546)	69.81 (9.914)	−2.02 (6.222)	67.61 (9.066)	−1.57 (5.556)	74.20 (9.576)	−1.62 (6.780)
2 hour post-dose	63.69 (9.555)	−2.52 (6.446)	70.12 (10.280)	−1.72 (7.656)	65.95 (8.686)	−3.22 (6.382)	73.70 (9.713)	−2.07 (7.634)
3 hour post-dose	63.39 (9.791)	−2.84 (7.023)	69.67 (10.487)	−2.16 (7.537)	65.94 (8.955)	−3.21 (6.761)	73.85 (9.723)	−1.92 (7.721)
4 hour post-dose	64.40 (9.494)	−1.80 (6.486)	70.93 (10.217)	−0.90 (6.821)	66.58 (8.528)	−2.51 (6.780)	75.75 (9.779)	−0.01 (7.674)
5 hour post-dose	64.56 (9.350)	−1.63 (6.263)	71.76 (10.290)	−0.10 (7.157)	67.31 (8.863)	−1.81 (6.713)	75.27 (9.127)	−0.49 (7.735)
6 hour post-dose	65.61 (9.434)	−0.63 (6.419)	71.72 (10.250)	−0.06 (7.344)	68.06 (9.197)	−1.04 (6.272)	75.56 (9.800)	−0.23 (7.738)

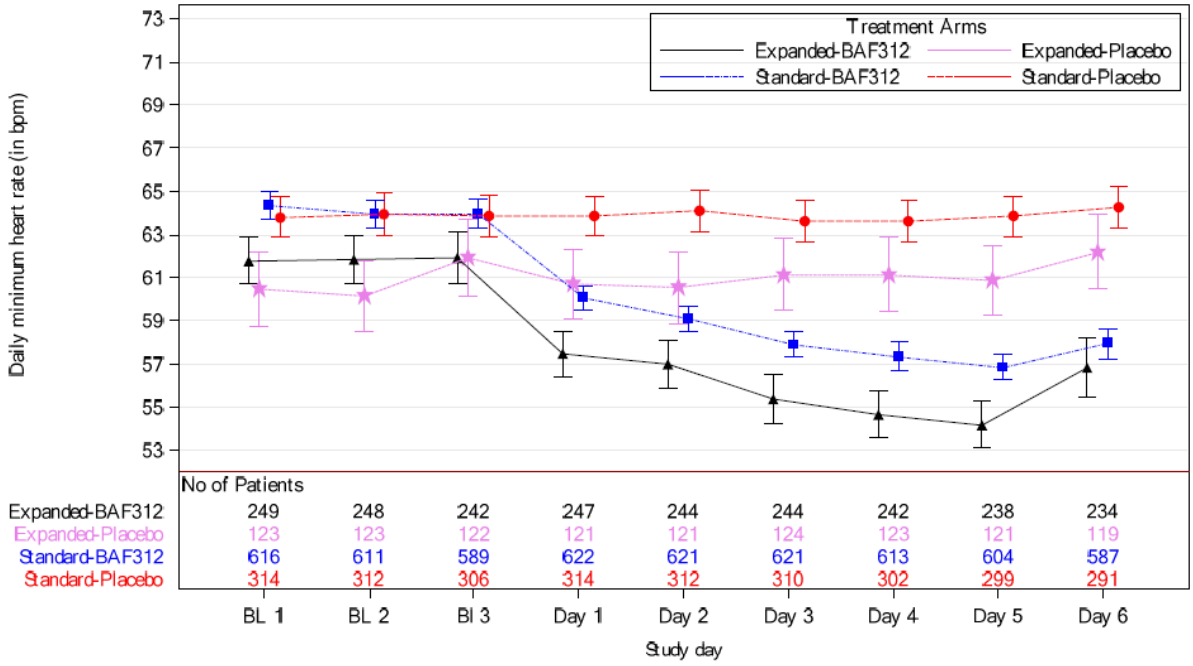
Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-3.2.1

n = 各評価時点で投与前及び投与後の両方で測定値がある被験者数

MCT で測定した心臓モニタリンググループ別の心拍数（時間平均）の日内最低値の平均値の推移を Figure 5-2 に示す。BAF 群のいずれのグループも，心拍数の日内最低値（平均値）は，Day 1 の治験薬投与開始後，5～6 bpm 減少し，Day 5 まで減少したものの，Day 6 には回復する傾

向がみられた。各評価時点の心拍数の 1 日変化量（1 時点前の評価時点からの差）は Day 1 で最大となり，Day 2 以降徐々に小さくなった。

Figure 5-2　心臓モニタリンググループ別，心拍数（時間平均）の日内最低値の平均値の推移（A2304 試験 CP，SAF）



Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Figure 14.3-4.3.3

5.5.1.2　心電図所見

12 誘導心電図

ベースライン後の 12 誘導心電図所見で最も多く認められたのは洞性徐脈（9.4%，2.1%）であり，次いで第一度房室ブロック（8.8%，4.3%），T 波平定（6.7%，6.8%）の順であった。洞性徐脈及び第一度房室ブロックは，BAF 群でプラセボ群に比べ発現率が高かったものの，ほとんどが無症候性であった（2.7.4-4.3 項）。BAF 群の 2 名（広範囲 1 名，標準 1 名）で症候性の徐脈が有害事象として報告された。2 名の Day 7 の最低心拍数はそれぞれ 46 bpm，39 bpm であり，いずれの被験者も無処置で回復した（2.7.4-4.3 項）。

心臓モニタリンググループ別では，ベースライン（投与前）に 12 誘導心電図の異常所見を示した被験者の割合は，いずれの群も広範囲な心臓モニタリンググループで標準的な心臓モニタリンググループに比べ高かった（BAF 群：広範囲 26.7%，標準 7.7%，プラセボ群：広範囲 25.6%，標準 8.4%，以下同順）。ベースライン後に 12 誘導心電図の異常所見が認められた被験者の割合でも，同様の傾向がみられた（BAF 群：49.1%，24.7%，プラセボ群：37.4%，18.9%）。ベース

ライン後に新たに認められた 12 誘導心電図所見で最も多かったものは，洞性徐脈であった（BAF 群：12.3%，5.4%，プラセボ群：2.4%，1.3%）（2.7.4-4.3 項）。

MCT

ベースライン後に新たに「時間平均した心拍数（最低値）が 50 bpm 未満」（BAF 群 45.8%，プラセボ群 17.4%，以下同順）及び「時間平均した心拍数（最低値）が 40 bpm 未満」（6.8%，1.8%）の所見を示した被験者の割合は，いずれも BAF 群でプラセボ群と比べ高かった（2.7.4-4.3 項）。

ベースライン後のすべての評価時点で，Mobitz II 型以上の房室ブロックはみられなかった。Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見を示した被験者の割合はいずれの群も 1%未満と低く［0.7%（6 名），0.2%（1 名）］，群間で明らかな違いはなかった（2.7.4-4.3 項）。

心臓モニタリンググループ別では，ベースライン後に新たに洞性徐脈の所見を示した被験者の割合は，いずれの群も広範囲な心臓モニタリンググループで標準的な心臓モニタリンググループに比べ高かった［広範囲：8.8%（20/228 名），2.7%（3/110 名），標準：5.7%（35/609 名），0.6%（2/309 名）］（2.7.4-4.3 項）。

ホルター心電図

ベースライン後に新たに Mobitz I 型第二度房室ブロックを示した被験者の割合は低く，群間で同程度であった（BAF 群 1.7%，プラセボ群 2.3%）。ベースライン後のすべての評価時点で，Mobitz II 型以上の房室ブロックはみられなかった。ホルター心電図で認められた所見は MCT で認められた所見と同様であった（2.7.4-4.3 項）。

5.5.1.3 有害事象

本項では，投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）に関連する有害事象を「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）（broad）と定義し評価した。

Day 1 から Day 28 までの 1 週ごとの初回発現時期別「徐脈性不整脈及び徐脈」有害事象発現率を Table 5-7 に示す。

いずれの群も，Day 1 から Day 7 の有害事象発現率が最も高かった。Day 1 から Day 28 に発現した「徐脈性不整脈及び徐脈」有害事象のほとんどが Day 7 までに発現した。Day 1 から Day 7 に BAF 群で発現率が 1%以上であった有害事象は，徐脈（4.4%），洞性徐脈（1.3%），第一度房室ブロック（1.0%）であった。徐脈及び洞性徐脈はほとんどが治験担当医師により無症候（asymptomatic, without symptoms）と報告された（2.7.4-4.3 項）。

Table 5-7 初回発現時期別「徐脈性不整脈及び徐脈」有害事象発現率（Day 1～Day 28）（A2304 試験 CP，SAF）

Treatment group PT	Day 1-7 n (%)	Day 8-14 n (%)	Day 15-21 n (%)	Day 22-28 n (%)
BAF312 2 mg (N = 1099)				
m	1099	1099	1099	1099
合計	326 (29.7)	170 (15.5)	122 (11.1)	135 (12.3)
徐脈	48 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	14 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	11 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
第二度房室ブロック	5 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
左脚ブロック	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Placebo (N = 546)				
m	546	546	546	546
合計	132 (24.2)	68 (12.5)	59 (10.8)	61 (11.2)
徐脈	14 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.4-2.3

BAF 群の Day 1～Day 7 の発現率の降順

m = 各時期開始時に評価が可能であった被験者数

% = n／m × 100

Day 1～Day 14 の「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）の重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現被験者数はいずれも 10 名以下と少なかった（重篤 6 名 8 件，投与中止 7 名 8 件，同一被験者含む）（2.7.4-Table 4-22）。重篤な有害事象（徐脈 3 名 3 件，Mobitz I 型第二度房室ブロック 2 名 3 件，心拍数減少 1 名 1 件，失神 1 名 1 件）は，Day 1 に最も多く報告された。6 名中 3 名（徐脈，心拍数減少，失神，各 1 名 1 件）は無処置で数日以内に回復し，治験薬の投与を継続した。残りの 3 名中 2 名（徐脈 2 名 2 件，Mobitz I 型第二度房室ブロック 1 名 1 件，同一被験者 1 名）は治験薬の投与を中止後，数日以内に回復し，残りの 1 名（Mobitz I 型第二度房室ブロック 1 名 2 件）は治験薬の休薬後，回復したものの，治験薬の投与再開後（Day 28 以降），再度 Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見が確認され，最終評価時点で未回復であった。投与中止

に至った有害事象（徐脈 4 名 4 件，Mobitz I 型第二度房室ブロック 2 名 2 件，洞性徐脈 1 名 1 件，第一度房室ブロック 1 名 1 件）は，Day 1 に最も多く報告され，これらのうち 3 名（徐脈，第二度房室ブロック，各 2 名 2 件，同一被験者 1 名）は重篤な有害事象として報告された。いずれも投与中止以外の処置を要さず数日以内に消失した。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は，重篤な失神及び心拍数減少（各 1 名）を除き，いずれも治験薬との関連ありと判断された（2.7.4-Table 4-22）。

心伝導への影響を示唆する可能性のある有害事象を対象に，Day 1～Day 7 までの期間を Day 1，Day 2～Day 6，Day 7 に区切った初回発現時期別有害事象発現率を集計した結果，BAF 群で Day 1 に発現率が 1%以上であった有害事象は，頭痛（1.6%），疲労，浮動性めまい（各 1.5%）であり，頭痛の発現率はプラセボ群（1.5%）でも同程度であった。BAF 群でのこれらの事象の発現率は，Day 1 と Day 2～Day 6 で同程度であり，Day 1 に比べ Day 7 で低かった。いずれの事象も，多くが軽度で，無処置で消失した（2.7.4-Table 4-24）。

投与開始時の心臓モニタリング（バイタルサイン，心電図，有害事象）を評価した結果，BAF の初回投与後（Day 1）の脈拍数は，一時的に減少したものの（最大平均変化量：−5.3 bpm），Day 7 では，投与前からの平均変化量に大きな変動はなかった。MCT で測定した心拍数は，Day 5 で最も低くなったものの，Day 5 に徐脈関連の有害事象の発現が高くなることはなかった。投与開始時に有害事象として報告された徐脈，洞性徐脈，及び第一度房室ブロックの重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 で，かつ無症候性又は一過性であった。重篤又は投与中止に至った有害事象は少なかった。投与再開時の徐脈関連の心電図所見及び有害事象の発現率は，投与開始時と比べ同程度か低かった（2.7.4-4.3 項）。以上のことから，BAF の投与開始時に漸増投与法を適用することで心伝導への影響を軽減することができ，心血管系の状態が正常な患者に対しては，臨床試験と同様に，投与開始時の心臓モニタリングは不要と考えた。一方，心疾患（心伝導の遅延を含む）を有する患者に対しては，BAF の治療による心伝導への影響を確認するために，投与開始時に経過観察を要することが示唆された。

5.5.2 黄斑浮腫

S1P 受容体調節薬では，血管透過性の亢進により黄斑浮腫を引き起こすことがある。試験期間中に黄斑浮腫と診断された場合，治験薬の投与を中断した。黄斑浮腫が完全に消失した場合に限り，投与再開を許容した（2.7.4-2.1.5 項）。

本項では，黄斑浮腫に関連する有害事象を「黄斑浮腫」（NMQ）（narrow）と定義し評価した。

プラセボ対照併合での「黄斑浮腫」の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群でプラセボ群と比べて高かった［BAF 2 mg 群 1.7%（20/1148 名），プラセボ群 0.2%（1/607 名）］（2.7.4-Table 2-29）。A2304 試験で BAF 2 mg 群の「黄斑浮腫」（20 名）のほとんどが片眼に発現し，20 名中 9 名で新たに視力障害が認められた（2.7.4-2.1.5 項）。

「黄斑浮腫」の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であった。黄斑浮腫（PT）の発現率は，BAF 2 mg 群で Day 1 から Month 3 が最も高く（0.8%，9 名），長期投与に伴い高くなる傾向はなかった（2.7.4-Table 2-12）。

「黄斑浮腫」はほとんどが非重篤であり，重篤な「黄斑浮腫」は BAF 2 mg 群で 3 名に報告された［いずれも黄斑浮腫（PT）］。このうち，2 名が治験薬の投与を中止し，1 名が休薬した。投与を中止した 2 名では薬物治療を行ったが最終評価時点で未回復であった。一方，休薬した 1 名は薬物治療を要さず回復した。3 名中 2 名の黄斑浮腫（PT）は，治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.5 項）。

BAF 2 mg 群で黄斑浮腫又は嚢胞様黄斑浮腫により投与中止に至った被験者数はそれぞれ 11 名，1 名であった。12 名のうち，9 名が投与中止後，回復又は軽快し，3 名が最終評価時点で未回復であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 12-15）。

長期投与併合での，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの「黄斑浮腫」の発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であり（プラセボ対照併合 1.2，長期投与併合 0.6），長期投与に伴い「黄斑浮腫」の発現率が高くなる傾向はなかった（2.7.4-Table 2-30）。

5.5.3 感染症

BAF の免疫機能に対する作用により，感染症のリスクが増大する可能性がある。そこで，感染症（水痘帯状疱疹ウイルス以外の慢性ウイルス感染再活性化を含む），水痘帯状疱疹ウイルス再活性化に関連する有害事象を評価した。

5.5.3.1 感染症（水痘帯状疱疹ウイルス以外の慢性ウイルス感染再活性化を含む）

プラセボ対照併合での感染症及び寄生虫症（SOC）（以下，「感染症」）の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群とプラセボ群で同程度であった［BAF 2 mg 群 48.9%（561/1148 名），プラセボ群 49.8%（302/607 名），以下同順］。

PT 別で発現率が最も高かった「感染症」は，いずれの群も上咽頭炎（13.4%，14.3%）であり，次いで尿路感染（11.8%，13.7%），上気道感染（8.3%，7.9%），インフルエンザ（6.8%，7.2%）の順であった。これらの事象の発現率は群間で同程度であった（2.7.4-Table 2-20）。

「感染症」の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であり，CTCAE グレード 3 又は 4 の有害事象発現率は群間で同程度であった（グレード 3：2.0%，1.6%，グレード 4：0.1%，0.2%）。

重篤な「感染症」の発現率は，群間で同程度であった（2.9%，2.5%）。PT 別で，発現率が 1%以上であった「感染症」は尿路感染のみであり［1.1%（13 名），1.0%（6 名）］，本事象の発現率は群間で同程度であった（2.7.4-2.1.5 項）。

投与中止に至った「感染症」の発現率は，群間で同程度であり（0.2%，0.7%），PT 別で発現率が 1%以上の事象はなかった（2.7.4-2.1.5 項）。

休薬を要した「感染症」の発現率は，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かったものの（1.9%, 0.5%），PT 別で発現率が 1%以上の事象はなかった（2.7.4-2.1.5 項）。

プラセボ対照併合での真菌感染症（HLGT）の発現率は，群間で同程度であり（3.7%，3.1%），全身性の真菌感染症は報告されなかった（2.7.4-2.1.5 項）。

水痘帯状疱疹ウイルス以外の慢性ウイルス感染再活性化に関連する有害事象として，単純ヘルペスウイルス感染（NMQ）（broad）を評価した。プラセボ対照併合での単純ヘルペスウイルス感染（NMQ）の発現率は，群間で同じであった（各群 2.3%）。

長期投与併合での総曝露期間で調整した 100 人年あたりの「感染症」の発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であり（プラセボ対照併合 49.4，長期投与併合 41.4，以下同順），長期投与に伴い「感染症」の発現率が高くなる傾向はなかった（2.7.4-Table 2-22）。同様に，単純ヘルペスウイルス感染（NMQ）の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度も，プラセボ対照併合と同程度であった（1.5，1.3）（2.7.4-2.1.5 項）。

プラセボ対照併合及び長期投与併合のデータカットオフ時点（2017 年 12 月 31 日）で進行性多巣性白質脳症及びクリプトコッカス感染症は報告されなかった。なお，2017 年 12 月 31 日以降，A2304 試験 EP で 1 名［62 歳（発現時），女性，白人］にクリプトコッカス性髄膜炎が報告された。本事象は治験薬投与から約 2.5 年後に発現し，本被験者は，投与中止及び入院加療により回復した。本事象は治験薬との関連ありと判断された（2.7.4-2.1.5 項）。

BAF の長期投与時の安全性データは限られているものの，長期投与に伴い感染症（水痘帯状疱疹ウイルス再活性化を除く）のリスクが増大することは示唆されなかった。BAF は一次免疫反応を抑制するおそれはあるものの，非臨床試験で免疫記憶に影響しないことが確認されており，臨床試験の結果はそれを裏付けるものであった。

5.5.3.2 水痘帯状疱疹ウイルス再活性化

本項では，水痘帯状疱疹ウイルス再活性化に関連する有害事象を水痘帯状疱疹ウイルス感染（NMQ）（broad）と定義し評価した。

プラセボ対照併合での「水痘帯状疱疹ウイルス再活性化」の発現率は，BAF 2 mg 群でプラセボ群と比べて高かった［BAF 2 mg 群 3.0%（34/1148 名），プラセボ群 0.7%（4/607 名），以下同順］（2.7.4-Table 2-23）。「水痘帯状疱疹ウイルス再活性化」の発現率は，いずれの群も帯状疱疹を除きすべて 1%未満であった。帯状疱疹の発現率は，BAF 2 mg 群でプラセボ群と比べて高かった（2.2%，0.7%）。

「水痘帯状疱疹ウイルス再活性化」の重症度は，帯状疱疹 3 名を除き CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

重篤な「水痘帯状疱疹ウイルス再活性化」は，帯状疱疹，帯状疱疹性髄膜炎が各 1 名（いずれも BAF 2 mg 群）に報告された。帯状疱疹性髄膜炎を発現した被験者（試験 / 被験者番号 A2304/7031001，56 歳，女性，白人）は，水痘の既往歴を有していた。治験薬投与から約 17 ヵ月

後に発現した耳帯状疱疹により本事象（水痘の再燃）を発現した。本被験者は，治験薬の休薬及び薬物治療により 1 ヵ月以内に回復し，治験薬の投与が再開された。本事象と治験薬との関連はありと判断された。

投与中止に至った「水痘帯状疱疹ウイルス再活性化」は報告されなかった（2.7.4-2.1.5 項）。

長期投与併合での総曝露期間で調整した 100 人年あたりの「水痘帯状疱疹ウイルス再活性化」の発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であり（プラセボ対照併合 2.0，長期投与併合 1.7），長期投与に伴い「水痘帯状疱疹ウイルス再活性化」の発現率が高くなる傾向はなかった（2.7.4-Table 2-24）。

BAF 投与時に致死的な「水痘帯状疱疹ウイルス再活性化」は発現しなかった。

5.5.4 肝機能検査値上昇

既承認の S1P 受容体調節薬（フィンゴリモド）で肝機能検査値上昇が認められることから，同じ S1P 受容体調節薬である BAF でも評価した。

本項では，プラセボ対照併合データを対象に，臨床検査結果から肝機能検査値の推移及び肝機能検査異常値に該当した被験者の割合を評価した。また，肝機能検査値上昇に関連する有害事象を評価した（2.7.4-Table 1-11）。

臨床検査

BAF 2 mg 群のベースラインの ALT（平均値）及び AST（平均値）はそれぞれ 20.184 U/L，18.875 U/L であった。ALT 及び AST（平均値）は，いずれも治験薬投与開始後 Day 28（最初の評価時点）までにわずかに上昇し（ALT：30.632 U/L，AST：23.209 U/L，以下同順），試験期間を通してプラセボ群よりも高く推移したものの，ALT（平均値）は 40 U/L を，AST（平均値）は 30 U/L を超えることはなかった。ALT 及び AST（平均値）は BAF の投与を中止した後，1～3 ヵ月以内にベースラインに復した（22.106 U/L，19.714 U/L）（2.7.4-2.1.5 項）。

ALT > 1 × ULN に該当した被験者の割合は，BAF 2 mg 群で約 5 割であり，プラセボ群に比べ高かったものの（BAF 2 mg 群 45.9%，プラセボ群 12.4%，以下同順），ALT > 3 × ULN に該当した被験者の割合はいずれの群も低く（5.6%，1.3%），ALT > 10 × ULN に該当した被験者は各群 1 名であった。

AST > 1 × ULN に該当した被験者の割合は，BAF 2 mg 群で約 2 割であり，プラセボ群に比べ高かったものの（20.8%，4.6%），AST > 3 × ULN に該当した被験者の割合はいずれの群も低く（1.1%，0.8%），AST > 10 × ULN に該当した被験者は BAF 2 mg 群の 1 名のみであった（2.7.4-Table 2-42）。

いずれの群でも Hy’s law の基準に合致した被験者はおらず，肝毒性を示唆する事象はなかった（2.7.4-2.1.5 項）。

有害事象

プラセボ対照併合での「肝機能検査値上昇」の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かった［BAF 2 mg 群 13.2%（151/1148 名），プラセボ群 4.0%（24/607 名），以下同順］。PT 別で，発現率が最も高かった有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（以下，ALT 増加）であり（6.0%，1.3%），次いで γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（以下，γ-GTP 増加）（4.0%，1.0%）であった。いずれの事象も BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ発現率が高かった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の報告は少なく，ほとんどが薬物治療を要さず回復した（2.7.4-2.1.5 項）。

長期投与併合での総曝露期間で調整した 100 人年あたりの「肝機能検査値上昇」の発現頻度は，プラセボ対照併合と比べ高くなる傾向はなかった（プラセボ対照併合 9.5，長期投与併合 6.1，以下同順）。PT 別での ALT 増加及び γ-GTP 増加の発現頻度も，プラセボ対照併合と比べ高くなる傾向はなかった（ALT 増加：4.1，2.3，γ-GTP 増加：2.7，2.1）（2.7.4-Table 2-45）。

BAF 投与時に，黄疸を発現した被験者はいなかった（2.7.4-2.1.5 項）。

5.5.5 高血圧

既承認の S1P 受容体調節薬（フィンゴリモド）で血圧上昇が認められることから，同じ S1P 受容体調節薬である BAF でも評価した。

本項では，プラセボ対照併合データを対象に，臨床検査結果から血圧の推移及び血圧の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合を評価した。また，高血圧に関連する有害事象を評価した。

臨床検査

BAF 2 mg 群の収縮期血圧（平均値）及び拡張期血圧（平均値）は，治験薬投与開始後，Month 6～Month 12 までわずかに上昇する傾向がみられたものの（ベースラインからの平均変化量：収縮期 3.73 mmHg，拡張期 1.36 mmHg），Month 18 から最終評価時点までは一定に推移した。プラセボ群では，試験期間を通して大きな変動はみられなかった（2.7.4-2.1.5 項）。

収縮期血圧高値（> 140 mmHg）に該当した被験者の割合は BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かったものの（BAF 2 mg 群 29.6%，プラセボ群 24.1%，以下同順），収縮期血圧高値（> 160 mmHg）及び収縮期血圧高値（> 180 mmHg）に該当した被験者の割合は群間で同程度であった（> 160 mmHg：5.5%，5.3%，> 180 mmHg：0.4%，0.3%）。また，拡張期血圧の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合は，群間で同程度であった（2.7.4-Table 2-47）。

有害事象

高血圧に関連する有害事象を「高血圧」（SMQ）（narrow）と定義し評価した。

プラセボ対照併合での「高血圧」の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かった［BAF 2 mg 群 12.2%（140/1148 名），プラセボ群 8.7%（53/607 名），以下同順］。いずれ

かの群で 1%以上に発現した PT 別有害事象は，高血圧（10.5%，7.2%），血圧上昇（1.7%，1.2%）であった。

高血圧（PT）の発現率は，いずれの群も Day 1 から Month 3 で最も高く，群間で同程度であった（BAF 2 mg 群 3.6%，プラセボ群 3.8%）。BAF 2 mg 群の高血圧（PT）の発現率は長期投与に伴い高くなる傾向はなかったものの，Month 3 以降の期間区分ではプラセボ群に比べ高かった（2.7.4-Table 2-12）。

「高血圧」に関連する有害事象は，1 名（高血圧）を除きほとんどが非重篤であり，BAF 2 mg 群で投与中止に至った有害事象は発現しなかった（2.7.4-2.1.5 項）。

長期投与併合での総曝露期間で調整した 100 人年あたりの「高血圧」の発現頻度は，プラセボ対照併合と比べ高くなる傾向はなかった（プラセボ対照併合 8.8，長期投与併合 5.5，以下同順）。PT 別での高血圧及び血圧上昇の発現頻度も，プラセボ対照併合と比べ高くなる傾向はなかった（高血圧：7.5，4.6，血圧上昇：1.1，0.7）（2.7.4-Table 2-51）。

5.5.6 痙攣発作

MS 患者では，てんかん発作が起こりやすいとの報告がある（Eriksson et al. 2002，Marrie et al. 2015a）。そこで，本項では，痙攣発作に関連する有害事象を痙攣（SMQ）（broad）（以下，「痙攣発作」）と定義し評価した。

プラセボ対照併合での「痙攣発作」の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群で 1.7%（19/1148 名），プラセボ群で 0.5%（3/607 名）と低かった（2.7.4-Table 2-27）。しかしながら，BAF 2 mg 群で 5 名中 2 名（試験 / 被験者番号 A2304/4036003，A2304/7064002）に発現した痙攣発作が，治験担当医師によって足のこむら返りと確認され（医師報告用語：convulsion left and right lower leg，convulsion of legs），これを考慮すると BAF 2 mg 群の有害事象発現率は 1.5%（17/1148 名）となる（2.7.4-2.1.5 項）。

以下，これら 2 名を除く「痙攣発作」を発現した 17 名を評価した。

PT 別の有害事象発現率は，いずれの群もすべて 1%未満であった。BAF 2 mg 群で 3 名以上に報告された事象は，てんかん（10 名），痙攣発作（5 名），部分発作（3 名）であった（2.7.4-Table 2-27）。

BAF 2 mg 群で「痙攣発作」を発現した 17 名中 6 名にてんかん又は痙攣発作の既往があり，6 名中 5 名が試験期間中に抗てんかん薬を服用していた。17 名のうち，半数以上の被験者がてんかん又は痙攣発作の既往はなく，多くが抗てんかん薬により数日以内に回復した。「痙攣発作」の初回発現時期（Day 5～Day 963）に一定の傾向はみられなかった（2.7.4-2.1.5 項）。

重篤な「痙攣発作」は，いずれも BAF 2 mg 群で報告された。ほとんどが 1 名又は 2 名の発現であり，いずれの事象も無処置，治験薬の休薬，中止，又は薬物治療により消失した。全身性強直性間代性発作（1 名）を除き，すべて治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.5 項）。

投与中止に至った「痙攣発作」は重篤な有害事象として報告された全身性強直性間代性発作（1 名）のみであった。本被験者は，歩行改善のために fampridine を併用しており，治験薬及び fampridine の投与中止後，本事象は消失した（2.7.4-2.1.5 項）。

長期投与併合での総曝露期間で調整した 100 人年あたりの「痙攣発作」の発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（プラセボ対照併合 1.1，長期投与併合 0.9）。PT 別有害事象でも，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であり，長期投与に伴って「痙攣発作」の発現率が高くなる傾向はなかった（2.7.4-Table 2-28）。

5.5.7 血栓塞栓症

血栓塞栓症は，機序は明らかでないものの，S1P 受容体調節薬である既承認のフィンゴリモドの重要な潜在的リスクであるため，同じ S1P 受容体調節薬である BAF でも評価した。血栓塞栓症に関連する有害事象の定義は 2.7.4-Table 1-11 に示した。

プラセボ対照併合での「血栓塞栓症」の有害事象発現率は，群間で同程度であった［BAF 2 mg 群 2.9%（33/1148 名），プラセボ群 2.5%（15/607 名），以下同順］。PT 別の有害事象は，狭心症を除き，すべて 1 名～3 名の発現と少なかった。また，いずれの有害事象の発現率も，群間で同程度であった（2.7.4-Table 2-25）。「血栓塞栓症」の有害事象は多くが重篤であったが，ほとんどの事象が治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.5 項）。

長期投与併合での総曝露期間で調整した 100 人年あたりの「血栓塞栓症」の発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（プラセボ対照併合 1.9，長期投与併合 1.5）。PT 別有害事象でも，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であり，長期投与に伴って「血栓塞栓症」の発現が増加する傾向はみられなかった（2.7.4-Table 2-26）。

5.5.8 悪性腫瘍

一般的に，免疫抑制剤や免疫調節剤を投与すると過剰な免疫抑制が生じる可能性があり，それに関連して感染症，ウイルス誘発性のリンパ増殖性障害又はその他の悪性腫瘍が発現する場合がある。そのリスクは免疫抑制の強度及び持続期間に関連すると考えられる。S1P 受容体調節薬は典型的な免疫抑制剤ではなく，エフェクターメモリーT（TEM）リンパ球の機能は損なわずに主としてリンパ球再分布を介して作用する。しかし，BAF を長期間投与された患者ではリンパ腫や特に皮膚におけるその他の悪性腫瘍を発症するリスクが増大する可能性がある。そこで，本項では，悪性腫瘍に関連する有害事象を悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）（以下，「悪性腫瘍」）と定義し評価した。

プラセボ対照併合の「悪性腫瘍」の有害事象発現率は，群間で同程度であった［BAF 2 mg 群 1.8%（21/1148 名），プラセボ群 2.3%（14/607 名），以下同順］。皮膚の「悪性腫瘍」に関連する事象がほとんどであり，発現率が最も高かった PT 別「悪性腫瘍」は，いずれの群も基底細胞癌であり，本事象の発現率は群間で同程度であった（1.0%，1.2%）（2.7.4-Table 2-33）。BAF 2 mg 群で皮膚の「悪性腫瘍」を発現した 15 名中半数以上はリスク因子として，スクリーニング

時に皮膚病変が認められているか，紫外線の高曝露，喫煙歴が認められた。これらのうち，治験薬との関連ありと判断された事象は基底細胞癌（6 名），表皮内悪性黒色腫（1 名）であった。「悪性腫瘍」は，ほとんどが重篤な有害事象として報告され，多くが薬物治療により消失した。BAF 2 mg 群で，死亡に至った「悪性腫瘍」は消化器黒色腫（1 名，試験 / 被験者番号 A2304/9011007，死因：悪性黒色腫）のみであった（Table 5-2）。治験薬との関連ありと判断された重篤な「悪性腫瘍」は，基底細胞癌（6 名），子宮内膜癌，肺腺癌，セミノーマ，表皮内悪性黒色腫，乳癌，消化器黒色腫（各 1 名）であった。

長期投与併合での総曝露期間で調整した 100 人年あたりの「悪性腫瘍」の発現頻度は，プラセボ対照併合と同じであった（プラセボ対照併合 1.2，長期投与併合 1.2，以下同順）。PT 別有害事象でも，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であり，長期投与に伴って「悪性腫瘍」の発現が増加する傾向はみられなかった（2.7.4-Table 2-34）。しかしながら，現時点で，BAF の投与被験者数及び投与期間は限られていることから，長期投与時の潜在的な「悪性腫瘍」の発現リスクを検討するには限界があった。

5.5.9 気管支収縮

S1P 受容体調節薬は気管支平滑筋収縮作用を有することから，A2304 試験では，肺機能検査を実施した。本項では，A2304 試験の肺機能検査の結果を評価した。加えて，気管支収縮に関連する有害事象を喘息／気管支痙攣（SMQ）（broad）（以下，「気管支収縮」）と定義し評価した。

肺機能検査

FEV_1 及び FVC のベースラインからの平均変化量はいずれの群も小さく，大きな変動はなかった。Month 3 及び Month 6 の FEV_1 のベースラインからの平均変化量は，BAF 群ではいずれの評価時点も−0.1 L，プラセボ群ではいずれの評価時点も 0.0 L であった。FVC のベースラインからの平均変化量も FEV_1 と同様の結果であった（2.7.4-2.1.5 項）。

FEV_1 がいずれかの評価時点で 80%未満の被験者の割合は BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べやや高かったものの［BAF 2 mg 群 9.2%（96/1043 名），プラセボ群 6.4%（34/528 名），以下同順］，次の評価時点（3 ヵ月後）でも連続して 80%未満の被験者の割合は，群間で同程度であった［（3.0%（28/932 名），2.4%（11/468 名）］。FVC の 80%未満の被験者の割合も FEV_1 と同様の結果であった（2.7.4-2.1.5 項）。

有害事象

プラセボ対照併合での「気管支収縮」の有害事象発現率はいずれの群も 1%未満と低く［（BAF 2 mg 群 0.9%（10/1148 名），プラセボ群 0.3%（2/607 名）］，重篤及び投与中止に至った有害事象はなかった（2.7.4-2.1.5 項）。

長期投与併合での総曝露期間で調整した 100 人年あたりの「気管支収縮」の発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であり（プラセボ対照併合 0.6，長期投与併合 0.5），長期投与に伴って「気管支収縮」の発現が増加する傾向はみられなかった（2.7.4-Table 2-32）。

5.6 臨床検査及びその他の検査

A2304 試験 CP の臨床検査結果の詳細は 2.7.4-3 項に示し，肝機能検査値の結果は 5.5 項に示した。

A2304 試験 CP で CTCAE グレードに基づき血液学的及び血液生化学的検査値の異常に該当した被験者の割合を評価した結果，ほとんどがグレード 1 又は 2 であり，臨床的に問題となる異常は示唆されなかった（2.7.4-3 項）。

5.7 バイタルサイン，体重，心電図，及び身体的検査

本項では，A2304 試験 CP での維持用量投与時のバイタルサイン及び心電図結果を要約し，詳細は，2.7.4-4 項に示す。なお，A2304 試験 CP の維持用量投与時の血圧の結果は，5.5 項に示した。

バイタルサイン

維持用量投与時の脈拍数（平均値）は，いずれの群も試験期間を通して大きな変動はみられなかった。脈拍数低値又は高値に該当した被験者の割合はいずれの群も 1%未満であり，脈拍数が 40 bpm 未満に該当した被験者はいなかった。また，脈拍数に関連する重篤な有害事象はなく，維持用量投与期間中に脈拍数で臨床的に問題となる異常はみられなかった（2.7.4-4.1 項）。

心電図

治験薬投与開始後，QTcF 間隔が BAF 群で 4.5～4.8 msec の範囲内で延長する傾向がみられた。プラセボ群では大きな変動はなかった（2.7.4-4.2 項）。

QTcF 間隔（男性 430 ms 超，女性 450 ms 超）の基準に該当した被験者の割合が，BAF 群でプラセボ群に比べ高かったものの（BAF 群 9.5%，プラセボ群 4.9%，以下同順），QTcF 間隔（男性 450 ms 超，女性 470 ms 超）の基準に該当した被験者の割合は，群間で同程度であり（0.3%，0.9%），500 msec 超の基準に該当した被験者はいなかった。同様に，QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超の基準に該当した被験者の割合が BAF 群でプラセボ群に比べ高かったものの（10.2%，5.8%），BAF 群の QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 超の基準に該当した被験者の割合は 1%以下と低かった［0.3%（3 名），0%］（2.7.4-4.2 項）。

維持用量投与時に QT 延長の有害事象が報告された被験者は 1 名のみであり（QTcF >450 ms，ベースラインからの変化量 > 30 ms の異常値に該当），重症度はグレード 1 で，報告時点の直近の QTcF の測定値はスクリーニング時又はベースラインと同程度であった。

Thorough QT/QTc 試験（A2118 試験）の結果からも，BAF による臨床的に問題となる QT 延長は認められず，QT 延長に関連する催不整脈作用は示唆されなかったことから，BAF の維持用量投与時の QT/QTc 間隔に対する影響は臨床的に意義のあるものではないと考えられた（2.7.4-4.2 項）。

5.8 特別な患者集団での安全性

5.8.1 部分集団での検討

性別（男性，女性）及び年齢（45 歳以下，45 歳超）別に，プラセボ対照併合，長期投与併合データの有害事象及び重篤な有害事象を評価した結果を示す。なお，有害事象及び重篤な有害事象は，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）で評価した。

5.8.1.1 性別

プラセボ対照併合では，性別で有害事象発現頻度及び内容に明らかな違いはみられなかった。しかしながら，既承認の S1P 受容体調整薬（フィンゴリモド）と同様に，BAF 2 mg 群で肝機能検査に関連する有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）の発現頻度が女性と比べ男性で高い傾向がみられた（2.7.4-Table 5-1）。性別で重篤な有害事象の発現頻度及び内容に明らかな違いはみられなかった（2.7.4-5.1 項）。

長期投与併合では，性別で有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度及び内容に明らかな違いはみられなかった（2.7.4-5.1 項）。

5.8.1.2 年齢

プラセボ対照併合，長期投与併合ともに，年齢別で有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度及び内容に明らかな違いはみられなかった（2.7.4-5.1 項）。

5.8.2 日本人部分集団

日本人部分集団の被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患特性は 4.4.2 項に示した。CP では，ランダム化された 23 名全員が SAF の対象となり，CP + EP では，BAF が 1 回以上投与された 20 名全員が SAF の対象となった（2.7.4-5.2 項）。

曝露期間

CP の二重盲検投与下での治験薬投与期間［平均値（標準偏差），以下同様］は，BAF 群で 12.78（6.208）ヵ月，プラセボ群で 10.92（7.493）ヵ月であった。BAF 群では 8 割（12 名）の被験者が 9 ヵ月以上治験薬の投与を受けたのに対し，プラセボ群では約 6 割（5 名）であった（2.7.4-Table 5-5）。

CP + EP の治験薬投与期間は，27.28（13.87）ヵ月であった。8 割（16 名）の被験者が 18 ヵ月以上治験薬の投与を受けた（2.7.4-Table 5-6）。

有害事象

CP

CP の二重盲検投与下での有害事象発現率は BAF 群でプラセボ群に比べ低かった［BAF 群 93.3%（14/15 名），プラセボ群 100.0%（8/8 名），以下同順］。いずれかの群で 3 名以上に発現した有害事象は，上咽頭炎［BAF 群 4 名（26.7%），プラセボ群 2 名（25.0%），以下同順］，接触性皮膚炎［3 名（20.0%），1 名（12.5%）］であった。

副作用発現率は BAF 群でプラセボ群に比べ高く［73.3%（11/15 名），37.5%（3/8 名）］，いずれかの群で 2 名以上に報告された副作用は肝機能異常［BAF 群 2 名（13.3%），プラセボ群 0 名］のみであった（2.7.4-5.2 項）。

発現した有害事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であった。死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は BAF 群で報告されず，プラセボ群で 1 名（被殻出血）に報告された。投与中止に至った有害事象は，BAF 群で 2 名（徐脈，肝酵素上昇，各 1 名）に報告され，プラセボ群での報告はなかった。徐脈及び肝酵素上昇の重症度はそれぞれ軽度，中等度であり，いずれも治験薬投与中止後，無処置で消失した。いずれの事象も治験薬との関連性はありと判断された（2.7.4-5.2 項）。

CP + EP

CP + EP の有害事象発現率は 95.0%（19/20 名）であった。4 名以上に発現した有害事象は，上咽頭炎［9 名（45.0%）］，リンパ球減少症［6 名（30.0%）］，リンパ球数減少，接触皮膚炎［各 4 名（20.0%）］であった。副作用発現率は 80.0%（16/20 名）であった。いずれかの群で 2 名以上に報告された副作用はリンパ球減少症［6 名（30.0%）］，リンパ球数減少［3 名（15.0%）］，肝機能異常，浮動性めまい［各 2 名（10.0%）］であった。

発現した有害事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であった。死亡は報告されなかった。重篤な有害事象として，大腿骨頚部骨折（2 名），過換気（1 名）が報告された（2.7.4-Table 5-13）。いずれも，薬物治療により消失した。また，治験薬の投与は継続した。過換気のみ，治験薬との関連ありと判断された（2.7.4-5.2 項）。

EP で新たに投与中止に至った有害事象は報告されなかった（2.7.4-5.2 項）。

器官別又は症候群別有害事象

器官別又は症候群別有害事象の要約を Table 5-8 に示す。

CP では，「投与開始時の徐脈性不整脈」（次項参照），「肝機能検査値上昇」を除き，各器官別又は症候群別有害事象発現率は，群間で同程度であった。有害事象の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であった。

「肝機能検査値上昇」に関連する有害事象はプラセボ群に比べ BAF 群で高かったものの，重症度はすべてグレード 1 又は 2 であり，ほとんどが無処置又は薬物治療にて管理可能であった。重篤な有害事象は報告されなかった。投与中止に至った有害事象は肝酵素上昇が 1 名のみであった。

CP + EP では，いずれの事象の発現率も CP の BAF 群と同程度であった。

日本人部分集団で，「黄斑浮腫」，「痙攣発作」，「悪性腫瘍」に関連する有害事象の報告はなかった。

5.8.3 特別な患者集団での検討

BAF は，主にチトクローム P450（cytochrome，CYP）酵素である CYP2C9（寄与率：79.3%）と，寄与率は低いものの CYP3A4（18.5%）を介した代謝によって全身循環から消失する。CYP2C9 の遺伝子型は BAF の代謝に大きな影響を及ぼすことが示されていることから（3.1.4 項），CYP2C9 遺伝子型別（extensive metabolizer：*1*1，*1*2，*2*2，vs. poor metabolizer：*1*3，*2*3）に安全性を検討した。CYP2C9 遺伝子型別に，プラセボ対照併合及び長期投与併合を対象に有害事象及び重篤な有害事象を評価した結果，CYP2C9 遺伝子型別で発現率に明らかな違いはなく，長期投与に伴い特定の事象が高くなる傾向はみられらなかった。また，A2304 試験 CP を対象に QTcF 間隔の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合を評価した結果，CYP2C9 遺伝子型別で明らかな違いはみられなかった（2.7.4-5.1 項）。

Table 5-8 器官別又は症候群別有害事象の要約（A2304 試験，SAF，日本人部分集団）

	A2304 試験 CP		A2304 試験 CP + EP
	BAF312 2 mg	Placebo	BAF312
	N = 15	N = 8	N = 20
	n (%)	n (%)	n (%)
投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）	3 (20.0)	0 (0.0)	—
感染症	6 (40.0)	4 (50.0)	12 (60.0)
水痘帯状疱疹ウイルス再活性化	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (5.0)
肝機能検査値上昇	6 (40.0)	1 (12.5)	7 (35.5)
高血圧	1 (6.7)	1 (12.5)	2 (10.0)
血栓塞栓症	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)
気管支収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

Source：5.3.5.3.7-Table 4.3-11.1，Table 4.3-11.2a

投与開始時の心臓モニタリング

日本では，すべての被験者に対し，MCT の代わりにホルター心電図を用い投与開始時の心臓モニタリングを実施した。日本人部分集団で，広範囲な心臓モニタリンググループの対象となっ

た被験者数は BAF 群 3 名，プラセボ群 5 名，標準的な心臓モニタリンググループの対象となった被験者数は BAF 群 12 名，プラセボ群 3 名であった。標準的な心臓モニタリンググループに該当し，広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者は BAF 群 5 名，プラセボ群 0 名であった（2.7.4-5.2.7 項）。

- 12 誘導心電図

投与開始時に心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者数は，いずれの項目も少なかった。投与開始時に，QTcF 間隔（男性 450 ms 超，女性 470 ms 超），PR 間隔が 230 msec 以上を示した被験者はいなかった（2.7.4-Table 5-19）。

投与再開時に，心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者はいなかった。

- ホルター心電図

投与開始又は投与再開時の漸増投与期間中に，ベースライン後に新たに心拍数が 50 bpm 未満を示した被験者は 8 名（20.0%）であった。心拍数が 40 bpm 未満，Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見を示す被験者はいなかった（2.7.4-5.2.7 項）。

- 有害事象

投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）関連有害事象として，浮動性めまい（BAF 群 2 名），徐脈（BAF 群 1 名）が発現した。有害事象の重症度はすべてグレード 1 であった。浮動性めまいはいずれも無処置で数日以内に消失し，管理可能であった。2 名に発現した浮動性めまいのうち，1 名は治験薬との関連ありと判断された（Table 5-9）。

徐脈を発現した 1 名（被験者番号 6054001）のベースラインの脈拍数は 63 bpm，収縮期血圧/拡張期血圧は 115.3/66.7 mmHg であった。Day 3 に無症候性の徐脈を発現し，投与中止により数日以内に消失した。Day 4 の脈拍数は 50 bpm であった。本事象は治験薬との関連ありと判断された。

重篤な有害事象は報告されなかった（2.7.4-5.2.7 項）。

Table 5-9　投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）関連有害事象一覧（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団）

被験者番号/年齢/性別/心臓モニタリンググループ	重篤性	有害事象(PT)	発現日(Day)	持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
6050001/4[redacted]歳/女性/標準	No	浮動性めまい	9	3	1	2	1	1	2
6054001/4[redacted]歳/男性/標準	No	徐脈	3	3	1	2	4	1	2
6056001/5[redacted]歳/女性/標準	No	浮動性めまい	1	2	1	1	1	1	2

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.9-1.1，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1
重篤性：No = 非重篤
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，4 = 投与中止
薬物/非薬物治療：1 = なし
転帰：2 = 消失

以上，日本人 SPMS 患者の安全性に特段の問題はなく，全体集団の安全性と大きく異なるものではなかった。A2304 試験の CP と CP＋EP で曝露期間が異なり，厳密な比較は困難であるものの，BAF 群での CP の発現率と CP＋EP の発現率に大きな違いはなく（CP：93.3%，CP＋EP：95.0%），比較的よくみられる有害事象及び副作用の内容にも明らかな違いはなかった。日本人部分集団で BAF の長期投与に伴う安全性上の懸念は示唆されなかった。また，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は少なく，忍容性は良好であった。投与開始時の心臓モニタリング（心電図，有害事象）の結果，「徐脈性不整脈」に関連する有害事象の発現は少なく，いずれも無症候性又は一過性で管理可能であった。日本人 SPMS 患者で特異的に発現した有害事象はなかった。これらのことから，日本人部分集団で特別な注意喚起を要するリスクは特定されなかった。

5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

本承認申請時点で，いずれの国又は地域でも BAF は市販されていない。

5.10 安全性に関するその他の事項

5.10.1 過量投与

外国人健康被験者を対象とした単回投与試験（A2101 試験）の結果から，単回投与時の最大耐量は 25 mg と決定され，外国人健康被験者を対象とした 28 日間の反復投与試験（A2105 試験）の結果から，最高用量の 20 mg までの BAF の安全性及び忍容性が認められた（5.3.3.1-2-A2101 試験）。

RRMS 患者を対象とした A2201 試験で，被験者 1 名（被験者番号 03010001，39 歳，男性，白人）が自殺企図のため BAF を 84 mg（2 mg を 41 錠）服用した。本被験者は，うつ病の既往を有していた。服用後，軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現したものの，その他に，有害事象は発現しなかった（2.7.4-5.5 項）。

BAF の初回投与時又は漸増投与期間中に過量投与が報告された場合，徐脈の徴候及び症状を観察することが重要で，一晩の経過観察も考慮すること。脈拍数及び血圧を定期的に測定し，心電図も測定すること。BAF の特異的な解毒薬はなく，透析又は血漿交換でほとんど除去されない。

5.10.2 乱用を誘発する可能性

薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない。BAF の化学的特性，非臨床試験結果，及び臨床試験結果より，ヒト及び動物での薬物乱用，誤用，依存性を示唆する所見は得られていない。また，薬物乱用を引き起こす可能性のある精神安定剤，興奮剤，鎮静剤，覚醒剤，幻覚剤等に類似した薬理学的作用を示唆する所見も得られていない。これらの特徴は，薬理学的に類似し

ている既承認の S1P 受容体調整薬（フィンゴリモド）の市販後データからも支持される（2.7.4-5.6 項）。

5.10.3 離脱症状及び反跳現象

ラットを用いた身体依存性試験及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で，投与終了後の退薬症候は認められなかった（2.4-5.8 項）。また，MS 患者を対象とした臨床試験で，離脱症状又は反跳現象を示唆する所見は認められなかった（2.7.4-5.7 項）。有効性に関連した離脱症状又は反跳現象は，4.5.2 項に示した。

5.10.4 妊娠，出産，及び授乳

MS 患者を対象とした臨床試験で，計 15 件（9 名）の妊娠が報告された。これらの妊娠例で，胎児異常又は新生児の先天異常は報告されていない（2.7.4-5.7 項）。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

SPMS は，RRMS の臨床経過を経た後，再発とは無関係に身体的障害が緩徐に進行する疾患である。SPMS へ移行すると，RRMS と異なり，日常生活に深刻な影響を及ぼす不可逆的な身体的障害がみられるようになる。身体的障害の中でも，特に，歩行機能の低下が顕著になり，疾患が進行すると歩行に補助具を要するようになり，適切な治療がされなければ，車椅子生活となる場合もある。また，認知機能障害として情報処理速度の低下がみられるようになり，患者の雇用にも影響をもたらす。この他にも，視力障害，上肢の機能障害，疲労，疼痛，鬱，括約筋協調不全による排尿・排便障害，延髄機能障害がみられ，これらの身体的障害は，患者の生活の質，雇用率の低下，家族の社会生活に大きな影響を及ぼしている（1.1.1 項）。したがって，SPMS 患者では，身体的障害の進行を抑制することが第一の治療目標となる。

一方，SPMS へ移行しても，RRMS と同様に，脳や脊髄では，炎症性の疾患活動性（Gd 造影病変，新規又は拡大 T2 病変等の MRI 病変）がみられ，頻度は減少するものの臨床的な再発も生じ得る。これらによるダメージが蓄積されると，脳内の T2 病変容積の拡大や脳萎縮（不可逆的な神経変性）が生じ，歩行障害や認知機能障害を含む上記のような症状が顕著になる。よって，SPMS 患者にとっても，RRMS 患者と同様に，再発を予防し，MRI 病変及び脳萎縮を抑制することも重要である（1.1.2 項）。

6.1.2 現行の治療

近年，国内外ともに再発予防効果を有する MS 治療薬が利用可能になってきたものの，SPMS 患者に対する障害進行抑制の治療課題は未解決のままである。

外国では，SPMS を含む MS 治療薬としてミトキサントロン及び IFN β-1b がそれぞれ米国，欧州で承認されているものの，再発の頻度や炎症性の疾患活動性が低い SPMS 患者に対する障害進行抑制効果は限定的であるか，安全性に問題がある。国内では，外国で使用可能なミトキサントロンが MS 治療薬として承認されておらず，IFN β-1b は MS 治療薬として承認されているものの，「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」によれば，SPMS 患者に対する治療薬として推奨されておらず，本承認申請時点で SPMS 患者に対する有効性を証明できた治療薬はない。これらのことから，再発の有無にかかわらず，SPMS 患者に対して障害進行抑制効果を示し，管理可能な安全性プロファイルを有する治療薬が求められている（1.1.2 項）。

6.2 ベネフィット

BAF は，新規の S1P 受容体調節薬であり，主としてリンパ球上の $S1P_1$ 受容体に作用し，$S1P_1$ 受容体内在化を誘導することで血中リンパ球数を減少させる。その結果，自己免疫反応に関与するリンパ球の中枢組織への浸潤が阻止され，SPMS に対し治療効果を示す。さらに，BAF は BBB を通過し高い中枢移行性を示し，直接的な神経保護効果を示すことで SPMS 移行後に主としてみられる神経変性に対してもその進行を抑制することが期待される（1.1.3 項）。そこで，「6.1 項 治療の背景」を踏まえ，本承認申請の目標適応症である SPMS に対する BAF のベネフィットの評価では，「身体的障害の進行抑制」，「再発予防」，「炎症性の疾患活動性の抑制」，「脳萎縮の抑制」，及び「認知機能障害（情報処理速度低下）の進行抑制」を重要なベネフィットとすることが妥当と考えた。重要なベネフィットは，主に，SPMS 患者を対象とした A2304 試験の結果に基づいて評価した。また，SPMS では，RRMS と同様に炎症性の疾患活動性（再発，MRI 所見）が認められるものの，経過に応じて限定的となる（1.1.1 項）。このことから BAF の「再発予防」，「炎症性の疾患活動性の抑制」に対する評価は，より炎症性の疾患活動性が高い RRMS 患者を対象とした A2201 試験の結果も評価し，SPMS での結果の頑健性を評価した。

身体的障害の進行抑制

BAF の 1 日 1 回 2 mg 投与の SPMS に対する身体的障害の進行抑制効果は，プラセボに比べて優れることが検証された。BAF は主要評価指標である 3mCDP，つまりは歩行障害を含めた MS の身体的障害度の指標である EDSS に基づく 3 ヵ月持続する障害進行の発現リスクをプラセボに対し 21.2%減少させた［推定ハザード比（95%信頼区間）0.79（0.65～0.95），多重性調整済み $p = 0.0134$：Cox 比例ハザードモデル］。この身体的障害の進行抑制は，より厳格な指標である 6mCDP（副次評価指標）で明確となり，BAF はその発現リスクをプラセボに対し 25.9%減少させた［推定ハザード比（95%信頼区間）0.74（0.60～0.92），$p = 0.0058$：Cox 比例ハザードモデル］。CP 終了時まで継続した 3mCDP を評価した事後解析の結果からも，その頑健性が示された。加えて，試験開始前の再発の有無別の部分集団を含む部分集団解析で，いずれの部分集団でも全体集団と一貫した結果が得られた。A2304 試験では，2017 年に発出された ICH E9 (R1) ガイドライン案が提案する Estimand のフレームワークを用い「試験期間中に再発がみられない被験者（non-relapsers）に対する障害進行抑制効果」及び「再発に対する治療効果に依存しない障害進行抑制効果」を探索的に事後解析した。その結果，BAF は再発の有無にかかわらず 3mCDP の発現リスクを減少（14%～20%）させることが確認された。

以上より，BAF の 1 日 1 回 2 mg 投与は，再発等の疾患活動性の有無にかかわらず SPMS 患者全般に対して身体的障害の進行抑制効果を示した。

再発予防

A2304 試験の結果，SPMS 患者に対し，BAF 2 mg はプラセボに比べ ARR（副次評価項目）を 55.5%抑制した（$p < 0.0001$，負の二項回帰モデル）。また，A2201 試験の結果，RRMS 患者に対

し，BAF 2 mg はプラセボに比べ ARR（副次評価項目）を 66.0%抑制した（$p < 0.041$，負の二項回帰モデル）。

以上より BAF の 1 日 1 回 2 mg 投与は，RRMS だけでなく，再発寛解期よりも発現率が低くなる SPMS での再発に対しても明らかな予防効果を示した。

炎症性の疾患活動性の抑制

炎症性の疾患活動性に対する抑制効果は，脳内の MRI に基づく Gd 造影病変数，及び新規又は拡大 T2 病変数（A2304 試験及び A2201 試験の副次評価項目）を指標とし，時間経過に伴う MS による脳への負荷（疾患負荷）に対する抑制効果は，ベースラインからの T2 病変容積の変化量（A2304 試験の主要な副次評価項目）を指標として評価した。

RRMS でよくみられる BBB の破綻により生じる Gd 造影病変は，SPMS では少なくなることが知られている。実際に A2304 試験では，試験開始前に Gd 造影病変がみられなかった被験者が全体の約 8 割を占め，Gd 造影病変数は 0.7～0.9（各投与群の平均値）と少なかった。しかしながら，BAF 2 mg は SPMS 患者に対し，投与後 24 ヵ月にわたり Gd 造影病変数をプラセボに比べ 86.3%減少させた（$p < 0.0001$，負の二項回帰モデル）。また，投与後 24 ヵ月にわたり新規又は拡大 T2 病変数をプラセボに比べ 80.6%減少させた（$p < 0.0001$，反復測定負の二項回帰モデル）。T2 病変容積に対し，BAF はベースラインからの増加（悪化）を投与後 24 ヵ月にわたりプラセボに比べ抑制した（$p < 0.0001$，反復測混合効果モデル）。

RRMS を対象とした A2201 試験で，試験開始前に Gd 造影病変がみられなかった被験者は全体の約半数にとどまり，Gd 造影病変数は 1.5～3.7（各投与群の平均値）も認められた。RRMS 患者に対し，BAF 2 mg は投与 6 ヵ月後で新規の Gd 造影病変数をプラセボに比べ 77.2%減少させた（$p = 0.005$，負の二項分布 GEE 回帰モデル）。

以上より BAF の 1 日 1 回 2 mg 投与は，SPMS 及び RRMS にかかわらず，MRI に基づく炎症性の疾患活動性でプラセボに比べ顕著な抑制効果を示した。

脳萎縮の抑制

MS での障害進行や認知機能障害と関連する客観的評価指標として知られる脳容積では，投与群にかかわらずベースラインからの減少（悪化）がみられた。脳容積のベースラインからの変化率（A2304 試験の副次評価項目）は，投与後 24 ヵ月にわたってプラセボに比べ BAF で小さく，BAF はプラセボに対し有意な脳萎縮抑制効果を示した（$p = 0.0002$，反復測混合効果モデル）。

認知機能障害（情報処理速度低下）の進行抑制

MS 患者の認知機能障害で特に影響がみられる情報処理速度を高感度かつ特異的に検査する SDMT を指標として，SPMS 患者での認知機能障害を評価した結果，SDMT のベースラインからの変化量（A2304 試験の探索的評価項目）は，治験薬投与後のいずれの評価時点でも BAF で増加（改善）したのに対し，プラセボでは減少（悪化）し，治験薬投与後の全評価時点にわたって

BAF でプラセボに比べ有意に増加（改善）した（p = 0.0007，反復測混合効果モデル）。また，臨床的に意義のある変化量として報告されている「SDMT スコアのベースラインからの 4 以上の減少（悪化）」に対する探索的解析の結果（4.3.3.4.1 項），BAF は，CP 最終評価時点まで継続する「SDMT スコアのベースラインから 4 以上の悪化」の発現リスクをプラセボに対し 21.3%減少させ，BAF の認知機能障害抑制効果が示唆された［推定ハザード比（95%信頼区間）0.79（0.65～0.96），p = 0.0157：Cox 比例ハザードモデル］。

6.3 リスク

MS 患者を対象とした 3 試験（A2304 試験，A2201 試験，A2201E1 試験）で，1780 名を超える被験者に BAF 0.25～10 mg が投与され，1737 名（うち SPMS 患者 1517 名）に推奨用量の 2 mg が 1 回以上投与された。3 試験の BAF の累積曝露期間は 4000 人年超，SPMS 患者の BAF の累積曝露期間は 3700 人年超であった。

A2304 試験 CP の二重盲検投与期間中の有害事象発現率は，BAF 群でプラセボ群と比べて高かった（BAF 群 89.3%，プラセボ群 81.7%，以下同順）。BAF 群でみられた主な有害事象（発現率 10%以上）は，頭痛，上咽頭炎，尿路感染，転倒，高血圧であり，これらの事象の発現率は，プラセボ群と同程度であった。有害事象の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2（以下，軽度又は中等度）であった。BAF 群で 1%以上に発現した重篤な有害事象は尿路感染，基底細胞癌のみであり，これらの事象の発現率はプラセボ群と同程度であった。投与中止に至った有害事象（発現率 1%以上）は，黄斑浮腫（1.0%，0.2%）のみであった（5.4 項）。CP の投与期を完了した被験者の割合は，BAF 群でプラセボ群に比べ高く（81.7%，77.7%）（4.3.1 項），BAF 投与時の忍容性は良好であった。また，投与期間の延長に伴って特定の有害事象の発現率が上昇する傾向はみられなかった（5.4 項）。

さらに，BAF の投与に伴い発現する可能性のあるリスクとして，S1P 受容体調節薬で予測される薬理作用，既承認の S1P 受容体調節薬（フィンゴリモド）の安全性データ，及び MS 患者に投与する際，特に注意が必要と考えられる臨床的に重要な事象を以下の事象のとおり定義し，MS 患者を対象とした 3 試験（A2304 試験，A2201 試験，A2201E1 試験）の併合データを対象に評価した。各事象の定義は 2.7.4-Table 1-11 に示した。投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）の評価には，A2304 試験 CP の投与開始時の心臓モニタリングの結果も併せて評価した。

評価対象とした事象：「投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）」，「黄斑浮腫」，「感染症」，「肝機能検査値上昇」，「悪性腫瘍」，「妊娠」

BAF の主要なリスクの発現率は Table 5-3 及び Table 5-4 に示した。

投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）

A2304 試験 CP での，BAF の投与開始後（Day 1）の脈拍数は，投与前と比べ一時的に低下したが（最大平均変化量：−5.3 bpm），Day 7 では，投与前からの平均変化量に大きな違いはなかっ

た。心伝導への影響を示唆するものとして，投与開始後に認められた心電図所見は，ほとんどが洞性徐脈（BAF 群 9.4%，プラセボ群 2.1%，以下同順）や第一度房室ブロック（8.8%，4.3%）で，無症候性又は一過性であったため，投与開始時の伝導障害リスクは限定的と考えられる。また，投与再開時の徐脈に関連する事象は投与開始時に比べると少ない傾向がみられた（5.5.1 項）。

A2304 試験 CP での BAF の維持用量 2 mg 投与時では，漸増投与時にみられたような心拍数及び心伝導への影響は認められなかった。また，QT 間隔に対する作用を検討した臨床薬理試験（A2118 試験）を含む臨床試験の結果から，QT 延長作用は示唆されなかった（3.2.2.2 項）。

心伝導リスク別では，BAF 群で脈拍数低値（脈拍数＜50 bpm，脈拍数＜40 bpm）に該当した被験者の割合はいずれのグループでも低かったが（＜50 bpm：広範囲 9.3%，標準 4.0%，＜40 bpm：0.6%，0.0%），広範囲な心臓モニタリンググループ，すなわち，心疾患（心伝導の遅延を含む）を有する患者での割合が高かった（5.5.1 項）。

以上より，BAF の投与開始時及び投与再開時に漸増投与法を適用することにより，BAF の心伝導への影響は軽減した。重篤又は投与中止に至った事象は少なく，忍容性が確認された。しかしながら，患者個々により BAF の心伝導への影響が異なる可能性があることから，BAF の治療による心伝導への影響を確認することが望ましい。心拍数（時間平均）の日内変化量が Day 1 で最大となったことから，初回投与後 6 時間は経過観察することを添付文書（案）で注意喚起することとした。また，初回投与前及び初回投与 6 時間後に 12 誘導心電図を測定することが望ましい。患者又はその家族等に対しては，漸増投与期間中は心拍数低下に伴う浮動性めまいや疲労等の副作用が生じる可能性があることを注意喚起することとした。

黄斑浮腫

プラセボ対照併合での黄斑浮腫に関連する有害事象発現率は 2%以下と低かったものの，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かった（BAF 2 mg 群 1.7%，プラセボ群 0.2%）。黄斑浮腫（PT）は，投与 3 ヵ月後までに最も多く報告された。黄斑浮腫（PT）はほとんどが非重篤であり，BAF の投与中止後，薬物治療を要さず軽快又は消失した。黄斑浮腫により投与中止に至った被験者の多くが投与中止後，回復した。長期投与併合での，黄斑浮腫（PT）の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であり，長期投与に伴い，黄斑浮腫の発現が増加する傾向はみられなかった（プラセボ対照併合 1.2，長期投与併合 0.6）（5.5.2 項）。

現時点では，黄斑浮腫を有する患者に BAF の投与を継続した場合の安全性は不明である。

黄斑浮腫は BAF の薬理作用に起因するものと考えられる。S1P 受容体は内皮/上皮バリア機能の調節及び維持に重要な役割を担っていることから，BAF により内皮/上皮バリア機能の障害が生じる可能性がある。なお，長期間，高用量の BAF をラットに反復経口投与しても血液-網膜関門機能に影響はみられなかった。

以上より，黄斑浮腫はまれに発現するものの，投与初期に多く報告されたため，BAF の投与開始から 3～4 ヵ月後に眼底検査を含む眼科検査を実施することが望ましい。また，投与期間中も

定期的な検査を実施するとともに，患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科検査を実施するよう添付文書（案）で注意喚起することとした。また，一般的に，糖尿病又はブドウ膜炎の既往を有する患者では，黄斑浮腫の発現リスクが高くなるため，BAF の治療開始前に眼科検査を実施する必要があると考える。黄斑浮腫が認められた患者に対しては，投与を中断し，適切な治療を行い，回復後の投与再開については，治療上の有益性と危険性を考慮するよう添付文書（案）で注意喚起することとした。

感染症

本剤の免疫機能に対する作用により，感染症のリスクが増大する可能性があるが，プラセボ対照併合での，感染症関連の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，BAF 2 mg 群とプラセボ群で同程度であった（5.5.3 項）。

感染症発現と血中リンパ球数に直接的な関連性はみられないことから（2.7.2-3.4 項），リンパ球数により感染症のリスクを管理することは困難と考えられた。また，BAF の短い半減期（約 30 時間）から予測されるように，血中リンパ球数は，本剤投与中止後数日以内に上昇し始め，ほとんどの被験者は，BAF 投与中止後 10 日以内に基準値範囲内（$\geq 1.0 \times 10^9$/L）に回復した（3.2.2 項）。

プラセボ対照併合での水痘帯状疱疹ウイルス再活性化に関連する有害事象の発現率は 3%以下と低かったものの，BAF 2 mg 群での発現率はプラセボ群に比べ高かった（BAF 2 mg 群 3.0%，プラセボ群 0.7%）。水痘帯状疱疹ウイルス再活性化に関連する有害事象のほとんどは軽度又は中等度で，重篤な有害事象は少なく投与中止に至る事象はなかった。

長期投与併合での感染症関連，水痘帯状疱疹ウイルス再活性化に関連する総曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現頻度は，プラセボ対照併合と比べ増加はみられず（それぞれ，プラセボ対照併合 49.4，長期投与併合 41.4，プラセボ対照併合 2.0，長期投与併合 1.7），本剤の長期投与に伴い感染症のリスクが増大する傾向はみられなかった。

なお，BAF は一次免疫反応を抑制するおそれはあるものの，免疫記憶に影響しないことが非臨床試験で確認されており，BAF 使用下でも免疫監視機構は維持されていると考えられる。

BAF の臨床試験では，プラセボ対照併合及び長期投与併合のデータカットオフ時点（2017 年 12 月 31 日）で全身性真菌感染症，進行性多巣性白質脳症の発現はなかった。2017 年 12 月 31 日以降，A2304 試験 EP で 1 名にクリプトコッカス性髄膜炎が報告された。また，既承認の S1P 受容体調節薬（フィンゴリモド）で進行性多巣性白質脳症及びクリプトコッカス感染症が報告されていることから，感染症の症状がみられた場合，BAF の投与中断を考慮するとともに，適切な診断及び処置を行うことが重要である。重篤な感染症を発現した場合，BAF の投与を中断し，適切な処置を行うよう添付文書（案）で注意喚起することとした。また，重篤な感染症により死亡に至る例が報告されているので，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与す

ることを注意喚起することとした。また，免疫機能への影響が相加的に増強される可能性があるため，BAF と抗悪性腫瘍剤，免疫調節薬，多発性硬化症治療剤の併用には注意を要する。

肝機能検査値上昇

既承認の S1P 受容体調節薬（フィンゴリモド）と同様に，肝機能検査値の上昇（主に ALT 上昇）が認められたものの，多くが軽度（ALT > 1 × ULN）であった。プラセボ対照併合での ALT > 3 × ULN に該当した被験者の割合は，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かったものの（BAF 2 mg 群 5.6%，プラセボ群 1.3%，以下同順），ALT で基準値上限の 5 倍を超える被験者はわずかであった（1.2%，0.7%）。ALT（平均値）は，本剤投与開始後 Day 28（最初の評価時点）までにわずかに上昇したが，本剤投与中止後，3 ヵ月以内にベースラインまで回復した。Hy's law の基準に合致した被験者はなく，肝毒性を示唆する事象はなかった（5.5.4 項）。

肝酵素上昇の発現機序は明らかでないものの，女性に比べ男性で肝酵素上昇に関連する有害事象の発現率が高く，既承認の S1P 受容体調整薬（フィンゴリモド）の結果と同様に性差がみられた（5.8.1 項）。

以上より，肝機能検査値上昇は軽度でほとんどが薬物治療を要さず管理可能であり，重篤な薬剤性肝障害はみられなかった。しかしながら，BAF の投与開始前の肝機能検査結果（トランスアミナーゼ，ビリルビン）を確認しておくこと。また，BAF の投与中にも，定期的な検査を実施するよう添付文書（案）で注意喚起することとした。

悪性腫瘍

マウスを用いたがん原性試験では，雌で悪性リンパ腫の発現増加がみられたが，同試験の雄マウス，ラットを用いたがん原性試験又はサルを用いた 52 週間反復投与試験のいずれにおいても悪性腫瘍のリスクは増大しなかった（2.4-7 項）。

プラセボ対照併合の BAF 2 mg 群での悪性腫瘍の発現率は，プラセボ群を上回るものではなかった（BAF 2 mg 群 1.8%，プラセボ群 2.3%）。長期投与併合での総曝露期間で調整した 100 人年あたりの悪性腫瘍の発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（プラセボ対照併合 1.2，長期投与併合 1.2）。報告された悪性腫瘍は皮膚に関連するものが多く，最も発現率が高かった悪性腫瘍は，基底細胞癌（BAF 2 mg 群 1.0%，プラセボ群 1.2%）であり，その発現率は群間で同程度であった。現時点で得られた結果からは，BAF が悪性腫瘍の発現リスクを増大させることは示唆されなかった。しかしながら，BAF の投与被験者数及び投与期間は限られていることから，長期投与時の潜在的な悪性腫瘍の発現リスクを検討するには限界があった（5.5.8 項）。なお，同既承認の S1P 受容体調節薬（フィンゴリモド）で悪性リンパ腫がみられたとの報告があるため，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うよう添付文書（案）で注意喚起することとした。

妊娠

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず，妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，受胎能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，吸収胚数の増加並びに外表異常（異常回転肢及び口蓋裂），内臓異常（巨心）及び骨格異常（鎖骨形態異常）の増加が認められ，BAF の催奇形性が確認された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，母動物で流産，胎児で吸収胚数並びに骨格及び内臓変異の増加が認められた。ラットを用いた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では，出生児の生存率の減少及び異常／変異の増加（雄生殖器異常等）が認められた（2.4.5-5 項）。

以上のことから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，BAF の投与を禁忌と設定した。また，BAF は，授乳中ラットの乳汁中に移行したことから，BAF 投与中は授乳しないことが望ましい。

その他に，安全性の評価で，年齢，性別に部分集団解析を実施した結果，安全性に大きな違いはみられず，特別な注意喚起を要する患者集団は特定されなかった。また，日本人部分集団で特別な注意喚起を要するリスクは特定されなかった（5.8.3 項）。CYP2C9 遺伝子型別（extensive metabolizer：*1*1，*1*2，*2*2，vs. poor metabolizer：*1*3，*2*3）に部分集団解析を実施した結果，安全性に大きな違いはみられなかったものの（5.8.2 項），CYP2C9*3*3 を保有する患者は，CYP2C9*1*1 を保有する患者に比べ AUC が約 4 倍増加すること，長期的な治療を要する SPMS 患者では，慢性的に曝露量が増加した状態で本剤の投与が長期的に継続される可能性を考慮し，CYP2C9*3*3 を保有していることが判明している患者への投与は避けることを添付文書（案）で注意喚起することとした。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

本剤の効能・効果（案）は，「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」で，推奨する用法用量（案）は，「通常，成人にはシポニモドとして 1 日 0.25 mg から開始し，2 日目に 0.25 mg，3 日目に 0.5 mg，4 日目に 0.75 mg，5 日目に 1.25 mg，6 日目に 2 mg を 1 日 1 回朝に経口投与し，7 日目以降は維持用量である 2 mg を 1 日 1 回経口投与するが，患者の状態により適宜減量する。」とした。

効能・効果（案），用法・用量（案），用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠の詳細は[1.8]に示す。

総合的なベネフィットとリスク

SPMS 患者に対し，最も重要な治療課題である障害進行の抑制効果を有する治療薬はなく，再発の有無にかかわらず障害進行を抑制する治療薬が求められている。

SPMS 患者を対象とした第 III 相検証試験で，BAF の身体的障害の進行抑制効果は，プラセボに比べて優れていることが検証され，BAF の SPMS 患者に対する臨床的意義は明らかとなった。また，その抑制効果は，患者の背景因子や疾患特性，再発の有無にかかわらず一貫していた。加えて，再発や MRI 病変等の炎症性の疾患活動性を抑制し，さらに，認知機能障害（情報処理速度低下）の進行抑制効果も示唆され，それと関連する脳萎縮の抑制効果も示された。

BAF の SPMS 患者に対する安全性プロファイルは，同じ S1P 受容体調節薬である既承認のフィンゴリモドの使用経験から予測される範囲内であった。フィンゴリモドの副作用として知られる肝機能検査値上昇，黄斑浮腫，高血圧等が BAF でも生じる場合があり注意を要するが，適切な処置により管理可能であった。また，BAF の投与開始時の心伝導への影響は，維持用量まで漸増することにより軽減され，投与開始時に心疾患（心伝導の遅延を含む）を有する患者に対しても，初回投与日に一定期間心伝導の影響を観察し，必要に応じて適切な処置をすることで，本剤投与によるリスクを最小化することができると考える。

以上のことから，BAF のベネフィットは予測されるリスクを上回ることが示された。よって，BAF は，日本人を含む SPMS 患者を対象とした臨床試験で有効性を示し，忍容可能な安全性プロファイルを有する初めての治療薬となり得る。

7 参考文献

[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.

[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.

[Benedict RH, Morrow S, Rodgers J, et al. (2014)] Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. Mult Scler; 20(13):1745-52.

[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.

[Bigaud M, Nuesslein-Hildesheim B, Tran TTT, et al. (2018)] Siponimod is a Functional Agonist for the S1P5 Receptor (P3.404). Neurology; First published April 9, 2018.

[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.

[Chiaravalloti ND and DeLuca J (2008)] Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol; 7(12):1139-51.

[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.

[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.

[Cui QL, Fang J, Almazan G, et al. (2011)] Sphingosine 1-phosphate receptor agonists promote axonal ensheathment by human fetal oligodendrocyte progenitors. Mult Scler; 17 (10(suppl)):S366, P823.

[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.

[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.

[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.

[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.

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA CHMP) (2006) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. (Internet) Available from: <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en.pdf> Accessed 22 Jun 2018) (available upon request)

[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.

[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.

[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.

[Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. (2016)] Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. J Neuroinflammation; 13(1):207.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[Jackson SJ, Giovannoni G, Baker D (2011)] Fingolimod modulates microglial activation to augment markers of remyelination. J Neuroinflammation; 8:76.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[Lublin FD and Reingold SC (1996)] Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology; 46(4):907-11.

[Lublin FD, Baier M, Cutter G (2003)] Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. Neurology; 61(11):1528-32.

[Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. (2014)] Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology; 83(3):278-86.

[Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H (2015)] Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol; 14(2):183-93.

[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.

[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.

[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.

MSIF (2016a) What is MS? and Atlas of MS (Internet) Available from: <http://www.msif.org/about-ms/what-is-ms/> and <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/> (Accessed 30 September 2016) (available upon request)

MSIF (2016b) Global MS employment report 2016. (Internet) Available from: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2016/05/Global-MS-Employment-Report-2016.pdf> (Accessed 22 Jun 2018) (available upon request)

[Nandoskar A, Raffel J, Scalfari AS, et al. (2017)] Pharmacological Approaches to the Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis. Drugs; 77(8):885-910.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[Pardini M, Uccelli A, Grafman J, et al. (2014)] Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 85(9):1035-7.

[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.

[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.

[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.

[Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, et al. (2006)] Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. Lancet Neurol; 5(4):343-54.

[Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, et al. (2009)] Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. Mult Scler; 15(8):984-97.

[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.

[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.

[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.

[Tremlett H, Yinshan Z, Devonshire V (2008)] Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. Mult Scler; 14(3):314-24.

[Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. (2009)] Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. Neurology; 73(20):1616-23.

[Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. (2010)] New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. Neurology; 74(24):2004-15.

[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.

多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン (2017) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 東京:医学書院. (internet) Available from: <https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_onm_2017.html> (Accessed 22 Jun 2018) (available upon request)

難病情報センター (2016) 多発性硬化症の特定疾患医療受給者証所持者数の推移 (Internet) Available form: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356> (Accessed 07 October 2016) (available upon request)