# 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

# 目　　次

目　　次 ..... 2
表 一 覧 ..... 2
図 一 覧 ..... 3
略号一覧 ..... 4
1 背景及び概観 ..... 5
1.1 製剤開発の経緯 ..... 5
1.2 生物薬剤学試験の概観 ..... 6
1.3 分析方法 ..... 6
2 個々の試験結果の要約 ..... 9
2.1 *In vitro* 溶出 ..... 9
2.2 健康被験者における試験 ..... 10
2.2.1 絶対バイオアベイラビリティ（A2126 試験） ..... 10
2.2.2 生物学的同等性及び食事の影響（A2111 試験） ..... 12
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 16
3.1 絶対バイオアベイラビリティ ..... 16
3.2 生物学的同等性 ..... 16
3.3 被験者内及び被験者間変動 ..... 16
3.4 食事の影響 ..... 16

# 表 一 覧

Table 1-1 臨床試験（評価）において使用した製剤一覧 ..... 5
Table 1-2 生物薬剤学試験の概要 ..... 6
Table 1-3 臨床試験において使用した分析法一覧 ..... 7
Table 2-1 シポニモド 0.25 mg を経口投与，又は 3 時間かけて点滴静脈内投与したときの PK パラメータ（A2126 試験） ..... 10
Table 2-2 シポニモドの点滴静脈内投与に対する経口投与の幾何平均値の比及び 90%信頼区間の比較（A2126 試験） ..... 12
Table 2-3 シポニモド MF を空腹時，FMI を空腹時又は食後に投与したときの PK パラメータ（A2111 試験） ..... 13
Table 2-4 シポニモド MF を空腹時，FMI を空腹時又は食後に投与したときの PK パラメータの幾何平均値の比（A2111 試験） ..... 13

# 図 一 覧

Figure 2-1 シポニモド 0.25 mg を経口投与及び 3 時間点滴静脈内投与したときの血漿中シポニモド 時間-濃度推移（A2126 試験） ..... 11

Figure 2-2 シポニモド 0.25 mg の MF を空腹時及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中シポニモド濃度-時間推移（A2111 試験） ..... 14

Figure 2-3 シポニモド 4 mg の MF を空腹時及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中シポニモド濃度-時間推移（A2111 試験） ..... 15

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現（英） | 省略していない表現（日） |
|---|---|---|
| AUC | area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve extrapolated to infinity | 血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| AUCinf | area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity) | 血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大） |
| AUClast | area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time) | 血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点） |
| CL | clearance | クリアランス |
| CL/F | apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| Cmax | maximal drug plasma (serum/blood) concentration | 最高血漿（血清／血液）中薬物濃度 |
| CSF | clinical service form | － |
| CV | coefficient of variation | 変動係数 |
| F | bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| FMI | final market image | － |
| LC-MS/MS | liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィータンデム質量分析 |
| LLOQ | lower limit of quantification | 定量下限 |
| MF | market formulation | － |
| MR | modified-release | 徐放性 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| T1/2 | elimination half life | 半減期 |
| Tlag | lag-time | ラグ時間 |
| 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 |
| Vz | distribution volume during terminal elimination phase | 消失相での分布容積 |
| Vz/F | apparent distribution volume | 見かけの分布容積 |

# 1 背景及び概観

## 1.1 製剤開発の経緯

本剤は有効成分としてシポニモド 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 (CSF)，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（Market Formulation（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（検証試験）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（Final market image Formulation（FMI），0.25 mg，0.5 mg，1 mg 及び 2 mg）を使用した。検証試験で使用した 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。したがって，生物学的同等性を「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）」に基づき，両剤の溶出挙動の同等性を確認した。なお，製剤開発の目的で検討した徐放錠（MR 錠）は，相対的バイオアベイラビリティを評価する試験でのみ使用した。

本申請において評価資料となる臨床試験に用いた製剤を Table 1-1 に示す。

本項では，本化合物の名称としてシポニモドを用いる。ただし，シポニモドは社内報告書では BAF 又は BAF312 と記載されており，本項の一部の図表でもこれらの名称で記述している。

**Table 1-1 臨床試験（評価）において使用した製剤一覧**

| 製剤 | 含量 | 試験番号 |
|---|---|---|
| MF | 0.1 mg, 0.25 mg, 1 mg, 4 mg, 5 mg | BAF312A2201 |
| MF | 0.25 mg, 1 mg, 4 mg, 5 mg | BAF312A2201E1 |
| MF | 0.25 mg, 1 mg, 5 mg | BAF312A1101 |
| MF | 0.25 mg, 1 mg, 4 mg, 5 mg | BAF312A2107 |
| MF | 0.25 mg, 1 mg, 4 mg | BAF312A2110 |
| MF | 0.25 mg, 1 mg, 4 mg, 5 mg | BAF312A2118 |
| MF | 0.25 mg | BAF312A2122 |
| MF | 0.25 mg | BAF312A2128 |
| FMI | 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg | BAF312A2201E1 |
| FMI | 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg | BAF312A2304 |
| FMI | 0.25 mg | BAF312A2124 |
| FMI | 0.25 mg | BAF312A2129 |

MF: Market Formulation, FMI: Final market image Formulation

## 1.2 生物薬剤学試験の概観

以下にシポニモドのヒトにおける生物薬剤学的特性をまとめた。

### （1）*In vitro* 試験

第 III 相試験で使用した FMI（0.25 mg 又は 2 mg）と申請製剤の生物学的同等性は，両剤の溶出挙動の同等性を判定することにより確認した。

### （2）*In vivo* 試験

本剤の生物薬剤学の評価のために，外国で実施した MF と 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（Table 1-2）。なお，初期の製剤（CSF）で検討した食事の影響（A2101 試験），及び徐放錠の相対的バイオアベイラビリティ試験（A2119 試験）については，「2.7.6 個々の試験のまとめ」 に詳細を記載した。

**Table 1-2 生物薬剤学試験の概要**

| 試験番号 | 試験目的 | 投与 | 用量 | 添付資料番号 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|
| A2111 試験 | MF と FMI の生物学的同等性及び食事の影響 | 単回 | 0.25 mg MF，空腹時<br>0.25 mg FMI，空腹時<br>0.25 mg FMI，食後<br>4 mg MF，空腹時<br>4 mg FMI，空腹時<br>4 mg FMI，食後 | 5.3.1.2-2 | 参考 |
| A2126 試験 | 絶対バイオアベイラビリティ | 単回 | 0.25 mg 3 時間点滴静注<br>0.25 mg FMI | 5.3.1.1-1 | 参考 |

## 1.3 分析方法

国内外の臨床試験において使用した分析法を Table 1-3 に示す。

ヒト血漿中シポニモド及びその代謝物（M3，M5，M16 及び M17）並びにヒト尿中シポニモド濃度の測定は，高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により行った。内部標準物質として，$D_{11}$-siponimod，$D_{10}$-LNL925（M3），$D_{10}$-LNL931（M5）$^{13}CD_3$-LYG778（M16）及び $D_7$-LYS815（M17）を使用した。

ヒト血漿中シポニモド濃度はバリデートした 4 つの異なる LC-MS/MS 法（BAF-A，BAF-B，BAF-C 及び BAF-D）で測定し，LLOQ はそれぞれ 0.02 ng/mL，0.25 ng/mL， 2.5 ng/mL，及び 0.05 ng/mL であった[DMPK R0600805-01]。ヒト尿中シポニモド 濃度の LLOQ は 0.02 ng/mL であった[DMPK R0600805a] （BAF-E）。ヒト血漿中 M3 及び M5 の測定には同時定量法を用い，M3 の LLOQ は 0.25 ng/mL 及び 0.01 ng/mL，M5 の LLOQ は 0.01 ng/mL であった[DMPK R0600805e]

（LNL-A 及び LNL-B）。ヒト血漿中 M16 の LLOQ は 0.05 ng/mL [DMPK R1500657] （LYG-A），ヒト血漿中 M17 の LLOQ は 0.1 ng/mL [DMPK R1500658-01]（LYS-A）であった。

ヒト血漿中においてシポニモド は-15°C 未満で少なくとも 489 日間，–60°C 未満で少なくとも 1302 日間の安定性が確認されている（BAF-A 及び BAF-B）。また，ヒト尿中においてシポニモド は-60°C 未満で少なくとも 90 日間の安定性が確認されている（BAF-E）。ヒト血漿中において M3 及び M5 は–60°C 未満で少なくとも 704 日間（LNL-A 及び LNL-B），M16 は–80°C 未満又は–20°C 未満で少なくとも 92 日間（LYG-A），M17 は–80°C 未満で少なくとも 266 日間の安定性が確認されている（LYS-A）。

**Table 1-3 臨床試験において使用した分析法一覧**

| 測定対象物質 | 検出方法 | 試料, 試料容量 | 定量下限 (ng/mL) | 真度及び精度 | 添付資料番号 | 臨床試験番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| シポニモド | LC-MS/MS 法 (BAF-A) | 血漿, 100 µL | 0.02 | Sciex API4000<br>真度：-2.7%～2.3%<br>精度：3.7%～5.9%<br>Sciex API5000<br>真度：-1.5%～2.7%<br>精度：2.4%～4.4%<br>Sciex Qtrap6500<br>真度：-1.8%～4.2%<br>精度：2.8%～11.3% | 5.3.1.4-1 DMPK R0600805-01 | A2101 試験<br>A2102 試験<br>A2105 試験<br>A2107 試験<br>A2119 試験<br>A2108 試験<br>A2110 試験<br>A2111 試験<br>A2121 試験<br>A2118 試験<br>A2116 試験<br>A2122 試験<br>A2128 試験<br>A2129 試験 |
| シポニモド | LC-MS/MS 法 (BAF-B) | 血漿, 50 µL | 0.25 | Micromass Ultima<br>真度：-1.8%～1.0%<br>精度：2.0%～4.0%<br>Sciex API4000<br>真度：-2.3%～8.0%<br>精度：3.0%～7.2%<br>Sciex API5000<br>真度：1.8%～4.3%<br>精度：1.2%～2.0%<br>Sciex Qtrap6500<br>真度：0.3%～2.5%<br>精度：1.5%～4.1% | 5.3.1.4-1 DMPK R0600805-01 | A2104 試験<br>A1101 試験<br>A2201 試験<br>A2201E1 試験<br>A2202 試験<br>A2304 試験 |
| シポニモド | LC-MS/MS 法 (BAF-C) | 血漿, 50 µL | 2.5 | Sciex API4000<br>真度：-3.5%～0.3%<br>精度：3.4%～8.7%<br>Sciex API5000<br>真度：-5.5%～5.5%<br>精度：3.8%～4.0% | 5.3.1.4-1 DMPK R0600805-01 | A2101 試験<br>A2102 試験 |

| 測定対象物質 | 検出方法 | 試料,<br>試料容量 | 定量下限<br>(ng/mL) | 真度及び精度 | 添付資料番号 | 臨床試験番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| シポニモド | LC-MS/MS<br>法 (BAF-D) | 血漿,<br>100 µL | 0.05 | 真度：-7.6%～-2.0%<br>精度：1.7%～3.6% | 5.3.1.4-2<br>DMPK R0600805b-02 | A2130 試験<br>A2126 試験<br>A2125 試験<br>A2124 試験<br>A2201E1 試験<br>A2304 試験<br>X2205 試験<br>X2206 試験 |
| M3 | LC-MS/MS<br>法 (LNL-A) | 血漿,<br>50 µL | 0.25 | 真度：-2.5%～6.4%<br>精度：2.3%～7.4% | 5.3.1.4-4 DMPK R0600805e | A2118 試験<br>A2122 試験<br>A2128 試験<br>A2129 試験<br>DMPK R1400021 |
| M3 及び M5 | LC-MS/MS<br>法 (LNL-A) | 血漿,<br>100 µL | 0.01 | Sciex API5500<br>M3<br>真度：1.0%～4.0%<br>精度：4.8%～7.3%<br>M5<br>真度：-2.5%～2.0%<br>精度：5.0%～7.5%<br>Sciex QTrap6500<br>M3<br>真度：-2.5%～1.3%<br>精度：5.0%～6.5%<br>M5<br>真度：-4.3%～5.3%<br>精度：2.0%～4.6% | 5.3.1.4-4 DMPK R0600805e | A2118 試験<br>A2122 試験<br>A2128 試験<br>A2129 試験<br>DMPK R1400021 |
| M3 及び M5 | LC-MS/MS<br>法 (LNL-B) | 血漿,<br>150 µL | 0.01 | M3<br>真度：0.3%～2.0%<br>精度：2.7%～4.1%<br>M5<br>真度：1.8%～3.5%<br>精度：3.8%～5.4% | 5.3.1.4-5 DMPK R1600696 | A2125 試験<br>A2124 試験 |
| M16 | LC-MS/MS<br>法 (LYG-A) | 血漿,<br>50 µL | 0.05 | 真度：-6.4%～1.3%<br>精度：5.3%～9.4% | 5.3.1.4-7 DMPK R1500657 | A2126 試験 |
| M17 | LC-MS/MS<br>法 (LYS-A) | 血漿,<br>100 µL | 0.1 | 真度：-2.7%～-0.8%<br>精度：2.0%～4.9% | 5.3.1.4-6 DMPK R1500658-01 | A2126 試験<br>A2124 試験<br>A2304 試験 |
| シポニモド | LC-MS/MS<br>法 (BAF-E) | 尿,<br>100 µL | 0.02 | 真度：1.4%～5.1%<br>精度：3.9%～9.0% | 5.3.1.4-3 DMPK R0600805a | A2102 試験<br>A2105 試験<br>A2129 試験 |

# 2 個々の試験結果の要約

## 2.1 *In vitro* 溶出

申請製剤（0.25 mg と 2 mg）間の同等性，及び第 III 相試験で使用した FMI（0.25 mg，0.5 mg，1 mg，2 mg）と申請製剤（0.25 mg，2 mg）間の同等性について，以下に述べる。

### 1) 申請製剤 0.25 mg 錠と申請製剤 2 mg 錠

「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（2012 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）」に従って溶出挙動の同等性を評価した結果，pH6.8 ポリソルベート 80 なしの試験液においてのみ，平均溶出率の f2 関数の値がガイドラインの基準をわずかに下回ったが，他の試験液ではガイドラインの基準に適合していた。pH6.8 ポリソルベート 80 なしの試験液では平均溶出率が約 20%以下であり 85%を大幅に下回るため，本剤の同等性の判定条件としては適していない。また，[redacted]によって生じた[redacted]の影響により，ばらつきが大きくなったため不適合となった可能性は否定できない。以上より，平均溶出率が低い試験液で f2 関数の値がガイドラインの基準をわずかに下回ったものの，申請製剤間の溶出挙動は類似であり，意図した量の薬剤が，意図した速度で放出されることが期待される。

### 2) FMI 0.25 mg 錠と申請製剤 0.25 mg 錠

「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）」に従って溶出挙動の同等性を評価した結果，両剤の溶出挙動は試験したすべての条件で判定基準に適合したことから，生物学的に同等であると判断した。

### 3) FMI 0.5 mg 錠と申請製剤 0.25 mg 錠

「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」に従って溶出挙動の同等性を評価した結果，両剤の溶出挙動は試験したすべての条件で判定基準に適合したことから，生物学的に同等であると判断した。

### 4) FMI 1 mg 錠と申請製剤 0.25 mg 錠

「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」に従って溶出挙動の同等性を評価した結果，両剤の溶出挙動は試験したすべての条件で判定基準に適合したことから，生物学的に同等であると判断した。

### 5) FMI 2 mg 錠と申請製剤 2 mg 錠

「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」に従って溶出挙動の同等性を評価した結果，両剤の溶出挙動は試験したすべての条件で判定基準に適合したことから，生物学的に同等であると判断した。

## 2.2 健康被験者における試験

### 2.2.1 絶対バイオアベイラビリティ（A2126 試験）

外国人健康被験者 33 名を対象として，シポニモド （FMI）0.25 mg を経口投与（投与 A），又は 3 時間かけて点滴静脈内投与（投与 B）し，2×2 期クロスオーバーで絶対バイオアベイラビリティを検討した。

シポニモド の PK パラメータを Table 2-1 に，平均血漿中濃度-時間推移を Figure 2-1 にそれぞれ示す。シポニモド 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（Table 2-2）。シポニモド の Cmax，AUClast，及び AUCinf の CV%幾何平均値は，投与間で同程度であり，いずれも 19.4%～26.8%の範囲内であった。

**Table 2-1 シポニモド 0.25 mg を経口投与，又は 3 時間かけて点滴静脈内投与したときの PK パラメータ（A2126 試験）**

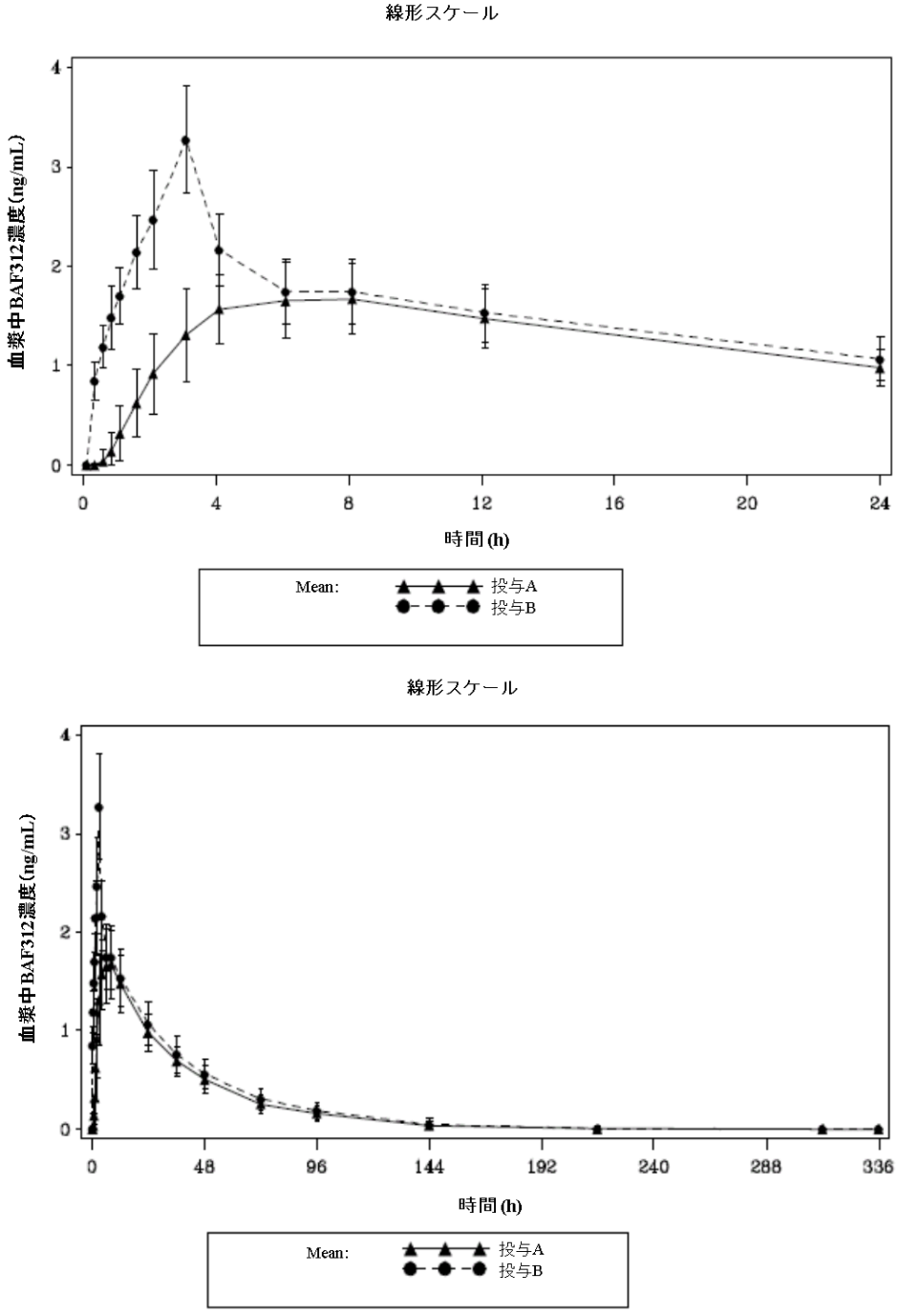
| N=15 | 経口投与 | 点滴静脈内投与 |
|---|---|---|
| Cmax (ng/mL) | 1.75 ± 0.375 | 3.27 ± 0.535 |
| AUClast (ng·h/mL) | 65.7 ± 17.0 | 78.3 ± 19.7 |
| AUCinf (ng·h/mL) | 69.4 ± 17.2 | 82.4 ± 20.1 |
| Tmax (h) | 8.00 (4.00~8.03) | 2.92(2.92~2.92) |
| T1/2 (h) | 27.3 ± 6.31 | 28.1 ± 6.99 |
| CL[a] (L/h) | 3.82 ± 0.996 | 3.22 ± 0.848 |
| Vz[a] (L) | 146 ± 29.1 | 126 ± 25.9 |
| F [b] | 0.843 ± 0.0698 | - |

Source： 5.3.1.1-1-A2126 試験- Table 14.2-5.2a

N: 各投与を受けた被験者数，平均値 ± 標準偏差 ， Tmax は中央値 (最小値～最大値)，- : 該当なし

a: 経口投与では CL/F 及び Vz/F を示した。b: *n=14，同一被験者の AUCinf より算出（投与 A 又は投与 B を受けなかった被験者を除外）

**Figure 2-1　シポニモド 0.25 mg を経口投与及び 3 時間点滴静脈内投与したときの血漿中シポニモド 時間-濃度推移（A2126 試験）**




Source： 5.3.1.1-1-A2126 試験- Figure 14.2-1.1a

平均値 ± 標準偏差，N=15

投与 A = シポニモド 0.25 mg の経口投与，投与 B = シポニモド 0.25 mg の 3 時間点滴静脈内投与

**Table 2-2 シポニモドの点滴静脈内投与に対する経口投与の幾何平均値の比及び 90%信頼区間の比較（A2126 試験）**

| N=15 | | | | | 90%信頼区間 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与 | n | 幾何平均値 | 幾何平均値の比 | 下限値 | 上限値 |
| AUCinf | A | 14 | 66.9 | | | |
| (ng·h/mL) | B | 14 | 79.6 | 0.841 | 0.806 | 0.877 |
| AUClast | A | 14 | 63.2 | | | |
| (ng·h/mL) | B | 14 | 75.5 | 0.837 | 0.801 | 0.875 |
| Cmax | A | 14 | 1.67 | | | |
| (ng/mL) | B | 14 | 3.22 | 0.519 | 0.486 | 0.556 |

Source：5.3.1.1-1-A2126 試験-Table 14.2-5.5a

n:被験者数（投与 A 又は投与 B を受けなかった被験者を除外），N: 各投与を受けた被験者数

投与，投与期，及び投与順序にネスト化した被験者を固定効果とする線形モデルを用いて，対数変換した AUClast，AUCinf，及び Cmax を解析した。比較には，逆対数変換した幾何平均値の比の推定値及び 90%信頼区間を用いた。

投与 A = シポニモド 0.25 mg の経口投与，投与 B =シポニモド 0.25 mg の 3 時間点滴静脈内投与

### 2.2.2 生物学的同等性及び食事の影響（A2111 試験）

外国人健康被験者 60 名を対象として，シポニモド 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。また，シポニモド 0.25 mg 及び 4 mg の FMI を空腹時又は食後に単回投与し，食事の影響を検討した。食後投与では，高脂肪食摂取開始から 30 分後にシポニモド 0.25 mg 又は 4 mg を単回投与した。空腹時投与では，投与前に少なくとも 10 時間以上絶食した後，シポニモド 0.25 mg 又は 4 mg を単回投与し，投与 4 時間後まで絶食した。試験は 3×3 クロスオーバー，6 投与順序で実施した。

シポニモドの PK パラメータを Table 2-3 に，平均血漿中濃度-時間推移を Figure 2-2 及び Figure 2-3 に，PK パラメータの幾何平均値の比とその 90%信頼区間を Table 2-4 に，それぞれ示す。

シポニモド 0.25 mg 又は 4 mg の MF と FMI については，Cmax 及び AUC ともに，幾何平均値の比とその 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

シポニモド 0.25 mg 又は 4 mg の FMI において，Cmax 及び AUC に食事の影響は認められなかった。Tmax の中央値は空腹時投与の 4 時間に比べ，食後投与では 6～7 時間であり，食後で延長する傾向がみられた。

**Table 2-3 シポニモド MF を空腹時，FMI を空腹時又は食後に投与したときの PK パラメータ（A2111 試験）**

| | MF 空腹時投与 | FMI 空腹時投与 | FMI 食後投与 |
|---|---|---|---|
| 0.25 mg | | | |
| Cmax (ng/mL) | 1.98 ± 0.265 (13.4) [30] | 1.93 ± 0.271 (14.0) [28] | 1.95 ± 0.323 (16.6) [30] |
| AUClast (ng·h/mL) | 71.7 ± 19.3 (26.8) [29] | 69.4 ± 21.4 (30.8) [24] | 69.8 ± 21.1 (30.2) [28] |
| AUCinf (ng·h/mL) | 73.7 ± 19.2 (26.1) [30] | 72.7 ± 20.9 (28.7) [28] | 72.7 ± 21.2 (29.2) [30] |
| Tmax (h) | 4.00 (2.00～12.0) [30] | 4.00 (3.00～8.00) [28] | 6.00 (2.00～12.1) [30] |
| Tlag (h) | 0.250 (0.00～0.750) [30] | 0.500 (0.250～1.50) [28] | 0.750 (0.00～3.00) [30] |
| T1/2 (h) | 31.1 ± 6.59 (21.1) [30] | 31.9 ± 6.64 (20.8) [28] | 30.8 ± 7.06 (22.9) [30] |
| 4 mg | | | |
| Cmax (ng/mL) | 30.4 ± 6.18 (20.3) [26] | 31.4 ± 8.09 (25.8) [27] | 27.0 ± 6.36 (23.6) [28] |
| AUClast (ng·h/mL) | 1160 ± 502 (43.3) [26] | 1180 ± 484 (41.1) [26] | 1070 ± 438 (40.9) [27] |
| AUCinf (ng·h/mL) | 1170 ± 521 (44.5) [26] | 1190 ± 500 (42.1) [26] | 1080 ± 442 (40.9) [28] |
| Tmax (h) | 4.00 (2.00～8.00) [26] | 4.00 (3.00～8.15) [27] | 7.03(3.00～12.0) [28] |
| Tlag (h) | 0.00 (0.00～0.250) [26] | 0.00 (0.00～0.250) [27] | 0.00 (0.00～1.00) [28] |
| T1/2 (h) | 47.1 ± 9.41 (20.0) [26] | 48.4 ± 8.62 (17.8) [26] | 44.5 ± 11.0 (24.6) [28] |

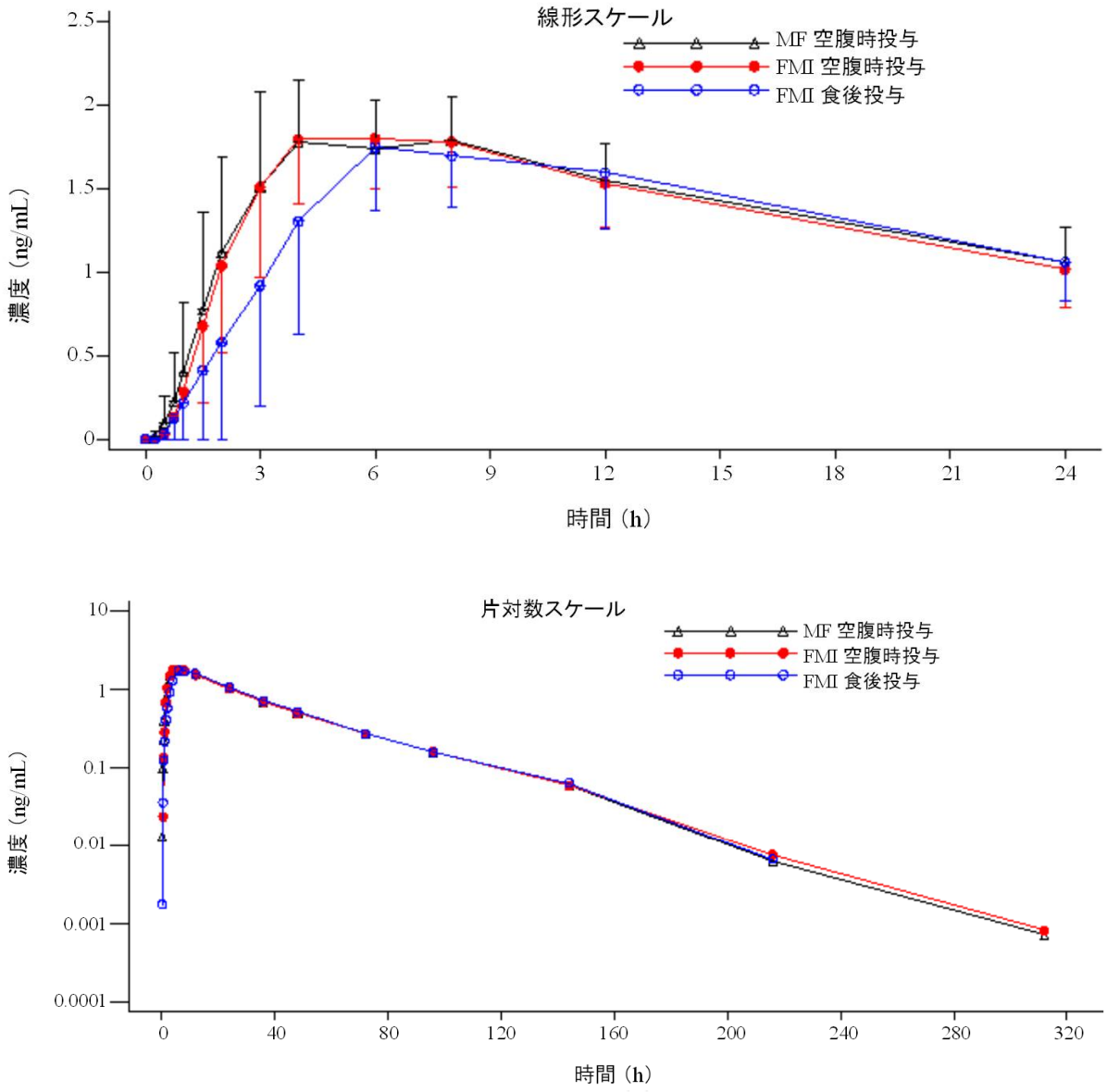
Source：5.3.1.2-2-A2111 試験-Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.6
平均値±標準偏差 (CV%) [n]，Tmax 及び Tlag は中央値 (最小値～最大値) [n]
CV%= SD／mean × 100

**Table 2-4 シポニモド MF を空腹時，FMI を空腹時又は食後に投与したときの PK パラメータの幾何平均値の比（A2111 試験）**

| | | | 幾何平均値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| 投与 | PK パラメータ | 幾何平均値 | 推定値* | 90%信頼区間 |
| 0.25 mg | | | | |
| MF 空腹時投与 | Cmax (ng/mL) | 1.95 | 1.01 | (0.97, 1.06) |
| (試験製剤) | AUClast (ng·h/mL) | 69.42 | 1.02 | (1.00, 1.05) |
| | AUCinf (ng·h/mL) | 71.48 | 1.02 | (0.99, 1.05) |
| FMI 食後投与 | Cmax (ng/mL) | 1.92 | 1.00 | (0.95, 1.04) |
| (試験製剤) | AUClast (ng·h/mL) | 67.31 | 0.99 | (0.97, 1.02) |
| | AUCinf (ng·h/mL) | 69.73 | 1.00 | (0.97, 1.02) |
| FMI 空腹時投与 | Cmax (ng/mL) | 1.92 | - | - |
| (対照製剤) | AUClast (ng·h/mL) | 67.74 | - | - |
| | AUCinf (ng·h/mL) | 70.03 | - | - |
| 4 mg | | | | |
| MF 空腹時投与 | Cmax (ng/mL) | 29.53 | 1.00 | (0.94, 1.06) |
| (試験製剤) | AUClast (ng·h/mL) | 1045.99 | 0.98 | (0.94, 1.02) |
| | AUCinf (ng·h/mL) | 1052.84 | 0.98 | (0.94, 1.02) |
| FMI 食後投与 | Cmax (ng/mL) | 27.02 | 0.91 | (0.86, 0.97) |
| (試験製剤) | AUClast (ng·h/mL) | 1022.33 | 0.96 | (0.92, 1.00) |
| | AUCinf (ng·h/mL) | 1029.41 | 0.96 | (0.92, 1.00) |
| FMI 空腹時投与 | Cmax (ng/mL) | 29.57 | - | - |
| (対照製剤) | AUClast (ng·h/mL) | 1067.16 | - | - |
| | AUCinf (ng·h/mL) | 1074.10 | - | - |

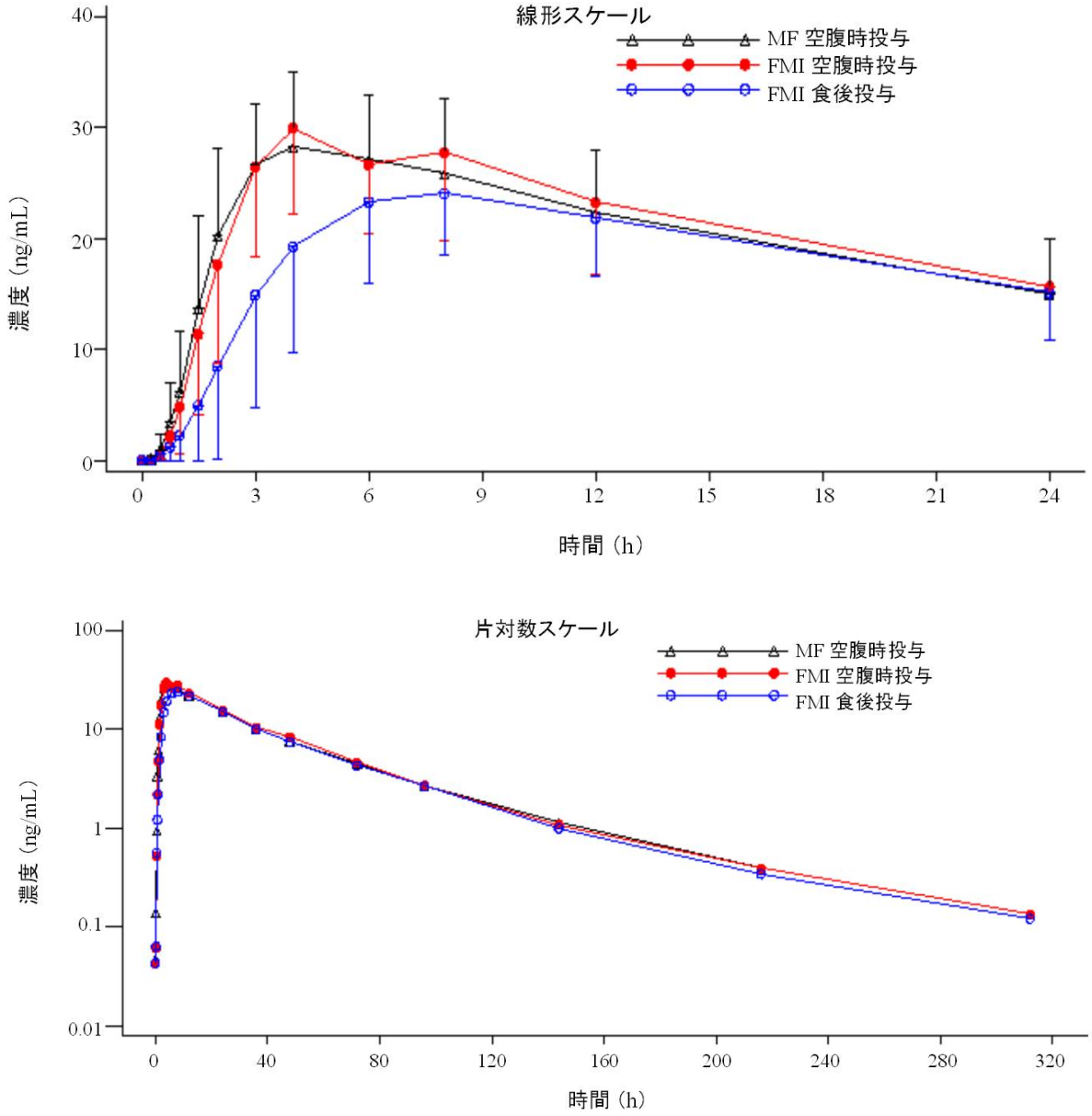
Source：5.3.1.2-2-A2111 試験-Table 14.2-1.1
N=30, -：該当なし，*：試験製剤/標準製剤，又は，食後投与/空腹時投与

**Figure 2-2　シポニモド 0.25 mg の MF を空腹時及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中シポニモド濃度-時間推移（A2111 試験）**




Source：5.3.1.2-2-A2111 試験-Figure 11-1，Figure 14.2-1.1
n=30，平均値±標準偏差（上図），Mean（下図）

**Figure 2-3　シポニモド 4 mg の MF を空腹時及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中シポニモド濃度-時間推移（A2111 試験）**




Source：5.3.1.2-2-A2111 試験-Figure 11-2，Figure 14.2-1.2

n=30，平均値±標準偏差（上図），Mean（下図）

# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

## 3.1 絶対バイオアベイラビリティ

シポニモド 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，点滴静脈内投与したときの値と比較して 84%であった（2.2.1 項）。

## 3.2 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。FMI と MF の生物学的同等性のパラメータ（Cmax 及び AUC）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80~1.25 の範囲にあり，FMI と MF は生物学的に同等と判定した（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，溶出挙動は同等と判定され，両剤は生物学的に同等であると判断した（2.3.P.2）。

## 3.3 被験者内及び被験者間変動

外国人健康被験者を対象とした試験において PK パラメータの被験者内及び被験者間変動について評価した。

外国で実施した 3 試験（A2111 試験，A2119 試験，及び A2126 試験）において，Cmax の被験者内変動は 14.0%～25.8%，AUCinf の被験者内変動は 25.6%～42.1%であった。

また，外国で実施した 5 試験（A2108 試験，A2111 試験，A2116 試験，A2124 試験及び A2125 試験）において，Cmax の被験者内変動は 4.5%～18.2%，AUCinf の被験者内変動は 5.7%～16.2%であった。

## 3.4 食事の影響

外国人健康被験者にシポニモド （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，2.2.2 項）。

# 2.7.2 臨床薬理試験

# 目　次

目　次 ..... 2
表 一 覧 ..... 3
図 一 覧 ..... 5
略号一覧 ..... 7
用語の定義一覧 ..... 8
1 背景及び概観 ..... 9
1.1 概　観 ..... 9
1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 ..... 9
1.1.2 臨床薬理試験の概観 ..... 12
1.1.3 MS 患者を対象とした臨床試験の概観 ..... 15
1.2 概要 ..... 16
1.2.1 薬物動態 ..... 16
1.2.2 薬力学 ..... 19
2 個々の試験結果の要約 ..... 22
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 ..... 22
2.1.1 血球移行 ..... 22
2.1.2 血漿蛋白結合率 ..... 22
2.1.3 代謝 ..... 22
2.1.4 薬物相互作用 ..... 23
2.2 健康被験者における試験 ..... 27
2.2.1 単回及び反復投与試験 ..... 27
2.2.2 特別な集団を対象とした試験 ..... 39
2.2.3 薬物相互作用試験 ..... 44
2.2.4 PK/PD 試験 ..... 50
2.3 MS 患者における試験 ..... 59
2.3.1 外国人 RRMS 患者における用量設定試験（A2201 試験） ..... 59
2.3.2 SPMS 患者における検証試験（A2304 試験） ..... 60
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 61
3.1 薬物動態 ..... 61
3.1.1 吸収 ..... 61
3.1.2 用量比例性 ..... 61
3.1.3 単回投与時の薬物動態 ..... 65
3.1.4 反復投与時の薬物動態 ..... 65
3.1.5 分布 ..... 66
3.1.6 代謝 ..... 66
3.1.7 排泄 ..... 68

3.1.8 母集団薬物動態 ..... 68
3.1.9 部分集団における薬物動態 ..... 71
3.2 薬物相互作用（DDI） ..... 77
3.2.1 *In vitro* 試験 ..... 77
3.2.2 *In vivo* 試験 ..... 78
3.2.3 *In silico* データ ..... 79
3.3 薬力学 ..... 83
3.3.1 薬力学的指標の評価 ..... 83
3.3.2 安全性 ..... 85
3.4 薬物動態と薬力学の関係 ..... 94
4 特別な試験 ..... 100
5 付　録 ..... 101
5.1 併合解析の要約 ..... 101
5.2 Post-text tables and figures ..... 105

## 表 一 覧

Table 1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 及び *ex vivo* 試験並びに *in silico* 試験 ..... 10
Table 1-2 臨床薬理試験の一覧 ..... 12
Table 1-3 MS 患者を対象とした臨床試験の一覧 ..... 16
Table 2-1 シポニモド，M3 及び M17 の各 CYP 分子種に対する阻害活性（μmol/L） ..... 24
Table 2-2 シポニモド，M3 及び M17 による薬物トランスポーター阻害（μmol/L） ..... 25
Table 2-3 日本人健康被験者にシポニモド 0.5～10 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（A1101 試験） ..... 28
Table 2-4 健康被験者にシポニモド 0.1～75 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（A2101 試験） ..... 31
Table 2-5 健康被験者にシポニモド 0.3～20 mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与したときの最終投与時の PK パラメータ（A2105 試験） ..... 34
Table 2-6 健康被験者に $^{14}C$ 標識シポニモド 10 mg を単回経口投与したときの血液中及び血漿中総放射能，並びに血漿中シポニモドの PK パラメータ（A2104 試験） ..... 36
Table 2-7 健康被験者に $^{14}C$ 標識シポニモド 10 mg を単回経口投与したときの血漿中シポニモド及び代謝物の AUC0-120h（A2104 試験） ..... 37
Table 2-8 健康被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの M17 の PK パラメータ（A2126 試験） ..... 38

Table 2-9 肝機能障害者及び健康被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの総シポニモド（非結合型+結合型）の PK パラメータの幾何平均値の比（A2122 試験） ..... 40
Table 2-10 高度腎機能障害者及び健康被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの総シポニモド（非結合型+結合型）の PK パラメータの幾何平均値の比（A2129 試験） ..... 41
Table 2-11 CYP2C9 *1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 PK パラメータ（A2128 試験，パート 1） ..... 43
Table 2-12 CYP2C9 *1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比（A2128 試験，パート 1） ..... 44
Table 2-13 フルコナゾールがシポニモドの薬物動態に及ぼす影響（A2108 試験） ... 45
Table 2-14 イトラコナゾールがシポニモドの薬物動態に及ぼす影響（A2124 試験） ..... 46
Table 2-15 リファンピシンがシポニモドの薬物動態に及ぼす影響（A2125 試験） ... 47
Table 2-16 シポニモドが経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響（A2121 試験） ..... 49
Table 2-17 漸増投与スケジュール（A2107 試験） ..... 50
Table 2-18 シポニモド（投与群 A）の投与スケジュール（A2118 試験） ..... 57
Table 2-19 RRMS 患者にシポニモドを投与したときの血漿中トラフ濃度（A2201 試験） ..... 60
Table 2-20 SPMS 患者にシポニモドを 1 日 1 回 2 mg 投与したときの血漿中シポニモドのトラフ濃度推移（A2304 試験） ..... 60
Table 3-1 個々の試験における健康被験者にシポニモドを単回投与したときの用量比例性 ..... 62
Table 3-2 健康被験者にシポニモドを単回投与したときの用量比例性（2 試験併合解析） ..... 62
Table 3-3 健康被験者にシポニモドを 1 日 1 回 28 日間反復投与したときの 28 日目の用量比例性（A2105 試験） ..... 64
Table 3-4 最終モデルの母集団 PK パラメータ推定値（第 I 相及び第 II 相試験併合） ..... 69
Table 3-5 最終モデルの母集団 PK パラメータ推定値（第 III 相試験） ..... 70
Table 3-6 日本人健康被験者と外国人健康被験者の Cmax 及び AUC の比較 ..... 73
Table 3-7 各人種及び日本人における CYP2C9 遺伝子多型の発現頻度 ..... 74
Table 3-8 CYP2C9*1*3 を保有する被験者の Cmax 及び AUC（A2101 試験） ..... 75
Table 3-9 母集団薬物動態解析で評価した被験者の CYP2C9 の遺伝子型 ..... 75
Table 3-10 母集団薬物動態解析から推定した標準的な体重の被験者における CYP2C9 遺伝子型ごとのシポニモドの CL/F ..... 75
Table 3-11 シポニモドの CYP2C9 遺伝子型別の推奨維持用量 ..... 76

Table 3-12 PBPK モデルから予測した CYP2C9 遺伝子型別のシポニモドの AUC に対する各阻害薬の影響 ..... 81
Table 3-13 PBPK モデルから予測した CYP2C9 遺伝子型別のシポニモドの AUC 及び Cmax に対する各誘導薬の影響 ..... 82
Table 3-14 PBPK モデルから予測された CYP2C9 遺伝子型・維持用量別の各阻害薬の AUC に対する阻害効果 ..... 83
Table 3-15 PBPK モデルから予測された CYP2C9 遺伝子型・維持用量別の各誘導薬の AUC 及び Cmax に対する誘導効果 ..... 83
Table 3-16 血中リンパ球数のカテゴリカル解析（反復投与試験の併合解析） ..... 84
Table 3-17 健康被験者を対象とした単回投与試験において，2%以上の被験者で報告された有害事象 ..... 85
Table 3-18 健康被験者を対象とした反復投与試験において，2%以上の被験者で報告された有害事象 ..... 86
Table 3-19 心拍数のカテゴリカル解析（ホルターECG，反復投与試験併合解析） ..... 88
Table 3-20 徐脈性不整脈のカテゴリカル解析（ホルターECG，反復投与試験併合解析） ..... 90
Table 3-21 QTcF のカテゴリカル解析（ホルターECG，反復投与試験併合解析） ..... 92
Table 3-22 最終モデルの母集団 PK/PD パラメータ推定値 ..... 95
Table 3-23 血漿中シポニモド濃度と血中リンパ球の間接反応モデルの各パラメータに対する共変量の影響 ..... 96
Table 3-24 健康被験者の定常状態でのシポニモドのトラフ血漿中濃度及びトラフリンパ球数の用量別シミュレーション（中央値：90%PI） ..... 96
Table 3-25 各カテゴリーの集団にシポニモドを 2 mg 1 日 1 回 40 日間反復投与したときの投与最終日（定常状態時）のリンパ球数の中央値 ..... 100
Table 3-26 各カテゴリーの集団にシポニモドを 2 mg 1 日 1 回 40 日間投与したときの血中リンパ球数が 1.0 x $10^9$/L に回復するまでの日数 ..... 100
Table 5-1 全試験を通しての結果の比較と解析に含まれる併合解析の要約 ..... 101

## 図 一 覧

Figure 2-1 シポニモド消失経路 ..... 26
Figure 2-2 日本人健康被験者にシポニモド 0.5～10 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（A1101 試験） ..... 28
Figure 2-3 シポニモド 0.5～10 mg またはプラセボの投与前及び単回投与後の血中リンパ球数の推移（A1101 試験） ..... 29
Figure 2-4 健康被験者にシポニモド 0.1～75 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（A2101 試験） ..... 30

Figure 2-5 健康被験者にシポニモド 0.3～20 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの最終投与時の血漿中濃度推移（片対数スケール：A2105 試験） ..... 33
Figure 2-6 健康被験者に $^{14}C$ 標識シポニモド 10 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能，シポニモド及び代謝物の濃度推移（A2104 試験） ..... 36
Figure 2-7 健康被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 M17 濃度推移（A2126 試験） ..... 38
Figure 2-8 CYP2C9 *1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中シポニモド濃度推移（A2128 試験，パート 1） ..... 43
Figure 2-9 ベースラインからの平均心拍数の Emax の推移（A2116 試験） ..... 48
Figure 2-10 シポニモドを 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移（A2107 試験） ..... 51
Figure 2-11 シポニモド又はプラセボを 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの平均最低心拍数の推移（A2107 試験） ..... 53
Figure 2-12 休薬後にシポニモドを単回経口投与したときの心拍数の最大減少量（用量別）（A2110 試験） ..... 55
Figure 2-13 休薬後にシポニモドを単回経口投与したときの心拍数の最大減少量（休薬期間別）（A2110 試験） ..... 56
Figure 2-14 時間を一致させたベースライン値及びプラセボ群の値で補正したシポニモド投与群における QTcF 変化量の平均値及び両側 90%信頼区間の推移（A2118 試験） ..... 58
Figure 3-1 健康被験者にシポニモドを単回投与したときの用量補正 Cmax 及び AUC0-24h の線形回帰分析（併合解析） ..... 63
Figure 3-2 RRMS 患者にシポニモドを反復投与したときの用量補正血漿中濃度の線形回帰分析（A2201 試験） ..... 64
Figure 3-3 シポニモドの推定代謝経路 ..... 68
Figure 3-4 健康被験者及び MS 患者の定常状態における用量補正した血漿中トラフ濃度の用量別のボックスプロット ..... 72
Figure 3-5 シポニモドの薬物動態に対する併用薬の影響及び併用薬の薬物動態に対するシポニモドの影響 ..... 79
Figure 3-6 健康被験者の定常状態でのシポニモドのトラフ血漿中濃度及びトラフリンパ球数の用量別シミュレーション（中央値：90%PI） ..... 97
Figure 3-7 シポニモド 2 mg を 1 日 1 回 40 日間反復投与したときの標準的な SPMS 患者及び選択された共変量の集団ごとの血中リンパ球数の推移（中央値）のシミュレーション ..... 98

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現（英） | 省略していない表現（日） |
|---|---|---|
| ADME | absorption, distribution, metabolism and excretion | 吸収・分布・代謝・排泄 |
| AP | alkaline phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| 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 |
| AUC0-24h | area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 24h) | 血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～24 時間） |
| AUCinf | area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity) | 血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大） |
| AUClast | area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time) | 血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点） |
| AUCtau | area under the drug plasma (serum/blood) concentrationtime curve during a dosing interval | 投与間隔（tau）における血漿（血清/血液）中薬物濃度曲線下面積 |
| AUCtau,ss | steady state area under the drug plasma (serum/blood) concentrationtime curve during a dosing interval | 定常状態時の投与間隔における血漿（血清/血液）中薬物濃度曲線下面積 |
| AUEC | area under the effect-time curve | 薬力学指標の効果-時間曲線下面積 |
| AUEC0-24h | area under the effect-time curve | 薬力学指標の効果-時間曲線下面積（時間 0～24） |
| BCRP | breast cancer resistant protein | 乳癌耐性蛋白質 |
| BSEP | bile salt export pump | — |
| CL/F | apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| CLss/F | steady state apparent clearance | 定常状態における見かけのクリアランス |
| Cmax | maximal drug plasma (serum/blood) concentration | 最高血漿（血清/血液）中薬物濃度 |
| Cmax,ss | steady state maximal drug plasma (serum/blood) concentration | 定常状態における最高血漿（血清/血液）中薬物濃度 |
| CNS | central nervous system | 中枢神経系 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数（%） |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DBP | diastolic blood pressure | 拡張期血圧 |
| DDI | drug-drug interaction | 薬物相互作用 |
| EC50 | Half maximum (50%) effective concentration | 50%有効濃度 |
| EE | ethinylestradiol | エチニルエストラジオール |
| Emax | maximum effect | 最大効果 |
| $FEV_1$ | forced expiratory volume in 1 second | 1 秒量 |
| FMI | final market image | — |
| FSH | follicle stimulating hormone | 卵胞刺激ホルモン |
| GGT | gamma-glutamyl transferase | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| HLM | human liver microsomes | ヒト肝ミクロソーム |
| OAT3 | organic anion transporter-3 | 有機アニオントランスポーター3 |
| OATP | organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP1B1 | organic anion transporting polypeptide-1 | 有機アニオントランスポーター1 |

| 略号 | 省略していない表現（英） | 省略していない表現（日） |
|---|---|---|
| OATP1B3 (OATP8) | human organic anion transporting polypeptide-8 | 有機アニオントランスポーター8（OATP1B3） |
| OCT1 | organic cation transporter-1 | 有機カチオントランスポーター1 |
| OCT2 | organic cation transporter-2 | 有機カチオントランスポーター2 |
| ka | absorption rate constant | 吸収速度定数（一次反応） |
| LFT | liver function test | 肝機能検査 |
| LH | luteinizing hormone | 黄体形成ホルモン |
| LVG | levonorgestrel | レボノルゲストレル |
| MATE | multidrug and toxic extrusion | — |
| MF | market formulation | — |
| MRP2 | multidrug resistance associated protein 2 | 多剤耐性関連蛋白質 2 |
| MS | multiple sclerosis | 多発性硬化症 |
| PBPK | physiologically-based pharmacokinetic(s) | 生理学的薬物速度論 |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖蛋白質 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| RRMS | relapsing-remitting multiple sclerosis | 再発寛解型多発性硬化症 |
| SBP | systolic blood pressure | 収縮期血圧 |
| SHBG | sex hormone binding globulin | 性ホルモン結合グロブリン |
| SPMS | secondary progressive multiple sclerosis | 二次性進行型多発性硬化症 |
| S1P | sphingosine 1-phosphate | スフィンゴシン 1 リン酸 |
| T1/2 | elimination half life | 消失半減期 |
| tau | dosage interval | 投与間隔 |
| 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 |
| Tmax,ss | steady state time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration | 定常状態における最高血漿（血清/血液）中薬物濃度到達時間 |
| UGT | uridine glucuronic acid transferase | UDP-グルクロン酸転移酵素 |
| ULN | upper limit of normal | 基準値上限 |
| Vc/F | apparent volume of central compartment | 中央コンパートメントの分布容積 |
| Vp/F | apparent volume of peripheral compartment | 末梢コンパートメントの分布容積 |
| Vss | distribution volume at steady state | 定常状態における分布容積 |
| Vz/F | apparent distribution volume | 見かけの分布容積 |

## 用語の定義一覧

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| IC50 | 血中リンパ球数が 50%の減少効果を示すシポニモド濃度 |
| Imax | 血中リンパ球数の最大の減少効果 |

# 1 背景及び概観

## 1.1 概　観

シポニモドフマル酸（シポニモド）は新規のスフィンゴシン 1 リン酸（sphingosine 1-phosphate, S1P）受容体調節薬である。S1P 受容体は G 蛋白共役型受容体であり，5 種類のサブタイプ（$S1P_1$, $S1P_2$，$S1P_3$，$S1P_4$，及び $S1P_5$）が知られている。そのうち，$S1P_1$ 受容体はリンパ球に高発現し，リンパ節等の二次リンパ組織からリンパ液中へのリンパ球の移出に関わっている。シポニモドは $S1P_1$ 及び $S1P_5$ 受容体に対する選択的アゴニストであり，既存の S1P 受容体調節薬であるフィンゴリモドと同様に，リンパ球上の $S1P_1$ 受容体に結合し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て受容体を機能的に不活性化させる。この $S1P_1$ 受容体に対する機能的アンタゴニスト作用により，二次リンパ組織からリンパ液中へのリンパ球の移出が抑制され，リンパ球の体内循環が制御されて血中リンパ球数が減少する。その結果，中枢神経系（CNS）への炎症性リンパ球の浸潤が抑制され，多発性硬化症（MS）に対し治療効果を示すと考えられている。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，CNS においてオリゴデンドロサイトによる再ミエリン化の促進に関与していると示唆されている。シポニモドは CNS へのリンパ球浸潤を抑制することに加え，CNS に対し直接的な神経保護作用を示すことで，MS の進行を抑制することが期待される。

シポニモドの臨床薬理は，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験，健康被験者を対象とした臨床薬理試験，MS 患者を対象とした臨床試験における薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の結果から評価した。また，シポニモドの薬物動態及び薬力学の併合解析及び統合カテゴリカル解析並びに母集団薬物動態及び母集団 PK/PD 解析を実施した。

本薬の一般名はシポニモドフマル酸であり，本書ではシポニモドと略して記載する。なお，図表中には本薬の開発コード（BAF312）が記載されているが，シポニモドと読み替えることとする。

### 1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料を用いて実施したシポニモド及び代謝物（M3，M5 及び M17）の *in vitro* 及び *ex vivo* 試験並びに生理学的薬物速度論モデルを用いて薬物相互作用を検討した *in silico* 試験の一覧を Table 1-1 に示す。*In vitro* 及び *ex vivo* 試験結果の詳細については，2 項に記載した。

**Table 1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 及び *ex vivo* 試験並びに *in silico* 試験**

| 報告書番号 | 目的 | 添付資料番号／資料区分 |
|---|---|---|
| **血球移行（*in vitro*）** | | |
| DMPK R0400881-01 | シポニモドの血球移行の評価 | 4.2.2.3-2／評価 |
| **血漿蛋白結合（*in vitro* 及び *ex vivo*）** | | |
| DMPK R1300334 | 肝機能障害（軽度，中等度，高度）被験者及び健康被験者でのシポニモドの血漿蛋白結合率の評価（*ex vivo*） | 5.3.2.1-1／評価 |
| DMPK RCBAF312A2129-01 | 高度腎機能障害被験者及び健康被験者でのシポニモド，M3 及び M5 の血漿蛋白結合率の評価（*ex vivo* 試験） | 5.3.2.1-3／評価 |
| DMPK R1400021 | M3 及び M5 の血漿蛋白結合率の評価（*in vitro*） | 5.3.2.1-2／評価 |
| DMPK R1500677-01 | M17 の血漿蛋白結合率の評価（*in vitro*） | 4.2.2.3-4／評価 |
| **チトクローム P450（CYP）による代謝（*in vitro*）** | | |
| DMPK R0500432 | シポニモドの肝ミクロソームでの代謝及び CYP の同定 | 5.3.2.2-1／評価 |
| **相互作用薬としての CYP 誘導及び阻害（*in vitro*）** | | |
| DMPK R0500496 | シポニモドによる CYP3A4 誘導作用の評価 | 5.3.2.2-2／評価 |
| DMPK R0500497 | シポニモドによる CYP 阻害作用の評価 | 5.3.2.2-3／評価 |
| DMPK R1200710 | シポニモドによる CYP1A2，2B6，2C9 及び 3A4 の誘導作用の評価 | 5.3.2.2-4／評価 |
| DMPK R1300188 | シポニモドによる可逆的 CYP2B6 阻害作用並びに CYP1A2，2C9，2D6 及び 3A4/5 の時間依存的阻害作用の評価 | 5.3.2.2-5／評価 |
| DMPK R1300932 | M3 による CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4/5 の阻害作用の評価 | 5.3.2.2-6／評価 |
| DMPK R1300933 | M3 による CYP1A2，2B6，2C9 及び 3A4 の誘導作用の評価 | 5.3.2.2-7／評価 |
| DMPK R1500795 | M17 による CYP1A2，2B6，2C9 及び 3A4 の誘導作用の評価 | 5.3.2.2-8／評価 |
| DMPK R1500796 | M17 による CYP 阻害作用の評価 | 5.3.2.2-9／評価 |
| **被相互作用薬としての CYP 阻害（*in vitro* 及び *in silico*）** | | |
| DMPK R1600759-01 | 各 CYP2C9 の遺伝子型について，代表的な CYP2C9/3A 阻害薬及び誘導薬によるシポニモドの代謝活性阻害の評価（*in silico*） | 5.3.2.2-10／評価 |
| DMPK R1701078 | ヒト肝初代培養細胞を用いたイトラコナゾールによるシポニモドの代謝阻害の評価（*in vitro*） | 5.3.2.2-11／評価 |
| **細胞取込み（*in vitro*）** | | |
| DMPK R0800531 | Caco-2 細胞によるシポニモドの輸送能の評価 | 5.3.2.3-1／評価 |
| DMPK R1300921 | Caco-2 細胞によるシポニモドの取り込みメカニズムの評価 | 5.3.2.3-2／評価 |

| 報告書番号 | 目的 | 添付資料番号／資料区分 |
|---|---|---|
| **トランスポーター阻害（*in vitro*）：排出トランスポーター** | | |
| DMPK R1200722 | シポニモドによる排出トランスポーター（BCRP 及び P-gp）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-3／評価 |
| DMPK R1300847 | シポニモドによる排出トランスポーター（BSEP）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-4／評価 |
| DMPK R1300849 | シポニモドによる排出トランスポーター（MRP2）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-6／評価 |
| DMPK R1300852 | M3 による排出トランスポーター（BSEP）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-7／評価 |
| DMPK R1300853 | M3 による排出トランスポーター（BCRP 及び P-gp）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-8／評価 |
| DMPK R1500825 | M17 による排出トランスポーター（BCRP 及び P-gp）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-9／評価 |
| DMPK R1500826 | M17 による排出トランスポーター（BSEP 及び MRP2）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-10／評価 |
| **トランスポーター阻害（*in vitro*）：取り込みトランスポーター** | | |
| DMPK R1200723 | シポニモドによる取り込みトランスポーター（OATP1B1 及び OATP1B3）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-11／評価 |
| DMPK R1200724 | シポニモドによる取り込みトランスポーター（OAT1 及び OAT3）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-12／評価 |
| DMPK R1200725 | シポニモドによる取り込みトランスポーター（OCT1 及び OCT2）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-13／評価 |
| DMPK R1300856 | M3 による取り込みトランスポーター（OAT1 及び OAT3）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-14／評価 |
| DMPK R1300855 | M3 による取り込みトランスポーター（OCT1 及び OCT2）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-15／評価 |
| DMPK R1300857 | M3 による取り込みトランスポーター（OATP1B1 及び OATP1B3）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-16／評価 |
| DMPK R1500827 | M17 による取り込みトランスポーター（OATP1B1 及び OATP1B3）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-17／評価 |
| DMPK R1500828 | M17 による取り込みトランスポーター（OCT1 及び OCT2）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-18／評価 |
| DMPK R1500829 | M17 による取り込みトランスポーター（OAT1 及び OAT3）活性阻害の評価 | 5.3.2.3-19／評価 |
| **トランスポーター阻害（*in vitro*）：排出トランスポーター（MATE 類）** | | |
| DMPK R1300848 | シポニモドによる MATE1 及び MATE2-K 活性阻害の評価 | 5.3.2.3-5／評価 |
| DMPK R1300854 | M3 による MATE1 及び MATE2-K 活性阻害の評価 | 5.3.2.3-20／評価 |
| DMPK R1500830 | M17 による MATE1 及び MATE2-K 活性阻害の評価 | 5.3.2.3-21／評価 |

### 1.1.2 臨床薬理試験の概観

臨床薬理試験の一覧を Table 1-2 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，薬物相互作用試験 5 試験，及び PK/PD 試験 4 試験を実施した。生物薬剤学試験のの試験成績の詳細については[2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法]に記載した。

**Table 1-2 臨床薬理試験の一覧**

| 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<br>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<br>1.0 mg 24 時間点滴静注<br>0.25 mg 経口投与 | 5.3.1.1-1<br>参考 |
| A2119<br>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<br>参考 |
| A2111<br>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<br>参考 |
| **単回及び反復投与試験** | | | | | |
| A1101<br>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<br>評価 |
| A2101<br>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<br>参考 |
| A2102 d)<br>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<br>参考 |
| A2105 d)<br>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<br>参考 |
| A2104<br>外国 | $^{14}$C 標識シポニモドを用いた吸収，分布，代謝，及び排泄／健康被験者 | 4 | 単回 | 10 mg | 5.3.3.1-5<br>参考 |
| **特別な集団を対象とした薬物動態試験** | | | | | |

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|
| A2122<br>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<br>評価 |
| A2129<br>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<br>評価 |
| A2128<br>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,<br>3 日間<br>反復 | 単回：0.25 mg<br>漸増反復：0.25→0.25→0.5 mg | 5.3.3.3-2<br>評価 |
| **薬物相互作用試験** | | | | | |
| A2108<br>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：シポニモド 4 mg 単独単回投与<br>第 2 期：フルコナゾール 200 mg を反復投与下でシポニモド 4 mg を併用単回投与 | 5.3.3.4-3<br>参考 |
| A2124<br>外国 | イトラコナゾールとの薬物相互作用／CYP2C9*1*2 及び CYP2C9*1*3 を保有する健康被験者 | 30 | 単回 | 第 1 期：シポニモド 0.25 mg 単独単回投与<br>第 2 期：イトラコナゾール 100 mg 単独反復投与後，イトラコナゾール 100 mg 反復投与下でシポニモド 0.25 mg を併用単回投与 | 5.3.3.4-1<br>評価 |
| A2125<br>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<br>反復 | シポニモド 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。シポニモド投与開始 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<br>参考 |
| A2121<br>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<br>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<br>第 2 期：シポニモド 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。シポニモド投与開始 7 日目より同量の EE / LVG を併用反復投与 | 5.3.3.4-4<br>参考 |

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|
| A2116<br>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：シポニモド 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，シポニモド投与開始 11 日目よりプロプラノロール 80 mg を併用反復投与<br>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 日目よりシポニモド 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<br>投与群 C：プラセボを反復投与<br>投与群 D：プロプラノロール 80 mg を反復投与 | 5.3.3.4-5<br>参考 |
| **PK/PD 試験** | | | | | |
| A2107<br>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：シポニモド 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<br>非漸増投与群：10 mg | 5.3.4.1-3<br>評価 |
| A2110<br>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<br>評価 |
| A2118<br>外国 | QT 試験／健康被験者 | 304 | 18 日間反復投与 | シポニモド 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。<br>モキシフロキサシン 400 mg 単回投与 | 5.3.4.1-1<br>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<br>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<br>投与群 2：13 日間<br>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，シポニモドを同様の漸増により 2 mg で 14 日間反復投与。<br>投与群 2：シポニモド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。<br>投与群 3：プラセボを 10 日間反復投与後，シポニモドを同様の漸増により 2 mg で 38 日間投与。投与開始 21 日目（シポニモド投与開始 11 日目）にワクチンを接種。<br>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<br>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。シポニモドの反復投与は，いずれも 1 日 1 回投与で実施。

d）A2102 試験で得られた血漿中シポニモド濃度は予想よりも高かった。原因を検討した結果，実施医療機関における服薬不遵守によるものであることが判明したため，再試験（A2105 試験）を実施した。A2102 試験の結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

### 1.1.3 MS 患者を対象とした臨床試験の概観

MS 患者を対象とした臨床試験としては，2 試験を実施した（Table 1-3）。再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis，RRMS）患者を対象とした第 II 相試験ではシポニモドのトラフ濃度及び血中リンパ球数を評価した。日本人を含む二次性進行型多発性硬化症（secondary progressive multiple sclerosis，SPMS）患者を対象とした第 III 相試験ではシポニモドの投与約 3 時間後［最高血漿中薬物濃度到達時間（Tmax）付近］及びトラフ濃度並びに血中リンパ球数を評価した。なお，多発性筋炎又は皮膚筋炎の患者を対象とした臨床試験結果の詳細については「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

**Table 1-3 MS 患者を対象とした臨床試験の一覧**

| 試験番号／実施国 | 試験の目的／<br>試験対象集団 a) | 被験者数 a) | 投与期間 | 用法用量 b) | 添付資料番号／資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| A2201<br>外国 | 用量設定，有効性，安全性，忍容性／<br>RRMS 患者 | 297 | 投与期 1；<br>6 ヵ月間<br>反復<br>投与期 2：<br>3 ヵ月間<br>反復 | 第 1 期：<br>0.5，2，10 mg<br>第 2 期：<br>0.25，1.25 mg, | 5.3.5.1-2<br>評価 |
| A2201E<br>外国 | 長期投与，安全性，忍容性，有効性／<br>RRMS 患者 | 184 | 用量盲検期：2 年間<br>反復<br>非盲検期：3 年超<br>反復 | 用量盲検期：<br>0.25，0.5，1.25，2，10 mg<br>非盲検期：<br>2 mg | 5.3.5.2-1<br>評価 |
| A2304<br>国際共同 | 第 III 相有効性及び安全性の検証／<br>SPMS 患者 | 1651 | CP：可変投与期間(37 ヵ月)<br>反復<br>EP：7 年間<br>進行中<br>反復 | 0.25 mg から 2 mg に 6 日間かけて漸増したのち 2 mg 反復投与（1 mg までの減量が許可された） | 5.3.5.1-1<br>評価 |

a）ランダム化された被験者数

b）シポニモドの反復投与は，いずれも 1 日 1 回投与で実施。

## 1.2 概要

### 1.2.1 薬物動態

#### 1.2.1.1 吸収，分布，代謝及び排泄

*In vitro* 試験から，シポニモドの膜透過性は高く，受動拡散による管腔膜透過が示唆された。健康被験者にシポニモドを単回経口投与後，Tmax の中央値は 3～6 時間の範囲であった。シポニモド 0.25 mg を単回経口投与後及び単回点滴静脈内投与後の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（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。

シポニモドの曝露量［最高血漿中薬物濃度（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。

シポニモド 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。シポニモド及びその代謝物は主に血漿中にみられ，健康被験者に $^{14}C$ 標識シポニモド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。シポニモド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。

*In vitro* 試験の結果，シポニモドの酸化的代謝には，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。

シポニモド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，シポニモドの水酸化による 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 はシポニモド未変化体の 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 はシポニモド未変化体の 81～97%に相当した。

シポニモドの見かけのクリアランス（CL/F）は 3.11～3.15 L/h，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。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。

### 1.2.1.2 薬物相互作用

*In vitro* 試験の結果，シポニモド及び主代謝物 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（DDI）を起こさないと考えられた。

*In vitro* 試験で得られたシポニモドの代謝への 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）がシポニモド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シポニモド（1 日 1 回 2 mg まで漸増投与）とリファンピシンを併用投与したとき，シポニモドの 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。シポニモド（4mg）とフルコナゾールの併用投与時には，シポニモドの AUC は 2 倍に増加した。

CYP2C9*1*2 及び*1*3 を保有する被験者にシポニモド（0.25 mg）とイトラコナゾールを併用投与したとき， シポニモドの AUC は単独投与時に比べて 10%～24%減少した。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シポニモド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，シポニモドと中程度の 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，シポニモドの曝露は，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%，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，シポニモドと中程度の 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 を保有する患者がシポニモド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。

### 1.2.1.3 特別な患者集団での薬物動態

#### MS 患者と健康被験者の比較

シポニモド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。

#### 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シポニモドの血漿中曝露量は，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。

#### 民族的要因

日本人健康被験者にシポニモド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），シポニモドの薬物動態に人種及び民族の影響は認められなかった。

#### CYP2C9 遺伝子型

CYP2C9 遺伝子型はシポニモド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，シポニモドの薬物動態は 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シポニモド 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，シポニモドの 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シポニモドの

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。

**性別，体重，及び年齢**

母集団薬物動態解析の結果，シポニモド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シポニモド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シポニモドの薬物動態に差はないと考えられる。体重はシポニモドの 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。

## 1.2.2 薬力学

### 1.2.2.1 リンパ球に対する作用

新規の S1P 受容体調節薬のシポニモドは，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末梢血リンパ球数を減少させることが，有効性に関連する薬力学効果である。臨床薬理試験では主に，血中リンパ球の減少，心臓／血行動態への影響を評価した

シポニモドは，可逆的な阻害作用により血中リンパ球数を用量依存的に減少させる（ベースライン値の 20～30%まで減少）。血中リンパ球数は健康被験者及び MS 患者の薬力学的マーカーとして，用法選択根拠を支持するために用いた。

シポニモド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。

シポニモド 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シポニモド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，シポニモドの全ての反復投与試験で用いられた。

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。

血中リンパ球数の減少作用の程度と，投与中止後に 1.0 x $10^9$/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。

### 1.2.2.2 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，漸増投与法によりシポニモド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。

#### 漸増投与

漸増投与を検討した試験（A2107 試験）では，2 つの異なるシポニモド漸増投与（0.25 から 10 mg への漸増量が異なる）におけるシポニモド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シポニモドの作用が低減した。

また，CYP2C9*2*3 及び*3*3 を保有する被験者を対象としてシポニモド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

シポニモド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による投与再開を必要とした。

#### QT/QTc 評価試験

シポニモドの申請維持用量（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，シポニモド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。

### 1.2.2.3 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，シポニモド投与時に軽度の 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。

### 1.2.2.4 薬力学薬物相互作用

MS 患者でシポニモド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，シポニモド（1 日 1 回 4 mg）と経口避妊薬［エチニルエストラジオール（EE）30 μg 及びレボノルゲストレル（LVG）150 μg の配合剤］を併用投与し，シポニモド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。シポニモドは，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（FSH），黄体形成ホルモン（LH）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（SHBG）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シポニモド併用投与時にも維持されることが示された（A2121 試験）。

健康被験者にシポニモド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（A2116 試験）。シポニモド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シポニモドを併用投与したときの心拍数の減少は相加的であった。維持用量によるシポニモド投与中に，β 遮断薬を併用投与しても安全性上問題ないが，β 遮断薬投与中にシポニモド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。

特定のワクチンの免疫応答に対するシポニモドの影響を検討した結果，ワクチン接種の 1 週間前から 4 週間後まではシポニモド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 週間後までシポニモドを休薬した場合，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，シポニモド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）。

### 1.2.2.5 乱用性及び依存性（8 因子薬物乱用性評価）

シポニモドの化学的性質，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。

# 2 個々の試験結果の要約

## 2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

### 2.1.1 血球移行

$^{14}$C 標識シポニモド（添加濃度：10～10000 ng/mL）をヒト全血に添加し，血球移行率を検討した （DMPK R0400881-01）。シポニモドの血球移行は濃度に依存せず，全血における血漿中分布率は 68%，全血中濃度と血漿中濃度の比（Cb/Cp）は 0.77 であった。

### 2.1.2 血漿蛋白結合率

#### *In vitro*

$^{14}$C 標識シポニモドを用いて，血漿蛋白質，血漿リポ蛋白質［高比重リポ蛋白，低比重リポ蛋白及び超低比重リポ蛋白］，血清アルブミン，γ-グロブリン及び $\alpha_1$-酸性糖蛋白質との結合を検討した。シポニモド（添加濃度：4 及び 40 ng/mL）の血漿蛋白結合率は 99.98～99.99%であった。シポニモド（添加濃度：4 ng/mL）の高比重リポ蛋白，高比重リポ蛋白，超低比重リポ蛋白，血清アルブミン，γ-グロブリン及び $\alpha_1$-酸性糖蛋白質への結合率は，それぞれ 99.96%，99.93%，99.89%，99.90～99.92%，90.93%及び 99.79%であった。最も寄与が大きかったのは血漿リポ蛋白質であり，次にアルブミンであった（DMPK R0400881-01）。

M3（添加濃度：10～1000 ng/mL），M5（添加濃度：10～1000 ng/mL）及び $^{14}$C 標識 M17（添加濃度：2～200 ng/mL）を用いて血漿蛋白結合率を検討した。M3，M5 及び M17 の血漿蛋白結合率はそれぞれ 99.4%，99.6%及び 99.9%超であった（DMPK R1400021，DMPK R1500677-01）。

#### *Ex vivo*

肝機能低下が軽度，中等度及び高度の肝機能障害者，腎機能低下が高度の腎機能障害者，並びに健康被験者にシポニモドを経口投与した後に採取した血漿検体におけるシポニモドの血漿蛋白結合率を検討した。血漿蛋白結合率はいずれの被験者集団においても 99.9%超であり，健康被験者と腎機能障害者又は肝機能障害者の間で明らかな差は認められなかった（DMPK R1300334，DMPK RCBAF312A2129-01）。

### 2.1.3 代謝

#### 2.1.3.1 ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞におけるシポニモドの代謝

$^{14}$C 標識シポニモド（添加濃度：5 または 10 µmol/L）をプールしたヒト肝ミクロソーム（HLM）とインキュベーションしたときに認められた主要な代謝物は水酸化体（M5，M6 及び M7）であった。これより，シポニモドの主要な代謝経路は水酸化であると考えられた。また，水酸化体の M5 がグルクロン酸抱合された M3 も，主要代謝物として認められた。M3 はヒト肝細胞とのインキュベーションしたときの主要代謝物としても認められた。さらに，水酸化体の

M5，M6 及び M7 が硫酸抱合された M4 も，ヒト肝細胞とのインキュベーションにおいて認められた（DMPK R0400863-01，DMPK R0500432）。

### 2.1.3.2 HLM 及びヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた代謝及び CYP 分子種推定

$^{14}$C 標識シポニモド（添加濃度：10 または 40 µmol/L）を，21 種類の CYP 分子種を各々発現させた HLM（以降 CYP 発現系 HLM と示す）と 30 分間インキュベーションし，代謝速度を算出した。CYP2C9 及び CYP3A4 発現系 HLM においてシポニモドの代謝速度が相対的に大きかった。CYP2C9 発現系 HLM とインキュベーション後の試料の HPLC クロマトグラム上に，プールした HLM で得られた 3 つの水酸化体と考えられるピークが認められた。1～300 µmol/L の $^{14}$C 標識シポニモドをプールした HLM と 90 分間インキュベーションし，得られた Km（50.3 µmol/L）及び Vmax（191 pmol/min/mg）から，シポニモドの見かけの肝固有クリアランスを求めた（3.8 µL/mg/min）。同様に，CYP2C9 及び CYP3A4 発現系 HLM から求められた各々の固有クリアランスは，75.2 µL/nmol/min 及び 8.3 µL/nmol/min となり，シポニモドの肝代謝における CYP2C9 及び CYP3A4 の寄与率は，79.3%及び 18.5%と推定された。

また，$^{14}$C 標識シポニモドを CYP2C9*1*1，CYP2C9*2*2 及び CYP2C9*3*3 を有する異なるドナーから得た個別の HLM とインキュベーションした。CYP2C9 の遺伝子型により代謝速度が異なり，CYP2C9*2*2 及び CYP2C9*3*3 の代謝速度は，CYP2C9*1*1 の 1/3 及び 1/10 であった。シポニモドの酸化代謝に対する CYP2C9 の遺伝子多型の影響が示された（DMPK R0500432）。

## 2.1.4 薬物相互作用

相互作用薬としてのシポニモド及びその代謝物，並びに被相互作用薬としてのシポニモド及びその代謝物について，ヒト組織及びトランスポーター発現細胞を用いた *in vitro* 試験，PBPK モデルに基づく予測を行い，DDI の可能性について検討した。

### 2.1.4.1 相互作用薬となる場合

シポニモド並びに主要代謝物である M3 及び M17 は，シポニモドを 2 mg で 1 日 1 回経口投与の条件下では，実施した *in vitro* 試験において，検討したすべての CYP 酵素及びトランスポーターに対して臨床的に問題となる DDI を生じないと考えられ，臨床試験は行わなかった。

#### *In vitro* 代謝試験

ヒト肝ミクロソームを用いて，CYP に対するシポニモド，M3 及び M17 の CYP 阻害活性を検討した（Table 2-1）。シポニモド，M3 及び M17 はそれぞれ 100 µM，100 µM 及び 12.5 µM まで CYP1A2，CYP2A6，CYP2C8，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP2E1 の基質の代謝を可逆的に阻害しなかった。また，CYP1A2 及び CYP2D6 の基質の代謝を不可逆的に阻害することもなかった（DMPK R0500497，DMPK R1300188，DMPKR1300932，DMPKR1500796]）。CYP2C9 及び CYP3A4 に対するシポニモド，並びに CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4/5 に対する M3 の弱い阻害が認められたが，維持用量での蛋白非結合型シポニモドの定常状態濃度の Ch,in,u

［0.001 µmol/L：肝臓での非結合型濃度（A2118 試験の 2 mg 投与時の Cmax,ss 及び fu は 0.01 未満のため 0.01 で算出）］及び Cmax,ss,u［0.0006 µmol/L：A2118 試験の 2 mg 投与時の Cmax,ss 及び fu は同様に 0.01 を用いて算出）］は，非結合型の阻害定数（0.26 µmol/L）より低かった（1/200 未満）（DMPK R0400881-01）。また，ヒト肝細胞を用いて，シポニモド（添加濃度：1~10 µmol/L），M3（添加濃度：1~100 µmol/L）及び M17（添加濃度：1~10 µmol/L）による CYP（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4/5）の誘導について検討した。その結果，誘導効果は陽性対照の 20%未満であり，これらの代謝酵素を誘導する可能性は低いと考えられた（DMPK R0500496, DMPK R1200710, DMPK R1300933, DMPK R1500795）。

以上より，維持用量でシポニモド，M3 及び M17 は CYP 酵素の阻害及び誘導はしないと考えられ，臨床的に問題となる DDI を起こす可能性は低い。

**Table 2-1　　シポニモド，M3 及び M17 の各 CYP 分子種に対する阻害活性（µmol/L）**

| CYP 分子種 | 基質薬 | シポニモド | | M3 | | M17 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | IC50 | TDI | IC50 | TDI | IC50 |
| CYP1A2 | phenacetin O-deethylation | >200 | N.O. | >100 | N.O. | >12.5 |
| CYP2A6 | coumarin 7-hydroxylation | >200 | N.I. | >100 | N.I. | >12.5 |
| CYP2B6 | bupropion hydroxylation | >100 | N.I. | 94 ± 6 | N.I. | >12.5 |
| CYP2C8 | paclitaxel 6α-hydroxylation | >200 | N.I. | >100 | N.I. | >12.5 |
| CYP2C9 | diclofenac 4'-hydroxylation | 230 ± 30 | Ki = 54 ± 58<br>Ki,u= 0.26 ± 0.28 | 80 ± 3 | N.O. | >12.5 |
| CYP2C19 | S-mephenytoin 4'-hydroxylation | >100 | N.I. | >100 | N.I. | >12.5 |
| CYP2D6 | bufuralol 1'-hydroxylation | >200 | N.O. | >100 | N.O. | >12.5 |
| CYP2E1 | chlorzoxazone 6-hydroxylation | >100 | N.I. | >100 | N.I. | >12.5 |
| CYP3A4/5 | midazolam 1'-hydroxylation | >200 | N.O. | >100 | N.O. | >12.5 |
| CYP3A4/5 | testosterone 6β-hydroxylation | 100 ± 4 | N.I. | >100 | N.I. | >12.5 |

Source:DMPK R0500497-01, DMPK R1300188, DMPKR1300932, DMPKR1500796

IC50: 50%阻害濃度（平均値±標準偏差）, TDI :Time-dependent inhibition; 時間依存的阻害,Ki: 阻害定数, Ki,u: 非結合型の Ki. N.O.: not ovserved; 時間依存的阻害なし, N.I.: not investigated; データなし

### トランスポーター

ヒト薬物トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，P-gp，BCRP，BSEP，MRP2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2K）を過剰発現する細胞を用いて，シポニモド，M3 及び M17 の阻害作用を検討した。シポニモド，M3 及び M17 の IC50 値及び Ki 値を Table 2-2 に示す（DMPK R1200723, DPMK R1300847, DMPK R1300848, DMPK R1300849, DMPK R1200722, DMPK R1200724, DMPK R1200725, DMPK R1300852, DMPK R1300853, DMPK R1300854, DMPK R1300855, DMPK R1300856, DMPK R1300857, DMPK R1500825, DMPK R1500826, DMPK R1500827, DMPK R1500828, DMPK R1500829, DMPK R1500830）。

シポニモド，M3 及び M17 は P-gp，BCRP，MRP2，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2K の基質の輸送を，それぞれ 24，100 及び 4 µmol/L（MRP2 は 2.5 µmol/L）まで阻害しなかった。OATP1B1，OATP1B3，OCT1 に対するシポニモド及び M3，並びに BSEP に対する M3 の弱い阻害が認められたが，維持用量（2 mg）でのシポニモドの Ch,in,u（0.001 µmol/L）及び M3 の Cmax,u（0.000196 µmol/L：A2118 試験の 2 mg 投与時の M3 の Cmax,ss 及び fu は 0.01 未満のため 0.01 で算出）は Ki 値より低かった（1/1000 未満）（DMPK R1400021）。

以上より，維持用量でシポニモド，M3 及び M17 はトランスポーターを阻害することにより臨床的に問題となる DDI を起こす可能性は低い。

**Table 2-2　　シポニモド，M3 及び M17 による薬物トランスポーター阻害（µmol/L）**

| トランスポーター | 基質 | シポニモド | | M3 | | M17 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | IC50 | Ki | IC50 | Ki | IC50 | Ki |
| OATP1B1 | Estradiol-17β-D-glucuronide | 1.65 ± 1.59 | 1.30 | 3.7 ± 0.7 | 3.7 | N.O. | N.O. |
| OATP1B3 | Estradiol-17β-D-glucuronide | 2.88 ± 1.21 | 2.43 | 4.1 ± 0.3 | 4.1 | N.O. | N.O. |
| OCT1 | MPP+ | N.O. | N.O. | >100<br>100 µmol/L で最大阻害率：32% | >99.8. | N.O. | N.O. |
| OCT2 | MPP+ | N.O. | N.O. | N.O. | N.O. | N.O. | N.O. |
| P-gp | Digoxin/N-methyl quinidine | N.O. | N.O. | N.O. | N.O. | N.O. | N.A. |
| BCRP | PhlP*/Estrone-3-sulfate | N.O. | N.O. | N.O. | N.A. | N.O. | N.A. |
| BSEP | Taurocholate | N.O. | N.A. | >400<br>400 µmol/L で最大阻害率：38.5% | >272 | N.O. | N.O. |
| MRP2 | Estradiol-17β-D-glucuronide | N.O. | N.A. | >100 | N.O. | N.O. | N.O. |
| OAT1 | p-Aminohippuric acid/Cidofovir | N.O. | N.O. | N.O. | N.O. | N.O. | N.O. |
| OAT3 | Estrone-3-sulfate | N.O. | N.O. | N.O. | N.O. | N.O. | N.O. |
| MATE1 | MPP+ | N.O. | N.A. | N.O. | N.O. | N.O. | N.O. |
| MATE2K | MPP+ | N.O. | N.A. | N.O. | N.A. | N.O. | N.O. |

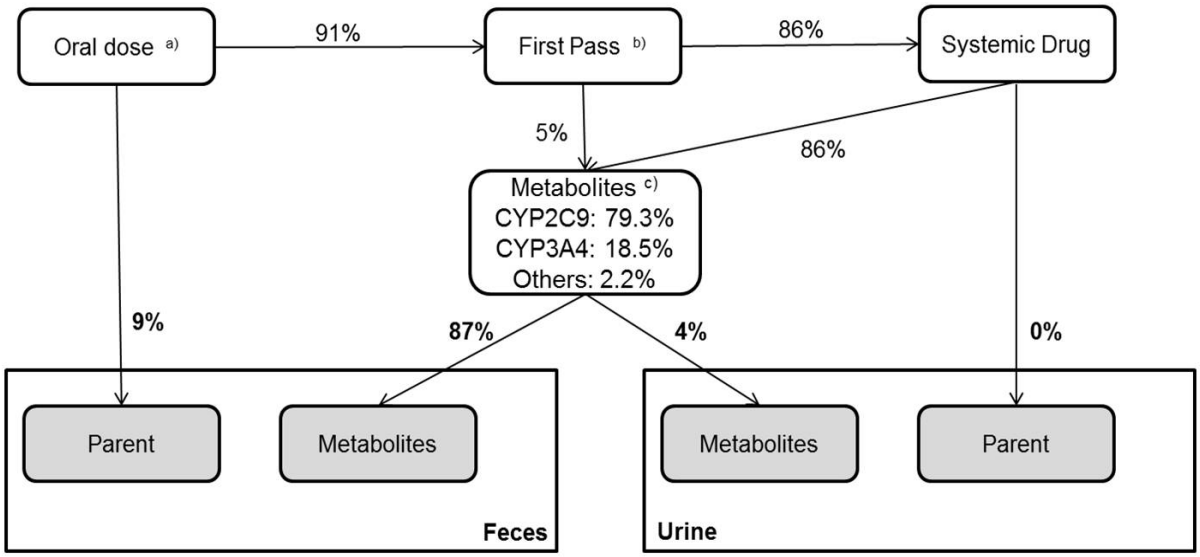
Source: DMPK R1200723, DPMK R1300847, DMPK R1300848, DMPK R1300849, DMPK R1200722, DMPK R1200724, DMPK R1200725, DMPK R1300852, DMPK R1300853, DMPK R1300854, DMPK R1300855, DMPK R1300856, DMPK R 1300857, DMPK R1500825, DMPK R1500826, DMPK R1500827, DMPK R1500828, DMPK R1500829, DMPK R1500830

IC50: 50%阻害濃度（平均値±標準偏差）, PhlP: 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine-2, N.O.: not observed, N.A.: not applicable

### 2.1.4.2　被相互作用薬となる場合

ヒト ADME 試験，*in vitro* 試験，及び *in silico* から予想されるシポニモド消失経路を Figure 2-1 に示す。シポニモドの活性代謝物は同定されていないため，代謝物を基質とした検討は実施しなかった。

**Figure 2-1 シポニモド消失経路**




a ：シポニモドの経口吸収は，薬物及び代謝物が腸内細菌酵素に対して安定であると仮定して推定した。
b：PBPK シミュレーションに基づく（DMPK R1600759-01）。
c ：*in vitro* 試験に基づく CYP 酵素寄与率（DMPK R0500432）。
Source: DMPK R1600759-01

**代謝**

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験結果から，シポニモドの主要な代謝酵素は CYP2C9 であり（寄与率：79.3%），次いで CYP3A4（寄与率：18.5%）と考えられる（DMPK R0500432）。CYP2C9 には多型が存在し，肝臓においてシポニモドが酸化代謝される割合（fm）は CYP2C9*1*1 で 80.4%，CYP2C9*3*3 で 7.4%と予測された（DMPK R1600759-01）。すなわち，CYP2C9 の遺伝子型は全消失に対する CYP2C9 及び CYP3A4 の酸化代謝の寄与率に影響を及ぼすと考えられ，各多型を有する被験者が DDI を受ける程度は SimCYP を用いて予測されている（3.2.3 項）。

一方，シポニモドの全身クリアランスは小さく（3.11～3.15 L/hr），CYP3A4 の寄与も小さいことから，腸管内代謝及び肝臓での初回通過効果は大きくないと予想される。したがって，腸管内の酵素阻害を介して重大な DDI が生じる可能性は低い（DMPK R1701078）。

以上，CYP2C9 の遺伝子型により，シポニモドを CYP3A4 又は CYP2C9 に作用する薬剤と併用した場合，DDI が起こる可能性があり，その影響にはばらつきが予想される。

**トランスポーター**

Caco-2 単層膜を用いた *in vitro* 試験において，シポニモドは主に受動拡散によって腸管から吸収され，排出トランスポーター（P-gp，BCRP 及び MRP2）の基質ではないことが示された（DMPK R1300921, DMPK R0800531）。また，ヒト肝細胞を用いた検討の結果，シポニモドは肝取り込みトランスポーター（OATP，OCT 及び OAT）の基質ではないことが示された（DMPK

R0700963）。したがって，腸管，肝臓，腎臓等に発現するトランスポーターを介して重大な DDI が生じる可能性は低い。

**蛋白結合**

シポニモドは大部分が肝臓で代謝されるが，初回通過効果を受けにくい。すなわち，シポニモドの肝抽出率は低く，併用薬により蛋白結合の置換が生じたとしても，クリアランス又は分布容積の変動により相殺されると考えられる[Benet 2002]。したがって，併用薬による血漿蛋白結合の置換が原因でシポニモドの非結合型濃度が変動するような DDI が生じる可能性は低い。

## 2.2 健康被験者における試験

本項では，健康被験者での臨床薬理試験の結果を個別に要約する。安全性の結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

### 2.2.1 単回及び反復投与試験

#### 2.2.1.1 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（A1101 試験）

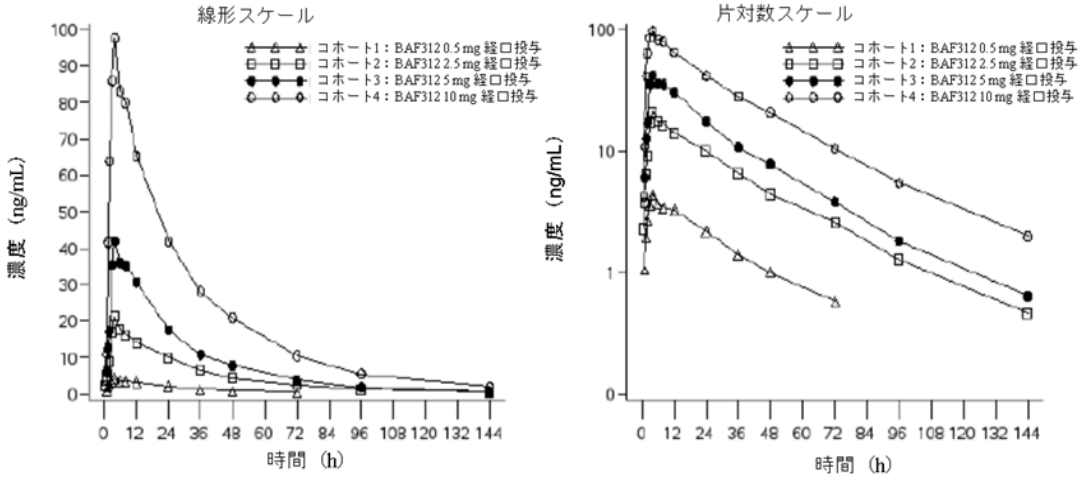
日本人健康男性被験者 40 名（シポニモド各群 8 名，プラセボ各群 2 名）を対象に，シポニモド 0.5 mg，2.5 mg，5 mg，10 mg またはプラセボを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学について検討した。

**（1）薬物動態**

シポニモド 0.5 mg～10 mg を単回投与したときの血漿中濃度推移を Figure 2-2 に，PK パラメータを Table 2-3 に示す。

血漿中シポニモドは投与 3.5～4 時間後（中央値）に最高血漿中濃度（Cmax）に達した。Cmax 及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）は，シポニモド 0.5～10 mg の範囲でほぼ用量に比例して増加した。血漿中シポニモドの消失は一相性であり，T1/2 の幾何平均値は 28.5～39.7 時間であった。

**Figure 2-2　日本人健康被験者にシポニモド 0.5～10 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（A1101 試験）**




Source：5.3.3.1-1-A1101 試験-Figure 14.2-1.2

Geometric mean

0.5 mg 群（n=8），2.5 mg 群（n=8），5 mg 群（n=8），10 mg 群（n=8）

**Table 2-3　日本人健康被験者にシポニモド 0.5～10 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（A1101 試験）**

| PK パラメータ | | 0.5 mg<br>n = 8 | 2.5 mg<br>n = 8 | 5 mg<br>n = 8 | 10 mg<br>n = 8 |
|---|---|---|---|---|---|
| Cmax (ng/mL) | Mean ± SD | 4.55 ± 0.712 | 21.5 ± 2.73 | 46.1 ± 9.96 | 102 ± 18.1 |
| | Geometric mean | 4.50 | 21.3 | 45.2 | 100 |
| AUCinf (h·ng/mL) | Mean ± SD | 162 ± 47.5 | 686 ± 60.5 | 1290 ± 262 | 3330 ± 1000 |
| | Geometric mean | 156 | 684 | 1270 | 3200 |
| AUClast (h·ng/mL) | Mean ± SD | 147 ± 44.1 | 666 ± 55.1 | 1270 ± 261 | 3300 ± 988 |
| | Geometric mean | 142 | 664 | 1250 | 3170 |
| Tmax (h) | Median | 4.00 | 4.00 | 3.50 | 4.00 |
| | Min～Max | 3.00～6.00 | 3.00～4.00 | 2.00～12.0 | 3.00～6.00 |
| T1/2 (h) | Mean ± SD | 30.2 ± 9.23 | 28.6 ± 2.20 | 29.9 ± 7.16 | 42.2 ± 14.3 |
| | Geometric mean | 29.0 | 28.5 | 29.1 | 39.7 |
| CL/F (L/h) | Mean ± SD | 3.32 ± 0.892 | 3.67 ± 0.311 | 4.03 ± 0.819 | 3.25 ± 0.958 |
| | Geometric mean | 3.21 | 3.66 | 3.95 | 3.13 |
| Vz/F (L) | Mean ± SD | 135 ± 20.8 | 150 ± 9.02 | 167 ± 17.0 | 183 ± 39.1 |
| | Geometric mean | 134 | 150 | 166 | 179 |

Source：5.3.3.1-1-A1101 試験-Table 14.2-1.2

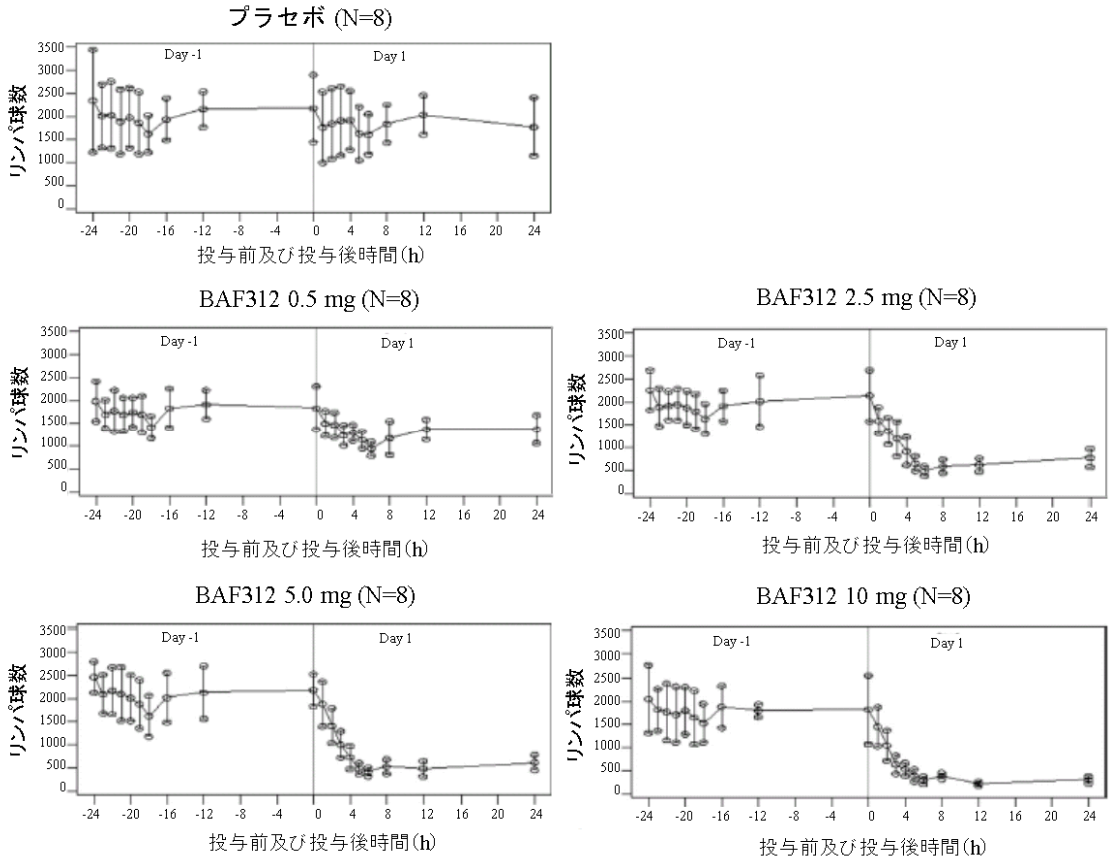
### （2）薬力学

#### 1）リンパ球に対する作用

シポニモドの投与前及び単回投与後の血中リンパ球数の推移を Figure 2-3 に示す。

シポニモドの投与直後から血中リンパ球数が減少した。減少は 2.5 mg 以上では投与後 24 時間まで持続し，0.5～10 mg 群では投与後 6 日までに，最高用量の 10 mg 群では投与後 10 日までにほぼ投与前の値に回復した。血中リンパ球数の AUEC0-24h の平均値は，シポニモド 0.5～10 mg の範囲で用量依存的に減少した[5.3.3.1-1-A1101 試験-Figure 14.2-2.3]。最大効果 Emax0-24h についても同様の傾向が認められた。

**Figure 2-3　　シポニモド 0.5～10 mg またはプラセボの投与前及び単回投与後の血中リンパ球数の推移（A1101 試験）**




Source：5.3.3.1-1-A1101 試験-Figure 14.2-2.1
Mean ± SD
リンパ球数の単位は cells/mm$^3$

**2）心機能に対する作用**

シポニモド投与後，用量依存的に一過性の心拍数の減少が認められ，心拍数の減少作用は投与 3～4 時間後が最大であった（4.3～20.1 bpm）。また，シポニモド 2.5 mg，5 mg，及び 10 mg 群で PR 間隔の延長が認められ，PR 間隔の延長は投与 6 時間後が最大（それぞれ 7.8，8.9 及び 11.0 ms）であった。QTcF に臨床的に重要な変化は認められなかった。

### 2.2.1.2 外国人健康被験者を対象とした単回投与試験（A2101 試験）

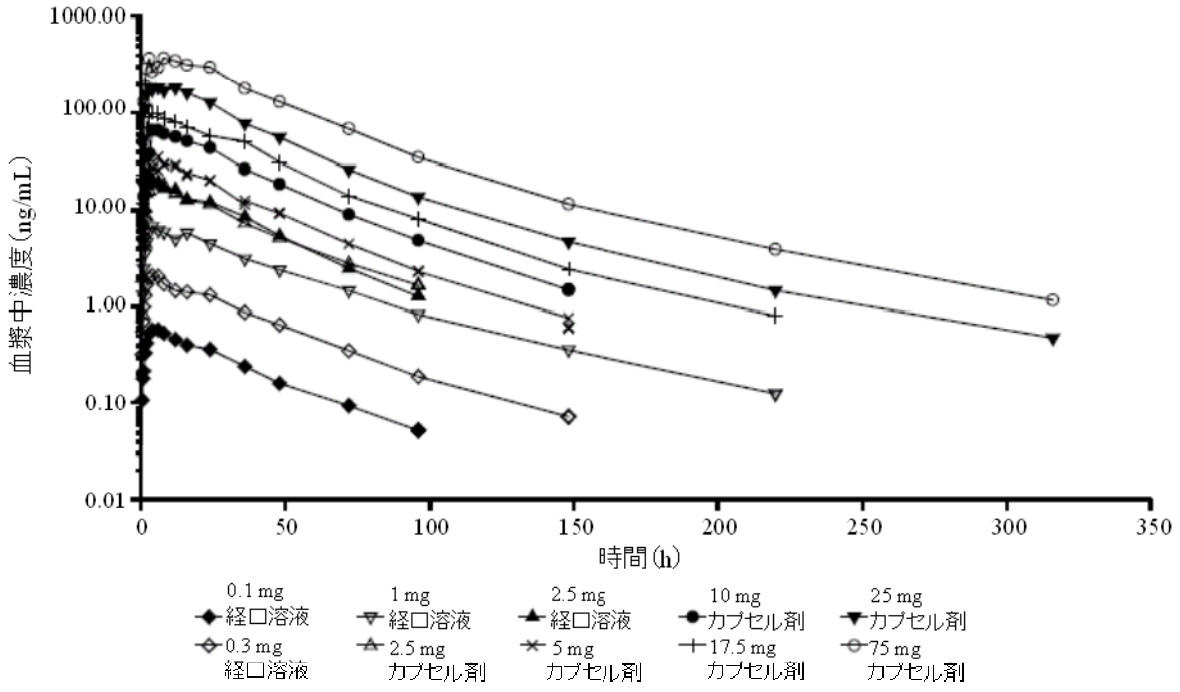
外国人健康被験者 98 名（シポニモド各群 8～13 名，プラセボ各群 2 名）を対象に，シポニモド 0.1～75 mg またはプラセボを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学について検討した。

#### （1）薬物動態

シポニモド 0.1～75 mg を単回経口投与したときの血漿中シポニモド濃度推移を Figure 2-4 に，血漿中シポニモドの PK パラメータを Table 2-4 に示す。

血漿中のシポニモドは，投与後 3～6 時間（中央値）で Cmax に達した。Cmax 及び AUC は，シポニモド 0.1～75 mg の範囲でほぼ用量に比例して増加した。血漿中シポニモドの消失は一相性であり，T1/2 の幾何平均値は 27.0～56.7 時間であった。

**Figure 2-4　健康被験者にシポニモド 0.1～75 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（A2101 試験）**




Source：5.3.3.1-2-A2101 試験-Figure 16.2.5-2.4

Geometric mean

0.1 mg 群（n=11），0.3 mg 群（n=8），1 mg 群（n=8），2.5 mg 経口溶液群（n=6），2.5 mg カプセル群（n=7），5 mg 群（n=8），10 mg 群（n=8），17.5 mg 群（n=8），25 mg 群（n=8），75 mg 群（n=8）

片対数スケール

**Table 2-4 健康被験者にシポニモド 0.1～75 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（A2101 試験）**

| PK パラメータ | n | Cmax (ng/mL) | AUCinf (ng·h /mL) | AUClast (ng·h /mL) | Tmax (h) | T1/2 (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Median | Mean ± SD |
| | | Geometric mean | Geometric mean | Geometric mean | (Min～Max) | Geometric mean |
| 0.1 mg (経口溶液) | 11 | 0.661 ± 0.265 | 26.2 ± 9.73 | 24.6 ± 9.63 | 4.00 | 34.1 ± 9.68 |
| | | 0.618 | 24.6 | 22.9 | (3.00～8.00) | 33.1 |
| 0.3 mg (経口溶液) | 8 | 2.26 ± 0.141 | 90.8 ± 17.4 | 88.6 ± 17.0 | 5.00 | 34.3 ± 9.43 |
| | | 2.26 | 89.3 | 87.2 | (4.00～8.00) | 33.2 |
| 1 mg (経口溶液) | 8 | 8.02 ± 3.56 | 361 ± 98.0 | 357 ± 96.4 | 5.00 | 46.9 ± 10.5 |
| | | 7.43 | 349 | 345 | (4.00～15.7) | 45.7 |
| 2.5 mg (経口溶液) | 6 | 23.0 ± 7.70 | 803 ± 251 | 779 ± 246 | 4.00 | 27.6 ± 6.17 |
| | | 21.9 | 766 | 743 | (3.00～8.00) | 27.0 |
| 2.5 mg (カプセル) | 7 | 19.6 ± 3.53 | 764 ± 181 | 741 ± 183 | 6.00 | 29.7 ± 4.80 |
| | | 19.3 | 745 | 721 | (4.00～8.02) | 29.3 |
| 5 mg (カプセル) | 8 | 39.3 ± 8.60 | 1290 ± 257 | 1270 ± 258 | 3.00 | 31.8 ± 5.77 |
| | | 38.5 | 1260 | 1240 | (2.00～8.02) | 31.3 |
| 10 mg (カプセル) | 8 | 79.5 ± 21.4 | 2730 ± 350 | 2700 ± 340 | 5.00 | 32.4 ± 5.29 |
| | | 77.3 | 2710 | 2680 | (3.85～16.0) | 32.0 |
| 17.5 mg (カプセル) | 8 | 115 ± 29.8 | 4340 ± 968 | 4310 ± 961 | 4.00 | 44.7 ± 15.2 |
| | | 111 | 4230 | 4200 | (2.00～8.00) | 42.3 |
| 25 mg (カプセル) | 8 | 225 ± 63.6 | 8350 ± 1990 | 8310 ± 1980 | 3.50 | 48.5 ± 9.31 |
| | | 217 | 8140 | 8110 | (1.50～12.0) | 47.7 |
| 75 mg (カプセル) | 8 | 542 ± 250 | 20800 ± 11700 | 20700 ± 11600 | 6.00 | 57.1 ± 6.71 |
| | | 491 | 18600 | 18500 | (2.00～24.0) | 56.7 |

Source：5.3.3.1-2-A2101 試験-Table 16.2.5-2.23～Table 16.2.5-2.28，Table 16.2.5-2.30～Table 16.2.5-2.33

### （2）薬力学

#### 1）リンパ球に対する作用

シポニモドを 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，2.5mg 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〔5.3.3.1-2-A2101 試験-Table14.2-2.1〕。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。

シポニモド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 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[5.3.3.1-2-A2101 試験- Figure 11-1]。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。

**2）心臓に対する作用**

シポニモド投与後，用量依存的に一過性の平均心拍数減少が認められ（有害事象としては徐脈 2 名及び洞性除脈 1 名），平均心拍数の減少作用は約 2 時間後が最大であった（9.0～28.9 bpm）。また，PR 間隔の延長がみられ，2.5 及び 5 mg 群では投与の 4～6 時間後が最大（それぞれ 13.7 及び 27.0 ms）であった[5.3.3.1-2-A2101 試験-Table14.3-4.2]。PR 間隔におけるこれらの延長の程度は 10 mg 以上の用量で低下し，明らかな用量反応関係は認められなかった。QTc 間隔には 10 ms 以上の大きなばらつきがみられ，用量反応関係は認められなかった。

### 2.2.1.3 外国人健康被験者を対象とした反復投与試験（A2105 試験）

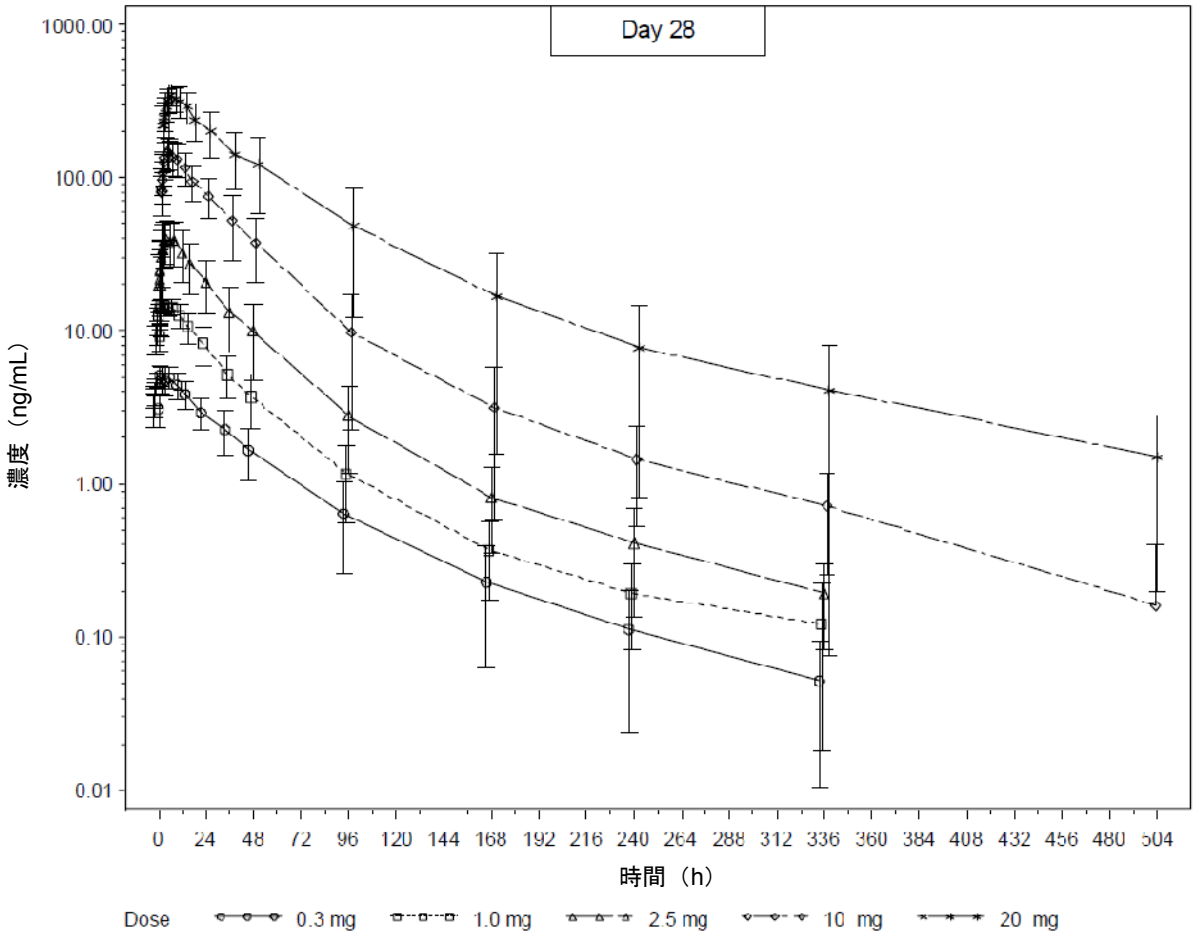
外国人健康被験者 50 名（シポニモド各群 6～9 名，プラセボ各群 3 名）を対象に，シポニモド 0.3～20 mg またはプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学について検討した。

**（1）薬物動態**

シポニモド 0.3 ～20 mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与したときの最終投与時の血漿中シポニモドの濃度推移及び PK パラメータをそれぞれ Figure 2-5 及び Table 2-5 に示す。

初回投与後の血漿中シポニモドの薬物動態パラメータは，単回投与試験（A2101 試験）の結果と一致した。血漿中シポニモドトラフ濃度の推移から，いずれの投与群も，大部分の被験者が反復投与を開始してから約 6 日後に定常状態に達すると考えられた〔5.3.3.1-4-A2105 試験-Table 14.2-1.3, Figure 14.2-1.9〕。7 日目と 28 日目の Cmax 及び AUC（AUClast：7 日目，AUCtau：28 日目）は同程度であった。反復投与による累積係数（Racc）は，7 日目と 28 日目でそれぞれ 1.81～2.42 及び 1.88～2.72 であった。投与 28 日目の消失は二相性を示したため，見かけの終末相半減期は 68.8～110 時間であったが，定常状態における累積係数から推定した有効 T1/2[Boxenbaum and Battle 1995]は 22～36 時間の範囲であり，A2101 試験で算出された T1/2 と同程度であった。

**Figure 2-5　健康被験者にシポニモド 0.3～20 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの最終投与時の血漿中濃度推移（片対数スケール：A2105 試験）**




Source：5.3.3.1-4-A2105 試験-Figure 11-2, Table 14.2-1.6

Mean ± SD

0.3 mg 群（n=6），1 mg 群（n=6），2.5 mg 群（n=5），10 mg 群（n=9），20 mg 群（n=8）

**Table 2-5 健康被験者にシポニモド 0.3～20 mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与したときの最終投与時の PK パラメータ（A2105 試験）**

**最終投与時（投与 28 日目）**

| PK パラメータ | シポニモド 0.3 mg 群 N = 6 | 1 mg 群 N = 6 | 2.5 mg 群 N = 5 | 10 mg 群 N = 9 | 20 mg 群 N = 8 |
|---|---|---|---|---|---|
| Cmax, ss (ng/mL) [a] | 5.36 ± 0.815 | 15.0 ± 1.45 | 40.1 ± 12.5 | 151 ± 38.5 | 364 ± 59.3 |
| | 5.31 | 14.9 | 38.3 | 147 | 359 |
| AUClast (ng·h /mL) [a] | 253 ± 88.8 | 627 ± 172 | 1590 ± 693 | 5640 ± 2280 | 18500 ± 8700 |
| | 240 | 608 | 1450 | 5320 | 17000 |
| AUCtau (ng·h /mL) [a] | 99.3 ± 17.6 | 285 ± 43.9 | 739 ± 266 | 2640 ± 656 | 6520 ± 1470 |
| | 97.9 | 282 | 692 | 2580 | 6370 |
| Tmax, ss (h) [b] | 3.50 (3.00～12.00) | 3.00 (2.00～8.00) | 4.00 (3.00～8.00) | 3.00 (2.00～6.00) | 3.00 (3.00～4.00) |
| CLss/F (L/h) [a] | 3.11 ± 0.64 | 3.59 ± 0.60 | 3.91 ± 1.90 | 3.98 ± 0.89 | 3.21 ± 0.71 |
| | 3.06 | 3.55 | 3.61 | 3.89 | 3.14 |
| Vz/F (L) [a] | 327 ± 79.2 | 491 ± 17.7 | 417 ± 285 | 561 ± 230 | 515 ± 148 |
| | 321 | 463 | 358 | 529 | 497 |
| T1/2 (h) [a] | 73.5 ± 18.4 | 93.1 ± 24.4 | 70.9 ± 18.6 | 96.7 ± 26.1 | 110 ± 10.1 |
| | 71.5 | 90.4 | 68.8 | 93.6 | 110 |
| Racc [a] | 2.75 ± 0.50 | 2.08 ± 0.26 | 2.99 ± 1.68 | 1.92 ± 0.39 | 2.33 ± 0.54 |
| | 2.70 | 2.07 | 2.72 | 1.88 | 2.28 |

Source：5.3.3.1-4-A2105 試験-Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.4

VzF 及び T1/2 に関しては，0.3 mg 群の被験者数は 5 名，10 mg 群の被験者数は 8 名であった。

a) Mean ± SD，Geometric mean

b) Median (Min～Max)

### （2）薬力学

#### 1）リンパ球に対する作用

いずれの投与群においても，血中リンパ球数の減少は投与 4～6 時間後に最大となり，28 日間の投与期間を通して持続した。シポニモド 0.3～10 mg 群においては，最終投与後 14～21 日目（最終来院時）に，リンパ球数は投与前日の値まで回復したが，20 mg 群では完全な回復は認められなかった[5.3.3.1-4-A2105 試験-Table 14.2-2.1]。

シポニモド 0.3～10 mg 群では，投与初日及び 28 日目の血中リンパ球数の AUEC0-12h 及び Emax0-12h は，投与初日の 0.3 mg 群 Emax0-12h を除き，用量依存的に減少した。20 mg 群の減少は 10 mg 群と同程度であった[5.3.3.1-4-A2105 試験-Table 14.2-2.3]。

#### 2）心臓に対する作用

すべてのシポニモド投与群で投与初日の投与後，用量依存的に一過性の平均心拍数の減少が認められ，心拍数の減少作用は投与約 2 時間後が最大であった（14.7～29.0 bpm）。その後，心拍数は回復し，いずれの被験者においても，投与約 5 時間後の平均心拍数は 60 bpm 以上であった[5.3.3.1-4-A2105 試験-Table 14.2-2.7]。

### 2.2.1.4 マスバランスの検討（A2104 試験）

外国人健康男性被験者 4 名を対象に，$^{14}C$ 標識シポニモド 10 mg を単回経口投与し，シポニモドのマスバランスを検討した。血漿中総放射能，シポニモド及び主代謝物の濃度推移を Figure 2-6 に示す。また，血液中及び血漿中総放射能，並びに血漿中シポニモドの PK パラメータを Table 2-6 に，血漿中代謝物の AUC0-120h を Table 2-7 に示す。

経口吸収率は，糞中及び尿中の放射能回収率より，放射能用量の 70%以上と推定された。

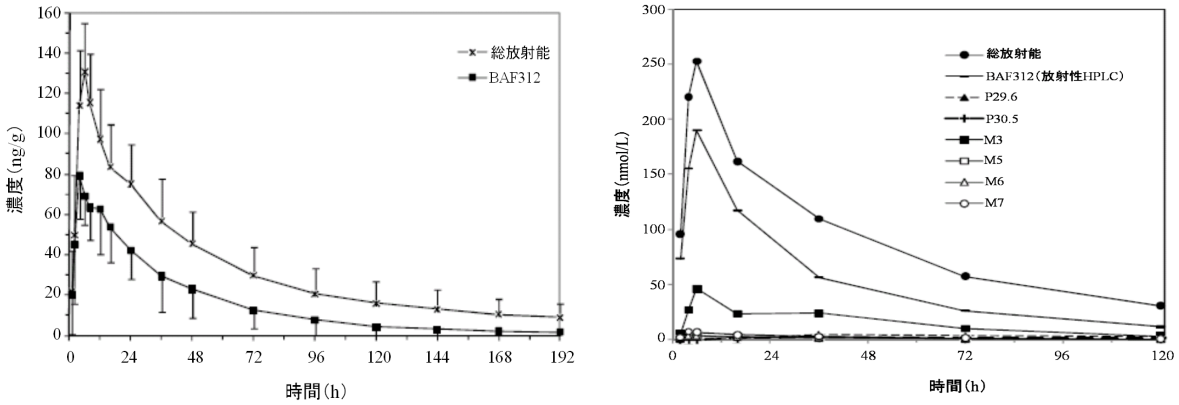
シポニモドの見かけの分布容積は 291 L であった。血液中総放射能に対する血漿中総放射能の AUC の比は 0.67 であり，シポニモド及び代謝物は，主に血漿中に認められた。

シポニモドのヒトでの推定代謝経路は 3.1.6.2 項に示す。主要な代謝経路は，1）C-水酸化（M5，M6 及び M7），2）オキシムエーテル結合の開裂及び水酸化（M1，M2），その後の還元（M8），3）水酸化代謝物の硫酸抱合（M4a，M4b 及び M4c）及びグルクロン酸抱合（M3 及び M12）であった。血漿中総放射能に占める割合は，未変化体（シポニモド）が最も大きく，血漿中総放射能 AUC0-120h の 57.1%を占めた。血漿中の主要な代謝物は M3（水酸化代謝物 M5 のグルクロン酸抱合体）であり，血漿中総放射能 AUC0-120h の 18.4%を占めた。その他の代謝物（M5，M6，M7，P29.6，及び P30.5）の割合は小さく，それぞれの代謝物の血漿中総放射能 AUC0-120h に占める割合は 1.51%～3.72%の範囲（合わせて 11.43%）であった。

シポニモドの見かけのクリアランスは約 4 L/h であった。血漿中総放射能及びシポニモドの見かけの T1/2 の平均値は，それぞれ 171 及び 56.6 時間であった。血漿中代謝物 M3，M5，M6 及び M7 の T1/2 は，29.3～35.2 時間であった。

シポニモドの全身循環血液からの消失は，主に代謝及びその後の胆汁中及び糞中排泄によるものであった。投与後 13 日目までに投与放射能量の 88.2%～93.3%が糞中及び尿中に排泄され，糞中には 86.7%回収された。糞中に排泄されたシポニモド未変化体及び主代謝物 M5（水酸化代謝物）の割合は，それぞれ投与した放射能の 9.2%及び 45.1%であった。水酸化代謝物の硫酸抱合（M4a，M4b 及び M4c）及び水酸化代謝物（M6 及び M7）の糞中排泄率は 3.2%～12.6%の範囲であった。尿中にはシポニモドの未変化体は検出されなかった。尿中に排泄された主代謝物は M3 であり，投与量の 2.1%であった。その他，オキシムエーテル結合の開裂及び水酸化その後の還元代謝物（M1，M2 及び M8）は投与された放射能の 0.2%～0.5%を占め，水酸化代謝物（M5，M6，及び M7）の排泄量はわずかであった（それぞれ 0.1%未満）。

**Figure 2-6　健康被験者に $^{14}C$ 標識シポニモド 10 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能，シポニモド及び代謝物の濃度推移（A2104 試験）**




Source：5.3.3.1-5-A2104 試験-Figure 11-3，5.3.3.1-5-A2104 試験-Figure 11-9

Mean ± SD 又は Mean

N=4

**Table 2-6　健康被験者に $^{14}C$ 標識シポニモド 10 mg を単回経口投与したときの血液中及び血漿中総放射能，並びに血漿中シポニモドの PK パラメータ（A2104 試験）**

| PK パラメータ | 血液中総放射能<br>N = 4 | 血漿中総放射能<br>N = 4 | 血漿中シポニモド<br>N = 4 |
|---|---|---|---|
| Cmax [ng/mL] a) | 86.6 ± 16.4 | 131 ± 24.5 | 80.4 ± 19.6 |
| AUCinf [ng·h /mL] b) | 5530 ± 2460 | 8270 ± 3680 | 3230 ± 1910 |
| 血漿中総放射能 AUCinf に占める割合 [%] | 66.7 ± 2.80 | — | 37.5 ± 4.84 |
| AUClast [ng·h /mL] b) | 4900 ± 2440 | 7650 ± 3590 | 3200 ± 1900 |
| Tmax [h] c) | 6 d) | 6 d) | 4 (4～6) |
| T1/2 [h] | 156 ± 44.7 | 171 ± 28.6 | 56.6 ± 19.7 |
| CL/F [L/h] | — | — | 3.97 ± 1.57 |
| Vz/F [L] | — | — | 291 ± 59.8 |

Source：5.3.3.1-5-DMPK RCBAF312A2104c-Table 4，Table 5，Table 6

Mean ± SD

a) 血液中総放射能及び血漿中総放射能は [ng-eq/mL]

b) 血液中総放射能及び血漿中総放射能は [ng·h-eq/mL]

c) Tmax は Median (Min～Max)

d) 全被験者が同じ値

**Table 2-7 健康被験者に $^{14}C$ 標識シポニモド 10 mg を単回経口投与したときの血漿中シポニモド及び代謝物の AUC0-120h（A2104 試験）**

| | | AUC0-120h N = 4 | |
|---|---|---|---|
| ピーク | 代謝物 | Mean ± SD (nmol·h /L) | 総放射能に占める割合 Mean ± SD (%) |
| P29.6 | unknown | 378 ± 103 | 3.72 ± 1.49 |
| P30.5 | unknown | 192 ± 57.4 | 1.82 ± 0.467 |
| M3 | M5 のグルクロン酸抱合体 | 1850 ± 268 | 18.4 ± 5.11 |
| M5 | 水酸化代謝物 | 156 ± 29.0 | 1.51 ± 0.343 |
| M6 | 水酸化代謝物 | 170 ± 39.9 | 1.63 ± 0.326 |
| M7 | 水酸化代謝物 | 282 ± 87.8 | 2.75 ± 1.11 |
| シポニモド | 未変化体 | 6320 ± 2920 | 57.1 [a] ± 5.91 |
| P73.0 | 検体処理の過程で形成 | 190 ± 91.7 | 1.74 ± 0.623 |
| | 検出量不明成分の総量 | 204 ± 29.8 | 2.02 ± 0.592 |
| | 検体処理及び HPLC での測定の過程で消失 | 1040 ± 578 | 9.30 ± 2.10 |
| 総放射能（放射標識成分の総量） | | 10800 ± 3700 | 100 |

Source：5.3.3.1-5-A2104 試験-Table 11-5

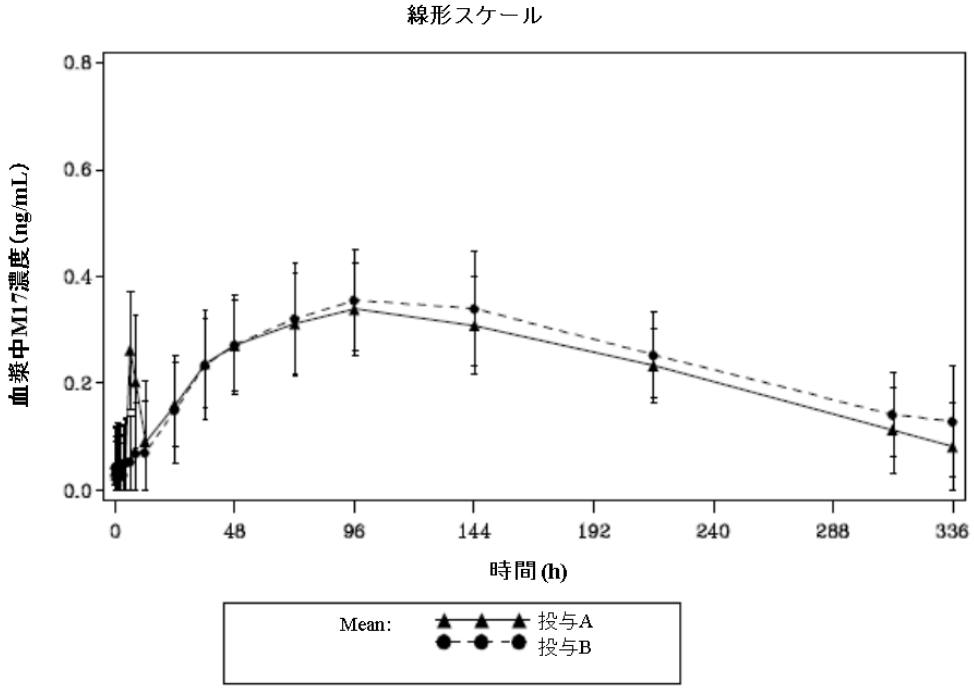
HPLC：高速液体クロマトグラフィー

a) 58.8%（検体処理の過程でシポニモドのメチルエステル化により形成された P73.0 を含めた場合）

本試験後に実施した絶対バイオアベイラビリティ試験（A2126 試験）において，最も曝露量が高い代謝物として，コレステロールエステル代謝物 M17 が認められた。シポニモド 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの M17 の血漿中濃度推移及び PK パラメータをそれぞれ Figure 2-7 及び Table 2-8 に示す。

A2126 試験において，シポニモドを 0.25 mg 単回経口投与したときの血漿中 M17 は，投与 96 時間後（中央値）に Cmax に達し，投与 6 時間後にも血漿中濃度のピークが認められた。T1/2 は 155 時間（幾何平均値）であった。未変化体に対する M17 の AUCinf の比は 0.974（幾何平均値）であり，シポニモドの多くが M17 に代謝されることが示された。また，シポニモド 0.25 mg を単回 3 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 M17 は，投与開始 96 時間後（中央値）に Cmax に達し，T1/2 は 150 時間（幾何平均値）であった。未変化体に対する M17 の AUCinf の比は 0.811（幾何平均値）であり，経口投与時と同様シポニモドの多くが M17 に代謝されることが示された。M17 の薬物動態は経口投与と静脈内投与で同様であった。なお， M3，M5 及び M17 は $S1P_1$ 受容体に対して，それぞれ 10000 nM 超，470 ± 91 nM，341 ± 86 nM の 50%有効濃度（EC50）値を示した（シポニモド：0.39 nM）[2.6.2-2.1 項]。

**Figure 2-7　健康被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 M17 濃度推移（A2126 試験）**




Source：5.3.1.1-1-A2126 試験-Figure 14.2-1.1a

Mean ± SD

投与 A = シポニモド 0.25 mg の単回経口投与，投与 B =シポニモド 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与

**Table 2-8　健康被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの M17 の PK パラメータ（A2126 試験）**

| 投与 | PK パラメータ | AUCinf (ng*h/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax[a)] (h) | T1/2 (h) | 未変化体に対する M17 の比 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与 A | n | 9 | 15 | 15 | 9 | 9 |
| N = 15 | Mean ± SD | 114 ± 24.4 | 0.366 ± 0.0912 | 96.0 | 158 ± 35.7 | 0.989 ± 0.183 |
| | Geometric mean | 112 | 0.356 | 6.00～144 | 155 | 0.974 |
| 投与 B | n | 8 | 15 | 15 | 8 | 8 |
| N = 15 | Mean ± SD | 109 ± 33.0 | 0.364 ± 0.101 | 96.0 | 151 ± 18.5 | 0.829 ± 0.177 |
| | Geometric mean | 105 | 0.352 | 72.0～144 | 150 | 0.811 |

Source：5.3.1.1-1-A2126 試験-Table 14.2-5.4a

未変化体に対する M17 の比　(M17 の AUCinf × シポニモドの分子量 (516.61 D)) / (シポニモドの AUCinf × M17 の分子量 (884.5 D))で算出

投与 A = シポニモド 0.25 mg の単回経口投与，投与 B = シポニモド 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与

a) Tmax は Median 及び Min～Max

## 2.2.2 特別な集団を対象とした試験

### 2.2.2.1 肝機能障害者での薬物動態の評価（A2122 試験）

肝機能低下が軽度（Child-Pugh スコア 5～6，8 名），中等度（Child-Pugh スコア 7～9，8 名），及び高度（Child-Pugh スコア 10～15，8 名）の外国人肝機能障害者を対象に，シポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学について，年齢，性別，及び体格指数（BMI）が対応する健康被験者（14 名：対応する健康被験者群では，一部の被験者が 1 名以上に重複して対応）と比較検討した。

**（1）薬物動態**

シポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの総シポニモド（血漿蛋白非結合型+血漿蛋白結合型）の PK パラメータの健康被験者に対する肝機能障害者の幾何平均値の比を Table 2-9 に示す。

総シポニモドの Cmax 及び AUC は，軽度，中等度及び高度の肝機能障害者と健康被験者の間で差は認められなかった。総シポニモドの Cmax の健康被験者に対する軽度，中等度及び高度の肝機能障害者の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.16（0.942，1.42），0.868（0.720，1.05）及び 0.837（0.666，1.05）であった。また，総シポニモドの AUCinf については，それぞれ 1.05（0.768，1.43），0.895（0.781，1.03），1.15（0.836，1.59）であった。

非結合型のシポニモドの Cmax 及び AUC も，軽度及び中程度の肝機能障害による影響は認められなかった。非結合型のシポニモドの Cmax 及び AUCinf の健康被験者に対する高度肝機能障害者の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.11（0.878，1.40）及び 1.50（0.968，2.33）であり，高度肝機能障害者の AUC は健康被験者よりも高い値を示した[5.3.3.3-1-A2122 試験-Table 14.2-3.2]。

代謝物 M3（非結合型+結合型）の Cmax の健康被験者に対する軽度，中等度及び高度の肝機能障害者の幾何平均値の比は，それぞれ 1.67，1.81 及び 2.94 であった。また，代謝物 M3 の AUCinf については，それぞれ 1.93，2.56， 5.45 であった。肝機能障害者における代謝物 M3 の Cmax 及び AUCinf は，いずれの群も健康被験者と比較し高い値を示した。代謝物 M5（非結合型+結合型）の Cmax の健康被験者に対する軽度，中等度及び高度の肝機能障害者の幾何平均値の比は，それぞれ 1.25，1.25 及び 1.05 であった。また，代謝物 M5 の AUClast については，それぞれ 1.37，1.70， 1.87 であった。肝機能障害者における代謝物 M5 の Cmax 及び AUClast は，いずれの群も健康被験者と比較し高い値を示した[5.3.3.3-1-A2122 試験-Table 14.2-3.1]。

**Table 2-9 肝機能障害者及び健康被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの総シポニモド（非結合型+結合型）の PK パラメータの幾何平均値の比（A2122 試験）**

| PK パラメータ | 投与群 | n | Adjusted geometric mean [a)] | 幾何平均値の比及び 90%信頼区間 [a)] (肝機能障害者 /健康被験者) |
|---|---|---|---|---|
| Cmax (ng/mL) | 軽度肝機能障害者 | 8 | 1.96 | 1.16 (0.942, 1.42) |
| | 健康被験者 | 8 | 1.69 | — |
| | 中等度肝機能障害者 | 7 | 1.53 | 0.868 (0.720, 1.05) |
| | 健康被験者 | 8 | 1.76 | — |
| | 高度肝機能障害者 | 8 | 1.55 | 0.837 (0.666, 1.05) |
| | 健康被験者 | 8 | 1.86 | — |
| AUCinf (ng·h /mL) | 軽度肝機能障害者 | 8 | 64.3 | 1.05 (0.768, 1.43) |
| | 健康被験者 | 8 | 61.4 | — |
| | 中等度肝機能障害者 | 7 | 54.7 | 0.895 (0.781, 1.03) |
| | 健康被験者 | 8 | 61.1 | — |
| | 高度肝機能障害者 | 8 | 70.2 | 1.15 (0.836, 1.59) |
| | 健康被験者 | 8 | 60.8 | — |
| AUClast (ng·h /mL) | 軽度肝機能障害者 | 8 | 62.8 | 1.05 (0.768, 1.45) |
| | 健康被験者 | 8 | 59.6 | — |
| | 中等度肝機能障害者 | 7 | 53.2 | 0.893 (0.773, 1.03) |
| | 健康被験者 | 8 | 59.6 | — |
| | 高度肝機能障害者 | 8 | 68.2 | 1.15 (0.831, 1.60) |
| | 健康被験者 | 8 | 59.1 | — |

Source：5.3.3.3-1-A2122 試験-Table 14.2-3.1

投与群を固定効果，対応するペアを変量効果とした線形混合効果モデルを用いて，対数変換した PK パラメータを解析した。対応する被験者がいない被験者は解析から除外した。

健康被験者の結果は，各肝機能障害者に対応する結果を記載

a) 対数スケールから逆変換した。

**（2）薬力学**

リンパ球及び心機能の評価では，肝機能障害者及び健康被験者に臨床上重要な差は認められなかった。

### 2.2.2.2 腎機能障害者での薬物動態の評価（A2129 試験）

腎機能の低下が高度の外国人腎機能障害者（eGFR が 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満，8 名）を対象に，シポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学について，年齢，性別，及び BMI が対応する健康被験者（8 名）と比較検討した。

**（1）薬物動態**

シポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの総シポニモド（血漿蛋白非結合型+血漿蛋白結合型）の PK パラメータの健康被験者に対する腎機能障害者の幾何平均値の比を Table 2-10 に示す。

代謝物 M3（非結合型+結合型）の曝露量に高度の腎機能障害の影響は認められず，M5（非結合型+結合型）の曝露量は健康被験者に比べ腎機能障害者の方が低かった。

総シポニモドの Cmax は，高度の腎機能障害者と健康被験者の間に差は認められなかった。総シポニモドの Cmax 及び AUCinf の健康被験者に対する高度の腎機能障害者の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，ぞれぞれ 0.92（0.79，1.08）及び 1.24（0.90，1.72）であった。

非結合型のシポニモドの Cmax も，高度の腎機能障害者と健康被験者の間に差は認められなかった。非結合型のシポニモドの Cmax 及び AUCinf の健康被験者に対する高度腎機能障害者の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.99（0.83，1.19）及び 1.33（1.02，1.75）であった[5.3.3.3-3-A2129 試験-Table 14.2-2.2a]。

代謝物 M3（非結合型+結合型）の Cmax 及び AUCinf の健康被験者に対する高度の腎機能障害者の幾何平均値の比は，それぞれ 0.91 及び 1.11 であり，代謝物 M3 の曝露量に高度の腎機能障害の影響は認められなかった。代謝物 M5（非結合型+結合型）の Cmax 及び AUClast の健康被験者に対する高度の腎機能障害者の幾何平均値の比は，それぞれ 0.74 及び 0.84 であり，代謝物 M5 の曝露量は健康被験者に比べ腎機能障害者の方が低かった[5.3.3.3-3-A2129 試験-Table 14.2-2.1]。

**Table 2-10 高度腎機能障害者及び健康被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの総シポニモド（非結合型+結合型）の PK パラメータの幾何平均値の比（A2129 試験）**

| PK パラメータ | 投与群 | N | Adjusted geometric mean [a)] | 幾何平均値の比及び 90%信頼区間 [a)] (腎機能障害者 /健康被験者) |
|---|---|---|---|---|
| Cmax (ng/mL) | 高度腎機能障害者 | 8 | 2.04 | 0.92 (0.79, 1.08) |
| | 健康被験者 | 8 | 2.21 | — |
| AUCinf (ng·h /mL) | 高度腎機能障害者 | 8 | 93.65 | 1.24 (0.90, 1.72) |
| | 健康被験者 | 8 | 75.40 | — |
| AUClast (ng·h /mL) | 高度腎機能障害者 | 8 | 91.02 | 1.23 (0.89, 1.71) |
| | 健康被験者 | 8 | 73.76 | — |

Source：5.3.3.3-3-A2129 試験-Table 14.2-2.1

投与群を固定効果，対応するペアを変量効果とした線形混合効果モデルを用いて，対数変換した PK パラメータを解析した。

a) 対数スケールから逆変換した。

**（2）薬力学**

リンパ球及び心機能の評価では，高度腎機能障害者及び健康被験者に臨床上重要な差は認められなかった。

### 2.2.2.3 CYP2C9 の遺伝子多型を保有する健康被験者の薬物動態の評価（A2128 試験）

CYP2C9*2*3 及び*3*3 を保有する外国人健康被験者（それぞれ 6 名）にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの薬物動態を，CYP2C9*1*1 を保有する外国人健康被験者（12 名）と比較し検討した（パート 1）。さらに，CYP2C9*2*3 及び*3*3 を保有する健康被験者（それぞれ 6 例）にシポニモドを 1 日 1 回 3 日間反復投与（投与 1 日目及び 2 日目の用量は 0.25 mg，3 日目は 0.5 mg）をしたときの薬物動態及び薬力学を評価した（パート 2）。

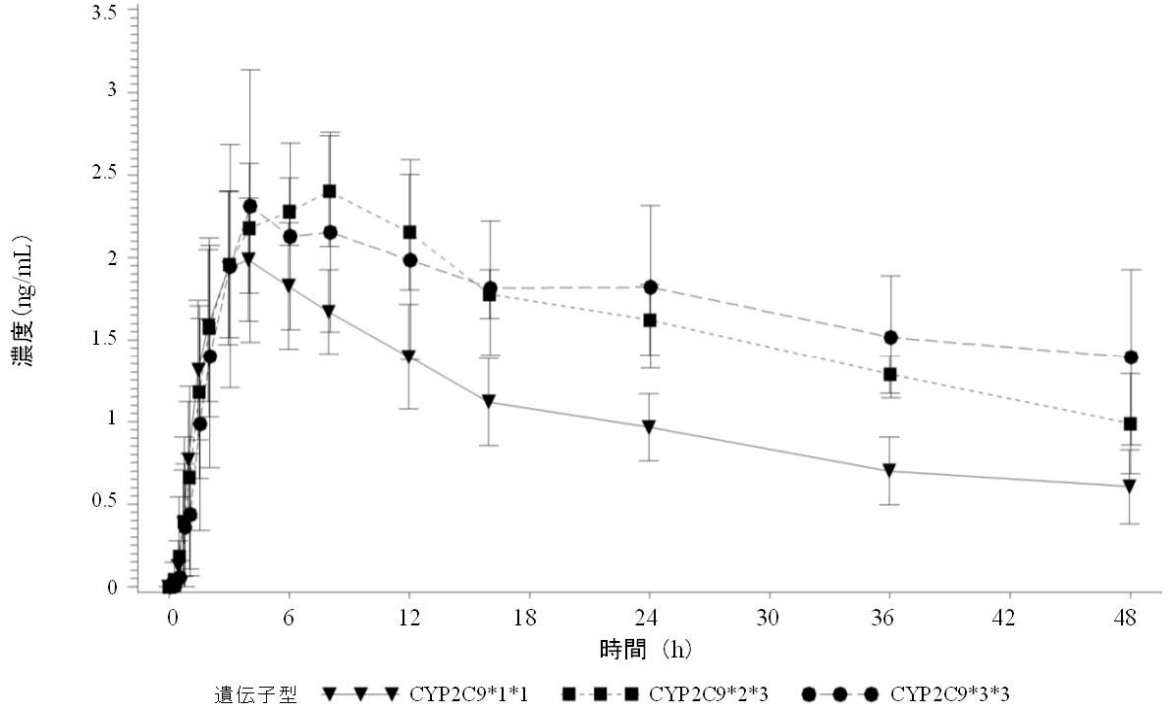
**（1）薬物動態**

CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移を Table 2-8 に，血漿中 PK パラメータを Table 2-11 に，CYP2C9*1*1 群に対する CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群の PK パラメータの幾何平均値の比を Table 2-12 に示す。

いずれの遺伝子型も Tmax の中央値は 4～5 時間であった。CYP2C9*2*3 及び CYP2C9*3*3 を保有する被験者におけるシポニモドの Cmax は，CYP2C9*1*1 を保有する被験者と比較して，増加はわずかであった（それぞれ 1.21 及び 1.16 倍）が，AUC はそれぞれ約 2 倍及び約 4 倍に増加した。CYP2C9*2*3 及び CYP2C9*3*3 を保有する被験者における T1/2 の幾何平均値は，それぞれ 51 時間及び 126 時間であり，CYP2C9*1*1 を保有する被験者おける T1/2（28 時間）よりも長かった。CYP2C9*2*3 及び CYP2C9*3*3 を保有する被験者における CL/F は，それぞれ 1.73 L/h 及び 0.923 L/h であり，CYP2C9*1*1 を保有する被験者おける CL/F（3.55 L/h）よりも小さかった。

CYP2C9*2*3 及び CYP2C9*3*3 を保有する被験者における代謝物 M3 の Cmax 及び AUC は，CYP2C9*1*1 を保有する被験者と比較して，Cmax はそれぞれ 49%及び 88%，AUC はそれぞれ 23%及び 76%減少した[5.3.3.3-2-A2128 試験-Table 14.2-3.2]。代謝物 M5 についても M3 と同様で，CYP2C9*2*3 及び*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，Cmax 及び AUC は減少した（Cmax はそれぞれ 47%及び 74%の減少，AUC はそれぞれ 38%及び 95%減少）[5.3.3.3-2-A2128 試験- Table 14.2-3.3]。

**Figure 2-8** **CYP2C9 *1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中シポニモド濃度推移（A2128 試験，パート 1）**




Source：5.3.3.3-2-A2128 試験-Figure 14.2-2.1.1a

Mean ± SD

CYP2C9*1*1（n=12），CYP2C9*2*3（n=6），CYP2C9*3*3（n=6）

**Table 2-11** **CYP2C9 *1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 PK パラメータ（A2128 試験，パート 1）**

| PK パラメータ | CYP2C9*1*1<br>N = 12 | CYP2C9*2*3<br>N = 6 | CYP2C9*3*3<br>N = 6 |
|---|---|---|---|
| | Mean ± SD [n]<br>Geometric mean | Mean ± SD [n]<br>Geometric mean | |
| Cmax (ng/mL) | 2.06 ± 0.375 [12]<br>2.03 | 2.47 ± 0.320 [6]<br>2.45 | 2.43 ± 0.704 [6]<br>2.35 |
| Tmax (h) [a)] | 4.00 (2.00～6.00) [12] | 5.00 (4.00～8.00) [6] | 4.00 (4.00～16.0) [6] |
| AUClast (ng·h /mL) | 70.1 ± 15.5 [12]<br>68.6 | 142 ± 21.4 [6]<br>140 | 272 ± 67.1 [6]<br>266 |
| AUCinf (ng·h /mL) | 71.9 ± 15.8 [12]<br>70.5 | 146 ± 22.1 [6]<br>144 | 277 ± 66.9 [6]<br>271 |
| T1/2 (h) | 28.6 ± 5.40 [12]<br>28.1 | 53.0 ± 16.6 [6]<br>50.9 | 127 ± 15.9 [6]<br>126 |
| Vz/F (L) | 146 ± 28.6 [12]<br>144 | 130 ± 26.3 [6]<br>127 | 171 ± 41.6 [6]<br>167 |
| CL/F (L/h) | 3.62 ± 0.724 [12]<br>3.55 | 1.75 ± 0.279 [6]<br>1.73 | 0.941 ± 0.190 [6]<br>0.923 |

Source：5.3.3.3-2-A2128 試験-Table 14.2-2.2a

a) Tmax は Median (Min～Max) [n] を示す。

**Table 2-12 CYP2C9 *1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比（A2128 試験，パート 1）**

| PK パラメータ | CYP2C9 遺伝子型別比較 | Adjusted geometric mean[a)] 試験群 | Adjusted geometric mean[a)] 対照群 | 幾何平均値の比及び 90% 信頼区間 [a)] |
|---|---|---|---|---|
| Cmax (ng/mL) | *2*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群) | 3.09 | 2.55 | 1.21 (1.02, 1.44) |
| | *3*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群) | 2.95 | 2.55 | 1.16 (0.98, 1.37) |
| AUClast (ng·h /mL) | *2*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群) | 146 | 71.5 | 2.05 (1.71, 2.45) |
| | *3*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群) | 277 | 71.5 | 3.87 (3.24, 4.63) |
| AUCinf (ng·h /mL) | *2*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群) | 151 | 73.9 | 2.05 (1.71, 2.45) |
| | *3*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群) | 284 | 73.9 | 3.84 (3.22, 4.59) |

Source：5.3.3.3-2-A2128 試験-Table 14.2-3.1

a) 対数スケールから逆変換した。

**（2）薬力学**

パート 1 及び 2 ともに，平均心拍数に，CYP2C9 の遺伝子型の違いによる臨床上の差は認められなかった。パート 1 及び 2 ともに，心調律を解析した結果，CYP2C9 の各遺伝子型を保有する被験者間で不整脈に関連する心電図所見の発現率に差は認められなかった。

## 2.2.3 薬物相互作用試験

### 2.2.3.1 フルコナゾールとの薬物相互作用試験（A2108 試験）

CYP2C9*1*1 を保有する外国人健康被験者（14 名）を対象に，中程度の CYP2C9 かつ中程度の CYP3A4 の阻害薬であるフルコナゾールを併用投与し，フルコナゾールがシポニモドの薬物動態に及ぼす影響を検討した。投与第 1 期では，シポニモド 4 mg を単独単回経口投与し，投与第 2 期では，フルコナゾール 200 mg を反復経口投与下（1 日目は 1 日 2 回，2 日目以降は 1 日 1 回投与），フルコナゾール投与開始 3 日目にシポニモド 4 mg を併用単回経口投与した。

フルコナゾールがシポニモドの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-13 に示す。フルコナゾールと併用投与したとき，血漿中シポニモドの Cmax はフルコナゾールの影響を受けなかったが，AUC は，約 2 倍に増加した。Tmax に変化はなく，T1/2 は 1.5 倍の延長がみられた[5.3.3.4-3-A2108 試験-Table 14.2-1.2，14.2-1.3]。

**Table 2-13 フルコナゾールがシポニモドの薬物動態に及ぼす影響（A2108 試験）**

| PK パラメータ | 投与 | n | Adjusted geometric means [a)] | 幾何平均値の比（併用/単独）及び 90%信頼区間 [a)] |
|---|---|---|---|---|
| Cmax (ng/mL) | 単独投与 | 11 | 31.0 | 1.10 (1.04, 1.16) |
| | フルコナゾール併用 | 11 | 34.0 | — |
| AUCinf (ng·h /mL) | 単独投与 | 11 | 1110 | 1.98 (1.87, 2.10) |
| | フルコナゾール併用 | 11 | 2190 | — |
| AUClast (ng·h /mL) | 単独投与 | 11 | 1100 | 1.97 (1.86, 2.08) |
| | フルコナゾール併用 | 11 | 2160 | — |

Source：5.3.3.4-3-A2108 試験-Table 14.2-1.4
対数変換した PK パラメータを，投与及び被験者を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。
a) 対数スケールから逆変換した。

### 2.2.3.2 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（A2124 試験）

CYP2C9*1*2 及び*1*3 を保有する健康被験者（それぞれ 17 名及び 13 名）を対象に，強力な CYP3A4 の阻害剤であるイトラコナゾールを併用投与し，イトラコナゾールがシポニモドの薬物動態に及ぼす影響を検討した。投与第 1 期では，シポニモド 0.25 mg を単独単回経口投与した。投与第 2 期では，イトラコナゾール 100 mg を 1 日 2 回で反復経口投与下，イトラコナゾール投与開始 5 日目にシポニモド 0.25 mg を併用で単回経口投与した。

シポニモド単独投与時の CYP2C9*1*2 及び CYP2C9*1*3 を保有する被験者における CL/F は，それぞれ 3.33 L/h 及び 2.58 L/h であった[5.3.3.4-1-A2124 試験-Table 14.2-1.2]。イトラコナゾールがシポニモドの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-14 に示す。いずれの遺伝子型でも血漿中シポニモドの Cmax にイトラコナゾールとの併用投与による影響はみられなかった。AUC に関して，CYP2C9*1*2 を保有する被験者では併用による影響はみられなかったが，CYP2C9*1*3 を保有する被験者では併用により 24%減少した。Tmax はイトラコナゾールとの併用投与による影響はみられなかった。

**Table 2-14　イトラコナゾールがシポニモドの薬物動態に及ぼす影響（A2124 試験）**

| PK パラメータ | 投与 | n | Adjusted geometric mean[a)] | 幾何平均値の比（併用/単独）及び 90%信頼区間 [a)] |
|---|---|---|---|---|
| CYP2C9*1*2 | | | | |
| Cmax (ng/mL) | 単独投与 | 17 | 1.91 | 1.01 (0.96, 1.06) |
| | イトラコナゾール併用 | 16 | 1.92 | — |
| AUCinf (ng·h /mL) | 単独投与 | 17 | 75.03 | 0.90 (0.84, 0.96) |
| | イトラコナゾール併用 | 16 | 67.67 | — |
| AUClast (ng·h /mL) | 単独投与 | 17 | 71.36 | 0.91 (0.85, 0.98) |
| | イトラコナゾール併用 | 16 | 65.05 | — |
| CYP2C9*1*3 | | | | |
| Cmax (ng/mL) | 単独投与 | 13 | 1.81 | 0.94 (0.91, 0.97) |
| | イトラコナゾール併用 | 13 | 1.70 | — |
| AUCinf (ng·h /mL) | 単独投与 | 13 | 96.81 | 0.76 (0.69, 0.82) |
| | イトラコナゾール併用 | 13 | 73.19 | — |
| AUClast (ng·h /mL) | 単独投与 | 13 | 92.25 | 0.76 (0.69, 0.83) |
| | イトラコナゾール併用 | 13 | 69.80 | — |

Source：5.3.3.4-1-A2124 試験-Table 14.2-1.3
対数変換した PK パラメータを，投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。
a) 対数スケールから逆変換した。

### 2.2.3.3　リファンピシンとの薬物相互作用試験（A2125 試験）

CYP2C9*1*1 を保有する健康被験者（16 名）を対象に，中程度の CYP2C9 誘導剤かつ強力な CYP3A4 誘導剤のリファンピシンを併用投与し，リファンピシンがシポニモドの薬物動態に及ぼす影響を検討した。シポニモド 0.25 mg 1 日 1 回から 2 mg 1 日 1 回に 5 日間かけて漸増したのち，2 mg を 1 日 1 回で 24 日間（漸増投与期間を含む）反復経口投与した。シポニモド投与開始 13 日目からリファンピシン 600 mg を併用で 12 日間反復経口投与し，シポニモド投与開始 12 日目と 24 日目の薬物動態を評価した。

リファンピシンがシポニモドの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-15 に示す。リファンピシンとの併用投与により，血漿中シポニモドの Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 45%及び 57%減少した。

代謝物 M3 については，リファンピシン併用投与により Cmax,ss が 53%増加したが，AUCtau,ss は併用による影響は受けなかった。代謝物 M5 については，リファンピシン併用投与により Cmax,ss への影響はみられなかったが，AUCtau,ss は 37%減少した。

**Table 2-15 リファンピシンがシポニモドの薬物動態に及ぼす影響（A2125 試験）**

| PK パラメータ | 投与 | n | Adjusted geometric mean[a)] | 幾何平均値の比（併用/単独）及び90%信頼区間 [a)] |
|---|---|---|---|---|
| Cmax,ss (ng/mL) | 単独投与 | 15 | 28.6 | 0.55 (0.52, 0.58) |
| | リファンピシン併用 | 15 | 15.7 | — |
| AUCtau,ss (ng·h /mL) | 単独投与 | 15 | 546 | 0.43 (0.41, 0.45) |
| | リファンピシン併用 | 15 | 235 | — |

Source：5.3.3.4-2-A2125 試験-Table 14.2-3.1
対数変換した PK パラメータを，投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。
a) 対数スケールから逆変換した。

### 2.2.3.4 プロプラノロールとの薬物相互作用試験（A2116 試験）

外国人健康被験者（76 名）を対象に，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反復投与し，定常状態のプロプラノロールがシポニモドの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響，並びにシポニモドがプロプラノロールの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討した。

本試験は 4 つの投与群から成り，投与群 A はシポニモド 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 を 1 日 1 回で 20 日間（漸増投与期間を含む）反復投与下，シポニモドの投与開始 1～10 日目まではプラセボ，投与 11～20 日目まではプロプラノロール 80 mg を 1 日 1 回で併用反復投与した。投与群 B はプロプラノロール 80 mg を 1 日 1 回 20 日間反復投与下，投与 1～10 日目まではプラセボ，投与 11 日目からシポニモド 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 を 1 日 1 回で 10 日間（漸増投与期間を含む）併用反復投与した。投与群 C 及び投与群 D では，それぞれプラセボ及びプロプラノロール 80 mg を 20 日間反復投与した。

#### （1）薬物動態

プロプラノロールの併用によるシポニモドの Cmax,ss 及び AUCtau,ss への影響は見られず，シポニモドの併用によるプロプラノロールの Cmax,ss 及び AUCtau,ss への影響も見られなかった。併用投与によるシポニモド及びプロプラノロールのそれぞれの曝露量に影響は認められなかった [5.3.3.4-5-A2116 試験-Table 14.2-1.1]。

#### （2）薬力学

投与前日（ベースライン）からの平均心拍数の Emax（最大減少量）の推移を Figure 2-9 に示す。

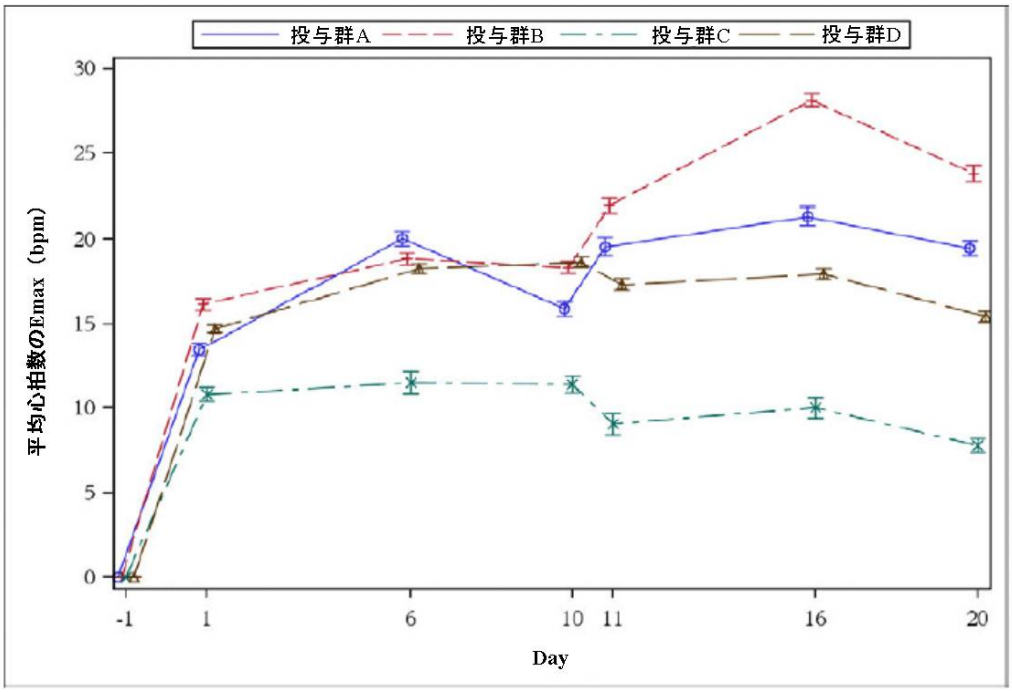
投与群 A（シポニモド反復投与下にプロプラノロールを併用反復投与）及び投与群 B（プロプラノロール反復投与下にシポニモドを併用反復投与）における投与 20 日目（最終投与日）の平均心拍数の Emax は，投与群 D（プロプラノロール単独反復投与）と比較して，それぞれ 5.04 bpm（95%信頼区間：0.52～9.56，p = 0.0292）及び 7.39 bpm（95%信頼区間：2.87～11.90，

p = 0.0016）大きかった。また，投与群 A と投与群 B の結果を併合解析した場合にも，投与 20 日目の平均心拍数の Emax は，投与群 D と比較して， 6.21 bpm 大きかった（95%信頼区間：2.32～10.11，p = 0.0020）。なお，投与群 C（プラセボを投与）及び投与群 D の投与 20 日目の平均心拍数の Emax の平均値（範囲）は，それぞれ 7.77 bpm（2.0～29.9 bpm）及び 15.44 bpm（6.4～23.6 bpm）であった。

投与群 A 及び投与群 B において平均心拍数の Emax の平均値（範囲）が最大となったのは投与 16 日目で，それぞれ 21.34 bpm（10.5～40.6 bpm）及び 28.14 bpm（15.9～37.7 bpm）であった。投与 16 日目の投与群 C 及び投与群 D の平均心拍数の Emax の平均値（範囲）は，それぞれ 9.99 bpm（−0.3～46.0 bpm）及び 17.96 bpm（2.1～31.8 bpm）であった。

シポニモドとプロプラノロールの併用投与による相加効果は，投与群 A と投与群 B における平均心拍数の Emax の推移より，投与群 B より投与群 A の方が小さいと考えられた。投与群 A 及び投与群 B の併合解析で得られた平均心拍数の Emax は，投与群 D と比較して 6.21 bpm 大きかったが，1 時間ごとの平均最小心拍数は，50 bpm を上回った[5.3.3.4-5-A2116 試験-Figure 14.2-2.1]。

**Figure 2-9　　ベースラインからの平均心拍数の Emax の推移（A2116 試験）**




Source：5.3.3.4-5-A2116 試験-Figure 14.2-2.1

Mean ± SE

投与群 A：シポニモド反復投与下に 11 日目からプロプラノロールを併用反復投与（n=19），投与群 B：プロプラノロール反復投与下に 11 日目からシポニモドを併用反復投与（n=19），投与群 C：プラセボ投与（n=19），投与群 D：プロプラノロール単独反復投与（n=19）

治験薬投与後 24 時間までの時間と投与前日（ベースライン）の 24 時間までの時間を一致させた各 1 時間あたりのベースラインからの平均心拍数の Emax をそれぞれの評価日で算出したものの推移

### 2.2.3.5 経口避妊薬との薬物相互作用試験（A2121 試験）

外国人健康女性被験者（24 名）を対象に，CYP3A4 の基質である経口避妊薬（EE 30 µg 及び LVG 150 µg の配合剤）を併用投与し，シポニモド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。投与第 1 期では，経口避妊薬を 21 日間単独反復投与し，投与第 2 期では，シポニモド 0.25 mg 1 日 1 回から 4 mg 1 日 1 回に 7 日間かけて漸増したのち，4 mg を 1 日 1 回で反復経口投与下，シポニモド投与開始 7 日目から経口避妊薬を併用反復投与した。なお，EE の代謝には，CYP3A4 の他，CYP2C9 及び UGT1A1 が関与することが報告されている。

#### （1）薬物動態

シポニモドが経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-16 に示す。

シポニモドと併用投与したときの EE の Cmax,ss 及び AUCtau は単独投与時と同程度（1.02 倍及び 1.00 倍）で，LVG の Cmax,ss 及び AUCtau はそれぞれ単独投与時の 1.18 倍及び 1.29 倍であった。

**Table 2-16 シポニモドが経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響（A2121 試験）**

| | PK パラメータ | 投与 | n | Adjusted geometric mean [a)] | 幾何平均値の比及び 90%信頼区間 [a)] |
|---|---|---|---|---|---|
| EE | Cmax,ss (pg/mL) | 経口避妊薬単独投与 | 23 | 88.9 | 1.02 (0.96, 1.08) |
| | | シポニモド併用 | 23 | 90.6 | — |
| | AUCtau (pg·h /mL) | 経口避妊薬単独投与 | 23 | 840 | 1.00 (0.96, 1.05) |
| | | シポニモド併用 | 23 | 843 | — |
| LVG | Cmax,ss (pg/mL) | 経口避妊薬単独投与 | 23 | 7700 | 1.18 (1.11, 1.26) |
| | | シポニモド併用 | 23 | 9110 | — |
| | AUCtau (pg·h /mL) | 経口避妊薬単独投与 | 23 | 88900 | 1.29 (1.24, 1.34) |
| | | シポニモド併用 | 23 | 115000 | — |

Source：5.3.3.4-4-A2121 試験-Table 14.2-1.1

EE：エチニルエストラジオール，LVG：レボノルゲストレル

対数変換した PK パラメータを，投与及び被験者を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。

a) 対数スケールから逆変換した。

#### （2）薬力学

シポニモドと経口避妊薬を併用投与したとき，プロゲステロン濃度はすべての被験者で 5 nmol/L 未満を維持した。併用投与 21 日目における卵胞のサイズは，すべての被験者で 10 mm 未満であった。また，併用投与 21 日目の Hoogland スコアより，併用投与群のすべての被験者で卵巣活性なしであった。プロゲステロン，エストラジオール，FSH， LH の濃度，卵胞のサイズ，Hoogland スコア及び SHBG いずれの項目でも，経口避妊薬単独投与と同様にシポニモドと経口避妊薬を併用投与したとき，排卵抑制が認められた。

## 2.2.4 PK/PD 試験

### 2.2.4.1 シポニモドの負の変時作用に対する漸増投与の影響（A2107 試験）

外国人健康被験者（56 名）を対象に，2 つの異なるシポニモド漸増投与法（0.25～10 mg）におけるシポニモドの負の変時作用に及ぼす影響を，プラセボ及びシポニモド 10 mg 固定用量投与法と比較検討した。また，12 誘導ホルター心電図を用い，投与期間全体にわたり各漸増投与法における房室ブロック及び洞停止（RR>2 秒）の頻度も検討した。漸増投与スケジュールを Table 2-17 に示す。

**Table 2-17 漸増投与スケジュール（A2107 試験）**

| 投与群 | Day 1 | Day 2 | Day 3 | Day 4 | Day 5 | Day 6 | Day 7 | Day 8 | Day 9 | Day 10 | Day 11 | Day 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 漸増投与群 1 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 漸増投与群 2 | 0.25 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1.25 | 2 | 3 | 5 | 8 | 10 | 10 | 10 |
| プラセボ群 | Pbo | Pbo | Pbo | Pbo | Pbo | Pbo | Pbo | Pbo | Pbo | Pbo | Pbo | Pbo |
| 固定用量投与群 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |

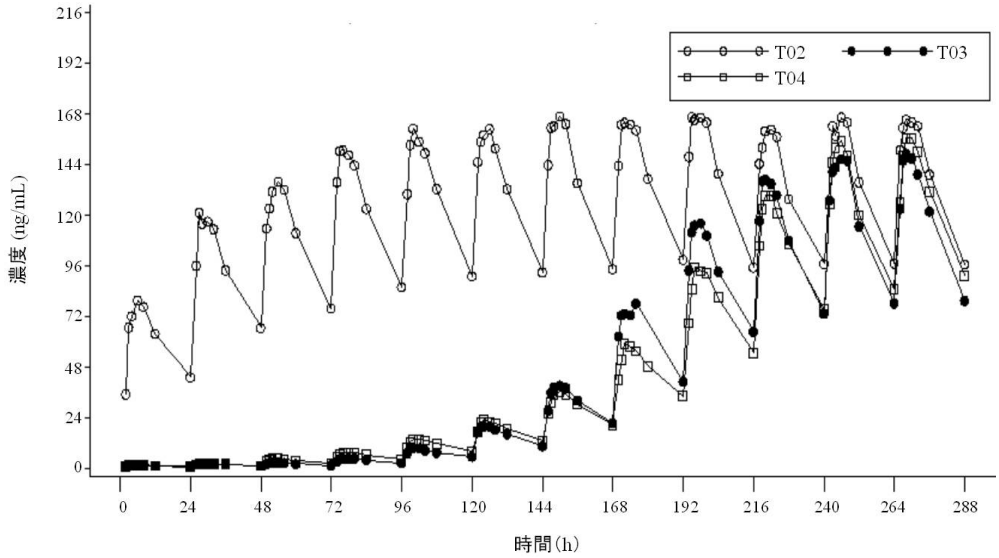
Source：5.3.4.1-3-A2107 試験-Figure 9-2
単位：mg
Pbo：プラセボ

#### （1）薬物動態

シポニモドを漸増投与又は 10 mg の固定用量投与で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血漿中シポニモド濃度推移を Figure 2-10 に示す。

血漿中シポニモドのトラフ濃度より，10 mg の固定用量投与群では，約 6 日間で定常状態に達した。12 日目のシポニモドの AUClast は漸増投与群 1，漸増投与群 2 及び 10 mg 固定用量投与群で，それぞれ 2810，3030 及び 3260 ng·h /mL であった[5.3.4.1-3-A2107 試験-Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.3]。

**Figure 2-10　シポニモドを 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移（A2107 試験）**




Source：5.3.4.1-3-A2107 試験-Figure 11-1

Geometric mean

T02 = 10 mg 固定用量投与群（n=13），T03 = 漸増投与群 1（n=14），T04 = 漸増投与群 2（n=14）

### （2）薬力学

#### 1）心拍数

シポニモドを 2 つの異なる漸増投与又は 10 mg の固定用量投与で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの平均最低心拍数の推移を Figure 2-11 に示す。

投与前日（ベースライン）の心拍数は，すべての投与群で同程度であった。10 mg の固定用量投与群では，投与 1 日目の平均最低心拍数に，プラセボ群と比較して臨床的に重要なベースラインからの減少が認められ，最低心拍数の平均値の変化は，プラセボ群の 59.5 bpm（ベースライン）から 60.4 bpm（投与 1 日目）に対し，非漸増投与群では 59.9 bpm（ベースライン）から 50.6 bpm（投与 1 日目）であった[5.3.4.1-3-A2107 試験-Table 14.2-3.2]。10 mg の固定用量投与群の最低心拍数の平均値は，投与 2 日目に回復し（56.4 bpm），投与 3 日目から試験終了時までは 57.3～59.5 bpm の範囲で推移した。このように，本試験期間を通して，10 mg の固定用量投与群とプラセボ群では心拍数推移のプロファイルが大きく異なっていた。10 mg の固定用量投与群での平均心拍数のベースラインからの最大低下量（Emax）はプラセボ群（10.5 bpm）と比較して投与前日から統計学的に有意かつ臨床的に重要な減少（10 mg の固定用量投与群：26.1 bpm）を示した[5.3.4.1-3-A2107 試験-Table 14.2-2.3]。10 mg の固定用量投与群の 3 名の被験者では投与 1 日目に 34～54 bpm の範囲の徐脈が認められた。

いずれの漸増投与群においても，投与 1 日目の平均最低心拍数の減少は，漸増投与群 1 では 59.9 bpm（ベースライン）から 59.4 bpm（投与 1 日目）に，漸増投与群 2 では 60.7 bpm（ベース

ライン）から 57.9 bpm（投与 1 日目）で[5.3.4.1-3-A2107 試験-Table 14.2-3.2]，プラセボ群に対して大きな差は認められなかった。その後，投与 7 日後まで心拍数の減少傾向が続き，最低心拍数の平均値は，漸増投与群 1 で投与 2 日目に 58.7 bpm，投与 7 日目に 55.3 bpm であったのに対し，漸増投与群 2 では投与 2 日目に 58.0 bpm，投与 7 日目に 56.5 bpm であった。投与 10 日目までに，いずれの漸増投与群も心拍数はプラセボ群と同程度になった。投与 1 日目の平均心拍数の Emax（漸増投与群 1：14.3 bpm，漸増投与群 2：14.6 bpm）はプラセボと比較して統計学的な有意差は認められなかった[5.3.4.1-3-A2107 試験-Table 14.2-2.3]。投与 3～7 日目に漸増投与群 1 及び漸増投与群 2 はプラセボと比較して統計学的に有意な心拍数減少がみられたが，7 日間にわたる 4 bpm 程度の平均心拍数の減少作用であり，臨床上問題となるものではないと考えられた。投与 9 日目には，いずれの漸増投与群においても，心拍数はプラセボと同程度となり，投与 12 日目の投与終了時まで持続した。いずれの漸増投与群においても，10 mg の固定用量で投与 1 日目にみられた明らかな徐脈はみられなかった。

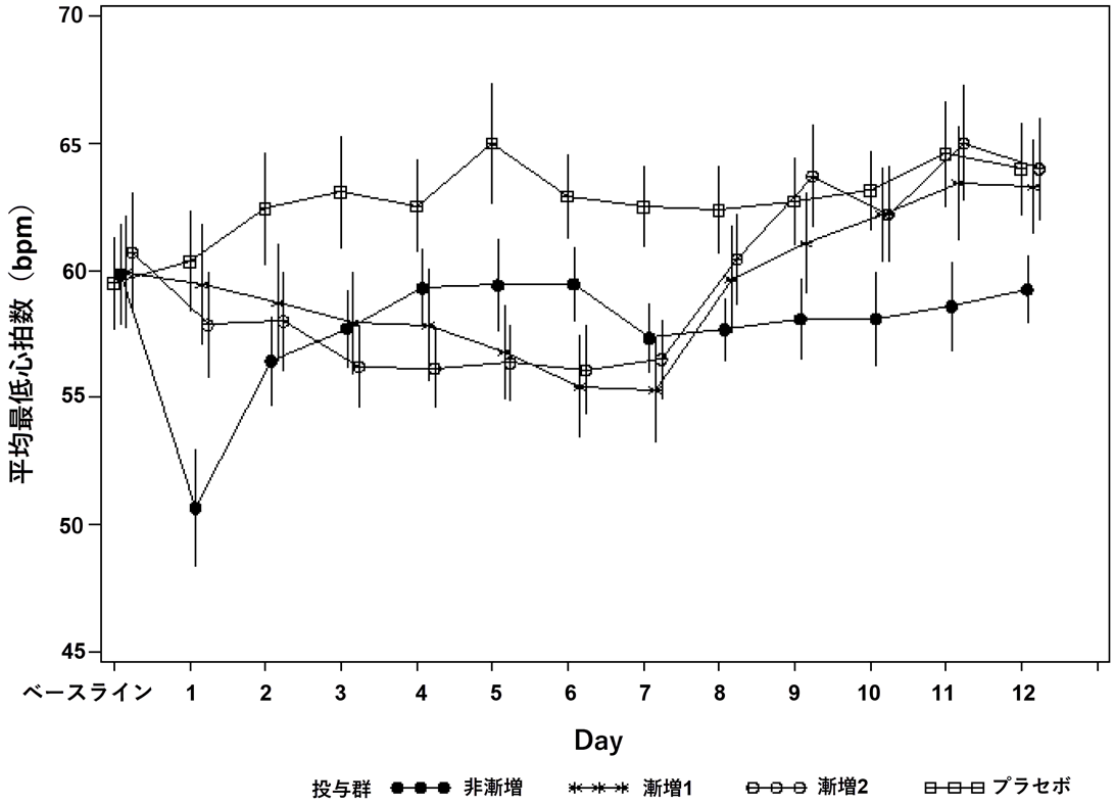
**2）ホルター心電図**

上室性異所性興奮（SVE）及び心室性異所性興奮（VE）がみられた被験者の数には，投与群間で違いはみられなかった[5.3.4.1-3-A2107 試験-Table 11-3]。徐脈性不整脈に対する緩和効果はいずれの漸増投与群でも同程度にみられたが，漸増投与群 2 がより良好であった。

漸増投与群 2 で 1 回以上の洞停止がみられたのは 1 名のみであったのと比較して，漸増投与群 1 及び 10 mg の固定用量投与群では 4 名の被験者で 1 回以上の洞停止が認められた[5.3.4.1-3-A2107 試験-Table 11-4]。プラセボ群では洞停止は認められなかった。第 2 度の房室ブロック（モービッツ I 型）が 4 名の被験者（漸増投与群 1 で 2 名，10 mg の固定用量群及びプラセボ群で各 1 名）で報告され，2：1 房室ブロックが 2 名の被験者（10 mg の固定用量群及び漸増投与群 2）で認められた。ホルター心電図データの標準的な解析では，漸増投与群間で重要な差はみられなかった。

全体として，検討した投与群のうち，漸増投与群 2 が負の変時作用を緩和するのに有効であることが確認された。

**Figure 2-11　シポニモド又はプラセボを 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの平均最低心拍数の推移（A2107 試験）**




Source：5.3.4.1-3-A2107 試験-Figure 14.2-1.5

Mean ± SE

非漸増（10 mg の固定用量）投与群（n=14），T03 = 漸増投与群 1（n=14），漸増投与群 2（n=14），プラセボ投与群（n=14）

## 2.2.4.2　休薬後の再投与試験（A2110 試験）

外国人健康被験者（138 名）を対象に，投与第 1 期にシポニモド 0.5，1，2，4 mg またはプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復投与した後， 5 種類の休薬期間（48，72，96，120 及び 192 時間）を設けて，投与第 2 期に同用量のシポニモドで再投与（単回）したときの負の変時作用の影響を検討した。

### （1）薬物動態

シポニモド 0.5～4 mg を 10 日間反復経口投与したとき，血漿中シポニモド濃度は，反復投与期間中に，ほぼ定常状態に達した。反復投与後いずれの用量を投与した場合でも，シポニモドは休薬後 5 日間で血漿中からほぼ消失した。

## （2）薬力学

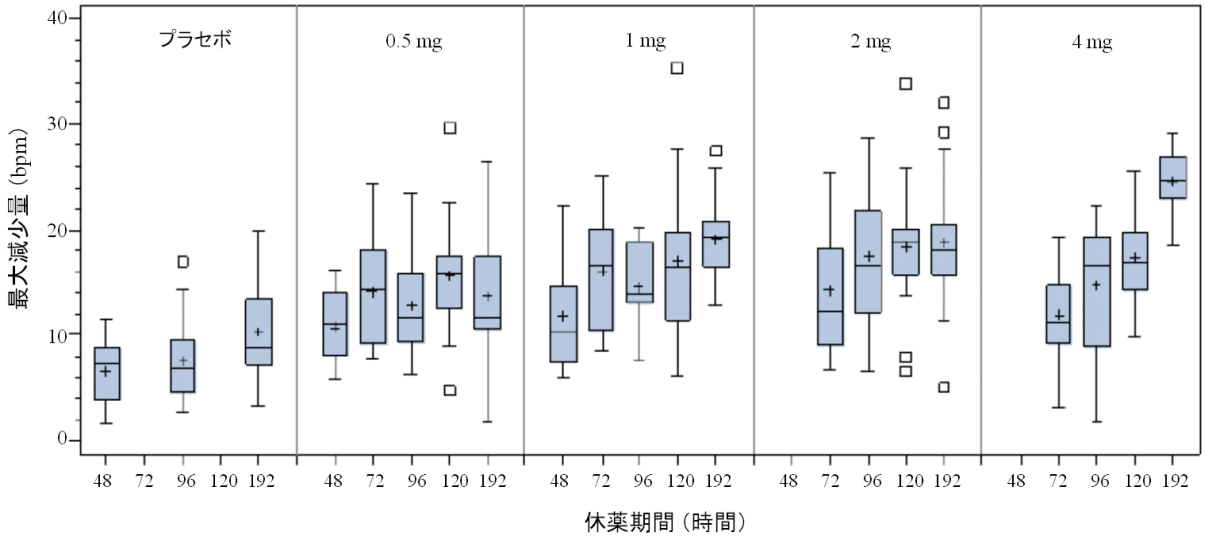
### 1）心臓に対する作用

休薬後にシポニモド 0.5～4 mg を単回経口投与したときの心拍数の最大減少量を用量別に Figure 2-12 に，休薬期間別に Figure 2-13 に示す。心拍数の最大減少量は投与 6 時間後までの心拍数データから，5 分間隔の平均心拍数を算出し，投与前の心拍数の平均値と比較して，単回投与後の心拍数の最大減少量を被験者ごとに算出した。

シポニモド投与再開時における心拍数の減少の程度は，用量と休薬期間に依存すると考えられた。192 時間の休薬後に検討した最高用量であるシポニモド 4 mg で再投与したところ，プラセボ投与時の心拍数で補正（以下，プラセボ補正）した心拍数の最大減少量の平均値は 14.53 bpm であった。192 時間の休薬後にシポニモド 0.5，1 及び 2 mg を再投与したところ，プラセボ補正した心拍数の最大減少量の平均値はそれぞれ，5.65，11.01 及び 9.86 bpm であった。96 時間及び 120 時間の休薬後に再投与したところ，プラセボ補正した心拍数に対する最大減少量は用量によらず 10 bpm（平均値）未満であった。

また，心拍数変化の外れ値の発現頻度は，投与再開時の用量よりも休薬期間に依存すると考えられた。30 bpm 超の心拍数の減少が高頻度にみられた条件は，休薬期間が 120 時間を上回った 1 mg/120 時間，2 mg/120 時間及び 2 mg/192 時間であった。

**Figure 2-12　休薬後にシポニモドを単回経口投与したときの心拍数の最大減少量（用量別）（A2110 試験）**



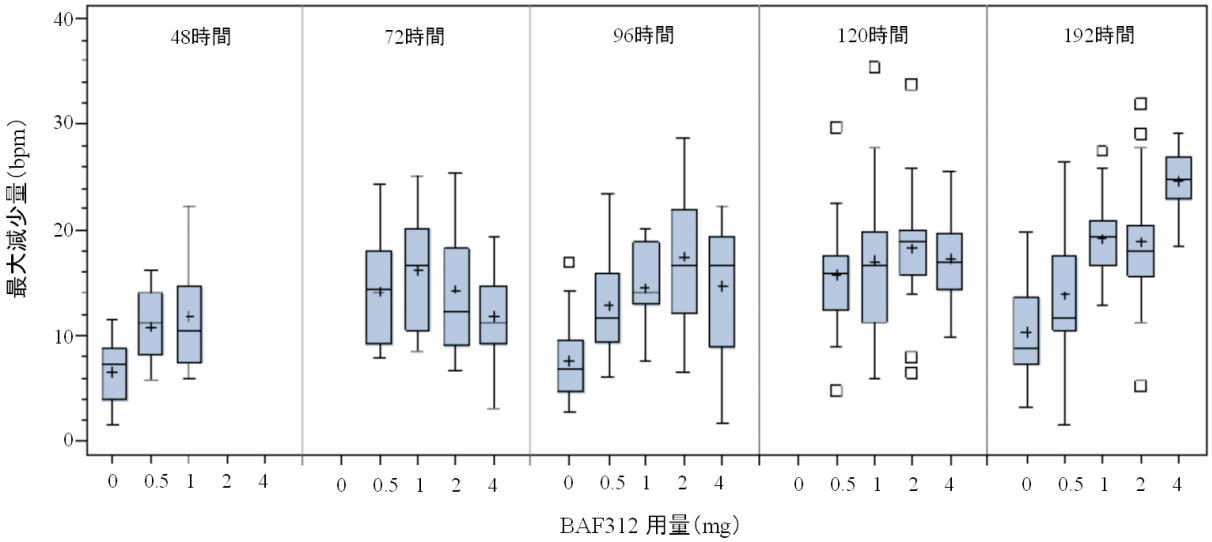

Source：5.3.4.1-2-A2110 試験-Figure 14.2-1.3a

箱内の横線は中央値を示す。箱の上端は第三四分位数，下端は第一四分位数を示す。箱内のシンボル（+）は平均値を示す。ひげは，箱の上端から第三四分位数 + 四分位範囲 × 1.5 の範囲内の最大値まで，及び下端から第一四分位数 − 四分位範囲 × 1.5 の範囲内の最小値までを示す。四角は外れ値を示す。

プラセボ 48 時間（n=16），プラセボ 96 時間（n=17），プラセボ 192 時間（n=16），0.5 mg 48 時間（n=15），0.5 mg 72 時間（n=16），0.5 mg 96 時間（n=17），0.5 mg 120 時間（n=16），0.5 mg 192 時間（n=17），1 mg 48 時間（n=17），1 mg 72 時間（n=13），1 mg 96 時間（n=17），1 mg 120 時間（n=16），1 mg 192 時間（n=17），2 mg 72 時間（n=16），2 mg 96 時間（n=14），2 mg 120 時間（n=15），2 mg 192 時間（n=14），4 mg 72 時間（n=14），4 mg 96 時間（n=15），4 mg 120 時間（n=14），4 mg 192 時間（n=12）

PK の外れ値を有する 7 名は解析から除外した。

**Figure 2-13　休薬後にシポニモドを単回経口投与したときの心拍数の最大減少量（休薬期間別）（A2110 試験）**




Source：5.3.4.1-2-A2110 試験-Figure 14.2-1.3a

箱内の横線は中央値を示す。箱の上端は第三四分位数，下端は第一四分位数を示す。箱内のシンボル（+）は平均値を示す。ひげは，箱の上端から第三四分位数 + 四分位範囲 × 1.5 の範囲内の最大値まで，及び下端から第一四分位数 − 四分位範囲 × 1.5 の範囲内の最小値までを示す。四角は外れ値を示す。

プラセボ 48 時間（n=16），プラセボ 96 時間（n=17），プラセボ 192 時間（n=16），0.5 mg 48 時間（n=15），0.5 mg 72 時間（n=16），0.5 mg 96 時間（n=17），0.5 mg 120 時間（n=16），0.5 mg 192 時間（n=17），1 mg 48 時間（n=17），1 mg 72 時間（n=13），1 mg 96 時間（n=17），1 mg 120 時間（n=16），1 mg 192 時間（n=17），2 mg 72 時間（n=16），2 mg 96 時間（n=14），2 mg 120 時間（n=15），2 mg 192 時間（n=14），4 mg 72 時間（n=14），4 mg 96 時間（n=15），4 mg 120 時間（n=14），4 mg 192 時間（n=12）

PK の外れ値を有する 7 名は解析から除外した。

第 1 度房室ブロックは，検討したすべての用量で認められたが，明確な用量依存性は認められなかった。第 1 度房室ブロックの発現率は，プラセボ投与と比較してシポニモド投与時でわずかに高かった。第 2 度房室ブロックが 2 mg/72 時間，1 mg/120 時間及びプラセボの 3 名に 3 件認められた。第 2 度房室ブロックはモービッツ I 型が 2 件（2 mg/72 時間及びプラセボ），2：1 房室ブロックが 1 件（1 mg/120 時間）であった。発現した第 1 度及び第 2 度房室ブロックはすべて無症候性であり，臨床的に問題とならないと考えられた。

### 2.2.4.3　QT 試験（A2118 試験）

外国人健康被験者（304 名）を対象に，Table 2-18 に示したスケジュールでシポニモドの臨床用量（2 mg）及び臨床用量を上回る用量（10 mg）で反復投与し，定常状態での QT 間隔を評価した。本試験では，プラセボ及び陽性対照として 2 mg 及び 10 mg のシポニモドを投与したときの定常状態条件を段階的に確立するために，Day 1～10 にシポニモドを 2 mg まで漸増投与，Day 11～18 に 10 mg まで漸増投与した。モキシフロキサシン投与では，シポニモドのプラセボを反復投与下，モキシフロキサシン 400 mg を 10 日目及び 18 日目に単回投与した。プラセボ投与

では，シポニモドのプラセボを反復投与下，モキシフロキサシンのプラセボを 10 日目及び 18 日目に単回投与した。

**Table 2-18　　シポニモド（投与群 A）の投与スケジュール（A2118 試験）**

| Day | シポニモド（投与群 A） |
|---|---|
| −1 | プラセボ a) |
| 1 | 0.25 mg |
| 2 | 0.25 mg |
| 3 | 0.5 mg |
| 4 | 0.75 mg |
| 5 | 1.25 mg |
| 6 | 2 mg |
| 7 | 2 mg |
| 8 | 2 mg |
| 9 | 2 mg |
| 10 | 2 mg + プラセボ b) |
| 11 | 3 mg |
| 12 | 5 mg |
| 13 | 8 mg |
| 14 | 10 mg |
| 15 | 10 mg |
| 16 | 10 mg |
| 17 | 10 mg |
| 18 | 10 mg + プラセボ b) |

Source：5.3.4.1-1-A2118 試験-Table 9-2

a) シポニモド-プラセボ

b) モキシフロキサシン-プラセボ

**（1）薬物動態**

シポニモドを 2 mg 及び 10 mg で反復投与したときのそれぞれの定常状態（投与 10 日目及び 18 日目）の Cmax,ss の幾何平均値はそれぞれ 30.4 及び 152 ng/mL，AUCtau の幾何平均値はそれぞれ 558 及び 2680 ng·h/mL であった。Tmax,ss はいずれの用量においても 4 時間（中央値）であった[5.3.4.1-1-A2118 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2]。

代謝物 M3 の Cmax 及び AUC はそれぞれシポニモドの Cmax 及び AUC の 33%～35%及び 35%～39%であった。代謝物 M5 の Cmax 及び AUC はいずれもシポニモドの Cmax 及び AUC の約 2%であった。M3 及び M5 の Cmax 及び AUC の用量比例的な増加が 2 mg から 10 mg で認められた。M3 及び M5 の Tmax,ss は，いずれの用量においても 6 時間及び 4 時間（中央値）であった[5.3.4.1-1-A2118 試験-Addendum CSR Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.5]。

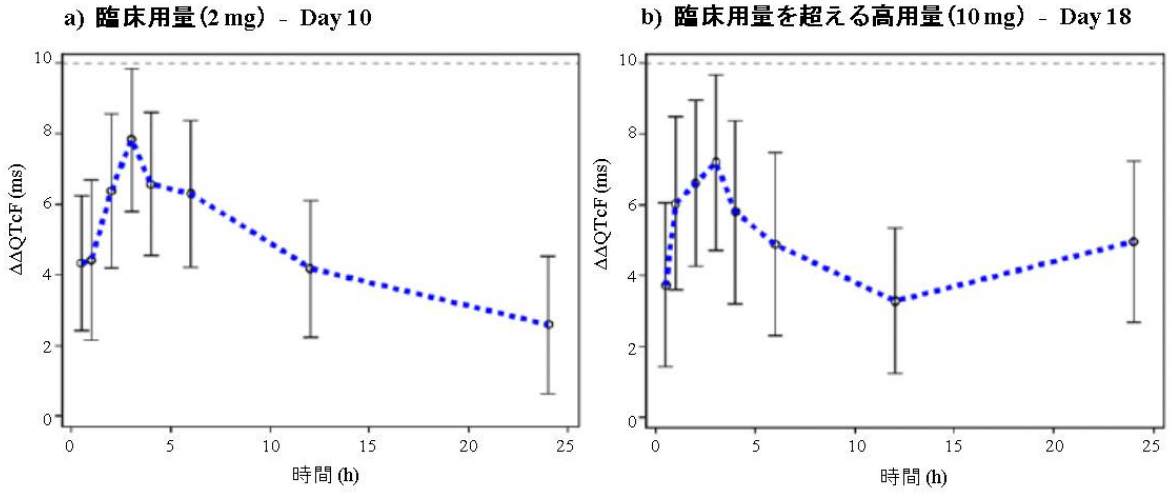
### （2）薬力学

時間を一致させたベースライン値及びプラセボ群の値で補正したシポニモド投与群におけるQTcF変化量（ΔΔQTcF）の平均値及び両側90%信頼区間の推移をFigure 2-14に示す。

シポニモドの2 mg及び10 mgでのΔΔQTcFに関する片側95%信頼区間の上限値は，いずれの評価時点においても10 msを下回り，用量との関連は見られなかった。最大作用の片側95%信頼区間の上限は，2 mg及び10 mgでそれぞれ9.86及び9.69 msであり，点推定値はそれぞれ7.83 ms及び7.20 msであった（いずれも投与3時間後）。

なお，本試験の陽性対照モキシフロキサシンの10日目及び18日目の最大作用の点推定値はそれぞれ11.69及び12.62 msであり，投与後1～4時間のいずれの評価時点においても片側95%信頼区間の下限は5 msを上回った。

**Figure 2-14　時間を一致させたベースライン値及びプラセボ群の値で補正したシポニモド投与群におけるQTcF変化量の平均値及び両側90%信頼区間の推移（A2118試験）**




Source：5.3.4.1-1-A2118試験-Table 14.2-2.3.1

ホルターECGの評価から，シポニモド投与下において臨床的に問題となる再分極変化又は不整脈はみられなかった。T波異常の発現頻度はいずれの投与群においても低く，投与群と評価日の間で傾向は検出されなかった。

### （3）PK/PD

シポニモド，M3，M5の血漿中濃度とΔQTcとの相関は負の勾配を示し，検討した曝露量の範囲内において両側90% CIの上限値は10 msを下回った（5.3.4.1-1-A2118試験-Addendum CSR Figures 2-3，2-4，2-5）。また，シポニモド，M3，M5の血漿中濃度とΔ心拍数との間に正の相関が認められた[5.3.4.1-1-A2118試験-Addendum CSR Figures 2-12，2-13，2-14]。

#### 2.2.4.4 T 細胞依存的及び T 細胞非依存的ワクチンとの薬物相互作用試験（A2130 試験）

外国人健康被験者（136 名）を対象に，様々なシポニモド投与状況下（投与中断，先行投与，及び同時投与）で T 細胞依存性抗原刺激（インフルエンザワクチン接種）及び T 細胞非依存性抗原刺激［23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（pneumococcal polysaccharide vaccine，PPV-23）接種］に対する免疫応答への影響をプラセボと比較して評価した。

すべての投与群で，シポニモドの投与は 5 日間の漸増投与法を用い（1～2 日目に 0.25 mg，3 日目に 0.5 mg，4 日目に 0.75 mg，及び 5 日目に 1.25 mg），6 日目からは 2 mg で反復投与を行った。投与中断群では，シポニモドを 10 日間投与後，プラセボを 24 日間投与し，その後再度シポニモドを 14 日間投与した。ワクチンは投与 21 日目（プラセボ投与 11 日目）にプラセボと併用で接種した。先行投与群では，シポニモドの 13 日間投与後に，プラセボを 35 日間投与した。ワクチンは投与 21 日目（プラセボ投与 8 日目）にプラセボと併用で接種した。同時投与群では，プラセボを 10 日間投与後，シポニモドを 38 日間投与した。ワクチンは投与 21 日目（シポニモド投与 11 日目）にシポニモドと併用で摂取した。プラセボ群では，プラセボを 48 日間投与し，ワクチンは投与 21 日目にプラセボと併用して接種した。

インフルエンザワクチン（4 抗原：A/カリフォルニア株，A/テキサス株，B/ブリスベン株，B/マサチューセッツ株）について，先行投与群では，4 抗原すべてに対してレスポンダー率にプラセボ群と比べて非劣性が認められた。投与中断群及び同時投与群では非劣性は認められなかったが，併用投与によるインフルエンザワクチンのレスポンダー率の低下は軽度で，プラセボと比較してそれぞれ約 15%～30%の低下であった。ただし，B/ブリスベン株ではほぼ同程度で，すべてのシポニモド群で非劣性が認められた。

PPV-23 について，すべてのシポニモド群でレスポンダー率にプラセボ群と比べて非劣性が認められた。

## 2.3 MS 患者における試験

MS 患者を対象とした 2 つの臨床試験（A2201 及び A2304 試験）で，薬物動態及び薬力学的評価を実施した。これらの試験の詳細は「2.7.3 臨床的有効性」「2.7.4 臨床的安全性」に記載し，本項では薬物動態の結果を示す。

### 2.3.1 外国人 RRMS 患者における用量設定試験（A2201 試験）

外国人 RRMS 患者 297 名を対象に，プラセボ又はシポニモド 0.25，0.5，1.25，2 及び 10 mg を 1 日 1 回 6 ヵ月間反復投与したときの有効性及び安全性を評価した。シポニモドの血漿中濃度を，投与開始後 1，3 及び 6 ヵ月の 3 時点で評価した。

A2201 試験の RRMS 患者におけるシポニモドのトラフ血漿中濃度を Table 2-19 に示す。投与 1 ヵ月後におけるシポニモド濃度は，投与 3 ヵ月後の濃度と同様であり，少なくとも投与 1 ヵ月後

には定常状態に到達したと考えられる。定常状態のトラフ濃度は 0.25～10 mg の範囲で用量に比例して増加した。

なお，A2201 試験からの継続投与試験として実施した A2201E1 試験では， A2201 試験のすべての投与群を投与後 24 ヵ月より 2 mg へ切り替えた。用量切り替え後 2 週間及び A2201 試験からの投与 54 ヵ月目で，トラフ濃度の幾何平均値は 14.2～24.9 ng/mL の範囲であった。

**Table 2-19 RRMS 患者にシポニモドを投与したときの血漿中トラフ濃度（A2201 試験）**

| 来院日 | 0.25 mg N=51 | 0.5 mg N=43 | 1.25 mg N=42 | 2 mg N=49 | 10 mg N=50 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 ヵ月目 | 2.68 (40) | 6.05 (52) | 12.8 (46) | 22.6 (54) | 114 (52) |
| 3 ヵ月目 | 2.43 (57) | 5.28 (60) | 11.4 (49) | 21.7 (48) | 113 (51) |
| 6 ヵ月目 | N/A | 5.17 (66) | N/A | 23.7 (58) | 52.7 (530) |

N/A = 該当なし
Coefficient of variation : CV
幾何平均値（%CV geometric mean ） ：ng/mL
%CV geometric mean = (sqrt (exp (対数変換した値の分散)−1)) × 100
Source: 5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-6.1

### 2.3.2 SPMS 患者における検証試験（A2304 試験）

日本人を含む SPMS 患者（1651 名）を対象に，プラセボ又はシポニモド 2 mg を約 37 ヵ月間反復投与したときのシポニモドの血漿中トラフ濃度を，投与開始後 28 日，12 ヵ月及び試験終了時の 3 時点で評価した。また，投与 3 ヵ月目では，シポニモドの Tmax に相当する投与後約 4 時間，投与 24 ヵ月目では投与後 21 時間（中央値）のシポニモドの血漿中濃度を評価した。

SPMS 患者における血漿中シポニモドのトラフ濃度を Table 2-20 に示す。投与 28 日目及び 12 ヵ月目の投与前，並びに試験終了時のトラフ濃度は同様であり，少なくとも投与 28 日目には定常状態に到達したと考えられる。

投与 3 ヵ月目の投与後約 4 時間の及び投与 24 ヵ月目の投与後 21 時間の血漿中シポニモド濃度の幾何平均値はそれぞれ 32.8 ng/mL 及び 28.9 ng/mL であった[5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-22]。

**Table 2-20 SPMS 患者にシポニモドを 1 日 1 回 2 mg 投与したときの血漿中シポニモドのトラフ濃度推移（A2304 試験）**

| 来院日<br>予定時点 | 28 日目<br>投与前 | 12 ヵ月目<br>投与前 | 試験終了時<br>最終投与 24 時間後 |
|---|---|---|---|
| n | 1011 | 775 | 488 |
| 幾何平均値（%CV geometric mean ）ng/mL | 23.2 (51.0) | 23.6 (53.7) | 20.1 (66.5) |

Source: 5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-22
%CV geometric mean = (sqrt (exp (対数変換した値の分散)−1)) × 100

# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

全試験を通しての結果の比較と解析に含まれる併合解析の対象試験等の要約を Table 5-1 に示した。

## 3.1 薬物動態

### 3.1.1 吸収

#### 3.1.1.1 吸収率及び絶対バイオアベイラビリティ

健康被験者に $^{14}C$ 標識シポニモドを経口投与したときの尿中及び糞中排泄率より，経口吸収率は 70%以上と推定された（A2104 試験，2.2.1.4 項）。シポニモドの静脈内投与と比較したところ経口投与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）。

#### 3.1.1.2 食事の影響

健康被験者にシポニモド 0.25 及び 4 mg の Final market image Formulation（FMI）を空腹時及び高脂肪食の摂取後に単回投与したとき，Tmax はわずかな遅延がみられたものの，シポニモドの全身曝露量（Cmax，AUC）に食事の影響は認められなかった（A2111 試験，2.7.1-2.2.2 項）。

### 3.1.2 用量比例性

全体として，単回投与時では 0.1～75 mg の範囲において，反復投与時では 0.3～20 mg の範囲において，シポニモドの Cmax 及び AUC は，概ね用量比例的に増加した。RRMS 患者におけるシポニモドのトラフ血漿中濃度も 0.25～10 mg の範囲において反復投与後に概ね用量比例的に増加した。

#### 3.1.2.1 単回投与時の用量比例性

単回投与時のシポニモドの用量比例性は，日本人健康被験者にシポニモドを 0.5～10 mg の用量範囲で単回投与（A1101 試験），外国人健康被験者にシポニモドを 0.1～75 mg の用量範囲で単回投与（A2101 試験）及びシポニモド 0.3～20 mg を反復投与したときときの初回投与（A2105 試験）の結果を用いて検討した（Table 3-1）。

いずれの試験及びいずれの検討した用量範囲においても，Cmax 及び AUC の傾きの推定値はほぼ 1 であり，シポニモドの Cmax 及び AUC はほぼ用量比例的に増加した。

**Table 3-1 個々の試験における健康被験者にシポニモドを単回投与したときの用量比例性**

| PK パラメータ | 傾き（β） | 傾きの 90% CI |
|---|---|---|
| A1101 試験（0.5，2.5，5 及び 10 mg）各群 n=8 | | |
| Cmax (ng/mL) [a] | 1.03 | (0.98, 1.08) |
| AUCinf (ng·h /mL) [a] | 0.99 | (0.92, 1.05) |
| AUC0-24h (ng·h /mL) | 1.01 | (0.97, 1.05) |
| A2101 試験（0.1，0.3，1，2.5，5，10，17.5，25 及び 75 mg）各群 8～13 名 | | |
| Cmax (ng/mL) [b] | 1.01 | (0.98, 1.04) |
| AUCinf (ng·h /mL) | 1.00 | (0.97, 1.02) |
| AUC0-24h (ng·h /mL) | 1.00 | (0.97, 1.03) |
| A2105 試験（0.3，1，2.5，10 及び 20 mg）各群 5～9 名 | | |
| Cmax (ng/mL) [c] | 1.03 | (0.98, 1.09) |
| AUC0-24h (ng·h /mL) [c] | 1.03 | (0.97, 1.09) |

Source：5.3.3.1-1-A1101 試験-Table 11-3, 5.3.3.1-2-A2101 試験-Table 11-4, 5.3.3.1-4-A2105 試験-Table 11-4

用量比例性は，パワーモデル（$Y = \alpha \times Dose^{\beta}$）を用いて評価した。ここで，Y は対数変換した PK パラメータ，Dose は対数変換した用量，α 及び β はそれぞれ比例定数及びべき乗数を表す。傾き推定値の β が 1 に近い場合，見かけの用量比例性を示す。

a)：あらかじめ定義した用量比例性の棄却域（0.925～1.074）をわずかに逸脱した

b)：あらかじめ定義した用量比例性の棄却域（0.97, 1.03）をわずかに逸脱した

c)：あらかじめ定義した用量比例性の棄却域（0.947～1.053）をわずかに逸脱した

### 併合解析による用量比例性

A2101 試験及び A2105 試験のデータを併合し，シポニモドを単回投与したときの用量比例性を検討した。

パワーモデルより用量比例性を解析した結果，Cmax 及び AUC0-24h の傾きの推定値（90%CI）はそれぞれ 1.02（0.99，1.04），1.01（0.98，1.03）であり，シポニモドの Cmax 及び AUC0-24h は用量比例的に増加した（Table 3-2）。また，用量補正 Cmax 及び AUC0-24h と用量の回帰分析の結果，傾きはほぼ 0 であり，用量補正 Cmax 及び AUC0-24h は異なる用量間で一致した（Figure 3-1）。

**Table 3-2 健康被験者にシポニモドを単回投与したときの用量比例性（2 試験併合解析）**

| PK パラメータ | 傾き（β） | 傾きの 90% CI |
|---|---|---|
| Cmax (ng/mL) | 1.02 | (0.99, 1.04) |
| AUC0-24h (ng·h /mL) | 1.01 | (0.98, 1.03) |

Source：5.2 項-Tables 11-1.1,

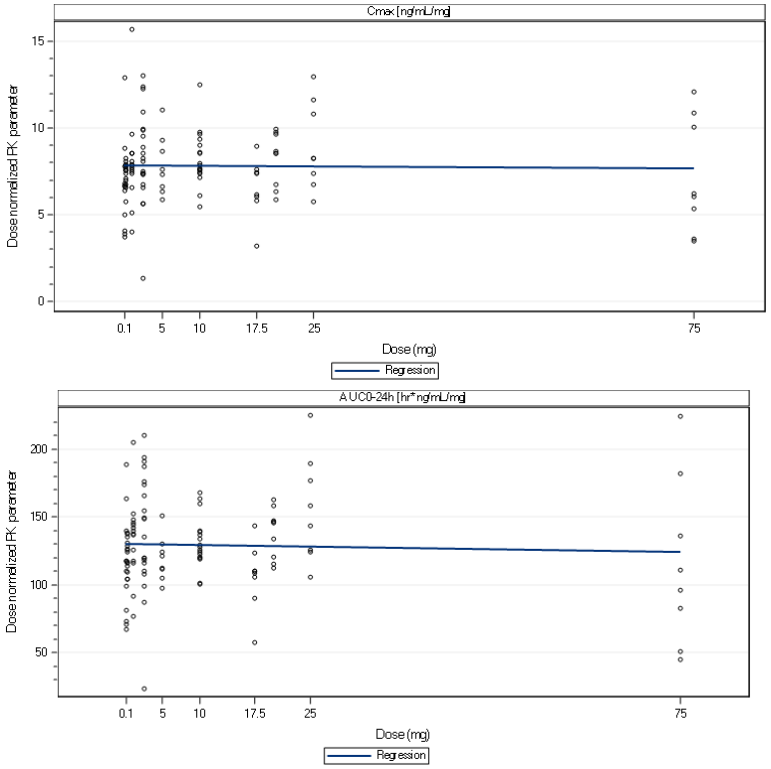
A2101 試験：0.1，0.3，1，2.5，5，10，17.5，25 及び 75 mg

A2105 試験（1 日目）：0.3，1，2.5，10 及び 20 mg

n = 117

用量比例性は，パワーモデル（$Y = \alpha \times Dose^{\beta}$）を用いて評価した。ここで，Y は対数変換した PK パラメータ，Dose は対数変換した用量，α 及び β はそれぞれ比例定数及びべき乗数を表す。傾き推定値の β が 1 に近い場合，見かけの用量比例性を示す。

**Figure 3-1　健康被験者にシポニモドを単回投与したときの用量補正 Cmax 及び AUC0-24h の線形回帰分析（併合解析）**




Source：5.2 項-Figure 11-1.1

A2101 試験：0.1，0.3，1，2.5，5，10，17.5，25 及び 75 mg

A2105 試験（1 日目）：0.3，1，2.5，10 及び 20 mg

Cmax：切片=7.849，傾き=-0.003

AUC0-24h：切片=129.644，傾き=-0.073

### 3.1.2.2　反復投与時の用量比例性

反復投与後の定常状態時のシポニモドの用量比例性は，健康被験者にシポニモドを 0.3～20 mg の用量範囲で 28 日間反復投与（A2105 試験）及び RRMS 患者にシポニモドを 0.25～10 mg の用量範囲でシポニモドを反復投与（A2201 試験）の結果を用いて検討した。

A2105 試験の投与 28 日目の Cmax,ss，AUCtau 及び AUClast を用いて，用量比例性をパワーモデルで解析した結果，Cmax,ss，AUCtau 及び AUClast の傾き推定値（90%CI）はそれぞれ 0.99（0.94，1.05），0.98（0.94，1.03）及び 0.99（0.92，1.06）であり，ほぼ用量比例的に増加した（Table 3-3）。また，A2201 試験の投与 1 ヵ月，3 ヵ月及び 6 ヵ月目の血漿中トラフ濃度の用量

補正値を用いて線形回帰分析した結果，傾きは 0.009，標準誤差（SE）は 0.082 であり，用量補正トラフ血漿中濃度は用量間で同程度であった（Figure 3-2）。

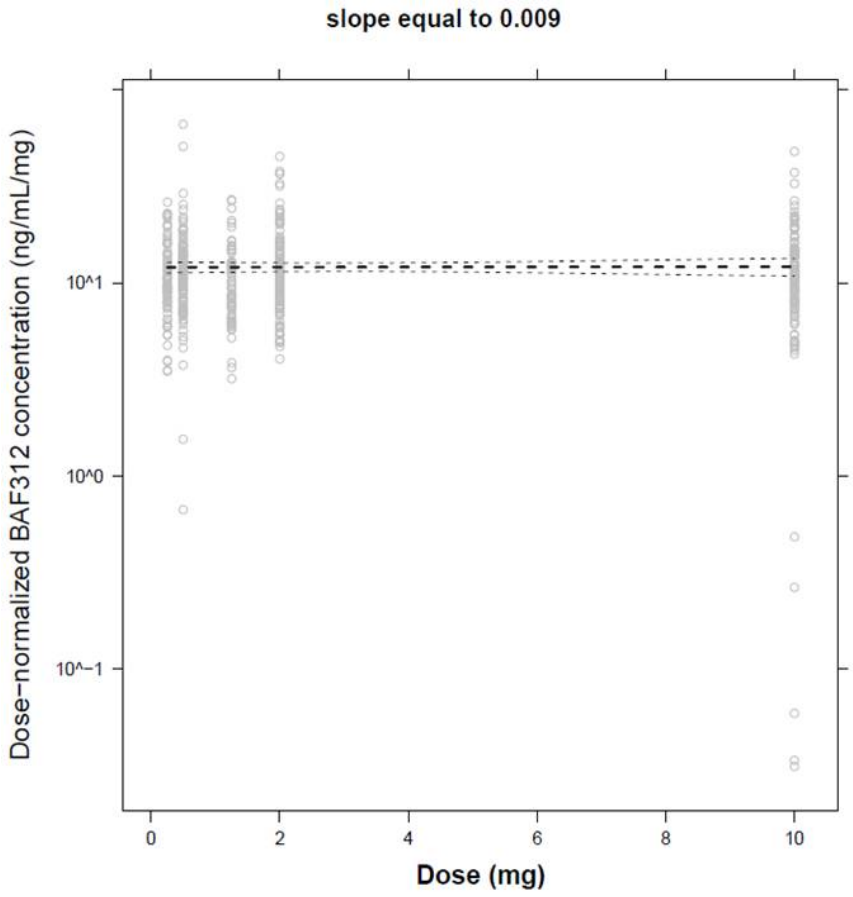
**Table 3-3 健康被験者にシポニモドを 1 日 1 回 28 日間反復投与したときの 28 日目の用量比例性（A2105 試験）**

| | | 傾きの推定値の 90%信頼区間 | |
|---|---|---|---|
| PK パラメータ | 傾きの推定値 | 下限値 | 上限値 |
| Cmax,ss (ng/mL) | 0.99 | 0.94 | 1.05 |
| AUCtau (ng·h /mL) | 0.98 | 0.94 | 1.03 |
| AUClast (ng·h /mL) [a)] | 0.99 | 0.92 | 1.06 |

Source：5.3.3.1-4-A2105 試験-Table 14.2-1.1

a) あらかじめ定義した用量比例性の棄却域（0.947～1.053）をわずかに逸脱した

**Figure 3-2 RRMS 患者にシポニモドを反復投与したときの用量補正血漿中濃度の線形回帰分析（A2201 試験）**




Source：5.3.3.5-1-CBAF312A-Phase I-II-PopPK-Figure 4-1

点＝実測値，破線＝回帰直線，点線＝回帰直線の 95%CI

### 3.1.3 単回投与時の薬物動態

シポニモドを単回投与したときの薬物動態は，日本人健康被験者を対象とした A1101 試験（0.5～10 mg）及び外国人健康被験者を対象とした A2101 試験（0.1～75 mg）で評価した。

血漿中シポニモドは投与 3～6 時間後（中央値）に Cmax に達した。Cmax 及び AUC は，検討した範囲でほぼ用量に比例して増加した。血漿中シポニモドの消失は一相性であり，T1/2 の幾何平均値は 27.0～56.7 時間であった。CL/F 及び V/F の幾何平均値は，それぞれ 2.86～4.14 L/h 及び 127～330 L であった。

### 3.1.4 反復投与時の薬物動態

#### 3.1.4.1 固定用量

シポニモドを固定用量で反復投与したときの薬物動態は，健康被験者を対象とした A2105 試験（0.3～20 mg）で評価した。

投与 28 日目の Tmax,ss は 3～4 時間（中央値）であり，投与 1 日目（3～4.5 時間）と同程度であった。定常状態における Cmax 及び AUC は，検討した範囲で用量に比例して増加した。血漿中シポニモドトラフ濃度の推移から，反復投与を開始してから約 6 日後に定常状態に達すると考えられた。投与 1 日目に対する投与 28 日目の AUCtau の累積係数は，1.88～2.72 であり，投与 7 日目（1.81～2.42）と同程度であった。28 日目の消失は二相性を示したため，見かけの終末相半減期は 68.8～110 時間であったが，定常状態における累積係数から推定した有効 T1/2[Boxenbaum and Battle 1995]は 22～36 時間の範囲であり，単回投与時の T1/2 と同程度であった。定常状態における見かけのクリアランス（CLss/F）は 3.06～3.89 L/h であり，単回投与時の値と同程度であったため，シポニモドの薬物動態は時間非依存的であることが示された。

#### 3.1.4.2 漸増投与

漸増投与方法を用いて反復投与したときのシポニモドの薬物動態は，健康被験者を対象とした A2107 試験及び A2125 試験で評価した。

A2107 試験では，2 つの異なる漸増投与法を検討し，シポニモド 0.25 mg から 10 mg に 9 日または 10 日間かけて漸増したのち，10 mg で反復投与した。いずれの漸増投与法においても，投与 12 日目の Cmax 及び AUC は，10 mg の固定用量で反復投与したときの定常状態における Cmax と AUC に近似した。A2125 試験では，シポニモド 0.25 mg から 2 mg に 5 日間かけて漸増したのち，2 mg で反復経口投与した。血漿中トラフ濃度より，投与開始 10～12 日後に定常状態に達した。定常状態における Cmax 及び AUC はそれぞれ 29.0 ng/mL 及び 554 ng·h /mL で，2 mg までの漸増投与法を用いた他の試験（A2116 試験及び A2118 試験）の結果と同様であった。

## 3.1.5 分布

### 3.1.5.1 分布容積

シポニモドの単回経口投与後の Vz/F は 143 L であった（A2126 試験）。

### 3.1.5.2 血球移行性

*In vitro* において，$^{14}$C 標識シポニモド（添加濃度：10～10000 ng/mL）は主に血漿中に分布し，血漿中分布率は 68%，全血中濃度と血漿中濃度の比（Cb/Cp）は 0.77 であった。血球移行は，濃度に依存しなかった。

健康被験者に $^{14}$C 標識シポニモドを単回投与したしたときの放射能の平均血液／血漿中 AUC 比は 0.67 であった（A2104 試験）。

### 3.1.5.3 蛋白結合

*In vitro* において，$^{14}$C 標識シポニモド（添加濃度：4 及び 40 ng/mL）の血漿蛋白結合率は高く，99.9%超であった。シポニモドの主要代謝物 M3（添加濃度：10～1000 ng/mL），M5（添加濃度：10～1000 ng/mL）及び $^{14}$C 標識 M17（添加濃度：2～200 ng/mL の血漿蛋白結合率も高く，それぞれ 99.4%，99.6%及び 99.9%超であった。

健康被験者，肝機能障害者及び腎機能障害者にシポニモドを経口投与したときの *ex vivo* 血漿蛋白結合率は，いずれの被験者集団でも 99.9%超であり，健康被験者と肝機能障害者又は腎機能障害者の間で明らかな差は認められなかった。

## 3.1.6 代謝

### 3.1.6.1 *In vitro* での代謝

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いてシポニモドの代謝を検討した結果，主要な代謝経路は水酸化 M5，M6 及び M7）及び水酸化体 M5 のグルクロン酸抱合（M3）であった。また，水酸化体の硫酸抱合（M4）が，ヒト肝細胞において認められた。

ヒト CYP 分子種発現系ミクロソーム用い，シポニモドの代謝に関与する CYP 代謝酵素を推定した結果，シポニモドの主要代謝酵素は CYP2C9（寄与率：79.3%）であり，次いで CYP3A4（18.5%）であった（Figure 2-1）。また，シポニモドの主代謝酵素である CYP2C9 の遺伝子多型の影響を検討した結果，CYP2C9*1*1 と比較して，CYP2C9*2*2 及び CYP2C9*3*3 を保有するドナーから得たヒト肝ミクロソームでは，水酸化代謝物の生成量からシポニモドの代謝の低下が認められた（それぞれ 1/3 及び 1/10 に減少）。

### 3.1.6.2 *In vivo* での代謝

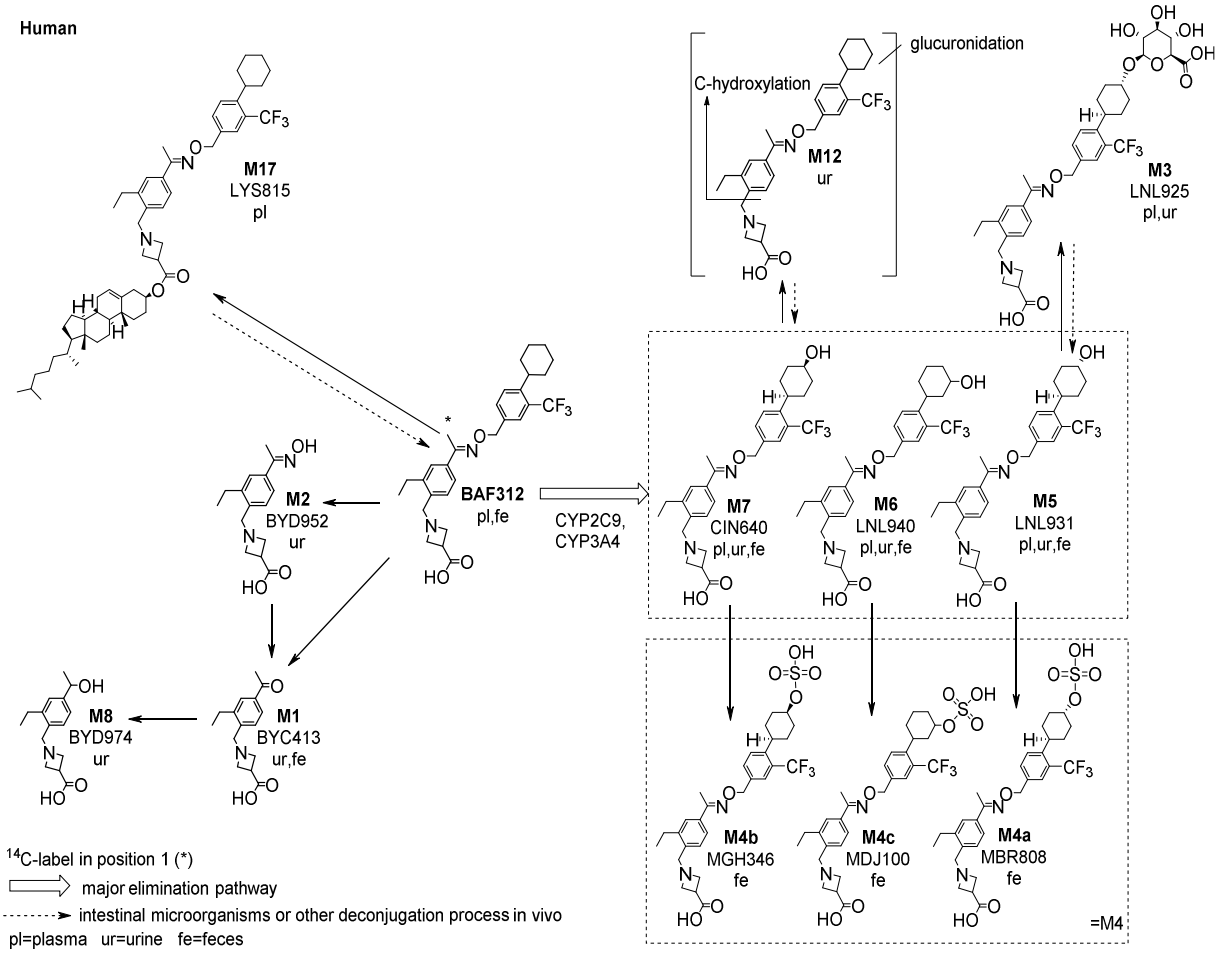
シポニモドの推定代謝経路を Figure 3-3 に示す。主要な代謝経路は，1）C-水酸化（M5，M6 及び M7），2）オキシムエーテル結合の開裂及び水酸化（M1，M2），その後の還元（M8），並

びに 3）水酸化代謝物の硫酸抱合（M4a，M4b，及び M4c）及びグルクロン酸抱合（M3 及び M12）であった。

血漿中総放射能に占める割合は，未変化体が最も大きく，血漿中総放射能 AUC の 57.1%であった（A2104 試験）。M3 は血漿中総放射能 AUC の 18.4%を占めた。その他の代謝物（代謝物 M5，M6，M7，P29.6，及び P30.5）のピークの割合は小さく，平均してそれぞれ血漿中総放射能 AUC の 1.5%～3.7%であった。シポニモドを反復経口投与したときの（A2118 試験），M3 の Tmax は 6 時間（中央値）であった。M3 の Cmax 及び AUC はそれぞれシポニモドの Cmax 及び AUC の 33%～35%及び 35%～39%であった。M3 の Cmax 及び AUC の用量比例的な増加が 2 mg から 10 mg で認められた。

M17 は，コレステロールエステル体であるが，絶対バイオアベイラビリティ試験（A2126 試験）においてヒト循環血中で最も曝露量が高い代謝物として同定された。シポニモドを単回経口投与したとき，M17 の Tmax は 96 時間（中央値），T1/2 は 155 時間であった。M17 の AUC はシポニモドの AUC の 97%であり，シポニモドの多くは M17 に代謝されることが示された。M17 の薬物動態は経口投与と静脈内投与で同様であったが，経口投与時のみ，投与 6 時間後にも血漿中濃度のピークが認められた。

**Figure 3-3　　シポニモドの推定代謝経路**




Source: [Table 2.6.5.11F-Metabolic pathways *in vivo* in human]

## 3.1.7　　排泄

健康被験者に $^{14}C$ 標識シポニモドを経口投与したとき（A2104 試験），投与後 13 日目までに投与放射能量の 88.2～93.3%が糞中及び尿中に排泄され，糞中には 86.7%回収された。尿中には主に M3（投与放射能用量の 2.1%）が認められた。

## 3.1.8　　母集団薬物動態

### 3.1.8.1　　第 I 相及び第 II 相試験結果を用いた母集団薬物動態

健康被験者を対象とした第 I 相試験（A2101 試験，A2105 試験，A2107 試験，及び A1101 試験）の 190 名及び RRMS 患者を対象とした第 II 相試験（A2201 試験）の 216 名から採取した 7858 時点のシポニモドの血漿中薬物濃度データを用いて，母集団薬物動態解析を行った（5.3.3.5-1-CBAF312A-Phase I-II-PopPK）。最終モデルの母集団 PK パラメータを Table 3-4 に示す。

母集団解析の結果，シポニモドの薬物動態は一次の消失過程及び 0 次と一次の混合吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルで示された。CL/F，Vc/F 及び Vp/F（末梢コンパートメント）の推定値は，それぞれ 3.15 L/h，115 L 及び 27.9 L であった。吸収パラメータの推定値は，一次吸収速度定数（ka）及び 0 次投与時間（D1）がそれぞれ 0.687 $h^{-1}$ 及び 1.73 h であった。

共変量の影響を検討した結果，CL/F に対する CYP2C9 遺伝子型，CL/F 及び Vc/F に対する体重はシポニモドの薬物動態の有意かつ影響の大きい予測因子とされた。食事の有無及び剤形（カプセル，溶液）が，投与コンパートメントへの 0 次投与時間に影響したが，シポニモドの長期間の投与において全身曝露に及ぼす影響は小さいと考えられた。その他の共変量（性別，年齢， BMI, 人種，健康被験者又は RRMS 患者，クレアチニンクリアランス，ビリルビン，AST 及び ALT）のシポニモドの薬物動態に対する影響は認められなかった。

なお，CYP2C9 遺伝子型及び食事の影響の検討には，それぞれ遺伝子型を測定していない A2107 試験データを除いた データセット及び食事状況のデータを収集していない A2201 試験データを除いたデータセットを用いた。そのため，CYP2C9 の遺伝子型及び食事の影響は全ての試験データを用いた最終モデルには含んでいない。

**Table 3-4　　最終モデルの母集団 PK パラメータ推定値（第 I 相及び第 II 相試験併合）**

| 母集団 PK パラメータ | 推定値 | CV（%） | %RSE |
|---|---|---|---|
| ka（$h^{-1}$） | 0.687 | | 7.8 |
| CL/F（L/h） | 3.15 | | 2 |
| Q/F（L/h） | 0.213 | | 7.1 |
| Vc/F（L） | 115 | | 2.4 |
| Vp/F（L） | 27.9 | | 7.6 |
| D1（h） | 1.73 | | 10.7 |
| CL/F に対する体重の影響（1/kg） | 0.0064 | | 20.7 |
| Vc/F に対する体重の影響（1/kg） | 0.0084 | | 18.3 |
| D1 に対する剤形の影響（カプセル） | -0.129 | | 90.2 |
| D1 に対する剤形の影響（溶液） | -0.59 | | 10.8 |
| 個体間変動 | | | |
| ka | 0.535 | 73.1 | 11 |
| CL/F | 0.33 | 57.3 | 3.3 |
| Q/F | 0.32 | 56.6 | 40 |
| Vc/F | 0.24 | 49 | 6.1 |
| Vp/F | 0.3 | 55.7 | 26 |
| D1 | 0.52 | 72.8 | 12 |

Source：5.3.3.5-1-CBAF312A-Phase I-II-PopPK-Table 5-11

CYP2C9 の遺伝子型と食事の影響は最終モデルに含まれない。

%RSE: 推定値の相対 SE = SE / 推定値 * 100

### 3.1.8.2 第 III 相試験結果を用いた母集団薬物動態

SPMS 患者の薬物動態を評価するため，第 III 相試験（A2304 試験）における 1045 名の SPMS 患者から採取した 3454 のシポニモドの血漿中薬物濃度データ（1 被験者あたり平均 3 点）を用いて母集団薬物動態解析を実施した（5.3.3.5-2-CBAF312A Phase III PopPKPD）。本試験では血漿中濃度データのための採血時点はスパース（トラフ時点並びに投与約 4 時間及び 21 時間後）であったため，第 I 相及び第 II 相試験データから構築した母集団薬物動態モデル（3.1.8.1 項）を用い，CL/F 及び Vc/F の母集団推定値及び個体間変動，CL/F 及び Vc/F に対する体重の影響と残差変動のみを推定した。Q/F，Vp/F，ka 及び D1 は第 I 相試験及び第 II 相試験データから構築した母集団薬物動態モデルの推定値に固定した。最終モデルの母集団 PK パラメータを Table 3-5 に示す。

共変量の影響を検討した結果，CL/F に対する CYP2C9 遺伝子型，CL/F 及び Vc/F に対する体重はシポニモドの薬物動態の有意かつ影響の大きい予測因子とされた。その他の共変量［性別，年齢，CYP2C9 又は CYP3A4 に影響を及ぼす併用薬及び民族（日本人，中国人及びそれ以外）］のシポニモドの薬物動態に対する影響は認められなかった。

第 I 相及び第 II 相試験の母集団薬物動態解析と同様に，第 III 相試験におけるシポニモドの薬物動態は一次の消失過程及び 0 次と一次の混合吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルで示された。CL/F（3.11 L/h）及び Vc/F（126 L）の推定値，CYP2C9 の CL/F への影響及び体重の CL/F 及び Vc/F への影響の大きさは，先に構築したモデルでの解析結果と同様であった。個体間変動のシュリンケージは CL/F で 34%，Vc/F で 83%であった。

**Table 3-5 最終モデルの母集団 PK パラメータ推定値（第 III 相試験）**

| 母集団 PK パラメータ | 推定値 | CV（%） | %RSE |
|---|---|---|---|
| CL/F（L/h） | 3.11 | | 1.06 |
| Vc/F（L/h） | 126 | | 3.33 |
| Ka（$h^{-1}$） | 0.685（固定） | | — |
| Q/F（L/h） | 0.212（固定） | | — |
| Vp/F（L） | 27.9（固定） | | — |
| D1（h） | 1.72（固定） | | — |
| CL/F に対する体重の影響 | 0.750（固定） | | — |
| Vc/F に対する体重の影響 | 1.00（固定） | | — |
| CL/F に対する CYP2C9*1*3 の影響 | 0.620 | | 2.66 |
| CL/F に対する CYP2C9*2*2 の影響 | 0.803 | | 6.61 |
| CL/F に対する CYP2C9*2*3 の影響 | 0.524 | | 5.38 |
| 個体間変動 | | | |
| CL/F | 0.0584 | 24.2 | 7.50 |
| Vc/F | 0.109 | 33.0 | 30.2 |
| Ka | 0.285（固定） | 57.4 | — |
| Q/F | 0.0999（固定） | 31.6 | — |
| Vp/F | 0.0894（固定） | 29.9 | — |
| D1 | 0.273（固定） | 56.0 | — |

Source：5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase III-PopPK-Table 5-9
%RSE: 推定値の相対 SE = SE / 推定値 * 100

## 3.1.9 部分集団における薬物動態

### 3.1.9.1 患者と健康被験者

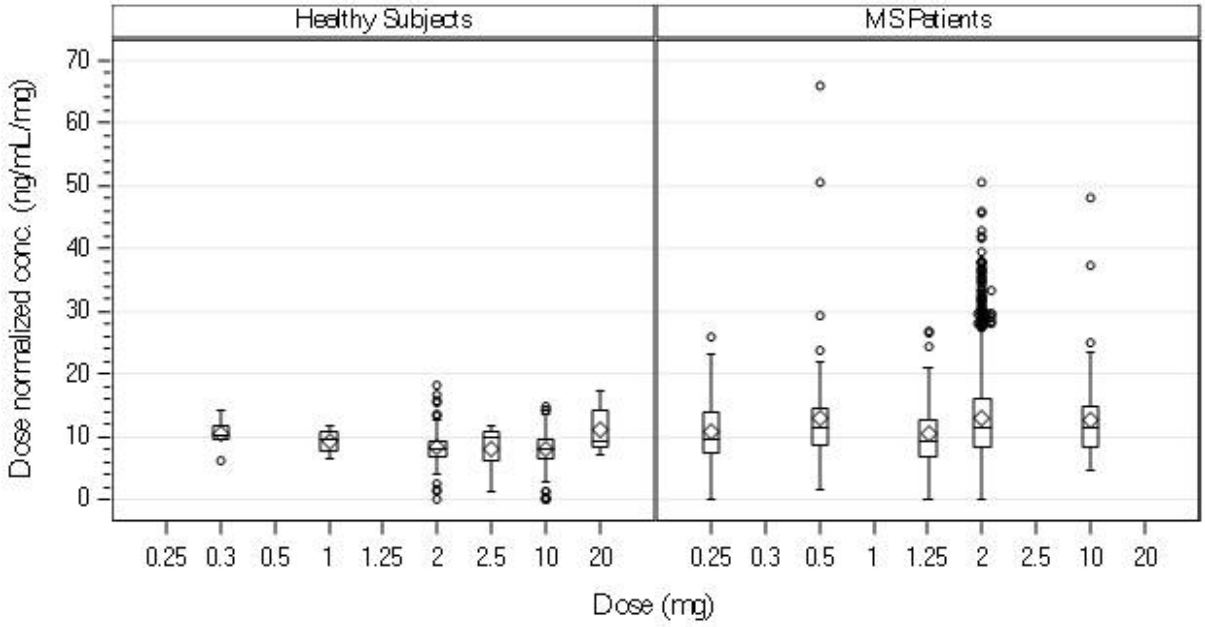
RRMS 患者を対象とした A2201 試験及び SPMS 患者を対象とした A2304 試験で得られたシポニモドの血漿中トラフ濃度と健康被験者（A2105 試験及び A2118 試験）で得られたシポニモドの血漿中トラフ濃度を比較した。また，トラフ血漿中濃度の比較に加え，母集団薬物動態解析での評価も実施した。

RRMS 患者を対象とした A2201 試験及び継続投与試験である A2201E1 試験において，シポニモド 2 mg 反復投与時の定常状態におけるトラフ血漿中濃度（幾何平均値）はそれぞれ 21.7～23.7 ng/mL 及び 14.2～24.9 ng/mL であった（2.3.1 項）。健康被験者については，A2105 試験でシポニモド 2.5 mg を反復投与したときの定常状態におけるトラフ血漿中濃度は 15.2 ng/mL，A2118 試験でシポニモドを漸増投与後 2 mg で 5 日間反復投与したときのトラフ血漿中濃度は 14.5 ng/mL であったことから，RRMS 患者におけるシポニモドのトラフ血漿中濃度は健康被験者と類似していることが示された。

SPMS 患者を対象とした A2304 試験において，維持用量としてシポニモド 2 mg を反復投与したときの定常状態における血漿中トラフ濃度は 20.1～23.6 ng/mL であった（Table 2-20）。ばらつきを考慮すると（幾何 CV：51.0～66.5%），SPMS 患者と健康被験者の血漿中トラフ濃度は，同程度と考えられた。

健康被験者（A2105 及び A2118 試験）及び MS 患者（A2201 及び A2304 試験）の定常状態における用量補正した血漿中トラフ濃度のボックスプロットを示す（Figure 3-4）。シポニモドの血漿中トラフ濃度は，健康被験者と MS 患者間で同程度であった。

**Figure 3-4　健康被験者及び MS 患者の定常状態における用量補正した血漿中トラフ濃度の用量別のボックスプロット**




Source：5.2 項-Figure 11-3.2

健康被験者の試験：A2105 及び A2118 試験

MS 患者の試験：A2201 及び A2304 試験

中央値=ボックス中の水平線；平均値=ボックス中の記号

ボックスの上端（下端）は 75（25）パーセンタイルを表す。

ボックスの上端（下端）の四分位の 1.5 倍の範囲内の最も大きい（小さい）地点まで，ボックスの上端（下端）からヒゲ線を記載した。

A2105 試験，A2118 試験，A2201 試験及び A2304 試験併合解析

第 I 相及び第 II 相試験母集団薬物動態解析で，健康被験者と RRMS 患者間で薬物動態に差がないことが示された（3.1.8.1 項）。また，SPMS 患者を対象とした第 III 相試験母集団薬物動態解析において（3.1.8.2 項），CL/F 及び Vc/F の推定値は健康被験者及び RRMS 患者を対象とした母集団薬物動態解析で認められた値と同程度であった。

これらより，シポニモドの薬物動態は，健康被験者，RRMS 及び SPMS 患者間で違いは認められなかった

### 3.1.9.2　肝機能障害

肝機能低下が軽度（Child-Pugh スコア 5～6），中等度（Child-Pugh スコア 7～9）及び高度（Child-Pugh スコア 10～15）の肝機能障害者並びに健康被験者にシポニモド 0.25 mg を単回投与した結果，軽度から高度の肝機能障害によるシポニモドの薬物動態への影響は認められなかった（A2122 試験）。肝機能障害を有する患者で用量調節は必要ないと考えられた。

### 3.1.9.3 腎機能障害

腎機能低下が高度（eGFR が 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）の腎機能障害者及び健康被験者にシポニモド 0.25 mg を単回投与した結果，高度の腎機能障害によるシポニモドの薬物動態への影響は認められなかった（A2129 試験）。腎機能障害を有する患者で用量調節は必要ないと考えられた。

### 3.1.9.4 民族

シポニモドの薬物動態の日本人と外国人の比較は，日本人健康被験者を対象とした A1101 試験及び外国人健康被験者を対象とした A2101 試験で検討した。また，標準的な薬物動態試験での比較に加え，2 つの母集団薬物動態解析によりシポニモドの薬物動態に対する民族（日本人）の影響を検討した。

日本人健康被験者（A1101 試験）及び外国人健康被験者（A2101 試験）において空腹時に単回投与したときのシポニモドの Cmax 及び AUC を比較した結果，日本人のシポニモドの Cmax 及び AUC は，外国人と同程度であった（Table 3-6）。

第 I 相及び第 II 相試験結果を用いた母集団薬物動態解析において，シポニモドの CL/F 及び Vc/F に対する人種の影響を検討した。298 例の白人，21 例の黒人，32 名の日本人及び 55 名のその他の人種からの血漿中濃度データに基づくと，人種の影響は認められなかった。同様に，SPMS 患者を対象とした第 III 相試験結果を用いた母集団薬物動態解析において，14 名の日本人，14 名の中国人及び 1045 名のその他民族の血漿中濃度データから，シポニモドの薬物動態に民族の影響は認められなかった。

以上の結果より，シポニモドの薬物動態に人種及び民族の影響は認められなかった。

**Table 3-6 日本人健康被験者と外国人健康被験者の Cmax 及び AUC の比較**

| | 日本人（A1101 試験） | | | 外国人（A2101 試験） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PK parameter | 2.5 mg n = 8 | 5 mg n = 8 | 10 mg n = 8 | 2.5 mg n = 7 | 5 mg n = 8 | 10 mg n = 8 |
| Cmax (ng/mL) | 21.3 | 45.2 | 100 | 19.3 | 38.5 | 77.3 |
| AUCinf (ng·h /mL) | 684 | 1270 | 3200 | 745 | 1260 | 2710 |

幾何平均値

Source: Table 2-3, Table 2-4

### 3.1.9.5 遺伝子型

シポニモドの主要な代謝酵素は CYP2C9 であるため，シポニモドの曝露量は CYP2C9 の遺伝子型の影響を受ける。CYP2C9*2 及び CYP2C9*3 は，臨床的に重要な酵素活性の低下を示すことが知られており，シポニモドの代謝活性は，extensive metabolizer（CYP2C9*1*1），inter mediate metabolizer（CYP2C9*1*2，CYP2C9*2*2，CYP2C9*1*3）及び poor metabolizer（CYP2C9*2*3，CYP2C9*3*3）で異なる。シポニモドの薬物動態に対する CYP2C9 遺伝子型の影響は，外国人健康被験者を対象とした A2101 試験で CYP2C9*3 を保有する被験者とそれ以外の被験者で探索的に

検討した。次に，CYP2C9*1*1， CYP2C9*2*3 又は CYP2C9*3*3 を保有する被験者を対象とした A2128 試験で，詳細に検討した。さらに，母集団薬物動態解析においてもシポニモドの薬物動態に対する影響を検討した。Table 3-7 に各人種及び日本人における CYP2C9 遺伝子多型の発現頻度を示す。

**Table 3-7　　各人種及び日本人における CYP2C9 遺伝子多型の発現頻度**

| | 発現頻度（%） | | |
|---|---|---|---|
| CYP2C9 遺伝子型 | 白人 | アジア人（日本人） | アフリカ人 |
| *1*1 | 62-65 | 85-97 (95-96) | 75-87 |
| *1*2 | 20-24 | 0-5 (0) | 5-9 |
| *1*3 | 9-12 | 4-7 (4-5) | 4 |
| *2*2 | 1-2 | 0-0.1 (0) | 0-0.1 |
| *2*3 | 1.4-1.7 | 0-0.2 (0) | 0-0.1 |
| *3*3 | 0.3-0.4 | 0-0.2 (0-0.1) | 0 |

Source：[Kirchheiner and Brockmoller 2005]，[Scott et al. 2010]，[Lee et al. 2002]，[Gaikwad et al. 2014]

### 3.1.9.5.1 CYP2C9 の遺伝子型の薬物動態への影響

A2101 試験での探索的薬理遺伝学解析において，CYP2C9*3 を保有する被験者が 0.1，1 及び 75 mg 投与群に各 1 名認められた（いずれも CYP2C9*1*3 を保有する被験者）。CYP2C9*1*3 を保有する被験者の Cmax 及び AUC を Table 3-8 に示す。CYP2C9*1*3 を保有する被験者のシポニモドの AUC は，0.1，1 及び 75 mg 群の平均値（それぞれ，24.6，349 及び 18600 ng·h /mL）に対して， 44.7，445，47100 ng·h /mL であり，CYP2C9*3 を保有しない被験者（CYP2C9*1*1，CYP2C9*1*2 又は CYP2C9*2*2 を保有する被験者）と比較して高い傾向があった。

A2128 試験では（2.2.2.3 項），CYP2C9*1*1， CYP2C9*2*3 又は CYP2C9*3*3 を保有する被験者を対象にシポニモドの薬物動態を検討した。CYP2C9*2*3 及び CYP2C9*3*3 を保有する被験者におけるシポニモドの Cmax は，CYP2C9*1*1 を保有する被験者と比較して，増加はわずかであった（1.21 及び 1.16 倍）が，AUC はそれぞれ約 2 倍及び約 4 倍に増加した。CYP2C9*2*3 及び CYP2C9*3*3 を保有する被験者における CL/F は，それぞれ 1.73 L/h 及び 0.923 L/h であり，CYP2C9*1*1 を保有する被験者おける CL/F（3.55 L/h）よりも小さかった。また，A2124 試験（イトラコナゾールとの薬物相互作用試験：2.2.3.2 項）では CYP2C9*1*2 及び CYP2C9*1*3 を保有する健康被験者の薬物動態を評価した。シポニモド単独投与時の CYP2C9*1*2 及び CYP2C9*1*3 を保有する被験者における CL/F は，それぞれ 3.33 L/h 及び 2.58 L/h であった。

母集団薬物動態解析（3.1.8 項）において，CYP2C9 の遺伝子型がシポニモドの CL/F に及ぼす影響を検討した。母集団薬物動態で解析した 1313 名の被験者の CYP2C9 遺伝子型を Table 3-9 に，母集団薬物動態解析から推定した標準的な体重の被験者における CYP2C9 遺伝子型ごとのシポニモドの CL/F を Table 3-10 に示す。CYP2C9*1*1 を保有する被験者と比較すると，CYP2C9*2*2,

CYP2C9*1*3，CYP2C9*2*3 及び CYP2C9*3*3 の遺伝子型を保有する被験者は CL/F がそれぞれ 20%，35%～38%，45%～48%及び 74%低下した

母集団薬物動態解析で得られた結果と，A2128 試験及び A2124 試験の結果は同様であった。

**Table 3-8 CYP2C9*1*3 を保有する被験者の Cmax 及び AUC（A2101 試験）**

| | 各群の全被験者の幾何平均値 | | | CYP2C9*1*3 を保有する被験者 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PK parameter | 0.1 mg n = 11 | 1 mg n = 8 | 75 mg n = 8 | 0.1 mg n = 1 | 1 mg n = 1 | 75 mg n = 1 |
| Cmax (ng/mL) | 0.618 | 7.43 | 491 | 0.881 | 7.89 | 906 |
| AUCinf (ng·h /mL) | 24.6 | 349 | 18600 | 44.7 | 455 | 47100 |

Source：5.3.3.1-2-A2101 試験-Table 16.2.5-2.23～Table 16.2.5-2.28，Table 16.2.5-2.30～Table 16.2.5-2.33

**Table 3-9 母集団薬物動態解析で評価した被験者の CYP2C9 の遺伝子型**

| CYP2C9 遺伝子型 | *1*1 | *1*2 | *1*3 | *2*3 | *2*2 | *3*3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相及び第 II 相試験 | 190 (71) | 41 (15) | 28 (10) | 5 (2) | 2 (0.7) | 2 (0.7) |
| 第 III 相試験 | 664 (64) | 203 (19) | 131 (13) | 29 (3) | 18 (2) | - |

被験者数（%）

Source：5.3.3.5-1-CBAF312A-Phase 1-2-PopPK-Table 5-4，5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase 3-PopPKPD-Table 5-1

**Table 3-10 母集団薬物動態解析から推定した標準的な体重の被験者における CYP2C9 遺伝子型ごとのシポニモドの CL/F**

| | CL/F 推定値（L/h） | | CYP2C9*1*1 の CL/F に対する割合（%） | |
|---|---|---|---|---|
| CYP2C9 遺伝子型 | 第 I 相及び第 II 相試験データ | 第 III 相試験データ | 第 I 相及び第 II 相試験データ | 第 III 相試験データ |
| CYP2C9*1*1 | 3.3 | 3.1 | 100 | 100 |
| CYP2C9*1*2 | 3.3[a)] | 3.1 | 99[a] | 100 |
| CYP2C9*2*2 | 2.6[a)] | 2.5 | 80[a] | 80 |
| CYP2C9*1*3 | 2.1 | 1.9 | 65 | 62 |
| CYP2C9*2*3 | 1.8 | 1.6 | 55 | 52 |
| CYP2C9*3*3 | 0.9 | - | 26 | - |

a) パラメータが 50%以上の SE で推定された

標準的な体重は 70.5 kg

Source：5.3.3.5-1-CBAF312A-Phase 1-2-PopPK-Table 5-12，5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase 3-PopPKPD-Table 5-9

### 3.1.9.5.2 CYP2C9 遺伝子型に基づく用量設定

SPMS 患者を対象とした第 III 相検証試験（A2304 試験）の結果，シポニモドの申請維持用量は 1 日 1 回 2 mg である。CYP2C9 遺伝子型別の曝露の結果に基づき，CYP2C9*1*3 又は CYP2C9*2*3 を保有する患者に対しては，シポニモドの曝露量の慢性的な増加が長期的に安全性上のリスクを引き起こす可能性を回避するため， CYP2C9*1*1 を保有する患者が 1 日 1 回 2 mg を投与した場合と同程度の曝露量が得られる 1 mg の維持用量が望ましい旨注意喚起することとした（Table 3-11）。CYP2C9*1*2 又は CYP2C9*2*2 を保有する患者に対しては， CYP2C9*1*1

を保有する患者と比較して全身クリアランスが同程度か，わずかな低下であると予測されることから，用量調節の必要はないと考えられた。

CYP2C9*3*3 を保有していることが判明している患者は AUC が約 4 倍に増加すること，本剤の投与対象である SPMS の治療は永続的に行われる可能性があり，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ること，さらに第 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。

**Table 3-11　　シポニモドの CYP2C9 遺伝子型別の推奨維持用量**

| CYP2C9 遺伝子型 | 算出された維持用量（mg）[a)] | 推奨維持用量（mg） |
|---|---|---|
| CYP2C9*1*1 | 2 | 2 |
| CYP2C9*1*2 | 2 | 2 |
| CYP2C9*2*2 | 1.6 | 2 |
| CYP2C9*1*3 | 1.24 | 1 |
| CYP2C9*2*3 | 1.04 | 1 |

a) CL/F から算出

Source：5.3.3.5-1-CBAF312A-Phase 1-2-PopPK-Table 5-12，5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase 3-PopPKPD-Table 5-9

### 3.1.9.6　性別

第 I 相及び第 II 相試験データの母集団薬物動態解析（224 名の男性及び 182 名の女性）及び第 III 相試験データの母集団薬物動態解析（413 名の男性及び 632 名の女性）を行った結果，シポニモドの CL/F 及び Vc/F に性別の影響は認められなかった（第 III 相試験データの母集団薬物動態解析では Vc/F への性別の影響は検討していない）。

### 3.1.9.7　体重

母集団薬物動態解析の結果，体重はシポニモドの CL/F 及び Vc/F に対して影響を及ぼすことが示された。第 I 相及び第 II 相試験データを用いた母集団薬物動態解析では，解析した体重範囲（42～126 kg）で，42 kg 及び 126 kg の体重の被験者は，体重 70.5 kg の被験者と比較して，CL/F がそれぞれ 18%減少及び 28%増加し，Vc/F はそれぞれ 24%減少及び 47%増加した。シミュレーションの結果，40 kg 及び 120 kg の体重の被験者は，体重 80 kg の被験者と比較して，曝露量がそれぞれ 33%増加及び 20%減少した。SPMS 患者の第 III 相試験データを用いた母集団薬物動態解析では，解析した体重範囲（40～142 kg）で，40 kg 及び 142 kg の体重の被験者は，70.5 kg の被験者と比較して，CL/F がそれぞれ 35%減少及び 69%増加し，Vc/F は 43%減少及び 101%増加した。40 kg 及び 142 kg の体重の被験者は，体重 70.5 kg の被験者と比較して，曝露量がそれぞれ 53%増加及び 40%減少した。体重はシポニモドの CL/F 及び 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。

#### 3.1.9.8 高齢者

高齢被験者を対象とした臨床試験は実施していない。母集団薬物動態解析において，年齢（範囲：18～61 歳）はシポニモドの CL/F に影響を与えなかった。肝機能障害及び腎機能障害はシポニモド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シポニモドの薬物動態に差はないと考えられる。

## 3.2 薬物相互作用（DDI）

### 3.2.1 *In vitro* 試験

#### 3.2.1.1 相互作用薬となる場合

ヒト肝ミクロソームを用いた阻害試験結果から，シポニモド，M3 及び M17 は主要な CYP 酵素を可逆的（CYP1A2，CYP2A6，CYP2C8，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP2E1）及び不可逆的（CYP1A2 及び CYP2D6）に阻害しなかった。シポニモド及び M3 が一部の酵素（CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4/5）に弱い阻害活性を示したが，Ki 値から，維持用量で DDI が問題となる可能性は低いと考えられた。また，ヒト肝細胞を用いた誘導試験結果に基づき，シポニモド，M3 及び M17 はいずれの CYP 酵素の誘導活性も示さなかった。

ヒト薬物トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，P-gp，BCRP，BSEP，MRP2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2K）を過剰発現する細胞を用いて，シポニモド，M3 及び M17 の阻害作用を検討した。シポニモド，M3 及び M17 は，ほとんどのトランスポーターについて阻害しない又は一部のトランスポーターに対する弱い阻害が認められたが，Ki 値から，維持用量で DDI が問題となる可能性は低いと考えられた。

以上より，シポニモド，M3 及び M17 は CYP 酵素の阻害及び誘導，又はトランスポーターの阻害を介した DDI を起こす可能性は低いと考えられる。

#### 3.2.1.2 被相互作用薬となる場合

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験結果から，シポニモドの主要な代謝酵素は CYP2C9（寄与率：79.3%），及び CYP3A4（寄与率：18.5%）と考えられ，CYP2C9 の遺伝子型は全消失に対する CYP2C9 及び CYP3A4 の酸化代謝の寄与率に影響を及ぼす可能性がある。すなわち，CYP3A4 又は CYP2C9 に作用する薬剤との併用による DDI の程度には大きなばらつきがあり，これは主に CYP2C9 の遺伝子型に依存すると考えられる。各多型を保有する被験者が DDI を受ける程度は SimCYP を用いて予測された（3.2.3 項）。

シポニモドの全身クリアランスは小さく（3.11～3.15 L/hr），CYP3A4 の寄与も小さいことから，腸管内代謝及び肝臓での初回通過効果は大きくないと予想される。

Caco-2 単層膜を用いた *in vitro* 試験において，シポニモドは主に受動拡散によって腸管から吸収され，排出トランスポーター（P-gp，BCRP 及び MRP2）の基質ではないことが示された。ま

た，ヒト肝細胞を用いた検討の結果，シポニモドは肝取り込みトランスポーター（OATP，OCT 及び OAT）の基質ではないことが示された。

また，蛋白結合の置換等その他の機序により DDI を生じる可能性は低いと考えられる。

以上より，CYP2C9 の遺伝子型により，CYP3A 又は CYP2C9 に作用する薬剤とシポニモドを併用する場合，DDI が起こる可能性があり，その影響には大きなばらつきが予想されるが，腸管内の酵素，又は腸管，肝臓及び腎臓等に発現するトランスポーターの阻害，又はその他の機序により，臨床上問題となる DDI が起こる可能性は低いと考えられる。

### 3.2.2 *In vivo* 試験

併用薬の薬物動態に対するシポニモドの影響及びシポニモドの薬物動態に対する併用薬の影響の概要を Figure 3-5 に示す。

#### 3.2.2.1 相互作用薬となる場合

本剤の維持用量において，シポニモド及び主要代謝物は *in vitro* で CYP 酵素を阻害も誘導もせず，トランスポーターも阻害しなかった。したがって，相互作用薬となる可能性は低いため，シポニモドが相互作用薬となる場合の臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

#### 3.2.2.2 被相互作用薬となる場合

*In vitro* 試験の結果に基づき，シポニモドの主要な代謝酵素である CYP2C9 と 3A4 の阻害薬及び誘導薬がシポニモドの薬物動態に及ぼす影響を評価するために，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 阻害剤）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）との臨床薬物相互作用試験を実施した。

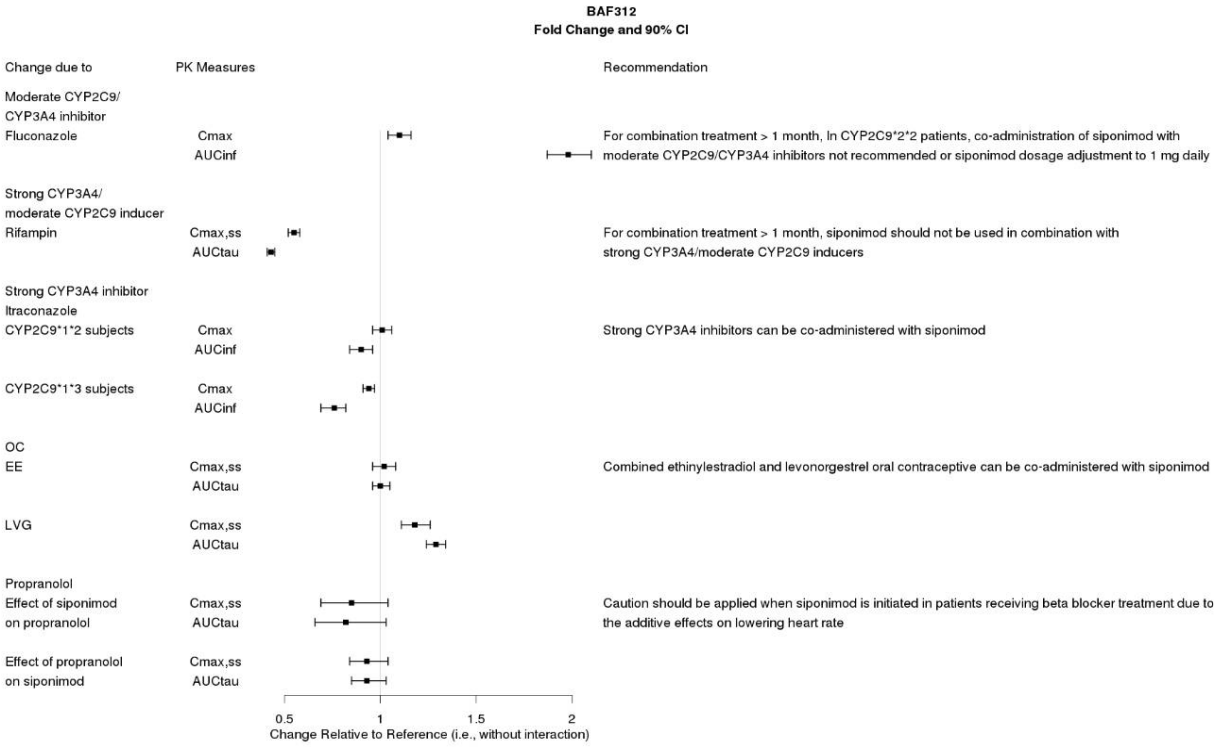
CYP2C9*1*1 を保有する被験者におけるフルコナゾールとの併用では，シポニモドの AUC は約 2 倍に増加したが，Cmax は影響を受けなかった（A2108 試験）。

CYP2C9*1*2 及び*1*3 を保有する被験者におけるイトラコナゾールとの併用では，シポニモドの AUC は CYP2C9*1*2 を保有する被験者では影響を受けなかったが，CYP2C9*1*3 を保有する被験者では 24%減少した。またいずれの CYP2C9 遺伝子型においても Cmax は影響を受けなかった（A2124 試験）。

CYP2C9*1*1 を保有する被験者におけるリファンピシンとの併用では，シポニモドの Cmax,ss 及び AUCtau,ss がそれぞれ 45%及び 57%減少したが，代謝物 M3 及び代謝物 M5 には影響しなかった（A2125 試験）。

シポニモドと CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬及び誘導薬との併用に関する注意喚起は，3.2.3.3 項に CYP2C9 の遺伝子型ごとに示した。

**Figure 3-5 シポニモドの薬物動態に対する併用薬の影響及び併用薬の薬物動態に対するシポニモドの影響**




幾何平均値の比及び 90%信頼区間

Source: 5.3.4.1-1-A2128 試験-Table 11-5，5.3.3.3-3-A2129 試験-Tables 11-5，11-8，5.3.3.3-1-A2122 試験-Tables 11-5，11-13，5.3.3.1-2-A2101 試験-Table 11-7，5.3.1.2-2-A2111 試験-Tables 11-4，11-5，5.3.1.2-1-A2119 試験-Table 11-9

### 3.2.3 *In silico* データ

6 つの異なる CYP2C9 遺伝子型（CYP*1*1，CYP2C9*1*2，CYP2C9*1*3，CYP2C9*2*2 及び CYP2C9*2*3 及び CYP2C9*3*3）を保有する患者に典型的な CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬を併用投与したときの，シポニモドの曝露量に及ぼす影響を PBPK モデルにより予測した。PBPK モデルは，*in vitro* データ及び臨床試験（A2101 試験から Tmax，A2104 試験から Fa，A2126 試験から Vss 及び CL，第 I 相及び第 II 相試験データを用いた母集団薬物動態解析から Ka 及び遺伝子型ごとの CL/F）から抽出した薬物動態パラメータを用いて構築した（DMPK R1600759-01）。

SimCYP を用いた PBPK モデルから CYP2C9 の遺伝子型はシポニモドの消失過程における 2 つの酸化的代謝経路（CYP2C9 及び CYP3A4）の寄与に影響を及ぼした。肝代謝における CYP2C9 の寄与率は，CYP2C9*1*1 及び CYP2C9*3*3 を保有する被験者でそれぞれ 80.4%及び 7.4%，CYP3A4 の寄与率は，CYP2C9*1*1 及び CYP2C9*3*3 を保有する被験者でそれぞれ 17.5%及び 82.2%と予測された。以上のことから，CYP2C9 遺伝子型は CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬及び誘導薬の効果に影響を及ぼすことが予想された。

### 3.2.3.1 阻害薬の影響

PBPK モデルから予測した CYP2C9 遺伝子型別のシポニモドの AUC に対する各阻害薬の影響を Table 3-12 に示す。

イトラコナゾールまたはケトコナゾールとの併用では，CYP2C9 遺伝子多型による CYP2C9 の代謝活性の減少とともに，CYP3A4 阻害によるシポニモドの単独投与時に対する併用投与時の AUC 比（$AUC_i$/AUC 比）の増加が認められた。$AUC_i$/AUC 比は，イトラコナゾールとの併用では，CYP2C9*1*1 の 1.17 から CYP2C9*2*3 の 1.37 まで増加し，ケトコナゾールとの併用では，CYP2C9*1*1 の 1.24 から CYP2C9*2*3 の 1.51 まで増加した。CYP2C9*3*3 遺伝子型では，$AUC_i$/AUC 比の上昇は大きく，イトラコナゾール及びケトコナゾールでそれぞれ 3.25 及び 4.42 と予測された。シポニモドの単独投与時に対する併用投与時の Cmax 比（$Cmax_i$/Camx 比）については，いずれの阻害薬を併用投与した場合でも影響を受けず，CYP2C9 遺伝子型間でも差はみられなかった。イトラコナゾールとの薬物相互作用を検討した A2124 試験 において，イトラコナゾールの併用時に，シポニモドの AUCinf は CYP2C9*1*2 及び CYP2C9*1*3 遺伝子型を保有する被験者でそれぞれ 10%及び 24%減少したが，SimCYP の予測ではこれらの 2 つの遺伝子型ではそれぞれ 18%及び 30%の増加を示した。イトラコナゾール併用時にシポニモドの曝露量が減少したメカニズムは明らかでないため，シミュレーションの結果の解釈には注意が必要である。

エリスロマイシンとの併用における $AUC_i$/AUC 比は，CYP2C9*3*3 を保有する被験者では 2.46 であり，他の遺伝子型（1.14～1.32）よりも大きかった。

フルコナゾールまたはフルボキサミンとの併用における $AUC_i$/AUC 比はそれぞれ 2.15～2.52，1.12～1.41 であり，CYP2C9 遺伝子型間でほとんど差はなく，CYP3A4 と CYP2C9 の両方の代謝経路が阻害された。フルコナゾール併用時に CYP2C9*1*1 を保有する被験者に対して予測された $AUC_i$/AUC 比（2.15）は，A2108 試験の結果（1.98）と同程度であった。

**Table 3-12 PBPK モデルから予測した CYP2C9 遺伝子型別のシポニモドの AUC に対する各阻害薬の影響**

| CYP2C9 遺伝子型 | 強力な 3A4 阻害薬：イトラコナゾール $AUC_i/AUC$[a)] | 強力な 3A4 阻害薬：ケトコナゾール $AUC_i/AUC$[a)] | 中程度の 3A4 阻害薬：エリスロマイシン $AUC_i/AUC$[a)] | 中程度の 2C9 かつ中程度の 3A4 阻害薬：フルコナゾール $AUC_i/AUC$[a)] | 弱い 3A4 かつ 2C9 阻害薬：フルボキサミン $AUC_i/AUC$[a)] |
|---|---|---|---|---|---|
| *1*1 | 1.17 (1.16-1.18) | 1.24 (1.23-1.26) | 1.14 (1.13-1.16) | 2.15 (2.11-2.18) | 1.41 (1.38-1.45) |
| *1*2 | 1.18 (1.17-1.19) | 1.26 (1.25-1.28) | 1.16 (1.15-1.17) | 2.15 (2.11-2.19) | 1.41 (1.37-1.44) |
| *2*2 | 1.24 (1.23-1.26) | 1.34 (1.32-1.37) | 1.21 (1.19-1.22) | 2.18 (2.14-2.22) | 1.37 (1.34-1.41) |
| *1*3 | 1.30 (1.28-1.32) | 1.42 (1.39-1.45) | 1.26 (1.24-1.28) | 2.20 (2.16-2.24) | 1.35 (1.32-1.38) |
| *2*3 | 1.37 (1.35-1.40) | 1.51 (1.48-1.55) | 1.32 (1.29-1.35) | 2.22 (2.18-2.26) | 1.32 (1.29-1.34) |
| *3*3 | 3.25 (2.99-3.51) | 4.42 (4.14-4.70) | 2.46 (2.29-2.63) | 2.52 (2.45-2.58) | 1.12 (1.11-1.13) |

a) シポニモド単独投与時に対する併用投与時の AUC 比，幾何平均値（90% CI）

Source：5.3.2.2-10 -DMPK R1600759-01-Tables 6-11, 6-12, 16-13, 6-14 and 6-15

### 3.2.3.2 誘導薬の影響

PBPK モデルから予測した CYP2C9 遺伝子型別のシポニモドの AUC 及び Cmax に対する各誘導薬の影響を Table 3-13 に示す。

リファンピシンとの併用における $AUC_i/AUC$ 比及び $Cmax_i/Camx$ 比は，それぞれ 0.21～0.32 及び 0.27～0.5 で，CYP2C9 遺伝子型の間でほとんど差はなく，CYP2C9 と CYP3A4 の両方の代謝経路が影響を受けた。CYP2C9*1*1 を保有する被験者にシポニモドとリファンピシンを併用投与したときの $AUC_i/AUC$ 比及び $Cmax_i/Camx$ 比はそれぞれ 0.32 及び 0.5 であり，A2125 試験の結果（AUC：0.43，Cmax：0.55）と同程度であった。

エファビレンツとの併用における $AUC_i/AUC$ 比及び $Cmax_i/Camx$ 比は，CYP2C9*3*3 を保有する被験者（AUC：0.35，Cmax：0.41）では他の遺伝子型（AUC：0.58～0.71，Cmax：0.65～0.79）に比べて小さかった。

**Table 3-13 PBPK モデルから予測した CYP2C9 遺伝子型別のシポニモドの AUC 及び Cmax に対する各誘導薬の影響**

| CYP2C9 遺伝子型 | 中程度の 2C9 かつ強力な 3A4 誘導薬：リファンピシン | | 中程度の 3A4 誘導薬：エファビレンツ | |
|---|---|---|---|---|
| | $AUC_i/AUC$[a)] | $Cmax_i/Cmax$[a)] | $AUC_i/AUC$[a)] | $Cmax_i/Cmax$[a)] |
| *1*1 | 0.32 (0.31-0.33) | 0.50 (0.49-0.51) | 0.71 (0.69-0.73) | 0.79 (0.77-0.80) |
| *1*2 | 0.32 (0.31-0.33) | 0.49 (0.48-0.50) | 0.70 (0.68-0.71) | 0.77 (0.76-0.79) |
| *2*2 | 0.31 (0.30-0.32) | 0.46 (0.45-0.47) | 0.65 (0.63-0.67) | 0.73 (0.71-0.74) |
| *1*3 | 0.30 (0.29-0.31) | 0.43 (0.42-0.44) | 0.61 (0.59-0.63) | 0.69 (0.67-0.71) |
| *2*3 | 0.29 (0.28-0.30) | 0.41 (0.40-0.42) | 0.58 (0.56-0.60) | 0.65 (0.63-0.67) |
| *3*3 | 0.21 (0.20-0.22) | 0.27 (0.27-0.29) | 0.35 (0.33-0.38) | 0.41 (0.39-0.43) |

a) シポニモド単独投与時に対する併用投与時の AUC 比又は Cmax 比，幾何平均値（90% CI）

Source：5.3.2.2-10-DMPK R1600759-01-Tables 6-16 and 6-17

### 3.2.3.3 CYP2C9 遺伝子型に基づく阻害及び誘導薬併用時の用量調整

CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬または誘導薬併用時の CYP2C9 遺伝子型に基づくシポニモドの用量調整について（CYP2C9*3*3 を保有する患者を除く），シポニモドの曝露量への推定される影響を Table 3-14 及び Table 3-15 に示す。阻害及び誘導効果は，単独投与時の各遺伝子型の曝露量にそれぞれの単独投与時に対する併用投与時の $AUC_i/AUC$ 比を用いて，シポニモド 2 mg の維持用量で単独投与した CYP2C9*1*1 を保有する被験者の曝露に対して算出した曝露比を指標とした。各遺伝子型の推奨投与量（Table 3-11）での曝露量を考慮し，CYP2C9*1*1 の被験者がシポニモドを 2 mg 投与されたときの AUC に対して 2 倍を大きく超える又は約 50%を超えて AUC が減少する場合に，注意喚起が必要と考えた。

CYP2C9*2*2 を保有する患者にシポニモド 2 mg とフルコナゾール（中程度の CYP2C9 かつ中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤）を併用投与したときの AUC は，CYP2C9*1*1 を保有する患者にシポニモド 2 mg を単独投与したときの AUC と比較して 2.73 倍上昇すると予測された。したがって，シポニモドと中程度の CYP2C9 かつ中程度の CYP3A4 阻害薬（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。

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）を併用する場合，並びに CYP2C9*1*3 又は CYP2C9*2*3 を保有する患者が中程度の 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）を併用する場合には，CYP2C9*1*1 を保有する患者にシポニモド 2 mg を単独投与したときの AUC と比較して約 50%以上の曝露の減少が予測された。そのため，シポニモドと中程度の CYP2C9 誘導作用かつ強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を併用する際には，CYP2C9 の遺伝子型によらず注意喚起することとした。CYP2C9*1*3 又は CYP2C9*2*3 を保有する患者がシポニモドと強力又は中程度の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を併用する際にも注意喚起することとした。

**Table 3-14 PBPK モデルから予測された CYP2C9 遺伝子型・維持用量別の各阻害薬の AUC に対する阻害効果**

| CYP2C9 遺伝子型 | CYP2C9 遺伝子型に基づく用量(mg) | 強力な 3A4 阻害薬：イトラコナゾール | 強力な 3A4 阻害薬：ケトコナゾール | 中程度の 3A4 阻害薬：エリスロマイシン | 中程度の 2C9 かつ 3A4 阻害薬：フルコナゾール | 弱い 3A4 かつ 2C9 阻害薬：フルボキサミン |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | AUC 比 [a),b)] | AUC 比 [a),b)] | AUC 比 [a),b)] | AUC 比 [a,b] | AUC 比 [a),b)] |
| *1*1 | 2 | 1.17 | 1.24 | 1.14 | 2.15 | 1.41 |
| *1*2 | 2 | 1.18 | 1.26 | 1.16 | 2.15 | 1.41 |
| *2*2 | 2 | 1.55 | 1.68 | 1.51 | 2.73 | 1.71 |
| *1*3 | 1 | 1.05 | 1.15 | 1.02 | 1.78 | 1.09 |
| *2*3 | 1 | 1.32 | 1.46 | 1.27 | 2.13 | 1.27 |

a) 単独投与時の各遺伝子型の曝露量にそれぞれの単独投与時に対する併用投与時の $AUC_i$/AUC 比を用いて，シポニモド 2 mg の維持用量で単独投与した CYP2C9*1*1 を保有する被験者の曝露に対して算出

b) 幾何平均値

Source：5.3.2.2-10-DMPK R1600759-01-Table 6-11，6-12，6-13，6-14 及び 6-15

**Table 3-15 PBPK モデルから予測された CYP2C9 遺伝子型・維持用量別の各誘導薬の AUC 及び Cmax に対する誘導効果**

| CYP2C9 遺伝子型 | CYP2C9 遺伝子型に基づく用量(mg) | 中程度の 2C9 かつ強力な 3A4 誘導薬：リファンピシン | | 中程度の 3A4 誘導薬：エファビレンツ | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | AUC 比 [a),b)] | Cmax 比 [a),b)] | AUC 比 [a),b)] | Cmax 比 [a),b)] |
| *1*1 | 2 | 0.32 | 0.50 | 0.71 | 0.79 |
| *1*2 | 2 | 0.32 | 0.49 | 0.70 | 0.77 |
| *2*2 | 2 | 0.39 | 0.58 | 0.81 | 0.91 |
| *1*3 | 1 | 0.24 | 0.35 | 0.49 | 0.56 |
| *2*3 | 1 | 0.28 | 0.39 | 0.56 | 0.62 |

a) 単独投与時の各遺伝子型の曝露量にそれぞれの単独投与時に対する併用投与時の $AUC_i$/AUC または $Cmac_i$/Cmax 比を用いて，シポニモド 2 mg の維持用量で単独投与した CYP2C9*1*1 を保有する被験者の曝露に対して算出

b) 幾何平均値

Source：5.3.2.2-10-DMPK R1600759-01-Table 6-16 及び 6-17

## 3.3 薬力学

### 3.3.1 薬力学的指標の評価

#### 3.3.1.1 リンパ球に対する作用

シポニモド 0.3～20 mg またはプラセボを反復投与した臨床薬理試験（A2102，A2105，A2107，A2110，A2116，A2118，A2121，A2125，A2128 パート 2 及び A2130 試験）を併合した血中リンパ球数のカテゴリカル解析の結果を Table 3-16 に示す。血中リンパ球数（単位は$\times 10^9$/L）のカテ

ゴリーは，基準値範囲内（1.2～3.5）をカテゴリー1，0.6 以上 1.2 未満をカテゴリー2，0.2 以上 0.6 未満をカテゴリー3，及び 0.2 未満をカテゴリー4 とした。

申請維持用量（1 日 1 回 2 mg）では，57.6%の被験者がカテゴリー2，30.3%の被験者がカテゴリー3 であった。申請維持用量未満の用量では，ほとんどの被験者（85.2%～93.4%）がカテゴリー1 及びカテゴリー2 であった。検討したすべての用量範囲では，ほとんどの被験者でカテゴリー2（45.0%）又はカテゴリー3（43.0%）であり，11.6%の被験者はカテゴリー1，0.4%の被験者はカテゴリー4 であった。申請維持用量を超える用量では，カテゴリー3 の割合が顕著に増加した。プラセボを投与した被験者のほとんどがカテゴリー1 であった（カテゴリー1，2，3 及び 4 でそれぞれ 95.2%，3.3%，0.5%及び 0.3%）。シポニモドの申請維持用量（2 mg）及び漸増投与時並びに減量時の用量（2 mg 未満）の被験者群において，血中リンパ球数はカテゴリー2 となる割合が最も多く（46.7～62.4%），少数の被験者でのみカテゴリー3 であった（0～30.3%）。血中リンパ球数がカテゴリー4 となった被験者はいなかった。

**Table 3-16 血中リンパ球数のカテゴリカル解析（反復投与試験の併合解析）**

| | 血中リンパ球数（$10^9$/L）カテゴリー | | | |
|---|---|---|---|---|
| カテゴリー | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | 基準値範囲内（1.2～3.5） | 0.6 以上 1.2 未満 | 0.2 以上 0.6 未満 | 0.2 未満 |
| 投与量 | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 0.3 mg (N=15) | 7 (46.7) | 7 (46.7) | 1 (6.7) | 0 |
| 0.5 mg (N=94) | 49 (52.1) | 44 (46.8) | 1 (1.1) | 0 |
| 1 mg (N=101) | 23 (22.8) | 63 (62.4) | 15 (14.9) | 0 |
| 2 mg (N=66) | 8 (12.1) | 38 (57.6) | 20 (30.3) | 0 |
| 2.5 mg (N=16) | 0 | 5 (31.3) | 11 (68.8) | 0 |
| 4 mg (N=64) | 3 (4.7) | 36 (56.3) | 25 (39.1) | 0 |
| 10 mg (N=32) | 0 | 7 (21.9) | 25 (78.1) | 0 |
| 20 mg (N=18) | 0 | 0 | 17 (94.4) | 1 (5.6) |
| 漸増投与後に 0.5 mg (N=12 [a] | 10 (83.3) | 2 (16.7) | 0 | 0 |
| 漸増投与後に 2 mg (N=236) | 30 (12.7) | 114 (48.3) | 59 (25.0) | 0 |
| 漸増投与後に 10 mg (N=120) | 7 (5.8) | 50 (41.7) | 63 (52.5) | 0 |
| シポニモドと併用薬 [a)] (N=175) | 68 (38.9) | 64 (36.6) | 42 (24.0) | 1 (0.6) |
| 併用薬単独 (N=188) | 163 (86.7) | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| プラセボ (N=393) | 374 (95.2) | 13 (3.3) | 2 (0.5) | 1 (0.3) |
| すべてのシポニモド投与 (N=544) | 63 (11.6) | 245 (45.0) | 234 (43.0) | 2 (0.4) |
| すべての投与 (N=872) | 376 (43.1) | 257 (29.5) | 235 (26.9) | 3 (0.3) |

N = 各投与を 1 回でも受けた被験者総数

n =各カテゴリー基準に合致した被験者数

A2102，A2105，A2107，A2110，A2116，A2118，A2121，A2125，A2128（パート 2）及び A2130 試験 を併合。初回投与時又は初回投与後の測定で血中リンパ球数が最も低下したときの値を用いて，各カテゴリーに割り当てた。

a) 併用試験は A2116，A2121 及び A2125 試験で，併用薬はそれぞれ，プロプラノロール，経口避妊薬及びリファンピシンである。

Source：5.2 項-Table 12-5.2

## 3.3.2 安全性

臨床薬理試験における有害事象，シポニモドの心及び肺機能並びにその他の安全性関連の薬力学効果について示す。

### 3.3.2.1 有害事象

健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験に発現した有害事象について，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別に，併合解析を実施した。シポニモドを単回投与（0.1～75 mg 又はプラセボ）及び反復投与（0.3～20 mg 又はプラセボ）したときに 2%以上の被験者で報告された有害事象を Table 3-17 及び Table 3-18 に示す。

シポニモドの単回投与及び反復投与のどちらも，発現頻度の高い有害事象は頭痛（32.5%及び 20.8%），浮動性めまい（12.1%及び 5.7%）及び悪心（5.5%及び 4.2%）であった。ほとんどの有害事象の程度は軽度であり，安全性に問題なく，忍容性は良好であった。

**Table 3-17 健康被験者を対象とした単回投与試験において，2%以上の被験者で報告された有害事象**

| SOC<br>PT | シポニモド<br>N = 348<br>n (%) | プラセボ<br>N = 41<br>n (%) |
|---|---|---|
| 心臓障害 | 37 (10.6) | 0 |
| 第 2 度房室ブロック | 12 (3.4) | 0 |
| 徐脈 | 15 (4.3) | 0 |
| 胃腸障害 | 30 (8.6) | 1 (2.4) |
| 悪心 | 19 (5.5) | 1 (2.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 28 (8.0) | 0 |
| 疲労 | 12 (3.4) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 19 (5.5) | 0 |
| 上気道感染 | 7 (2.0) | 0 |
| 神経系障害 | 125 (35.9) | 4 (9.8) |
| 浮動性めまい | 42 (12.1) | 1 (2.4) |
| 頭痛 | 113 (32.5) | 2 (4.9) |
| 傾眠 | 8 (2.3) | 1 (2.4) |

n =1 件以上の有害事象を発現した被験者数

Source: 5.3.5.3-2-Tables 12-1.1.1, 12-1.2.1, Listing 16.2.7-1.1p

**Table 3-18 健康被験者を対象とした反復投与試験において，2%以上の被験者で報告された有害事象**

| SOC<br>PT | シポニモド<br>N = 544<br>n (%) | プラセボ<br>N = 393<br>n (%) |
|---|---|---|
| 胃腸障害 | 72 (13.2) | 30 (7.6) |
| 便秘 | 11 (2.0) | 6 (1.5) |
| 下痢 | 12 (2.2) | 3 (0.8) |
| 悪心 | 23 (4.2) | 6 (1.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 41 (7.5) | 11 (2.8) |
| 疲労 | 15 (2.8) | 2 (0.5) |
| 臨床検査 | 52 (9.6) | 3 (0.8) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 19 (3.5) | 1 (0.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 45 (8.3) | 14 (3.6) |
| 背部痛 | 15 (2.8) | 2 (0.5) |
| 神経系障害 | 137 (25.2) | 31 (7.9) |
| 浮動性めまい | 31 (5.7) | 3 (0.8) |
| 頭痛 | 113 (20.8) | 25 (6.4) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 25 (4.6) | 13 (3.3) |
| 口腔咽頭通 | 13 (2.4) | 5 (1.3) |

n =1 件以上の有害事象を発現した被験者数

Source: 5.3.5.3-2-Tables 12-1.1.2, 12-1.2.2, Listing 16.2.7-1.2p

### 3.3.2.2 心機能への影響

健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験において，シポニモドの心機能への影響を評価した。心拍数，心律動（房室ブロック，洞停止， QTc）及び血行動態（血圧及び起立性低血圧／調節障害）についての併合カテゴリカル解析結果を示す。

#### 3.3.2.2.1 心拍数への影響及び負の変時作用

健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験においてシポニモドの投与後に心拍数の一過性かつ用量依存的な減少が認められた（A1101，A2101 及び A2105 試験）。シポニモドを 9 又は 10 日間かけて 0.25 mg から 10 mg まで漸増投与したとき，10 mg の固定用量で反復投与したときにみられた投与開始時の明らかな徐脈はみられなかった（A2107 試験）。

健康被験者を対象とした単回投与及び反復投与試験において得られたホルターECG の結果を用い，併合カテゴリカル解析により心拍数へのシポニモドの影響を評価した。カテゴリーは心拍数のベースラインからの変化率をカテゴリー1～3 として，25%超 35%以下（カテゴリー1），35%超 50%以下（カテゴリー2），50%超（カテゴリー3）と分類した。次に，ベースラインと比較した心拍数の減少をカテゴリー4～7 として，30 bpm 未満（カテゴリー4），30 bpm 以上 40 bpm 未満（カテゴリー5），40 bpm 以上 45 bpm 未満（カテゴリー6），45 bpm 以上 50 bpm 未満（カテ

ゴリー7）と分類した。また，心拍数のベースラインからの変化率及びベースラインと比較した心拍数の減少または増加を併合したカテゴリーをカテゴリー8～9 として，ベースラインから 25%超の減少かつ 50 bpm 未満（カテゴリー8），ベースラインから 25%超の増加かつ 100 bpm 未満（カテゴリー9）と分類した。

単回投与のすべての用量（0.1～75 mg）において，シポニモド投与後のベースラインからの心拍数変化率は，主にカテゴリー1 であった。ベースラインと比較した心拍数 30 bpm 未満の低下（カテゴリー4）は 10 mg 以上の用量でのみ発現した[5.3.5.3-2-Table 12-2.2.1]。

反復投与試験の併合解析の結果を Table 3-19 に示す。反復投与（固定用量投与及び漸増投与）のすべての用量（0.3～20 mg）において，カテゴリー1 及び 2 であったシポニモド投与被験者の割合は 54.2%及び 31.1%であり，それに対応するプラセボ投与被験者の割合は 38.7%及び 21.8%であった。2 mg 以下の用量におけるプラセボとの差は，漸増投与の有無の違いによるものであり，2 mg を超える用量ではほとんどの被験者がカテゴリー1 及び 2 であった。2 mg への漸増投与群におけるカテゴリー1 及び 2 の割合は，それぞれ 18.6%及び 6.8%で，プラセボと同程度であった。併合カテゴリー8 では，プラセボ投与被験者の割合は 0.4%であったのに対し，シポニモド投与被験者では 19.8%であった。これは主に 2 mg を超える用量でみられており，2 mg への漸増投与群（1.7%）とプラセボ間では同程度の発現頻度であった。これらの結果から，シポニモドの徐脈に対する漸増法の有用性が示された。

**Table 3-19 心拍数のカテゴリカル解析（ホルターECG，反復投与試験併合解析）**

| | 心拍数のベースラインからの変化率 | | | ベースラインと比較した心拍数の減少 | | | | 併合カテゴリー | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| カテゴリー | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 投与 | 25%超 35%以下 n (%) | 35%超 50%以下 n (%) | 50%超 n (%) | 30 bpm 未満 n (%) | 30 bpm 以上 40 bpm 未満 n (%) | 40 bpm 以上 45 bpm 未満 n (%) | 45 bpm 以上 50 bpm 未満 n (%) | ベースラインから25%超の減少かつ 50 bpm 未満 n (%) | ベースラインから25%超の増加かつ100 bpm 未満 n (%) |
| 0.3 mg (N=15) | 11 (73.3) | 8 (53.3) | 4 (26.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.7) | 0 | 6 (40.0) |
| 1 mg (N=15) | 9 (60.0) | 4 (26.7) | 2 (13.3) | 0 | 0 | 2 (13.3) | 2 (13.3) | 3 (20.0) | 2 (13.3) |
| 2.5 mg (N=16) | 13 (81.3) | 8 (50.0) | 3 (18.8) | 0 | 0 | 3 (18.8) | 8 (50.0) | 8 (50.0) | 4 (25.0) |
| 10 mg (N=32) | 18 (56.3) | 7 (21.9) | 3 ( 9.4) | 0 | 3 ( 9.4) | 6 (18.8) | 16 (50.0) | 14 (43.8) | 5 (15.6) |
| 20 mg (N=18) | 11 (61.1) | 6 (33.3) | 3 (16.7) | 0 | 4 (22.2) | 7 (38.9) | 10 (55.6) | 12 (66.7) | 5 (27.8) |
| 漸増投与後に 0.5 mg (N=12) [a)] | 4 (33.3) | 2 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 3 (25.0) | 4 (33.3) | 2 (16.7) | 0 |
| 漸増投与後に 2 mg (N=118) | 22 (18.6) | 8 ( 6.8) | 0 | 0 | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 16 (13.6) | 2 ( 1.7) | 0 |
| 漸増投与後に 10 mg (N=120) | 75 (62.5) | 47 (39.2) | 6 ( 5.0) | 0 | 1 ( 0.8) | 3 ( 2.5) | 8 ( 6.7) | 2 ( 1.7) | 3 ( 2.5) |
| 漸増投与後に 2 mg とプロプラノロールの併用 (N=38) | 4 (10.5) | 1 ( 2.6) | 1 ( 2.6) | 0 | 1 ( 2.6) | 4 (10.5) | 16 (42.1) | 11 (28.9) | 0 |
| プロプラノロール単独 (N=131) | 80 (61.1) | 54 (41.2) | 13 ( 9.9) | 0 | 0 | 3 ( 2.3) | 14 (10.7) | 2 ( 1.5) | 6 ( 4.6) |
| プラセボ (N=266) | 103 (38.7) | 58 (21.8) | 19 ( 7.1) | 0 | 0 | 1 ( 0.4) | 8 ( 3.0) | 1 ( 0.4) | 27 (10.2) |
| すべてのシポニモド投与 (N=273) | 148 (54.2) | 85 (31.1) | 22 ( 8.1) | 0 | 10 ( 3.7) | 29 (10.6) | 75 (27.5) | 54 (19.8) | 25 ( 9.2) |
| すべての投与 (N=558) | 331 (59.3) | 197 (35.3) | 54 ( 9.7) | 0 | 10 ( 1.8) | 33 ( 5.9) | 94 (16.8) | 56 (10.0) | 58 (10.4) |

N = 投与を 1 回でも受けた被験者総数

n =カテゴリー基準に合致した被験者数

A2102，A2105，A2107， A2116，A2118 及び A2128（パート 2）試験を併合。

すべての試験について，測定時間を合わせた投与前測定値をベースライン値とした。A2118 試験については，各投与期の投与前の測定値をベースラインとした。カテゴリー内で複数回カテゴリーに合致する値が発現した被験者は，そのカテゴリー及び投与について 1 回のカウントとした。

a) 2128 試験

Source：5.3.5.3-2-Table 12-2.2.2

### 3.3.2.2.2 心律動への影響

**徐脈性不整脈（房室ブロック及び洞停止）**

シポニモドを 9 又は 10 日間かけて 0.25 mg から 10 mg まで漸増投与したとき，10 mg の固定用量で反復投与したとき投与開始時にみられた徐脈性不整脈の発現頻度は減少した（A2107 試験）。健康被験者の試験を通して，第 2 度房室ブロックモービッツ II 型又はより高度の房室ブロックは認められなかった。ホルターECG で確認された第 2 度房室ブロックモービッツ I 型，第 2 度房室ブロック 2:1 及び 3:2 伝導の発現はまれであった。ほとんどが無症候性で，頭痛や浮動性めまい（いずれも軽度）を伴った被験者は少数であったため，房室ブロックの発現について，シポニモドとの因果関係は明らかではなかった。発現した洞停止のほとんどは無症候性で，臨床的な影響はなく，すべて無処置で回復した。

健康被験者を対象とした単回投与（0.1～75 mg）及び反復投与試験（固定用量投与及び漸増投与，0.3～20 mg）において得られたホルターECG の結果を用い，併合カテゴリカル解析により徐脈性不整脈へのシポニモドの影響を評価した。反復投与試験の併合結果を Table 3-20 に示す。全体として，発現した房室ブロックは主に第 1 度房室ブロック又は第 2 度房室ブロックモービッツ I（Wenckebach）型であった。ほとんどの房室ブロック及び洞停止は 2 mg を超える用量で発現し，その発現頻度が高かったのは，漸増投与時よりも固定用量投与時であった。

**房室ブロック**

健康被験者に単回投与したときの無症候性の第 1 度房室ブロックの発現頻度は，シポニモド投与で 2.8%，プラセボ投与で 0%であった。シポニモド投与で発現したすべての第 2 度房室ブロックはモービッツ I 型であり，無処置で回復し，ほとんどが無症候性であった。2:1 及び 3:2 伝導を伴う第 2 度房室ブロック及びより高度の房室ブロックは認められなかった。第 2 度房室ブロックモービッツ I 型の発現頻度はプラセボ投与の 0%に対して，シポニモド投与では 6.5%であり，2.5 mg 未満の用量では第 2 度房室ブロックは認められなかった[5.3.5.3-2-Table 12-2.3.1]。

健康被験者に反復投与したときの無症候性の第 1 度房室ブロックの発現頻度は，シポニモド投与で 5.0%，プラセボ投与被験者で 1.2%であった。また，漸増投与時の発現頻度は 0%～1.7%，固定用量投与時では 0%～6.3%であった。発現したほとんどの第 2 度房室ブロックはモービッツ I 型であり，発現頻度はプラセボ投与で 1.8%，シポニモド投与で 3.5%であった。2:1 及び 3:2 伝導を伴う第 2 度房室ブロックはシポニモド投与で 1%及び 0.2%であり，プラセボ投与では 0%であった。モービッツ I 型の第 2 度房室ブロックの発現頻度は，固定用量投与［0%～18.8%（2 mg 以下では 0%～13.3%）］に対して，漸増投与では 0%～1.7%と低く，漸増投与による徐脈性不整脈発現率の減少が示された。

**洞停止**

健康被験者に単回投与したときの無症候性の洞停止（RR 間隔が 2 秒超）の発現頻度は，シポニモド投与で 19.6%，プラセボ投与で 2.4%であった。発現した洞停止のほとんどは RR 間隔が 3 秒未満で，主に 2.5 mg 以上の用量で認められた。発現したすべての洞停止は無処置で回復した [5.3.5.3-2-Table 12-2.3.1]。

健康被験者での反復投与では，洞停止（RR 間隔が 2 秒超）の発現頻度は，シポニモド投与で 9.9%，プラセボ投与で 1.8%であった。発現したすべての洞停止は無症候性であり，無処置で回復した。発現した洞停止のほとんどは，主に 2 mg 超の用量で認められ，2 mg 以下の固定用量投与では 0～6.7%，2.5～20 mg の固定用量投与では 1.6%～55.6%であった。第 2 度房室ブロックと同様，洞停止の発現頻度は漸増投与で低く，2 mg 漸増投与では 1.7%，10 mg 漸増投与では 4.2%であり，漸増投与による徐脈性不整脈発現率の減少が示された。

**Table 3-20 徐脈性不整脈のカテゴリカル解析（ホルターECG，反復投与試験併合解析）**

| 投与 | 第 1 度房室ブロック(PR > 200 msec) n (%) | 第 2 度房室ブロック，モービッツ I 型 n (%) | 第 2 度房室ブロック，2:1 伝導 n (%) | 第 2 度房室ブロック，3:2 伝導 n (%) | 洞停止(RR 2 秒超) n (%) | 洞停止(RR 3 秒超) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.3 mg (N=15) | 0 | 2 (13.3) | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 |
| 0.5 mg (N=94) | 5 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| 1 mg (N=101) | 5 (5.0) | 2 (2.0) | 1 (1.0) | 0 | 3 (3.0) | 0 |
| 2 mg (N=66) | 3 (4.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.5 mg (N=16) | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 | 5 (31.3) | 0 |
| 4 mg (N=64) | 1 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 |
| 10 mg (N=32) | 2 (6.3) | 3 (9.4) | 1 (3.1) | 1 (3.1) | 9 (28.1) | 0 |
| 20 mg (N=18) | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 (55.6) | 0 |
| 漸増投与後に 0.5 mg (N=12) [a)] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 1 (8.3) |
| 漸増投与後に 2 mg (N=118) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 |
| 漸増投与後に 10 mg (N=120) | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 5 (4.2) | 0 |
| 漸増投与後に 2 mg とプロプラノロールの併用 [a] (N=38) | 5 (13.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (7.9) | 0 |
| プロプラノロール単独(N=131) | 8 (6.1) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| プラセボ(N=325) | 4 (1.2) | 6 (1.8) | 0 | 0 | 6 (1.8) | 0 |
| すべてのシポニモド投与 (N=403) | 20 (5.0) | 14 (3.5) | 4 (1.0) | 1 (0.2) | 40 (9.9) | 1 (0.2) |
| すべての投与 (N=696) | 28 (4.0) | 20 (2.9) | 5 (0.7) | 1 (0.1) | 47 (6.8) | 1 (0.1) |

N = 投与を 1 回でも受けた被験者総数

n =カテゴリー基準に合致した被験者数
A2102，A2105，A2107， A2110，A2116，A2118 及び A2128（パート 2）を併合。
a) 2128 試験
Source：5.3.5.3-2-Table 12-2.3.2

**QT 間隔／心臓再分極**

シポニモドの投与により QT 延長に関連する催不整脈の可能性は認められなかった（A2118 試験）。健康被験者を対象とした単回投与及び反復投与試験において得られたホルターECG の結果を用い，併合カテゴリカル解析により QTcF へのシポニモドの影響を評価した。カテゴリーは QTcF のベースラインからの変化量をカテゴリー1～2 として，30 msec 超（カテゴリー1），60 msec 超（カテゴリー2）と分類した。次に，QTcF 値をカテゴリー3～5 として，450 msec 超 480 msec 以下（カテゴリー3），480 msec 超 500 msec 以下（カテゴリー4），500 msec 超（カテゴリー5）と分類した。また，QTcF のベースラインからの変化量及び QTcF 値を併合したカテゴリーを，ベースラインからの変化量 60 msec 超かつ 480 msec 超（カテゴリー6）と分類した。

反復投与試験の併合解析の結果を Table 3-21 に示す。単回及び反復投与試験を通して併合解析における QTcF のプロファイルは，QT 評価試験における QTcF カテゴリカル解析結果と定性的には同様であった。反復投与試験の健康被験者のほとんどは QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec 超 60 msec 以下（カテゴリー1）又は QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下（カテゴリー3）であり，カテゴリー1 の発現率はプラセボ投与で 4.2%，シポニモド投与で 18.4%。カテゴリー3 の発現率はプラセボ投与で 0.4%，シポニモド投与で 3.4%であった（QT 試験のカテゴリー1 の発現率はプラセボ投与で 1%，シポニモド投与で 0～2%，カテゴリー3 の発現率はプラセボ投与で 0～1%，シポニモド投与で 0～1%：[5.3.4.1-1-A2118 試験-Table 14.2-2.6.4]）。シポニモド投与においてカテゴリー2，4，5 及び 6 は認められなかった。

**Table 3-21 QTcF のカテゴリカル解析（ホルターECG，反復投与試験併合解析）**

| | ベースラインからのQTcF 変化量 | | QTcF | | | 併合カテゴリー |
|---|---|---|---|---|---|---|
| カテゴリー | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| | 30 msec 超 60 msec 未満 | 60 msec 超 | 450 msec 超 480 msec 以下 | 480 msec 超 500 msec 以下 | 500 msec 超 | ベースラインからの変化量 60 msec 超かつ 480 msec 超 |
| 投与 | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 10 mg (N=14) | 8 (57.1) | 0 (0.0) | 3 (21.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 漸増投与後に 2 mg (N=118) | 3 ( 2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 漸増投与後に 10 mg (N=120) | 17 (14.2) | 0 (0.0) | 3 ( 2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 漸増投与後に 2 mg とプロプラノロールの併用 (N=38) | 8 (21.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| プロプラノロール単独 (N=131) | 18 (13.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| プラセボ (N=238) | 10 ( 4.2) | 0 (0.0) | 1 ( 0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| すべてのシポニモド投与 (N=179) | 33 (18.4) | 0 (0.0) | 6 ( 3.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| すべての投与 (N=436) | 61 (14.0) | 1 ( 0.2) | 9 ( 2.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

N = 投与を 1 回でも受けた被験者総数

n =カテゴリー基準に合致した被験者数

A2107， A2116 及び A2118 を併合。

すべての試験について，測定時間を合わせた投与前測定値をベースライン値とした。A2118 試験については，各投与期の投与前の測定値をベースラインとした。カテゴリー内で複数回カテゴリーに合致する値が発現した被験者は，そのカテゴリー及び投与について 1 回のカウントとした。

Source：5.3.5.3-2-Table 12-3.2.2

### 3.3.2.2.3 血圧への影響

健康被験者を対象とした単回投与及び反復投与試験において得られた血圧の結果を用い，併合カテゴリカル解析により血圧へのシポニモドの影響を評価した。収縮期血圧（SBP）について，カテゴリーは血圧のベースラインからの変化率をカテゴリー1～3 として，5%超 10%以下（カテゴリー1），10%超 15%以下（カテゴリー2），15%超（カテゴリー3）と分類した。次に，血圧値をカテゴリー4～7 として，140 mmHg 超 150 mmHg 以下（カテゴリー4），150 mmHg 超 160 mmHg 以下（カテゴリー5），160 mmHg 超（カテゴリー6）と分類した。また，血圧のベースラインからの変化率及び血圧値を併合したカテゴリーをカテゴリー7～8 として，ベースライン

から 15%超の増加かつ 140 mmHg 超（カテゴリー7），ベースラインから 15%超の減少かつ 90 mmHg 未満（カテゴリー8）と分類した。

拡張期血圧（DBP）について，カテゴリーは血圧のベースラインからの変化率をカテゴリー1～3 として，5%超 10%以下（カテゴリー1），10%超 15%以下（カテゴリー2），15%超（カテゴリー3）と分類した。次に，血圧値をカテゴリー4～7 として，90 mmHg 超 100 mmHg 以下（カテゴリー4），100 mmHg 超 110 mmHg 以下（カテゴリー5），110 mmHg 超（カテゴリー6）と分類した。また，血圧のベースラインからの変化率及び血圧値を併合したカテゴリーをカテゴリー7～8 として，ベースラインから 15%超の増加かつ 90 mmHg 超（カテゴリー7），ベースラインから 15%超の減少かつ 50 mmHg 未満（カテゴリー8）と分類した。

健康被験者での単回投与では，SBP 及び DBP 値のカテゴリー6 の発現はなく，カテゴリー1 から 5 の発現頻度はシポニモド投与とプラセボ投与で同程度であった。SBP 及び DBP の併合カテゴリーのカテゴリー7 の発現頻度はシポニモドとプラセボで同程度であった[5.3.5.3-2-Table 12-7.1.1，Table 12-7.2.1]。

健康被験者での反復投与では， SBP のベースラインからの変化率のカテゴリー1～3 の発現頻度はプラセボ投与と比較して，シポニモド投与で高かった（カテゴリー1 ではプラセボ投与 43.8%，シポニモド投与 64.5%。カテゴリー2 ではそれぞれ 32.1%，48.5%。カテゴリー3 ではそれぞれ 26.2%，40.8%）。SBP の血圧値のカテゴリーであるカテゴリー5 及び 6 の発現頻度は概して低く，シポニモド投与とプラセボ投与で同程度であった（カテゴリー5 ではプラセボ投与 4.6%，シポニモド投与 2.0%。カテゴリー6 ではそれぞれ 1.3%，1.0%）。SBP 及び DBP の併合カテゴリーのカテゴリー7 の発現頻度はプラセボ（6.6%及び 5.6%）とシポニモド（10.1%及び 8.8%）で同程度であった[5.3.5.3-2-Table 12-7.1.2，Table 12-7.2.2]。 反復投与の併合カテゴリカル解析により，プラセボ投与時よりもシポニモド投与時でカテゴリー1～3 の発現頻度が高いことが示されたが，用量依存性はなく臨床的に重要ではないと考えられた。カテゴリー7 は低頻度で認められたが，シポニモド投与とプラセボ投与で同程度の発現頻度であることから，シポニモドの血圧への影響はないと考えられた。

#### 3.3.2.2.4 起立性低血圧

A2101 試験（75 mg 単回投与時）及び A2119 試験（4 mg 単回投与時）において，それぞれ軽度及び中等度の起立性低血圧が認められた。因果関係の疑いがあるとみなされたが，起立性低血圧の発現頻度は低いため，用量相関は確認できなかった。

### 3.3.2.3 肺への影響

シポニモドによる気管支平滑筋収縮のリスク評価のために，臨床試験では肺機能検査を定期的に実施した。

健康被験者での単回投与では（A2101 試験），投与 6 時間後の平均 $FEV_1$ は，プラセボ投与群の 3.41 L に対して，10 mg 以下の用量では 2.88～3.67 L であった。75 mg 群は 2.62 L と低下した。しかし，臨床的にシポニモドの肺への大きな影響はないと考えられた。

健康被験者での反復投与では（A2105 試験），$FEV_1$ の変化量（時間を合わせたプラセボ群に対するシポニモド投与群の差）は-0.45～-0.09 L（12.2%～2.4%の減少）で，用量依存性は認められず，シポニモドの肺への臨床的に大きな影響はないと考えられた。

全体として，肺機能における臨床的に重要な変化は健康被験者において認められなかった。

### 3.3.2.4 その他の薬力学的効果

#### 3.3.2.4.1 肝毒性／肝トランスアミナーゼ及びビリルビンの上昇

健康被験者を対象とした単回投与及び反復投与試験において得られた肝機能検査（LFT）［（ALT，AST，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT），アルカリフォスファターゼ（AP）及びビリルビン］の結果を用い，併合カテゴリカル解析により肝機能へのシポニモドの影響を評価した[5.3.5.3-2-Table 12-6.1.1，Table 12-6.1.2，Table 12-6.2.1，Table 12-6.2.2]。

健康被験者おいて， ALT 又は AST が基準値上限（ULN）の 3 倍超かつビリルビンが ULN の 2 倍超の発現はなく，Hy's law を満たす被験者も確認されなかった。反復投与では，ALT，AST 及び GGT は ULN の 3 倍以上増加したが，その発現頻度はプラセボと同程度であった。これらは 2 mg の維持用量を上回る用量で主に発現した。

LFT の併合カテゴリカル解析の結果，LFT 値の上昇は，ほとんどが無症候性であり，有害事象共通用語規準グレード 3 を超える被験者及び Hy's law を満たす被験者は認められなかった。

#### 3.3.2.4.2 感染症

臨床薬理試験で最も多く報告された感染症関連の有害事象は上気道感染であった。シポニモド単回及び反復投与時における上気道感染の発現頻度はそれぞれ 2.0%及び 1.8%であり，プラセボ投与（単回投与及び反復投与試験でそれぞれ 0%及び 1.0%）と比較して，わずかに高かった。尿路感染の発現頻度は低く，シポニモドの単回投与及び反復投与で，それぞれ 0.3%及び 0.2%であり，プラセボ投与では発現しなかった。なお，SPMS 患者のデータより，感染率（年毎）と定常状態の血中リンパ球数の平均値に相関は認められなかった[5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase III-PopPK-Figure 5-39]。

## 3.4 薬物動態と薬力学の関係

健康被験者，RRMS 及び SPMS 患者の併合データにより，血漿中シポニモドと血中リンパ球数の関係について母集団 PK/PD 解析を実施した[5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase III-PopPK]。母集団薬物解析には，SPMS 患者を対象とした試験（A2304 試験）から，1045 名の被験者，計 3454 の血漿中シポニモド濃度データを用いた。母集団 PK/PD 解析には，健康被験者を対象とした試験

（A1101， A2101，A2105，A2107，A2110 及び A2118 試験），RRMS 及び SPMS 患者を対象とした試験（A2201 試験及び A2304 試験）から，2591 名の被験者，計 25003 の血中リンパ球数のデータを用いた。血中リンパ球数データの内訳は，8837 データは 688 名の健康被験者から，1486 データは 287 名の RRMS 患者から，14680 データは 1616 名の SPMS 患者からであり，シポニモド投与被験者から 17529，プラセボ投与被験者から 7474 データを用いた。また，解析対象集団には，63 名の日本人健康被験者及び患者が含まれた。

母集団 PK/PD モデルでは，血中リンパ球数に影響を及ぼす共変量を検討した。検討した共変量候補は，年齢，体重，性別，民族（日本人，中国人及びその他民族）並びに患者（RRMS 患者及び SPMS 患者）と健康被験者であった。

最終的な母集団 PK/PD モデルは，血漿中シポニモド濃度に依存した血中リンパ球数減少を示す間接反応モデルが選択された。推定された PD パラメータ及び選択された共変量の PD パラメータに対する影響を Table 3-22 及び Table 3-23 に示した。

推定されたパラメータのうち，シポニモドによる血中リンパ球数の最大の減少効果が Imax，50%の減少効果を示すシポニモド濃度が IC50 である。PD パラメータは，Imax が 79%（95% CI；78%～80%），IC50 が 4.94 ng/mL と推定された。血中リンパ球数の共変量は集団の種類（健康被験者，RRMS 患者，SPMS 患者），性別及び日本人であった。しかし，Imax 及び IC50 に対する共変量の影響は，血中リンパ球数が時点数の少ないデータであることから被験者ごとの Imax 及び IC50 の予測精度が不十分と考えられ（Imax で 69%，IC50 で 83%の高い個体間変動のシュリンケージ），これらのパラメータへの共変量の影響の解釈には注意が必要である。

**Table 3-22　　最終モデルの母集団 PK/PD パラメータ推定値**

| 母集団 PK パラメータ | 推定値 | CV（%） | %RSE |
|---|---|---|---|
| Kout ($hr^{-1}$) | 0.636 | | 5.30 |
| Imax | 0.790 | | 0.482 |
| IC50 (ng/mL) | 4.94 | | 4.21 |
| 血中リンパ球数のベースライン ($10^9$/L) | 2.05 | | 1.15 |
| ベースラインに対する RRMS 及び SPMS 患者の影響 | 0.828 | | 1.29 |
| IC50 に対する女性の影響 | 0.631 | | 4.55 |
| Imax に対する日本人の影響 | 1.10 | | 1.54 |
| IC50 に対する SPMS 患者の影響 | 0.605 | | 4.81 |
| 個体間変動 | | | |
| Kout | 0.164 | 42.2 | 12.6 |
| Imax | 0.275 | 56.3 | 7.02 |
| IC50 | 0.414 | 71.6 | 9.98 |
| 血中リンパ球数のベースライン | 0.0590 | 24.3 | 3.00 |

Source：5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase III-PopPK-Table 5-11

%RSE: 推定値の相対 SE = SE / 推定値 * 100

Kout = リンパ球数の一次消失速度

Imax = リンパ球数の最大の減少効果
IC50 = 50%の減少効果を示す血漿中シポニモド濃度
標準的な PD パラメータは外国人健康被験者の値

**Table 3-23 血漿中シポニモド濃度と血中リンパ球の間接反応モデルの各パラメータに対する共変量の影響**

| パラメータ | 共変量の影響 |
|---|---|
| ベースラインの血中リンパ球数 | RRMS 及び SPMS 患者は健康被験者よりも 17%（95% CI：15%～19%）低い |
| Imax | 日本人は外国人よりも 10%（95% CI：7%～13%）大きい |
| IC50 | 女性は男性より 37%（95% CI：31%～43%）低い |
| IC50 | SPMS 患者は RRMS 患者及び健康成人よりも 39%（95% CI：34%～45%）低い |

Source: 5.3.3.5-2-CBAF312A Phase III-PopPKPD-Section 5-11

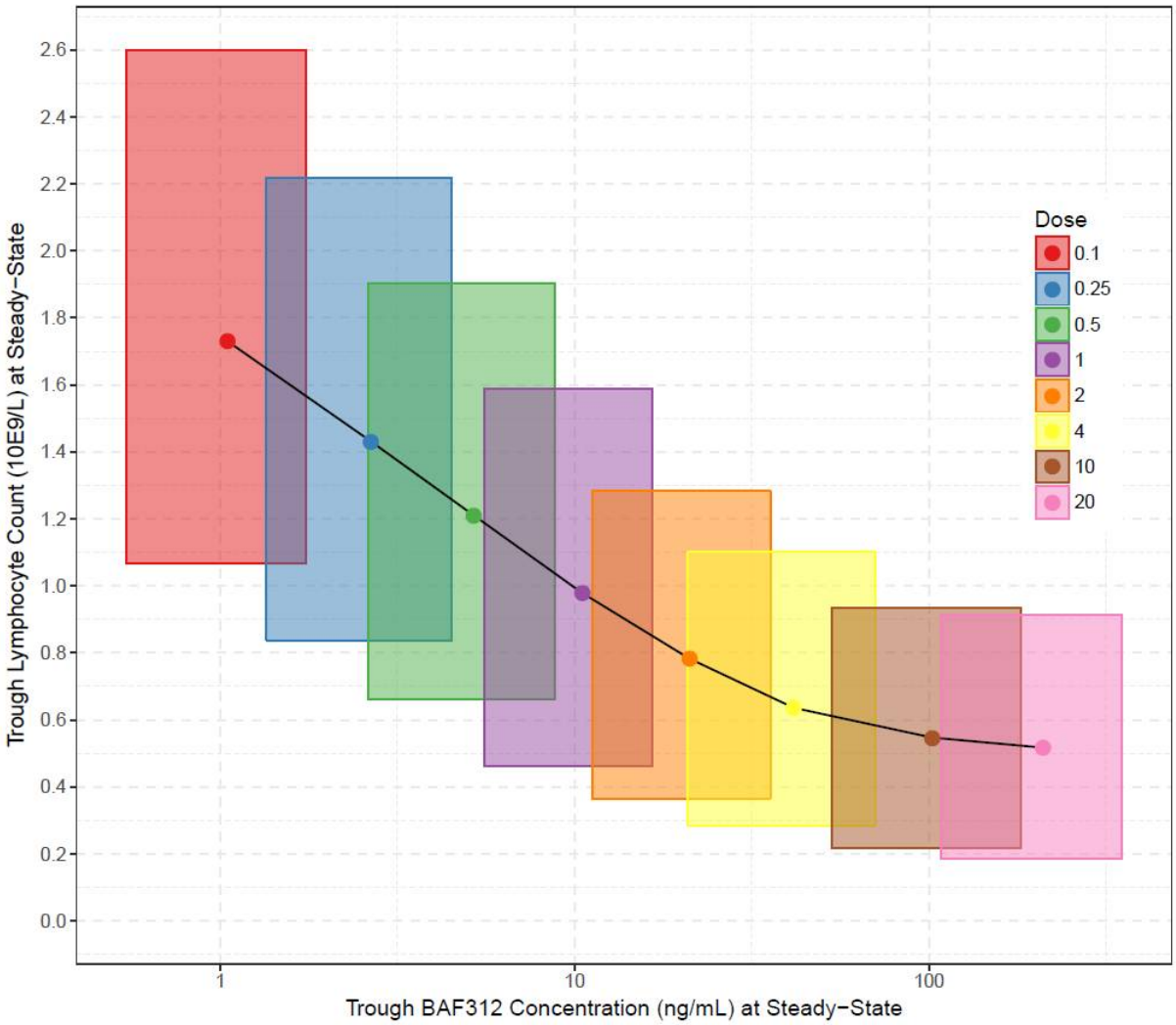
母集団 PK/PD モデルから，定常状態での体重 70.5 kg の CYP2C9*1*1 又は*1*2 遺伝子型を保有する外国人健康被験者におけるシポニモドのトラフ血漿中濃度と血中リンパ球数をシミュレートした（Table 3-24 及び Figure 3-6）。シポニモドのトラフ血漿中濃度は用量比例的に増加するが，血中リンパ球数のトラフ値は用量増加に伴い徐々に最小値に近づくことが示された。このモデルから，用量依存的な血中リンパ球数の減少が示された。2 mg 投与のシミュレーションでは，血中リンパ球数が $0.2\times10^9$/L 以下に減少する被験者はほとんど認められなかった。

**Table 3-24 健康被験者の定常状態でのシポニモドのトラフ血漿中濃度及びトラフリンパ球数の用量別シミュレーション（中央値：90%PI）**

| | 中央値（90% PI） | |
|---|---|---|
| 用量（mg） | シポニモドトラフ血漿中濃度（ng/mL） | トラフ血中リンパ球数 （$\times 10^9$/L） |
| 0.1 | 1.05 (0.54, 1.75) | 1.73 (1.07, 2.60) |
| 0.25 | 2.66 (1.35, 4.51) | 1.43 (0.837, 2.22) |
| 0.5 | 5.18 (2.62, 8.80) | 1.21 (0.660, 1.90) |
| 1 | 10.5 (5.57, 16.5) | 0.978 (0.461, 1.59) |
| 2 | 21.1 (11.2, 35.7) | 0.782 (0.364, 1.28) |
| 4 | 41.5 (20.9, 70.4) | 0.636 (0.284, 1.10) |
| 10 | 102 (53.3, 182) | 0.547 (0.216, 0.935) |
| 20 | 210 (108, 351) | 0.517 (0.187, 0.914) |

PI：予測区間
Source: 5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase III-PopPKPD-Table 5-17

**Figure 3-6　健康被験者の定常状態でのシポニモドのトラフ血漿中濃度及びトラフリンパ球数の用量別シミュレーション（中央値：90%PI）**

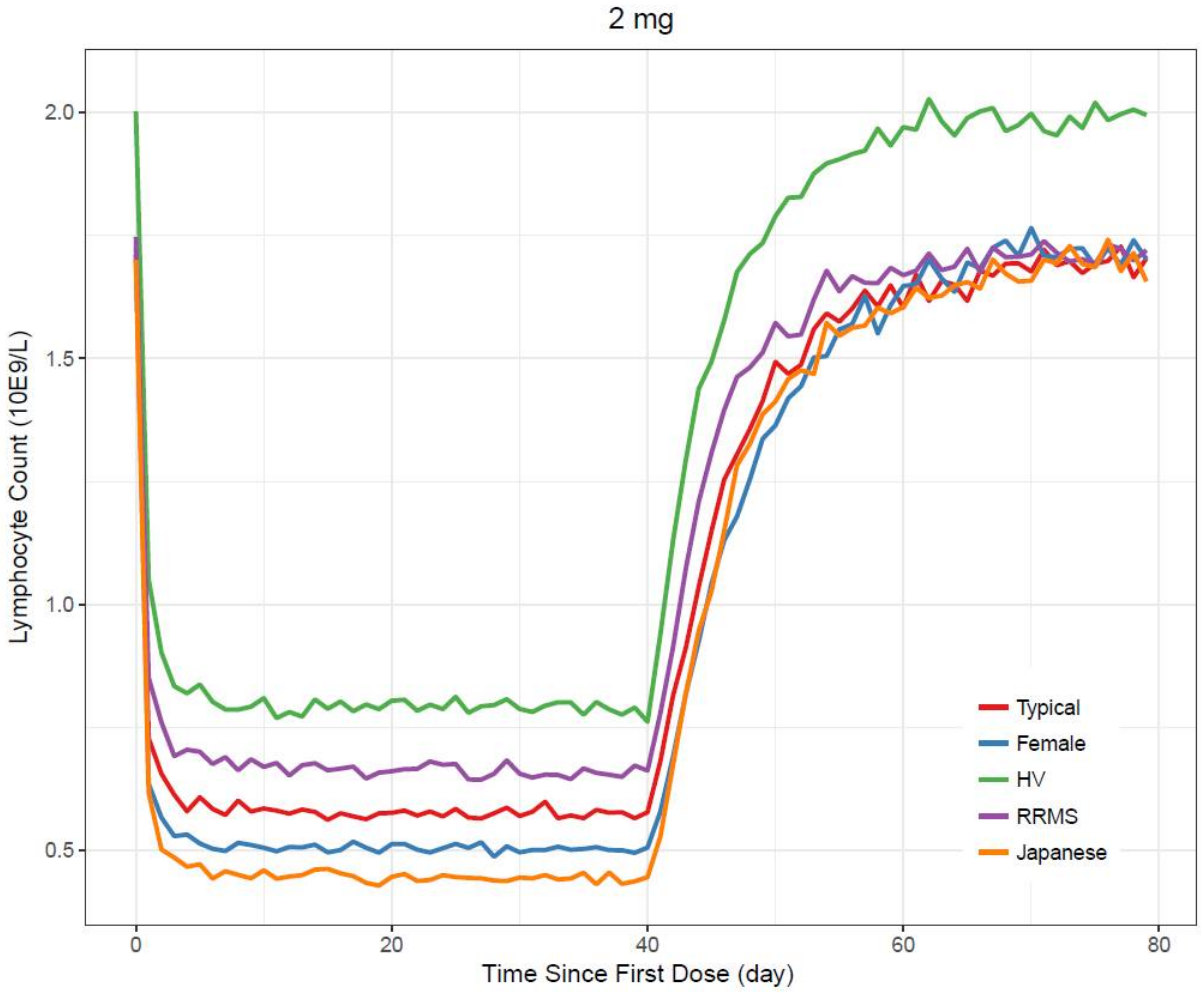



PI：予測区間
ボックスの幅及び高さは 90%PI を示す。
Source: 5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase III-PopPKPD-Figure 5-23

母集団 PK/PD モデルから，標準的な患者（SPMS 患者，男性，70.5 kg，CYP2C9*1*1 又は*1*2 遺伝子型，外国人）及び 1 つの共変量を変化させた被験者集団に，2 mg のシポニモドを 1 日 1 回 40 日間反復投与したときの血中リンパ球数のトラフ値をシミュレーションし（各群で 500 例），中央値の推移を Figure 3-7 に示した。

すべての集団について，血中リンパ球数は，投与開始時（1 日目）に速やかに減少し，0.4～$0.8\times10^9$/L まで減少後，投与期間中は一定に推移した。投与終了（40 日目）後は速やかにベースラインへ回復することが示された。

**Figure 3-7** **シポニモド 2 mg を 1 日 1 回 40 日間反復投与したときの標準的な SPMS 患者及び選択された共変量の集団ごとの血中リンパ球数の推移（中央値）のシミュレーション**




Typical = 標準的な被験者（SPMS 患者，男性，70.5 kg，CYP2C9*1*1 又は*1*2 遺伝子型，外国人）
HV = 健康成人
1 集団は 500 例で残差変動を考慮してシミュレーションを行った
Source: 5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase 3-PopPKPD-Figure 5-20

母集団薬物動態解析で選択された共変量（体重及び CYP2C9 遺伝子型）及び母集団 PK/PD 解析で選択された共変量（性別，外国人又は日本人，並びに SPMS 患者，RRMS 患者又は健康成人）の血中リンパ球への影響をシミュレーションにより検討した。各カテゴリーの集団（体重，性別，CYP2C9 遺伝子型，外国人又は日本人，並びに SPMS 患者，RRMS 患者又は健康成人）ごとに，シポニモドを 2 mg 1 日 1 回 40 日間反復投与したときの投与最終日（定常状態時）の血中リンパ球数及び投与終了後の $1.0\times10^9$/L への血中リンパ球数の回復時間をそれぞれ Table 3-25 及

び Table 3-26 に示した。なお，いずれの集団も投与終了後のベースラインの 90%までのリンパ球数の回復時間は，1.0 × $10^9$/L への回復時間よりも約 2～2.5 倍長かった（Table 3-26），[5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase III-PopPK-Table 5-15]。

**MS 患者と健康被験者**

ベースラインのリンパ球数の中央値は，RRMS 及び SPMS 患者それぞれ 1.72 及び 1.73×$10^9$/L であり，健康被験者と比較してそれぞれ 17%及び 16%低かった。SPMS 患者の IC50 は 2.99 で，RRMS 患者及び健康被験者よりも 39%（95% CI：34%～45%）低かった。また， RRMS 及び SPMS 患者における定常状態の血中リンパ球数の中央値は，健康被験者よりもそれぞれ 17%及び 29%低かった。リンパ球数値が 1.0 × $10^9$/L まで回復する期間は，健康被験者で 2 日，RRMS 患者で 3 日であり，SPMS 患者（5 日）よりもリンパ球数回復時間は早かった（Table 3-25，Table 3-26）。

**性別**

女性患者は男性患者よりも IC50 が 37%（95% CI：31%～43%）低かった。女性患者では，男性患者よりも定常状態の血中リンパ球数の中央値が 8%低かったが，投与終了後のリンパ球数が 1.0 × $10^9$/L まで回復する期間は男性と同程度であった（Table 3-25，Table 3-26）。

**体重**

標準的な体重の SPMS 患者（70.5 kg）と比較して，体重の軽い患者（49 kg，第 III 相試験における体重の 5 パーセンタイル）では，定常状態の血中リンパ球数の中央値は 9%低かったが，投与終了後のリンパ球数が 1.0×$10^9$/L まで回復する期間は標準的な体重の患者と同程度であった。体重が重い患者（100 kg，体重の 95 パーセンタイル）では，定常状態のリンパ球数の中央値が 4%高く，投与終了後のリンパ球数が 1.0×$10^9$/L まで回復する期間が 1 日早かった（70.5 kg では 5 日，100 kg では 4 日）（Table 3-25，Table 3-26）。

**民族的要因**

日本人患者の Imax は外国人患者よりも 10%（95% CI：7%～13%）高かった。日本人は，外国人よりも定常状態のリンパ球数の中央値が 23%低く，投与終了後のリンパ球数が 1.0×$10^9$/L まで回復する期間は外国人よりも 1 日遅延した（Table 3-25，Table 3-26）。

**遺伝型**

CYP2C9*2*2，*1*3，*2*3 及び*3*3 を保有する患者における定常状態の血中リンパ球数の中央値は，CYP2C9*1*1 を保有する患者よりもそれぞれ 9%，12%，16%及び 26%低かった。リンパ球数値が 1.0 × $10^9$/L まで回復する期間は，CYP2C9*2*2，*1*3，*2*3 及び*3*3 を保有する患者でそれぞれ，6 日，8 日，10 日，24 日であり，CYP2C9*1*1 を保有する患者（5 日）よりもリンパ球数回復時間は遅延した（Table 3-25，Table 3-26）。

**Table 3-25 各カテゴリーの集団にシポニモドを 2 mg 1 日 1 回 40 日間反復投与したときの投与最終日（定常状態時）のリンパ球数の中央値**

| 集団のカテゴリー | 投与最終日の血中リンパ球数の中央値（90% PI）（× $10^9$/L） |
|---|---|
| 標準（70.5 kg，男性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人，SPMS 患者） | 0.560 (0.271-1.08) |
| 49 kg，男性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人，SPMS 患者 | 0.510 (0.224-1.03) |
| 100 kg，男性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人，SPMS 患者 | 0.583 (0.285-1.09) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*2*2，外国人，SPMS 患者 | 0.509 (0.276-1.02) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*1*3，外国人，SPMS 患者 | 0.491 (0.239-0.970) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*2*3，外国人，SPMS 患者 | 0.473 (0.247-0.927) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*3*3，外国人，SPMS 患者 | 0.416 (0.186-0.851) |
| 70.5 kg，女性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人，SPMS 患者 | 0.515 (0.245-0.922) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人，健康被験者 | 0.784 (0.402-1.40) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人，RRMS 患者 | 0.652 (0.309-1.22) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，日本人，SPMS 患者 | 0.434 (0.217-0.811) |

PI：予測区間

Source: 5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase 3-PopPKPD-Table 5-14

**Table 3-26 各カテゴリーの集団にシポニモドを 2 mg 1 日 1 回 40 日間投与したときの血中リンパ球数が 1.0 x $10^9$/L に回復するまでの日数**

| 集団のカテゴリー | 血中リンパ球数 が 1.0 × $10^9$/L に回復するまでの時間の中央値（90% PI）（Day） |
|---|---|
| 標準（70.5 kg，男性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人，SPMS 患者） | 5 (1-11) |
| 49 kg，男性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人，SPMS 患者 | 5 (1-13) |
| 100 kg，男性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人，SPMS 患者 | 4 (1-10) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*2*2，外国人，SPMS 患者 | 6 (1-15) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*1*3，外国人，SPMS 患者 | 8 (2-18) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*2*3，外国人，SPMS 患者 | 10 (2-23) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*3*3，外国人，SPMS 患者 | 24 (4-48) |
| 70.5 kg，女性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人，SPMS 患者 | 5 (2-12) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人，健康被験者 | 2 (1-6) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人，RRMS 患者 | 3 (1-9) |
| 70.5 kg，男性，CYP2C9*1*1 又は*1*2，日本人，SPMS 患者 | 6 (2-12) |

PI：予測区間

Source: 5.3.3.5-2-CBAF312A-Phase 3-PopPKPD-Table 5-16

# 4 特別な試験

該当なし

# 5 付 録

## 5.1 併合解析の要約

**Table 5-1 全試験を通しての結果の比較と解析に含まれる併合解析の要約**

| 併合解析/試験 | 対象（n） | 詳細 |
|---|---|---|
| 健康被験者にシポニモドを単回投与したときの用量比例性（2 試験併合解析） | | |
| [A2101 及び A2105 試験] | 健康被験者（117 名） | |
| 第 I 相及び第 II 相試験結果を用いた母集団薬物動態 | | |
| [A2101，A2105，A2107，A1101 及び A2201 試験] | 健康被験者（190 名）<br>RRMS 患者（216 名） | 実薬投与被験者のみ |
| 第 III 相試験結果を用いた母集団薬物動態 | | |
| [A2304 試験] | SPMS 患者（1045 名） | 実薬投与被験者のみ |
| 健康被験者及び MS 患者の定常状態における用量補正した血漿中トラフ濃度の用量別のボックスプロット | | |
| [A2105，A2118，A2201 及び A2304 試験] | 健康被験者（126 名）<br>RRMS 患者（217 名）<br>SPMS 患者（1043 名） | 実薬投与で定常状態の血漿中シポニモド濃度を有する被験者<br>A2105（28 日目，0 時間）<br>A2118（10 日目及び 18 日目，0 時間）<br>A2201（1 ヵ月目，3 ヵ月目）<br>A2304（28 日目，12 ヵ月目） |
| 母集団 PK/PD 解析 | | |
| [A2101，A2105，A2107，A1101，A2110，A2118，A2201 及び A2304 試験] | 健康被験者（688 名）<br>RRMS 患者（287 名）<br>SPMS 患者（1616 名） | 実薬投与被験者及びプラセボ投与被験者 |
| 血中リンパ球数のカテゴリカル解析 | | |
| 健康被験者，MD：[A2102，A2105，A2107，A2110，A2116，A2118，A2121，A2125，A2128 及び A2130 試験] | 健康被験者，MD（872 名） | 血中リンパ球数（$\times 10^9$/L）カテゴリー：<br>1) 基準値範囲内（1.2～3.5）<br>2) 0.6 以上 1.2 未満<br>3) 0.2 以上 0.6 未満 |

| 併合解析/試験 | 対象（n） | 詳細 |
|---|---|---|
| | | 4) 0.2 未満 |
| 心拍数のカテゴリカル解析 | | |
| *ホルター ECG：*<br>健康被験者，SD：（A1101，A2119 及び A2128 試験）<br>健康被験者，MD：（A2102，A2105，A2107，A2116，A2118 及び A2128 試験） | 健康被験者，SD（124 名）<br>健康被験者，MD（558 名） | 心拍数のベースラインからの変化率：<br>1) 25%超 35%以下<br>2) 35%超 50%以下<br>3) 50%超<br>ベースラインと比較した心拍数：<br>4) 30 bpm 未満<br>5) 30 bpm 以上 40 bpm 未満<br>6) 40 bpm 以上 45 bpm 未満<br>7) 45 bpm 以上 50 bpm 未満<br>併合カテゴリー：<br>8) ベースラインから 25%超の減少かつ 50 bpm 未満<br>9) ベースラインから 25%超の増加かつ 100 bpm 未満 |
| 徐脈性不整脈のカテゴリカル解析 | | |
| *ホルター ECG：*<br>健康被験者，SD：（A1101，A2101，A2119，A2126 及び A2128 試験）<br>健康被験者，MD：（A2102，A2105，A2107，A2110，A2116，A2118 及び A2128 試験） | 健康被験者，SD（255 名）<br>健康被験者，MD（696 名） | 徐脈性不整脈のカテゴリー：<br>1) 第 1 度房室ブロック（PR 200 msec 超）<br>2) 第 2 度房室ブロック，モービッツ I 型<br>3) 第 2 度房室ブロック，2：1 伝導<br>4) 第 2 度房室ブロック，3：2 伝導<br>5) 洞停止（RR 2 秒超）<br>6) 洞停止（RR 3 秒超） |
| QTcF のカテゴリカル解析 | | |
| *ホルター ECG：*<br>健康被験者，MD：[A2107，A2116 及び A2118 試験] | 健康被験者，MD（436 名） | ベースラインからの QTcF 変化量：<br>1) 30 msec 超 60 msec 未満<br>2) 60 msec 超<br>QTcF：<br>3) 450 msec 超 480 msec 以下<br>4) 480 msec 超 500 msec 以下<br>5) 500 msec 超<br>併合カテゴリー： |

| 併合解析/試験 | 対象（n） | 詳細 |
|---|---|---|
| | | 6) 480 msec 超かつベースラインからの変化量 60 msec 超 |
| 血圧のカテゴリカル解析 | | |
| 健康被験者，SD：（A1101，A2101，A2104，A2108，A2111，A2119，A2124，A2126 及び A2128 試験）<br>健康被験者，MD：（A2102，A2105，A2107，A2110，A2116，A2118，A2121，A2125，A2128 及び A2130 試験） | *SBP：*<br>健康被験者，SD（365 名）<br>健康被験者，MD（872 名）<br>*DBP：*<br>健康被験者，SD（365 名）<br>健康被験者，MD（872 名） | SBP のカテゴリー：<br>血圧のベースラインからの変化率<br>1) 5%超 10%以下<br>2) 10%超 15%以下<br>3) 15%超<br>血圧値<br>4) 140 mmHg 超 150 mmHg 以下<br>5) 150 mmHg 超 160 mmHg 以下<br>6) 160 mmHg 超<br>併合カテゴリー<br>7) ベースラインから 15%超の増加かつ 140 mmHg 超<br>8) ベースラインから 15%超の減少かつ 90 mmHg 未満<br><br>DBP のカテゴリー：<br>血圧のベースラインからの変化率<br>1) 5%超 10%以下<br>2) 10%超 15%以下<br>3) 15%超<br>血圧値<br>4) 90 mmHg 超 100 mmHg 以下<br>5) 100 mmHg 超 110 mmHg 以下<br>6) 110 mmHg 超<br>併合カテゴリー<br>7) ベースラインから 15%超の増加かつ 90 mmHg 超<br>8) ベースラインから 15%超の減少かつ 50 mmHg 未満 |

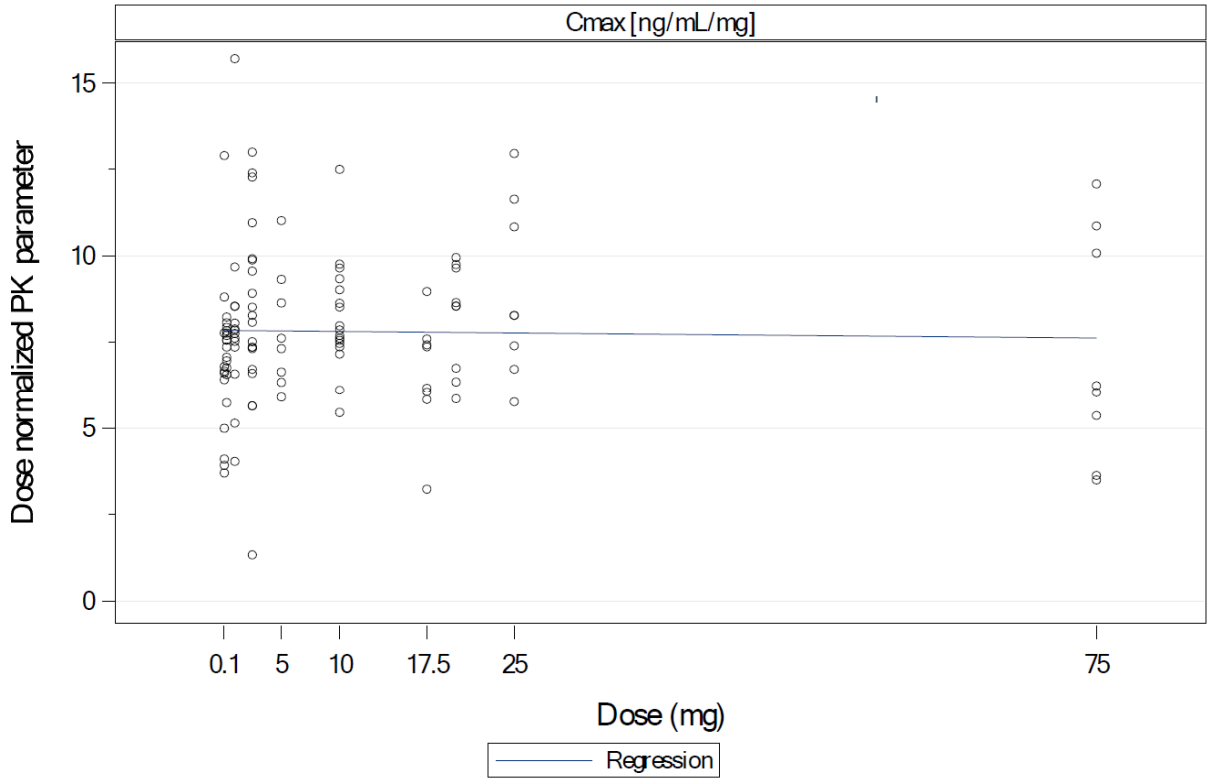
| 併合解析/試験 | 対象（n） | 詳細 |
|---|---|---|
| 肝機能検査のカテゴリカル解析 | | |
| 健康被験者，SD：[A1101，A2101，A2104，A2108，A2111，A2119，A2124，A2126 及び A2128 試験]<br>健康被験者，MD：[A2102，A2105，A2107，A2110，A2116，A2118，A2121，A2125，A2128 及び A2130 試験] | 健康被験者，SD（365 名）<br>健康被験者，MD（872 名） | LFT パラメータ（ALT，AST，GGT，AP 及びビリルビン）のカテゴリー：<br>1) ULN の 1.5 倍以上 3 倍未満に増加<br>2) ULN の 3 倍以上 5 倍未満に増加<br>3) ULN の 5 倍以上 8 倍未満に増加<br>4) ULN の 8 倍以上に増加<br>5) ALT（ULN の 3 倍超に増加）及びビリルビン（ULN の 2 倍超に増加）の併合カテゴリー<br>6) AST（ULN の 3 倍超に増加）及びビリルビン（ULN の 2 倍超に増加）の併合カテゴリー<br>ULN：ALT 及び AST は 40 U/L，GGT は 50 U/L，AP は 200 U/L，ビリルビンは 20 µmol/L |
| 有害事象発現被験者数及び発現率 | | |
| 健康被験者，SD：[A1101，A2101，A2104，A2108，A2111，A2119，A2122，A2124，A2126，A2128 及び A2129 試験]<br>健康被験者，MD：[A2102，A2105，A2107，A2110，A2116，A2118，A2121，A2125，A2128 及び A2130 試験] | PT 及び投与別<br>健康被験者，SD（389 名）<br>健康被験者，MD（872 名）<br>SOC 及び投与別<br>健康被験者，SD（389 名）<br>健康被験者，MD（872 名） | 1) PT 及び投与別<br>2) SOC 及び投与別 |

MD = 反復投与；SD = 単回投与

## 5.2 Post-text tables and figures

**BAF312**

**Figure 11-1.1 (Page 1 of 1)**
**Dose normalized BAF312 PK parameters for primary interest for siponimod single oral doses (0.1, 0.3, 1, 2.5, 5, 10, 17.5 20, 25, 75 mg)**
**PK analysis set**

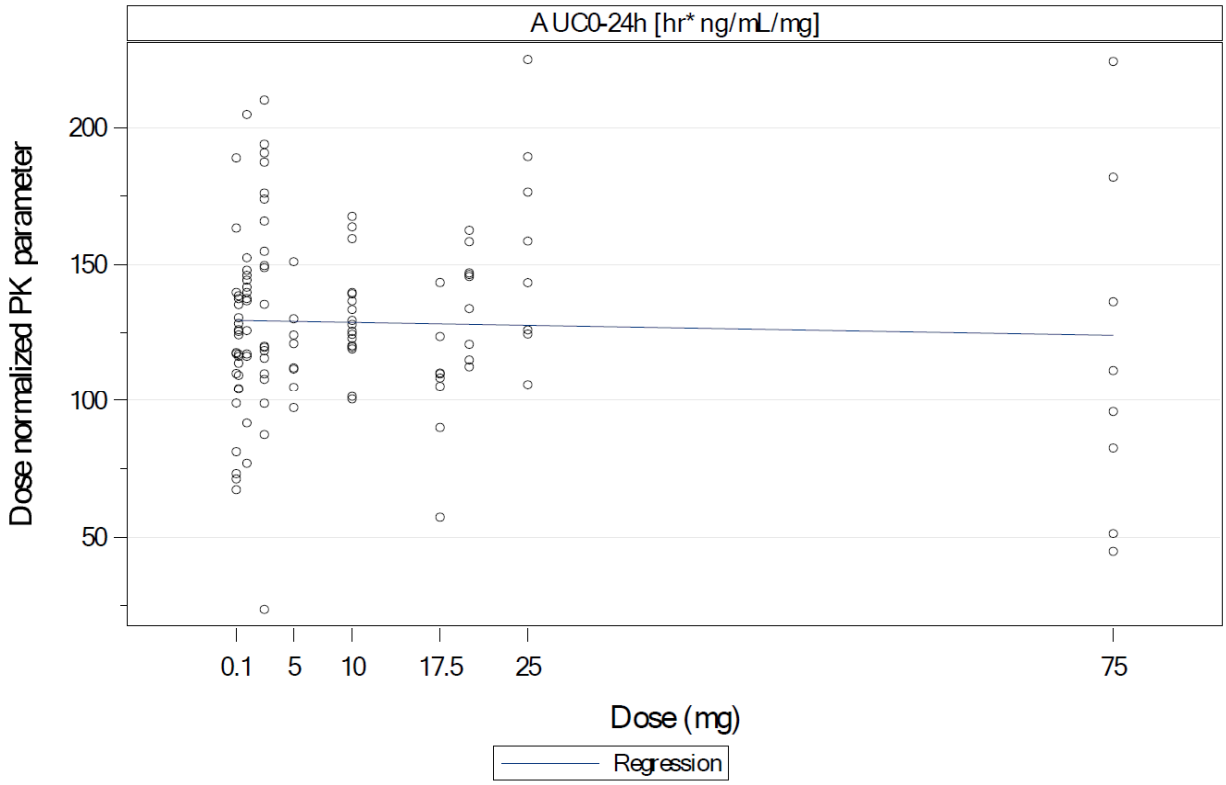



For Cmax: Intercept= 7.849, Slope = -0.003
For AUC0-24h: Intercept = 129.644, Slope = -0.073

/tf_pk_doseprop_sd.sas@@/main/5 04MAR18:10:11

**BAF312**

**Figure 11-1.1 (Page 1 of 1)**
**Dose normalized BAF312 PK parameters for primary interest for siponimod single oral doses (0.1, 0.3, 1, 2.5, 5, 10, 17.5, 20, 25, 75 mg) PK analysis set**

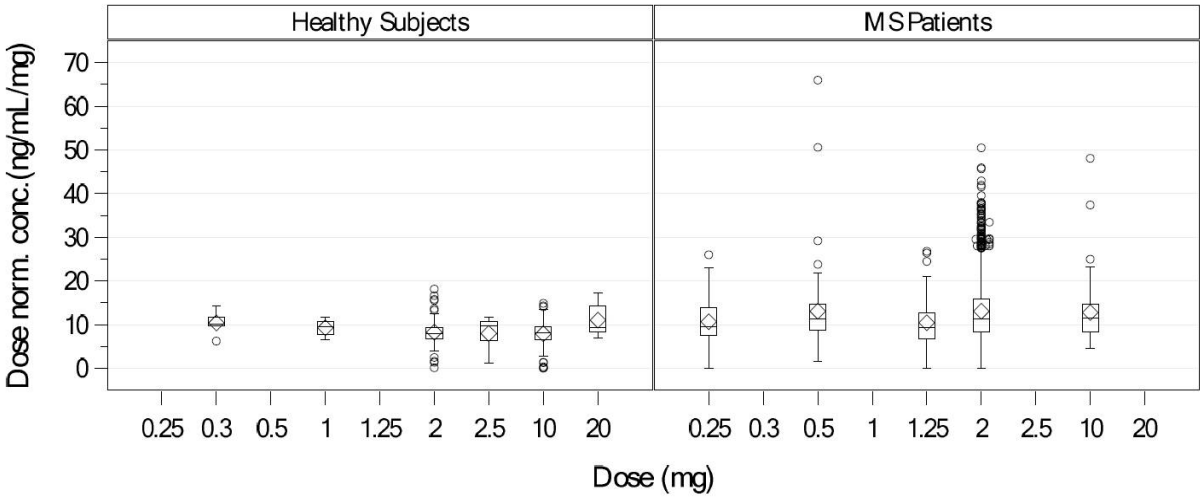



For Cmax: Intercept= 7.849, Slope = -0.003
For AUC0-24h: Intercept = 129.644, Slope = -0.073

/tf_pk_doseprop_sd.sas@@/main/5 04MAR18:10:11

**BAF312**

**Figure 11-3.2 (Page1 of 1)**
**Box plot by dose for comparison of steady state PK trough concentration between Healthy subjects and MS patients**
**PK analysis set**




Studies considered (Healthy): A2105, A2118
Studies considered (Patients): A2201, A2304

/f_trough _hlth_pts.sa.@@/main/3 04MAR18:10:11

**BAF312**

**Table 11-1.1**
**Dose proportionality of BAF312 PK parameters of primary interest for siponimod single oral doses(0.1, 0.3, 1, 2.5, 5, 10, 17.5, 20, 25, 75 mg)**
**PK analysis set**

| | | 90% CI for slope | |
|---|---|---|---|
| **PK parameter (unit)** | **Slope estimate** | **Lower** | **Upper** |
| AUC0-24h [hr*ng/mL] | 1.01 | 0.98 | 1.03 |
| Cmax [ng/mL] | 1.02 | 0.99 | 1.04 |

Power model: The slope parameter estimate and the confidence interval are obtained from the linear model of the log transformed PK parameter value adjusted for an intercept and the log-transformed dose (covariate), as fixed effects.
Data considered - CBAF312A2101 (Doses: 0.1 mg, 0.3 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 17.5 mg, 25 mg, 75 mg)
Data considered - CBAF312A2105 (Day 1) (Doses: 0.3 mg, 1 mg, 2.5 mg, 10 mg, 20 mg)

/tf_pk_doseprop_sd.sas@@/main/5 04MAR18:10:11

**BAF312**

**Table 12_5.1**
**Lymphocytes categorical outlier analysis - Single dose studies**
**Safety analysis set**

| | bsolute lymphocyte levels (10E9/L) event Categories | | | |
|---|---|---|---|---|
| Treatment | Within normal range n (%) | LYM >= 0.6 and < LLN n (%) | LYM >= 0.2 and < 0.6 n (%) | LYM < 0.2 n (%) |
| BAF312 0.1mg (N=11) | 10 (90.9) | 1 (9.1) | 0 | 0 |
| BAF312 0.25mg (N=100) | 95 (95.0) | 5 (5.0) | 0 | 0 |
| BAF312 0.3mg (N=8) | 7 (87.5) | 0 | 1 (12.5) | 0 |
| BAF312 0.5mg (N=8) | 1 (12.5) | 7 (87.5) | 0 | 0 |
| BAF312 1mg (N=8) | 8 (100.0) | 0 | 0 | 0 |
| BAF312 2.5mg (N=21) | 3 (14.3) | 8 (38.1) | 10 (47.6) | 0 |
| BAF312 4mg (N=90) | 38 (42.2) | 29 (32.2) | 22 (24.4) | 0 |
| BAF312 5mg (N=16) | 0 | 4 (25.0) | 12 (75.0) | 0 |
| BAF312 10mg (N=20) | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 12 (60.0) | 2 (10.0) |
| BAF312 17.5mg (N=8) | 0 | 1 (12.5) | 7 (87.5) | 0 |
| BAF312 25mg (N=8) | 0 | 0 | 8 (100.0) | 0 |
| BAF312 75mg (N=8) | 0 | 0 | 8 (100.0) | 0 |
| BAF312 in combination (N=40) | 37 (92.5) | 3 (7.5) | 0 | 0 |
| Comparator alone (N=42) | 31 (73.8) | 0 | 0 | 0 |

Studies included: A1101, A2101, A2104, A2108, A2111, A2119, A2124,A2126,A2128 (Part1 only).

Only events occurring at or after first drug intake were considered.

A subject minimum result was considered and was counted only once in the worst category.

N- Total number of subjects who got administered with at least one dose of respective treatment. n- number of unique subjects meeting respective category criteria.

Lab parameter ranges (lower limit-upper limit): Lymphocytes ranges (10E9/L)(1.2 - 3.5)

/report/pgm_saf/t_lrs.sas@@/main/8 27FEB18:20:13

**BAF312**

**Table 12_5.2**
**Lymphocytes categorical outlier analysis - Multiple dose studies**
**Safety analysis set**

| Treatment | Within normal range n (%) | LYM >= 0.6 and < LLN n (%) | LYM >= 0.2 and < 0.6 n (%) | LYM < 0.2 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| BAF312 0.3mg (N=15) | 7 (46.7) | 7 (46.7) | 1 (6.7) | 0 |
| BAF312 0.5mg (N=94) | 49 (52.1) | 44 (46.8) | 1 (1.1) | 0 |
| BAF312 1mg (N=101) | 23 (22.8) | 63 (62.4) | 15 (14.9) | 0 |
| BAF312 2mg (N=66) | 8 (12.1) | 38 (57.6) | 20 (30.3) | 0 |
| BAF312 2.5mg (N=16) | 0 | 5 (31.3) | 11 (68.8) | 0 |
| BAF312 4mg (N=64) | 3 (4.7) | 36 (56.3) | 25 (39.1) | 0 |
| BAF312 10mg (N=32) | 0 | 7 (21.9) | 25 (78.1) | 0 |
| BAF312 20mg (N=18) | 0 | 0 | 17 (94.4) | 1 (5.6) |
| BAF312 0.5mg preceded by up-titration(N=12) | 10 (83.3) | 2 (16.7) | 0 | 0 |
| BAF312 2mg preceded by up-titration (N=236) | 30 (12.7) | 114 (48.3) | 59 (25.0) | 0 |
| BAF312 10mg preceded by up-titration (N=120) | 7 (5.8) | 50 (41.7) | 63 (52.5) | 0 |
| BAF312 in combination (N=175) | 68 (38.9) | 64 (36.6) | 42 (24.0) | 1 (0.6) |
| Comparator alone (N=188) | 163 (86.7) | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| Placebo (N=393) | 374 (95.2) | 13 (3.3) | 2 (0.5) | 1 (0.3) |

Studies included: A2102, A2105, A2107,A2110, A2116, A2118, A2121, A2125, A2128 (Part2), A2130.

Only events occurring at or after first drug intake were considered.

A subject minimum result was considered and was counted only once in the worst category.

N- Total number of subjects who got administered with at least one dose of respective treatment. n- number of unique subjects meeting respective category criteria.

Lab parameter ranges (lower limit-upper limit): Lymphocytes ranges (10E9/L)(1.2 - 3.5)

/report/pgm_saf/t_lrs.sas@@/main/8 27FEB18:20:13

**Table 12_5.3**
**Lymphocytes categorical outlier analysis – PM/DM studies Safety analysis set**

| Treatment | Within normal range n (%) | LYM >= 0.6 and < LLN n (%) | LYM >= 0.2 and < 0.6 n (%) | LYM < 0.2 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| BAF312 10mg (N=16) | 0 | 4 (25.0) | 6 (37.5) | 6 (37.5) |
| BAF312 0.5mg preceded by up-titration(N=4) | 0 | 2 (50.0) | 2 (50.0) | 0 |
| BAF312 2mg preceded by up-titration (N=23) | 0 | 2 (8.7) | 15 (65.2) | 6 (26.1) |
| BAF312 10mg preceded by up-titration (N=6) | 0 | 0 | 4 (66.7) | 2 (33.3) |
| Placebo (N=20) | 12 (60.0) | 8 (40.0) | 0 | 0 |
| All BAF (N=43) | 0 | 6 (14.0) | 24 (55.8) | 13 (30.2) |
| Any treatment (N=49) | 4 (8.2) | 8 (16.3) | 24 (49.0) | 13 (26.5) |

Studies included: A2202,X2205,X2206.

Only events occurring at or after first drug intake were considered.

A subject minimum result was considered and was counted only once in the worst category.

N- Total number of subjects who got administered with at least one dose of respective treatment. n- number of unique subjects meeting respective category criteria.

Lab parameter ranges (lower limit-upper limit): Lymphocytes ranges (10E9/L)(1.2 - 3.5)

/report/pgm_saf/t_lrs1.sas@@/main/8 27FEB18:20:14

## 2.7.3 臨床的有効性

# 目次

目次 ..... 2
表一覧 ..... 3
図一覧 ..... 6
略号一覧 ..... 7
用語の定義一覧 ..... 12
1 背景及び概観 ..... 13
1.1 有効性評価の計画 ..... 13
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 ..... 14
1.2 有効性の評価方法 ..... 25
1.2.1 評価項目 ..... 25
1.2.2 有効性評価項目の設定根拠 ..... 30
1.2.3 解析対象 ..... 30
1.2.4 統計方法 ..... 31
1.2.5 部分集団の検討 ..... 43
2 個々の試験結果の要約 ..... 45
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 46
3.1 試験対象集団 ..... 46
3.1.1 選択・除外基準の比較 ..... 46
3.1.2 被験者の内訳 ..... 47
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 52
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 60
3.2.1 比較対照試験 ..... 60
3.2.2 長期投与データ ..... 79
3.3 部分集団における結果の比較 ..... 85
3.3.1 障害進行に関する評価 ..... 85
3.3.2 再発に関する評価 ..... 90
3.3.3 日本人部分集団 ..... 90
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 104
4.1 用法・用量の検討 ..... 104
4.1.1 用量－反応関係 ..... 104
4.1.2 血中濃度－反応関係 ..... 107
4.1.3 投与間隔 ..... 108
4.1.4 漸増投与 ..... 108
4.2 用法・用量に影響を及ぼす因子（部分集団） ..... 109
5 効果の持続，耐薬性 ..... 110

5.1 効果の持続 ..... 110
5.1.1 A2304 試験 CP + EP ..... 110
5.1.2 A2201E1 試験 ..... 110
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 ..... 111
5.2.1 追跡調査データ：A2304 試験 CP ..... 111
5.2.2 追跡調査データ：A2201E1 試験 ..... 112
5.2.3 離脱症状及び反跳現象のまとめ ..... 113
6 付録 ..... 114
6.1 選択除外基準一覧 ..... 114
6.2 部分集団解析 ..... 124
6.3 事後解析_感度分析 ..... 128

## 表一覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧 ..... 13
Table 1-2 比較対照試験の概略 ..... 14
Table 1-3 漸増投与スケジュール（A2304 試験） ..... 16
Table 1-4 BAF の漸増投与スケジュール：第 2 期のみ（A2201 試験） ..... 20
Table 1-5 長期投与試験 ..... 22
Table 1-6 漸増投与スケジュール：用量盲検期（A2201E1 試験） ..... 23
Table 1-7 漸増投与スケジュール：非盲検期（A2201E1 試験） ..... 23
Table 1-8 本書に提示した有効性評価項目 ..... 25
Table 1-9 本書に提示した評価項目の定義 ..... 26
Table 1-10 再発の重症度 ..... 28
Table 1-11 解析対象集団の定義 ..... 30
Table 1-12 主要層の定義 ..... 37
Table 1-13 実際に観察されたデータから特定可能な主要層 ..... 37
Table 1-14 ARR の比較方法 ..... 40
Table 3-1 被験者の内訳（A2304 試験 CP，RAN） ..... 48
Table 3-2 被験者の内訳（A2201 試験，第 1 期，RAN） ..... 50
Table 3-3 被験者の内訳（A2201 試験，第 2 期，RAN） ..... 50
Table 3-4 被験者の内訳（A2201E1 試験，継続投与対象集団） ..... 52
Table 3-5 主な人口統計学的特性（A2304 試験 CP，RAN） ..... 53
Table 3-6 ベースラインの疾患特性（A2304 試験 CP，RAN） ..... 54
Table 3-7 主な人口統計学的データ（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，RAN） ..... 56
Table 3-8 ベースラインの疾患特性（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，RAN） ..... 57
Table 3-9 主な人口統計学的データ（A2201E1 試験，継続投与対象集団） ..... 58

Table 3-10 ベースラインの疾患特性（A2201E1 試験，継続投与対象集団） ..... 59
Table 3-11 3mCDP の群間比較（A2304 試験 CP，FAS） ..... 60
Table 3-12 3mCDP の群間比較に対する補助的解析及び感度分析（A2304 試験 CP） ..... 62
Table 3-13 6mCDP の群間比較（A2304 試験 CP，FAS） ..... 64
Table 3-14 再発がない SPMS 患者での障害進行抑制効果（A2304 試験 CP, FAS） ..... 65
Table 3-15 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） ..... 66
Table 3-16 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） ..... 66
Table 3-17 T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行の群間比較（A2304 試験 CP, FAS） ..... 67
Table 3-18 MSWS-12 のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，FAS） ..... 68
Table 3-19 ARR の群間比較（A2304 試験 CP，FAS） ..... 68
Table 3-20 スクリーニング前 2 年間の再発有無別の ARR（A2304 試験 CP, FAS） ..... 69
Table 3-21 初回再発の群間比較（A2304 試験 CP，FAS） ..... 70
Table 3-22 T2 病変容積のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，FAS） ..... 71
Table 3-23 脳容積のベースラインからの変化率（A2304 試験 CP，FAS） ..... 71
Table 3-24 Gd 造影病変数（A2304 試験 CP，FAS） ..... 72
Table 3-25 Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合（A2304 試験 CP，FAS） ..... 73
Table 3-26 新規又は拡大 T2 病変数（A2304 試験 CP，FAS） ..... 73
Table 3-27 SDMT のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，FAS） ..... 74
Table 3-28 投与 6 ヵ月後までの ARR（A2201 試験，第 1 期，FAS） ..... 76
Table 3-29 新規又は拡大 T2 病変数（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，FAS） ..... 76
Table 3-30 新規の Gd 造影病変数（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，FAS） ..... 77
Table 3-31 Gd 造影病変数（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，FAS） ..... 78
Table 3-32 ARR：群間比較及び群内比較（A2304 試験 CP + EP，Combined FAS, EP FAS） ..... 82
Table 3-33 投与期別 ARR（A2201E1 試験，継続投与対象集団） ..... 84
Table 3-34 主な人口統計学的特性（A2304 試験 CP，RAN，日本人部分集団） ..... 91
Table 3-35 ベースラインの疾患特性（A2304 試験 CP，RAN，日本人部分集団） ..... 92
Table 3-36 3mCDP が認められるまでの期間（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団） ..... 94
Table 3-37 被験者別の患者背景及び EDSS スコアの推移一覧：CP（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団） ..... 96
Table 3-38 被験者別の患者背景及び EDSS スコアの推移一覧：EP（A2304 試験 EP，Combined FAS，日本人部分集団） ..... 97

Table 3-39 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（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団） ..... 98
Table 3-40 T2 病変容積のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団） ..... 99
Table 3-41 脳容積のベースラインからの変化率（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団） ..... 100
Table 3-42 Gd 造影病変数（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団） ..... 100
Table 3-43 新規又は拡大 T2 病変数（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団） ..... 101
Table 3-44 SDMT のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団） ..... 102
Table 4-1 投与 3 ヵ月後の用量反応曲線の候補モデル（A2201 試験，FAS） ..... 105
Table 6-1 選択基準の一覧 ..... 114
Table 6-2 除外基準の一覧 ..... 116
Table 6-3 前治療歴の一覧 ..... 124
Table 6-4 盲検性が担保されていない可能性のある被験者の理由及びその被験数（A2304 試験 CP，FAS） ..... 128
Table 6-5 盲検性が担保されていない可能性のある被験者での 3mCDP が認められるまでの期間の評価の比較 ..... 128
Table 6-6 盲検性が担保されていない可能性のある被験者での ARR の比較 ..... 129

# 図一覧

Figure 1-1 試験デザイン（A2304 試験） ..... 17
Figure 1-2 試験デザイン（A2201 試験） ..... 21
Figure 1-3 試験デザイン（A2201E1 試験） ..... 24
Figure 3-1 被験者の内訳（A2304 試験 CP） ..... 48
Figure 3-2 Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率（A2304 試験 CP, FAS） ..... 61
Figure 3-3 Kaplan-Meier 法で推定した 6mCDP の累積発現率（A2304 試験 CP, FAS） ..... 64
Figure 3-4 Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率（A2304 試験 CP + EP，Combined FAS） ..... 80
Figure 3-5 Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率（A2304 試験 CP + EP，Combined FAS，on-treatment 解析） ..... 81
Figure 3-6 3mCDP：部分集団別フォレストプロット（A2304 試験 CP，FAS） ..... 86
Figure 3-7 6mCDP：部分集団別フォレストプロット（A2304 試験 CP，FAS） ..... 88
Figure 3-8 3mCDP：補助的部分集団解析のフォレストプロット（A2304 試験 CP, FAS） ..... 89
Figure 3-9 被験者別の EDSS スコアの推移：CP（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団） ..... 95
Figure 4-1 負の二項回帰モデルで推定した投与 3 ヵ月後の用量反応曲線（A2201 試験，FAS） ..... 106
Figure 4-2 Bayesian longitudinal Emax モデルで推定した投与 3 ヵ月後の用量反応曲線（A2201 試験，FAS） ..... 107
Figure 6-1 6mCDP：補助的部分集団解析のフォレストプロット（A2304 試験 CP, FAS） ..... 125
Figure 6-2 ARR：部分集団解析のフォレストプロット（A2304 試験 CP，FAS） ..... 126
Figure 6-3 ARR：補助的部分集団解析のフォレストプロット（A2304 試験 CP, FAS） ..... 127

# 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。 |

# 1 背景及び概観

## 1.1 有効性評価の計画

シポニモド　フマル酸（開発コード：BAF312，以下 BAF）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，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，二次性進行型多発性硬化症（secondary progressive multiple sclerosis，SPMS）に対し治療効果を示す。

臨床的有効性（以下，本書）では，SPMS 患者に対する BAF の有効性を，主に，SPMS 患者を対象に日本を含む国際共同試験として実施した第 III 相検証試験（A2304 試験）のコアパート（core part，CP）の結果に基づき評価した。SPMS は再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis，RRMS）から緩徐に進行していく疾患であり，SPMS での障害進行に対する確立された MRI 画像所見やバイオマーカーが存在しないことから，BAF の用法用量と有効性の関係は，RRMS を対象に実施した外国第 II 相用量設定試験（A2201 試験）の結果に基づき評価した。SPMS 患者に対する長期投与時の有効性は，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，本承認申請時点で進行中の A2304 試験の継続投与パート（extension part，EP）の中間集計結果（FDA Day 120 safety update 用のデータカットオフ日：2017 年 12 月 31 日）を追加したデータ（以下，A2304 試験 CP + EP）に基づき評価した。日本人 SPMS 患者に対する BAF の有効性は，A2304 試験の結果に基づき，全体集団と日本人部分集団との比較で評価した。上記以外に，RRMS 患者を対象とした試験ではあるものの，A2201 試験の継続投与試験である A2201E1 試験で得られた長期有効性データについても評価した。

本書では，A2304 試験，A2201 試験，及び A2201E1 試験の 3 試験を，すべて評価資料とした。有効性評価に使用した臨床試験の一覧をTable 1-1に示す。

なお，有効性評価に使用した臨床試験は，目的，対象，投与期間等の試験デザインが異なるため，個々の試験結果に基づき BAF の有効性を評価した。A2304 試験 CP，A2201 試験，A2201E1 試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験の総括報告書に示す。本承認申請時点で進行中の A2304 試験 EP のデータカットオフ（2017 年 12 月 31 日）までに得られた有効性の結果については，本書，5.3.5.1-1-A2304 Japan specific interim report，及び 5.3.5.3-1 に示す。

**Table 1-1　有効性評価に使用した臨床試験の一覧**

| 試験の区分 | 試験デザイン | 対象 | 相 | 主な目的 | 国際共同 | 外国 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価資料 | 比較対照 | SPMS | 第 III 相 | 検証 | A2304 試験 | — |
| | | RRMS | 第 II 相 | 用量設定 | — | A2201 |
| | 非対照 | RRMS | 第 II 相 | 継続投与 | — | A2201E1 [a)] |

a) A2201E1 試験は，A2201 試験を完了した被験者を対象とした非盲検下での長期投与試験。

### 1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

本項では比較対照試験（A2304 試験，A2201 試験），長期投与試験（A2201E1 試験）の順に試験デザインの概略を示す。A2304 試験のデザイン概略には，CP と EP を含めた。

#### 1.1.1.1 比較対照試験

有効性を評価した検証試験（A2304 試験）及び用量試験（A2201 試験）の概略をTable 1-2に示す。

**Table 1-2 比較対照試験の概略**

| 試験種類 | 試験番号 | 対象 | 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（ランダム化/完了） | 投与期間 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 検証試験 | A2304 (国際共同) | SPMS | 有効性，安全性，忍容性 | 第 III 相<br>多施設共同<br>CP：ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較<br>EP：非対照，非盲検 | CP：BAF312 2 mg 又はプラセボ/1 日 1 回/経口<br>EP：BAF312 2 mg/1 日 1 回/経口 | 1651/1327<br>BAF: 1105/903*[15/11*]<br>プラセボ: 546/424*[8/5*]<br>[ ]は日本人被験者数<br>* CP 完了被験者数 | CP：可変投与期間 (37 ヵ月)<br>EP：7 年進行中 | 評価 |
| 用量設定試験 | A2201 (外国) | RRMS | 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：<br>BAF312 10 mg，2 mg，0.5 mg，又はプラセボ/1 日 1 回/経口<br>第 2 期：<br>BAF312 1.25 mg，0.25 mg，又はプラセボ/1 日 1 回/経口 | 297/263（第 1 期＋第 2 期）<br>第 1 期：188/157<br>10 mg：50/35<br>2 mg：49/44<br>0.5 mg：43/36<br>プラセボ：46/42<br>第 2 期：109/106<br>1.25 mg：42/40<br>0.25 mg：51/50<br>プラセボ：16/16 | 第 1 期；6 ヵ月間<br>第 2 期：3 ヵ月間 | 評価 |

##### 1.1.1.1.1 A2304 試験：検証試験

A2304 試験は，SPMS 患者を対象に，BAF 2 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした，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 相試験である。本試験は，CP と EP の 2 期で構成された（Figure 1-1）。

**CP**

CP の主要目的は，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である。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 期で構成された。スクリーニング期の評価で適格と判断された被験者を，投与期の Day 1 に BAF 2 mg 群（以下，BAF 群）又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化し，割り付

けられた治験薬を二重盲検下で投与した。ランダム化では，地域を層別因子とした。BAF 投与開始時の心伝導への影響を軽減させるため，治験薬の投与は 0.25 mg 1 日 1 回で開始し，Table 1-3 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，維持用量で投与中に治験薬を 4 日以上連続して休薬した場合には，Table 1-3に示すスケジュールに従い，2 mg 又は 1 mg への漸増投与を適用することとした。漸増投与時の Day 1，Day 7 に，安全性（心伝導への影響）を評価する目的で，すべての被験者に対しバイタルサイン及び心電図検査を実施した。

投与期は，最初の被験者がランダム化されてから約 3 年が経過した時点までとした。投与期では，すべての被験者が初回投与日（Day 1）と Day 7，Day 28，Month 3 に来院し，それ以降は 3 ヵ月ごとに来院することとした。投与期に二重盲検投与を中止した被験者に対しては，簡略化した来院スケジュールでの来院を促し，希望しない被験者には，試験終了来院 1 ヵ月後に追跡調査来院を実施した。

SPMS に対する治療選択肢は限られているため，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（Figure 1-1）。

- 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。

投与期に BAF の投与（二重盲検投与又は非盲検投与）を中止した被験者のうち，試験参加の継続を希望しない被験者に対しては，試験終了来院 1 ヵ月後に追跡調査を実施した（これらの被験者は EP に移行できない）。また，投与期を完了した被験者であっても，EP 不参加を選択した場合には，試験終了来院 1 ヵ月後に追跡調査を実施した。

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。中間解析では，データカットオフまでに得られた全被験者のデータに加え，スクリーニング前 2 年間に再発がない被験者（部分集団）のデータを対象

に主要評価項目に対する治療効果（プラセボ群に対する BAF 群）をハザード比として算出した。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 1-3　　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

### EP

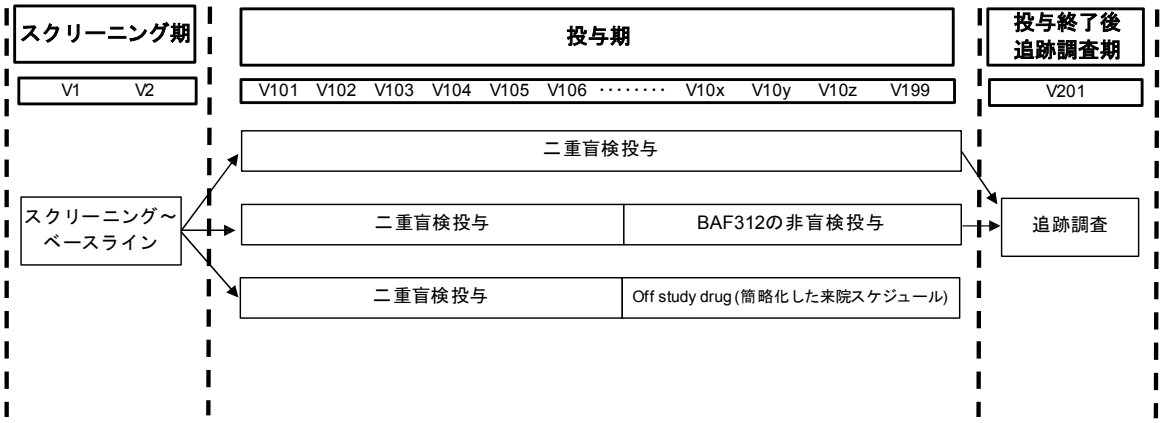
EP の目的は，CP を完了した被験者に対し，BAF の非盲検下投与を継続する機会を提供するとともに，BAF を長期投与した際の安全性，忍容性，及び有効性を評価することである。EP は，継続投与期及び追跡調査期の 2 期で構成される。継続投与期では，CP の試験終了来院時の評価を完了した被験者に対し，文書同意を取得の上，EP の初日（Day 1E）から非盲検下で BAF を投与した。ただし，CP を完了した被験者のうち BAF に関連する有害事象又は重篤な有害事象の発現を理由に CP の二重盲検投与から簡略化した来院スケジュールへ移行した被験者に対しては，EP への組入れを不可とした。EP 移行時の投与量は，二重盲検投与又は簡略化した来院スケジュールで CP を完了した被験者では，BAF 投与開始時の心伝導への影響を軽減させるため 0.25 mg/日から投与を開始し，Table 1-3に示すスケジュールに従い，2 mg/日まで漸増した。CP の二重盲検投与の期間中に 2 mg から 1 mg に減量した被験者では，1 mg/日までの漸増とした。また，BAF の非盲検投与で CP を完了した被験者では，CP の用量（2 mg/日又は 1 mg/日）を継続投与した。なお，Off sutdy drug の治療オプションで，他の MS 修飾治療薬を投与された被験者は，治験実施計画書で規定したウォッシュアウト期間の基準を満たすこととした。

血中リンパ球数（$< 0.2 \times 10^9$/L）に基づく減量基準に合致した場合の投与方法，及び維持用量で投与中に治験薬を 4 日以上連続して休薬した場合の投与方法は，CP と同様とした。BAF の非盲検投与から 4 日以上連続した休薬なく EP に移行した被験者を除き，すべての被験者に対し，漸増投与時の Day 1，Day 7 にバイタルサイン及び心電図検査を実施した。Day 1E 以降，12 ヵ月後までは 3 ヵ月ごと，それ以降は 6 ヵ月ごとに来院することとした。

EP の期間は 7 年間とした。緩徐に進行する SPMS の特性を考慮し，CP の 3 年と合わせて最長 10 年間の長期投与データを収集する予定であり，EP は本承認申請時点で進行中である。

**Figure 1-1　　試験デザイン（A2304 試験）**

**CP（EP に移行しない被験者の場合）**



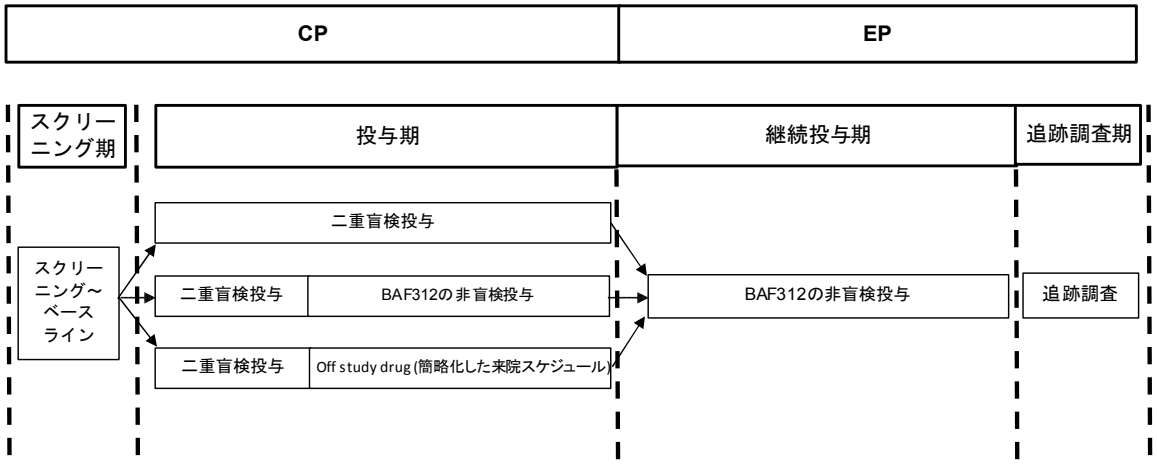

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Figure 9-1

スクリーニング期＝スクリーニング（Day −45～Day −8）＋ベースライン（Day −7～Day 1 の治験薬初回投与直前まで）

投与期の二重盲検投与中に 6mCDP が認められた被験者に対しては，再同意取得の上，3 つの治療オプション（二重盲検投与継続，BAF の非盲検投与，Off study drug）を説明し，試験継続参加の可否を確認した。Off study drug を選択した被験者は，簡略化した来院スケジュールで試験を継続した。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 への参加機会が与えられた。

投与期の期間は被験者によって異なる。CP は，最初の被験者がランダム化されてから 3 年が経過した時点で終了した。

**CP から EP に移行する場合**




Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Figure 9-2
EP＝BAF による治療を追加し 7 年実施する。

**被験者数の設定根拠（A2304 試験）**

A2304 試験ではプラセボ投与の確率を最小限に抑えるためランダム化比を 2：1（BAF 群：プラセボ群）とした。3mCDP（イベント）が認められる BAF 群のプラセボ群に対するリスク減少率を 30%（ハザード比 0.70）と想定した場合に，両側 α 水準 5%の log-rank 検定を用いた群間比較で 90%の検出力を確保するために必要となるイベントは，少なくとも 374 名に観察される必要があると見積もった。

3 ヵ月持続する障害進行を来すプラセボ群の被験者の割合を 2 年間で 0.30，2 年間の脱落率を 20%，被験者登録速度を 100 名/月と仮定すると，イベントを必要数観察するには被験者数は 1530 名（BAF 群 1020 名，プラセボ群 510 名），総試験期間は約 42 ヵ月間，必要と算出された。この計算では，イベント発現率及び脱落率が指数分布に従うと仮定した。

なお，CP の終了時期を当初の「イベントが認められる被験者数が 374 名に達する時点」から「最初の被験者がランダム化されてから約 3 年が経過した時点」に変更（治験実施計画書改訂 3 版）したことで，CP 終了時点のイベント発現は 374 名以上になると推定した。これに伴い，中間解析のための α 水準の調整に伴う検出力のわずかな損失が補われ，CP 終了時点の検出力は 90%以上になると見込んだ。

**用法用量の設定根拠（A2304 試験）**

SPMS は RRMS から緩徐に進行していく疾患であり，SPMS の障害進行に対する確立された MRI 画像所見やバイオマーカーが存在しないことから，SPMS 患者を対象とした第 II 相用量設定試験は実施していない。そのため，SPMS 患者を対象とした 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）の活動性 MRI 病変数に対する用量反応性の解析結果に基づき，BAF の 2 mg/日を維持用量として選択した。

A2201 試験では，BAF 0.25～10 mg の用量範囲が検討された。主要評価指標を新規のガドリニウム（gadolinium，Gd）造影病変，及び新規又は拡大 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，MCP-Mod 法を用いた解析の結果，用量反応性が確認された。さらに，Bayesian longitudinal Emax モデルで推定した投与 3 ヵ月後の用量反応曲線に基づき評価した結果，BAF は CUAL 数をプラセボに対し最大 80%抑制し，BAF 2 mg でほぼ最大効果に達していることが示された（4.1.1 項）。

**治験実施計画書の主な変更（A2304 試験）**

A2304 試験では，試験開始後に治験実施計画書を 4 回改訂した。以下に，治験実施計画書の主な変更を示す。

- DMC の提言に基づく変更（改訂 1：最初の被験者組入れから 1.5 年後）
  当初の計画では，心血管系の状態が正常な被験者を含むすべての被験者に対して，Day 1 及び Day 7 の治験薬投与後 6 時間の心臓モニタリングを実施していた。目標ランダム化被験者数（約 1530 名）の約半数が組み入れられた段階で開催された 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，心血管系の状態が正常な被験者に対しては治験薬投与後 6 時間の心臓モニタリングは不要とした。ただし，携帯型心電図遠隔測定（mobile cardiac telemetry，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，すべての被験者で継続することとした。

- 無益性解析の規定及びその実施時期の変更（改訂 2：最初の被験者組入れから 2.3 年後かつランダム化 1500 名超の時点）

  当初の計画では，主要評価項目に対する無益性の解析を，本試験に必要なイベント（374 名）の 40%（150 名）に確認された時点で実施する予定としていた。しかしながら，国内既承認のジレニア（S1P 受容体調節薬）で実施された一次性進行型 MS 患者対象のプラセボ対照ランダム化二重盲検試験で，主要評価項目（複合評価指標に基づく 3 ヵ月持続する障害進行）でプラセボと比較して有意差が認められなかった[Lublin et al. 2016]。この結果を受け，本試験の無益性解析の規定を見直した。「SPMS での障害進行抑制効果を主張するために再発を伴わない SPMS での有効性も示す必要がある」という欧州医薬品委員会からの科学的助言を考慮し，無益性解析に「スクリーニング前 2 年間に再発がない被験者（部分集団）」のデータを対象とした解析を追加し，再発がない SPMS の部分集団で意義のある治療効果がみられない場合は，本試験の中止可能性が高まる規定とした。また，新たな無益性の規定を用いた場合，目標イベント数の 40%が確認された時点では，本試験が誤って中止されるリスクが大きいと考えられたため，目標イベント数の少なくとも 50%が集積された時点での実施計画に変更した。

- CP 終了時期の変更及び EP の追加（改訂 3：最初の被験者組入れから 2.8 年後かつ登録完了後）

  当初の計画では，CP の終了時期を 374 名にイベントが認められる時点までとしていたが，試験開始後数ヵ月間は被験者の登録速度が遅く，かつ登録完了時点のイベント数は予想よりも多かった。その結果，MS の障害進行を評価するのに十分な期間（2 年）を超えて投与された被験者数は 300 名程しか得られないと推測された。そのため，CP の終了基準を，最初の被験者がランダム化されてから 3 年が経過した時点までに変更した。

  変更後の終了基準を用いると，CP 終了時点までにイベントが認められる被験者数は，当初の目標の 374 名に達し，95%超の被験者がランダム化後 1 年以上を経過すると予測した。また，BAF を継続投与したときの長期安全性，忍容性，及び有効性に関する追加情報の収集を目的として，EP を新たに設定した。

#### 1.1.1.1.2 A2201 試験：用量設定試験

A2201 試験は，RRMS 患者を対象とした，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，アダプティブ用量設定試験である。本試験はスクリーニング期と二重盲検投与期で構成された。二重盲検投与期に第 1 期（6 ヵ月間）と第 2 期（3 ヵ月間）を設定した（Figure 1-2）。

第 1 期では，主要評価項目を MRI 画像上の活動性病変を示す CUAL 数として，BAF の 5 用量のプラセボに対する用量反応性を評価するため，二重盲検投与期の開始時（Day 1）に被験者を BAF 10 mg 群，2 mg 群，0.5 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比でランダム化し，治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回，6 ヵ月間投与した。第 1 期では，Day 1 の少なくとも投与後 6 時間まで安全性モニタリングを実施した。投与後 6 時間時点で治験実施計画書に規定したバイタルサイン及び心電図検査に関する退院基準を満たさなかった被験者に対し，基準を満たすまで安全性モニタリングを継続した。また，Day 1 の治験薬投与後に心拍数減少に関連した症状がみられた場合は，Day 2 の投与時にも安全性モニタリングを実施した。本試験では無益性評価，サンプルサイズの調整，及び第 2 期で用いる BAF の用量選択のため，第 1 期の 3 ヵ月評価を完了した被験者が少なくとも 176 名に到達した時点で中間解析を実施する計画とした。中間解析は 181 名の被験者が 3 ヵ月評価を完了した時点で，独立した解析担当者が非盲検下で実施した。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 DMC は試験の継続を勧告し，サンプルサイズは適切であると判断され，第 2 期の投与量として BAF 1.25 mg，0.25 mg が選択された。

第 2 期では，二重盲検投与期の開始時（Day 1）に被験者を BAF 1.25 mg 群，0.25 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 4：4：1 の比でランダム化し，治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回，3 ヵ月間投与した。第 2 期では 10 日間の漸増期間を設けて治験薬投与を開始した。漸増方法は，第 I 相用量漸増試験（A2107 試験）の結果に基づき設定し，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，BAF 0.25 mg 群では漸増投与法を適用しなかった（Table 1-4）。第 2 期では，漸増投与時の Day 1，Day 2，Day 7 に少なくとも投与後 6 時間まで安全性モニタリングを実施し，投与後 6 時間時点で退院基準を満たさなかった被験者に対しては，基準を満たすまで安全性モニタリングを継続した。

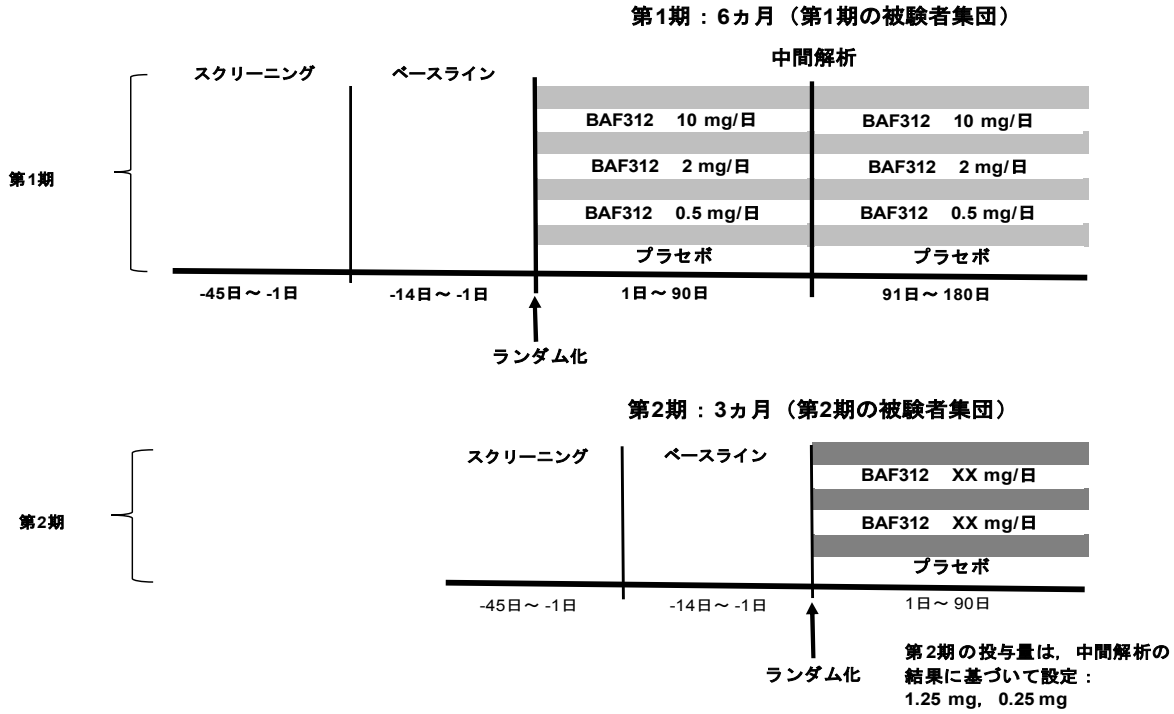
なお，ランダム化の層別因子は，いずれの投与期も年齢及び性別とした。二重盲検投与期（第 1 期又は第 2 期）を完了した被験者は，A2201E1 試験に移行できることとした。

**Table 1-4　　BAF の漸増投与スケジュール：第 2 期のみ（A2201 試験）**

| | Day 1 | Day 2 | Day 3 | Day 4 | Day 5 | Day 6 | Day 7 | Day 8 | Day 9 | Day 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BAF312 1.25 mg 群 | 0.25 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 |
| BAF312 0.25 mg 群 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 |

Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 9-4
単位 mg

**Figure 1-2　　試験デザイン（A2201 試験）**




Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Figure 9-1

### 被験者数の設定根拠（A2201 試験）

目標被験者数は，BAF 群のプラセボ群に対する CUAL 数の減少率を最大 50%，負の二項回帰モデルの過分散を 0.354 と仮定し，5 つの候補モデルを用いた MCP-Mod 法で，用量反応性を検出力 80%で検出するために全体で 250 名が必要と算出した。第 1 期のランダム化比を 1：1：1：1（BAF 群 0.5 mg：2 mg：10 mg：プラセボ），第 2 期のランダム化比を 4：4：1（BAF 群 1.25 mg：0.25 mg：プラセボ）と設定した。また，脱落率を 10%以下と設定すると，各 BAF 群で 44 名，プラセボ群（第 1 期 + 第 2 期）で 55 名の合計 275 名が必要と算出された。

### 治験実施計画書の主な変更

A2201 試験では，試験開始後に治験実施計画書を 1 回改訂した。以下に，主な治験実施計画書の変更を示す。

- 漸増投与法の設定（改訂 1：最初の被験者の組入れから約 1 年後かつ第 2 期の被験者組入れ前）

  BAF の初回投与時の徐脈性不整脈を軽減するため，漸増投与法を新たに規定した。

### 1.1.1.2 長期投与試験

長期投与試験（A2201E1 試験）の概略をTable 1-5に示す。

**Table 1-5 長期投与試験**

| 試験番号 | 対象 | 試験の目的 | 試験デザイン/<br>対照の種類 | 治験薬/投与量/<br>投与経路/ | 被験者数<br>（ランダム化/完了） | 投与期間 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A2201E1<br>(外国) | RRMS | 長期投与，<br>安全性，<br>忍容性<br>有効性 | 第 II 相<br>多施設共同<br>用量盲検期：<br>ランダム化，<br>用量盲検，実薬対照，並行群間比較<br>非盲検期：非盲検，非対照 | 用量盲検期：<br>BAF312 10 mg，<br>2 mg，1.25 mg，<br>0.5 mg，又は<br>0.25 mg/1 日 1 回/経口<br>非盲検期：<br>BAF312 2 mg/1 日 1 回/経口 | 184/128<br>10/2 mg：33/26<br>2/2 mg：29/20<br>1.25/2 mg：43/33<br>0.5/2 mg：29/23<br>0.25/2 mg：50/26<br>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：2 年<br>非盲検期：3 年超 | 評価 |

#### A2201E1 試験

A2201E1 試験は，RRMS 患者を対象とした A2201 試験からの継続投与試験である。本試験は，多施設共同，非対照試験であり，用量盲検期及び非盲検期の 2 期で構成された（Figure 1-3）。

本試験の主な目的は，RRMS 患者に BAF を長期投与した際の安全性，忍容性，及び有効性を評価することに加え，A2201 試験を完了した被験者に対し，治験薬を継続的に提供することであった。有効性の主要評価項目は設定しなかったが，EDSS，再発，及び MRI 病変を指標として BAF の有効性を評価した。また，本試験は，被験者組入れ開始が A2201 試験の最終解析前であったことから，A2201 試験の盲検性を維持する目的で，A2201 試験の主要解析結果が得られるまで，用量盲検期を設定した。また，A2201 試験の解析結果に基づき決定された至適用量 2 mg を長期投与する非盲検期を設定した。

用量盲検期では，A2201 試験の投与群に基づき，被験者を下記のとおり再ランダム化又は再割り付けし，割り付けられた投与群の漸増投与スケジュールに基づき（Table 1-6），治験薬を盲検下で 1 日 1 回，2 年間（A2201 試験の最終解析結果に基づき至適用量が決定されるまで）投与した。また，用量盲検期に治験薬を 2 日以上連続して休薬した場合にも，Table 1-6に示すスケジュールに従い漸増投与を適用することとした。

- A2201 試験で BAF 群（10 mg，2 mg，1.25 mg，0.5 mg，又は 0.25 mg）であった被験者：A2201 試験と同じ投与群に割り付けた。
- A2201 試験でプラセボ群であった被験者：第 1 期から移行した被験者を BAF 10 mg 群，2 mg 群，又は 0.5 mg 群のいずれかに 1：1：1 の比で再ランダム化した。第 2 期から移行した被験者を BAF 1.25 mg 群又は 0.25 mg 群のいずれかに 1：1 の比で再ランダム化した。

用量盲検期では，漸増投与時の Day 1，Day 2，Day 7 に少なくとも投与後 6 時間まで安全性モニタリングを実施した。投与後 6 時間時点で治験実施計画書に規定したバイタルサイン及び心電

図検査に関する基準（以下，退院基準）を満たさなかった被験者に対し，退院基準を満たすまで安全性モニタリングを継続した。また，心拍数減少に関連した症状がみられた場合は，Day 3，Day 8 に再来院させ同様の安全性モニタリングを実施した。

非盲検期では，BAF 2 mg を非盲検下で 1 日 1 回投与した。用量盲検期で BAF 10 mg，2 mg，又は 1.25 mg 群の被験者に対しては，漸増投与を適用することなく，2 mg を 1 日 1 回投与した。用量盲検期で BAF 0.5 mg 又は 0.25 mg 群の被験者に対しては，0.25 mg から投与を開始し，6 日間かけて 2 mg まで漸増することとした（Table 1-7）。非盲検期では，初めて BAF を投与する被験者はいなかったため，漸増投与時の投与後 6 時間までの安全性モニタリングは実施しなかった。また，治験実施計画書で規定した血中リンパ球数（$< 0.2 \times 10^9$ /L）に基づく減量基準に合致した場合，用量を 1 mg まで減量し，減量後の用量で投与を継続することとした。非盲検期に治験薬を 4 日以上連続して休薬した場合には，Table 1-7に示すスケジュールに従い，2 mg 又は 1 mg への漸増投与を適用することとした。

試験を完了した被験者は，治験薬の最終投与後 3 ヵ月に追跡調査を実施した。また，有害事象又は効果不十分の理由で治験薬投与を中止した被験者のうち，免疫抑制剤や他の MS 疾患修飾薬への治療変更を要さなかった被験者に対しては，簡略化した来院スケジュールでの来院を促した。簡略化した来院スケジュールでの来院を希望しない被験者に対しては，治験薬の最終投与後 3 ヵ月に追跡調査来院を実施した。なお，本書では，A2201E1 試験の投与群名を「BAF XX/YY mg」で表記し，XX は用量盲検期の用量，YY は非盲検期の用量を示す。

**Table 1-6　　漸増投与スケジュール：用量盲検期（A2201E1 試験）**

| | Day 1 | Day 2 | Day 3 | Day 4 | Day 5 | Day 6 | Day 7 | Day 8 | Day 9 | Day 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 mg | 0.25 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1.25 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 8.0 | 10.0 |
| 2 mg | 0.25 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1.25 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 1.25 mg | 0.25 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 |
| 0.5 mg | 0.25 | 0.25 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 0.25 mg | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 |

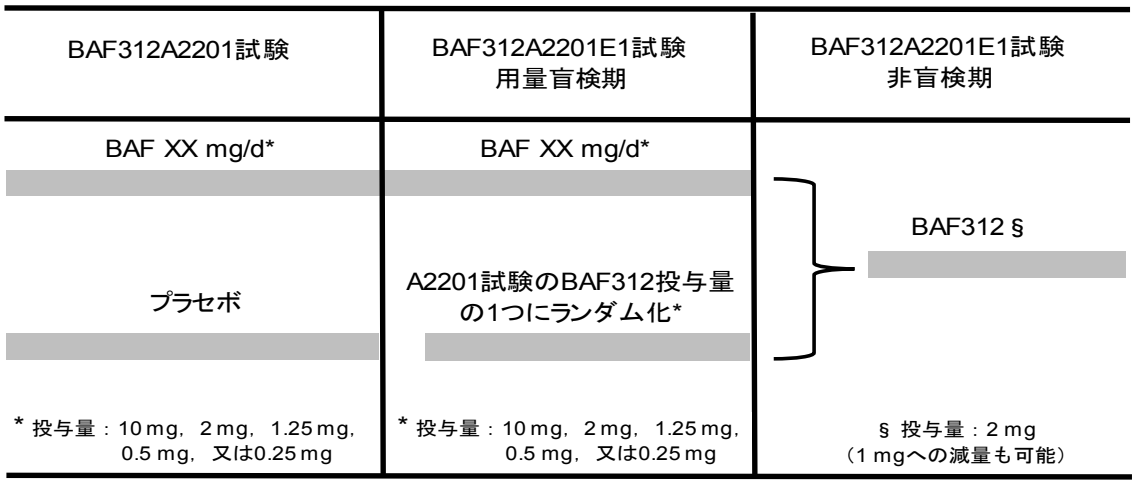
Source：5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 9-2
単位：mg

**Table 1-7　　漸増投与スケジュール：非盲検期（A2201E1 試験）**

| | 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：5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 9-3，Table 9-4
単位：mg
用量盲検期で BAF 0.5 mg 群又は 0.25 mg 群の被験者に対して適用された。

**Figure 1-3　　試験デザイン（A2201E1 試験）**




Source：5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Figure 9-1
非盲検期では，治験実施計画書で規定した血中リンパ球数（$< 0.2 \times 10^9$/L）に基づく減量基準に合致した場合，用量を 1 mg まで減量し，減量後の用量で投与を継続することとした。

**治験実施計画書の主な変更**

A2201E1 試験では，試験開始後に治験実施計画書を 4 回改訂した。以下に，治験実施計画書の主な変更を示す。

- 漸増投与法の設定（改訂 1：被験者組入れ開始前）
  BAF の初回投与時の徐脈性不整脈を軽減するため，A2201 試験の第 2 期から導入した漸増投与法を設定した。また，A2201 試験完了後，A2201E1 試験の治験薬初回投与までに 4 週間以上の投与中断期間が生じる被験者には，被験者の適格性を再確認することとした。
- 非盲検期の設定（改訂 3：最初の被験者の組入れから約 2 年後）
  A2201 試験の解析結果に基づき決定された至適用量 2 mg を長期投与する非盲検期を設定した。これに伴い試験期間を 2 年から 5 年に延長した。
- 簡略化した来院スケジュールの設定（改訂 4：最初の被験者の組入れから約 3.5 年後）
  有害事象又は効果不十分の理由で治験薬投与を中止した被験者のうち，免疫抑制剤や他の MS 疾患修飾薬への治療変更を要さない被験者に対し，簡略化した来院スケジュールでの試験継続の治療オプションを設定した。

BAF の対象疾患を RRMS から unmet medical need の高い SPMS へ変更するという開発方針の変更に伴い，本試験は治験依頼者による早期終了が決定された。試験期間は約 5 年であった。

### 1.1.1.3　併合解析に使用した試験の要約

有効性の評価対象とした 3 試験（A2304 試験，A2201 試験，A2201E1 試験）は，目的，対象，投与期間等の試験デザインが異なるため，併合解析は実施せず，個々の試験結果に基づき評価した。A2304 試験は，主に，主要評価時点である CP 完了までの集計結果（5.3.5.1-1-A2304 試験）

を評価し，本承認申請時点で進行中の A2304 試験 EP のデータカットオフ（2017 年 12 月 31 日）までに得られた有効性の結果については長期投与時の有効性として評価した。

#### 1.1.1.4 その他の情報源

有効性評価に用いたその他の情報源はない。

## 1.2 有効性の評価方法

### 1.2.1 評価項目

有効性の評価対象とした 3 試験の主要評価項目，並びに本書に提示した副次及び探索的評価項目の一覧をTable 1-8に示す。また，本書に提示した評価項目の定義をTable 1-9に示す。

**Table 1-8 本書に提示した有効性評価項目**

| | A2304 CP | A2304 CP + EP [a)] | A2201 | A2201E1 [a)b)] |
|---|---|---|---|---|
| **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 | ◎ | ○ | — | — |
| 6mCDP が認められるまでの期間 | ○ | ○ | — | ○ |
| **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 | ● | — | — | — |
| MSWS-12 のベースラインからの変化量 | ○ | — | — | — |
| **再発に関する評価** | | | | |
| 年間再発率 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 初回再発までの期間（再発なしの被験者の割合） | ○ | — | ○ | ○ |
| **MRI 画像に基づく評価** | | | | |
| **MRI 病変（炎症性の疾患活動性）** | | | | |
| Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合 | ○ | — | — | ○ |
| Gd 造影病変数 | ○ | — | ○[c)] | ○ |
| 新規又は拡大 T2 病変数 | ○ | — | ○ | ○ |
| 投与 3 ヵ月後までの CUAL 数 | — | — | ◎[d)] | — |
| **病変の容積（疾患負荷）** | | | | |
| T2 病変容積のベースラインからの変化量 | ● | — | — | — |
| **脳萎縮（脳容積の変化）** | | | | |
| 脳容積のベースラインからの変化率（減少率） | ○ | — | — | — |
| **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 | △ | — | — | — |
| PASAT のベースラインからの変化量 | △ | — | — | — |

◎主要評価項目，●主要な副次評価項目，○副次評価項目，△探索的評価項目
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，CUAL = combined unique active lesion，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
a) 本書では，長期投与データとして3.2.2 項，効果の持続として5.1 項に結果を記載した。
b) A2201E1 試験の主要評価項目は長期投与時の安全性のため，有効性評価項目はいずれも副次評価項目として設定した。
c) A2201 試験では，新規 Gd 造影病変数も評価した。
d) A2201 試験では，投与 3 ヵ月後までの CUAL 数を主要評価指標として用量反応曲線を解析した。

**Table 1-9 本書に提示した評価項目の定義**

| | 試験 | 定義 |
|---|---|---|
| **障害進行に関する評価** | | |
| EDSS に基づく障害進行 | A2304 | 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。 |
| | A2201E1 | ベースラインの EDSS スコアが 0 の被験者はベースラインから 1.5 以上増加した場合，ベースラインの EDSS スコアが 0.5 以上 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。 |
| T25W に基づく障害進行 | A2304 | T25W がベースラインから 20%以上増加（悪化）した場合とした。 |
| **再発に関する評価** | | |
| 再発 | A2304, A2201, A2201E1 | 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 [McDonald et al. 2001]。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 | A2304, A2201, A2201E1 | 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 種類の機能別障害度（functional system, 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。 |
| **MRI 画像に基づく評価** | | |
| CUAL | A2201 | 新規の Gd 造影病変，及び新規又は拡大 T2 病変を重複なく集計した MRI 画像上の活動性病変 |

CUAL = combined unique active lesion，EDSS = 総合障害度スケール，MS = 多発性硬化症，T25W = 25 フィート時間制限性歩行試験，Gd = ガドリニウム

以下に，各評価項目又は検査項目の詳細を示す。

### 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）の機能別障害度（functional system，FS）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 の評価は，評価バイアスを最小化するために被験者の治療管理に関与しない EDSS 評価者が実施した。評価者間のばらつきを抑えるため，EDSS 評価者はあらかじめ EDSS 判定のため

の標準化されたトレーニングを受け，EDSS 評価者としての認定を受けること，かつ 1 年ごとに再認定を受けることを必須とした。また，可能な限り同一の EDSS 評価者が，試験期間を通じて評価した。A2304 試験 CP では，EDSS 評価者が医師でない場合は，EDSS 評価者として認定を受けてから 1 年以上が経過していることを必須とした。A2304 試験 EP では，CP と同様，EDSS 評価者が，EDSS を評価することとしたが，治療担当医師又は EDSS 評価者としての認定を受けた別の医療専門家による評価も許容した。A2201 試験及び A2201E1 試験では，EDSS 評価者は医師であることを要件とした。また，A2304 試験 CP では 3 ヵ月ごと，A2201 試験では 3 ヵ月ごと，A2201E1 試験では 6 ヵ月ごとに評価し，いずれの試験でも，MS の再発があった場合には，被験者に規定外の来院を求め，EDSS を評価した。

A2304 試験での EDSS 評価には，評価のばらつきや計算ミスを防ぎデータの質を向上させるため，第三者機関である Neurostatus eScoring（NESC）のシステムを採用した。EDSS 評価者は NESC 用の電子タブレットに入力しながら EDSS の評価を進め，そのシステム内に組み込まれたアルゴリズムにより自動的に生成されるクエリーを解消しながら EDSS の評価を完了した。EDSS 評価者はこの電子タブレットを用いた EDSS の評価完了後，NESC のデータベースにデータを転送した。そのため，第三者機関（NESC）のデータベースには EDSS 評価日や EDSS 評価結果が集積された一方，治験依頼者のデータベースには電子症例報告書のカバーページに記載された EDSS 評価日のみが集積された。NESC のデータベースに転送された EDSS 評価結果は，NESC の EDSS 評価担当者が再確認した。その結果，矛盾が特定された場合には，各医療機関の EDSS 評価者に再評価を求め，EDSS 評価者が最終確認した。

**25 フィート時間制限性歩行試験（Timed 25-Foot Walk Test，T25W）**

T25W は歩行機能の評価指標であり，上肢機能，歩行，及び認知機能を評価する複合指標の Multiple Sclerosis Funtional Composite（MSFC）を構成する 3 つの検査のうちの 1 つである [Fischer et al. 1999]。25 フィート（7.62 m）をできるだけ早く，しかし安全に歩くよう被験者に指示し，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。被験者は，同じ距離を歩いて戻ることで試験を 2 回実施した。この試験では，補助具の使用を許容した。T25W の 1 回あたりの制限時間（目安）を 3 分と設定し，超過した場合でも評価した。EDSS 評価者等が検査した。A2304 試験 CP では 3 ヵ月ごとに評価した。

**Multiple Sclerosis Walking Scale（MSWS-12）**

MSWS-12 は，歩行機能に関する評価スケールで，MS による歩行への影響に関する 12 項目の質問からなる[Hobart et al. 2003，Hobart et al. 2012，Motl and Snook 2008]。評価は被験者自身が行い，被験者は来院時に他の臨床評価の前に質問票（MSWS-12 version 2）を記入し，歩行制限の程度を回答カテゴリーから選択した。12 項目の質問のうち 3 項目には 3 つ，残りの 9 項目には 5 つの回答カテゴリーが設けられている。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（1.2.4.1.4 項）。スコアが高いほど障害度が高いことを示す。A2304 試験 CP では 6 ヵ月ごとに評価した。

### 再発

再発の評価は，治療担当医師が実施した。治療担当医師は，新たに発現又は悪化した神経学的異常を認めた場合，直ちに連絡するよう被験者に指導した。また，各規定来院時に，神経学的異常の有無を確認した。新たに発現又は悪化した神経学的異常の報告を被験者から受けた場合，治療担当医師はできる限り早期に規定外の来院を計画した。治療担当医師は，規定外来院時又は規定来院時に新たに発現又は悪化した神経学的異常が報告された場合，再発の定義（Table 1-9）に一致しているか否かを評価した。定義に合致した場合又は評価が定まらない場合，治療担当医師は，EDSS 評価担当者に EDSS スコアの評価を依頼した。

A2304 試験では，治験薬投与中に重度再発（Table 1-10に定義）が 1 回，又は再発が 2 回確認された被験者に対し，治療担当医師は利用可能な既承認の再発を伴う MS に対する治療法について説明した。その上で，被験者が治験薬の投与継続に同意した場合，再度文書同意を取得し，投与継続を決定することとした。

**Table 1-10　再発の重症度**

<table>
<tr><th>軽度再発</th><th>中等度再発</th><th>重度再発</th></tr>
<tr><td>EDSS スコアが 0.5 増加</td><td>EDSS スコアが 1 又は 2 増加</td><td rowspan="6">中等度の基準を超える再発</td></tr>
<tr><td>又は</td><td>又は</td></tr>
<tr><td rowspan="3">1～3 種類の FS スコアで 1 ポイント変化</td><td>1 又は 2 種類の FS スコアで 2 ポイントの変化</td></tr>
<tr><td>又は</td></tr>
<tr><td>4 種類以上の FS スコアで 1 ポイントの変化</td></tr>
</table>

Source：[Panitch et al. 2002]

### MRI 検査

MRI 検査は，治験依頼者が提供する MRI マニュアルに従って実施され，統一した測定条件下で撮像された。有効性評価のために撮影された MRI 画像は，画像以外の被験者データが盲検化された MRI 中央検査機関で評価した。なお，ステロイドによる Gd 造影病変への影響が知られているため，A2304 試験では，再発時の MRI 検査は，ステロイドパルス療法開始前に実施し，ステロイドパルス療法中及び終了後 30 日以内は実施しないこととした。また，A2201 試験及び A2201E1 試験では，ステロイド投与中及び終了後 14 日以内には MRI 検査を実施しないこととした。A2304 試験 CP では 1 年ごと，A2201 試験では 1 ヵ月ごと，A2201E1 試験では最初の 2 年間（用量盲検期）は 6 ヵ月ごと，それ以降は 1 年ごとに MRI 検査を実施した。

MS 患者での各 MRI 画像所見の意味を以下に示す。

- Gd 造影病変：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。また，Gd 造影病変は血液脳関門（blood-brain barrier，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 が修復され機能す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。
- T2 病変：一過性の水分貯留及び急性炎症から脱髄，アストログリオーシス，壊死等といった持続的な病変の病理学的変化を表す。新規又は拡大 T2 病変（過去の MRI スキャンとの比較で評価）は，炎症性の疾患活動性の評価に用いられる。また，新規又は拡大 T2 病変が繰り返されると時間経過に伴い中枢神経組織内にダメージが累積されるため，臨床試験では，過去の MRI スキャンと比較した T2 病変容積の変化を，その評価期間内に生じた疾患負荷として評価している。
- 脳容積：MS では，ミエリンや軸索の減少により，発病早期から，脳容積の減少（脳萎縮）がみられ，疾患の障害度と相関する。また，脳萎縮は，MS での認知機能とも相関する。

**SDMT**

SDMT[Smith 1982]は，認知機能障害のある MS 患者で影響がみられる注意力，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速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。SDMT の検査用紙には 1 つのオリジナルバージョンと，2 つの別バージョンがあり，学習効果を最小化するため，交互に使用する。EDSS 評価担当者等が評価した。A2304 試験 CP では 6 ヵ月ごとに評価した。

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，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]。

**Paced Auditory Serial Addition Test（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[Fischer et al. 1999]。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。PASAT の検査用紙には 2 種類のバージョンがあり，学習効果を最小化するため，交互に使用する。EDSS 評価者等が検査した。A2304 試験 CP では 6 ヵ月ごとに評価した。

### 1.2.2 有効性評価項目の設定根拠

SPMS 患者対象の A2304 試験の主要評価項目で用いた 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国内外で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 3mCDP が認められるまでの期間，副次評価項目の 6mCDP 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進行の抑制効果を評価することとした。また，RRMS から SPMS に進行すると徐々にみられる不可逆的，かつ日常生活に深刻な影響を及ぼす主な障害として，歩行能力や認知機能の低下がある。A2304 試験では，歩行能力を最大歩行距離で評価する EDSS を指標とした障害進行の評価（主要評価項目）とは別に，歩行速度で歩行能力を評価する T25W を指標とした障害進行の評価を主要な副次評価項目に，被験者自身が歩行制限の程度を評価する MSWS-12 を副次評価項目に設定した。また，臨床的な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を主要な副次評価項目に設定した。さらに，障害進行の客観的指標とされる脳容積を副次評価項目に設定した。また，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]。そのため，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 SDMT 及び PASAT を指標とした評価を探索的評価項目に設定した[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017]。

RRMS 患者対象の A2201 試験では，BAF の治療反応性を適切に評価するために，MS の疾患活動性評価に有用である MRI 検査に基づき，新規 Gd 造影病変，及び新規又は拡大 T2 病変を重複なく集計する CUAL 数を主要評価項目として設定した。また，3 試験ともに，RRMS 対象の臨床試験で炎症性の疾患活動性を評価する上で標準的に用いられている再発，Gd 造影病変，及び新規又は拡大 T2 病変に関連する有効性評価項目を副次評価項目として設定した。

### 1.2.3 解析対象

本書の評価資料 3 試験で用いた解析対象集団の定義をTable 1-11に示す。

**Table 1-11 解析対象集団の定義**

| 解析対象集団 | 試験 | 定義 |
|---|---|---|
| ランダム化集団（RAN） | A2304，A2201 | ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。 |
| 最大の解析対象集団（FAS） | A2304 | RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。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。 |
| Modified FAS（MFAS） | A2304 | RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。ただし，被験者が二重盲検下の治験薬投与を中止し，MS に対する新規の疾患修飾薬（レスキュー治療としての BAF の非盲検投与を含む）を開始した場合は，MS に対する新規の疾患修飾薬を開始する前までの CP の有効性評価を用いてランダム化された投与群に従って解析した。 |

| 解析対象集団 | 試験 | 定義 |
|---|---|---|
| Per-protocol 集団（PPS） | A2304 | FAS のうち，重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。ランダム化された二重盲検下での治験薬の投与中止後に評価した有効性データは，すべて除外した。 |
| 追跡調査対象集団 | A2304 | RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与された被験者，かつ二重盲検投与終了（又は中止）後に，BAF 無治療下での追跡調査の評価がある被験者。二重盲検投与中止後に BAF の非盲検投与を受けた被験者では，非盲検投与前の評価のみを含めた。 |
| Extension Part FAS（EP FAS） | A2304 | A2304 試験 EP の開始前に文書による同意が得られ，EP で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。EP のデータカットオフ（2017 年 12 月 31 日）までに得られた EP のデータを用いて解析した。 |
| Combined FAS | A2304 (CP + EP) | A2304 試験 CP 及び EP の開始前に文書による同意が得られ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。EP 開始前に文書同意が得られなかった被験者での EP の有効性データは，すべて除外した。EP のデータカットオフ（2017 年 12 月 31 日）までに得られた CP 及び EP のデータを用いて解析した。 |
| FAS | A2201 | RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与された被験者，かつ重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者。Intent-to-treat の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。 |
| 継続投与対象集団 | A2201E1 | A2201E1 試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。 |
| 追跡調査対象集団 | A2201E1 | A2201E1 試験の非盲検期に治験薬を 1 回以上投与された被験者，かつ治験薬中止 15 日以降の追跡調査の評価がある被験者。 |

RAN = randomized set，FAS = full analysis set，MFAS = modified full analysis set，PPS = per-protocol set

## 1.2.4 統計方法

本項では，有効性を主要目的とした検証試験（A2304 試験）及び用量設定試験（A2201 試験）について，本書に示す有効性の統計手法を示す。安全性及び忍容性の評価を主要目的とした長期投与試験（A2201E1 試験），各試験の解析手法の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」並びに第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

### 1.2.4.1 A2304 試験 CP

FAS を主解析対象集団として解析した。解析結果の頑健性を評価するため，主要評価項目に対しては MFAS 及び PPS でも解析した。

#### 1.2.4.1.1 ベースライン及び CP 終了時の取扱い

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。

#### 1.2.4.1.2 主要評価項目

SPMS 患者を対象とした A2304 試験では，3mCDP が認められるまでの期間を主要評価項目として設定した。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。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，MFAS では疾患修飾薬（BAF の非盲検投与を含む）開始前の最後の EDSS 評価日，PPS では二重盲検下での治験薬の最終投与日，又は PPS 解析除外に至った逸脱の最も早い発現日のいずれか早い時点までの最後の 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。

**感度分析及び補助的解析**

主要解析結果の頑健性を評価するため，PPS 並びに以下の 5 つの感度分析，及び MFAS を対象とした補助的解析を実施した。

- 感度分析 1：EDSS に基づく障害進行の開始が確認されたが，その後 CP を早期に中止した被験者に対し，障害進行の開始が確認された日に 3mCDP が認められたと仮定して実施した。
- 感度分析 2：原疾患の悪化又は効果不十分で CP を早期に中止した被験者に対し，早期中止日に 3mCDP が認められたと仮定して実施した。
- 感度分析 3：中止理由によらず CP を早期に中止した被験者に対し，早期中止日に 3mCDP が認められたと仮定して実施した。
- 感度分析 4：電子症例報告書のカバーページに EDSS 評価日の記録はあるが，該当する EDSS スコアが第三者機関のデータベース上で確認できなかった場合，当該評価日の EDSS スコアは障害進行の定義に合致したと仮定して実施した。当該分析は，治験依頼者のデータベースと EDSS 評価に用いた第三者機関のデータベース間で評価日の齟齬が完全には解消できなかったことから，その影響を評価するために実施した。
- 感度分析 5：CP 期間中に EDSS に基づく障害進行の開始が確認されたが，CP の終了に伴い，その後の CP での EDSS 評価がない被験者に対し，EP のベースライン EDSS で 3mCDP が認められたと仮定して実施した。

### 1.2.4.1.3 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。

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。

T25W は各評価時点で 2 回実施され，評価には 2 回の測定値の平均値（1 回のみ測定できた場合はその値）を用いた。身体機能制限により T25W を 2 回とも完了できなかった被験者については，当該来院時に障害進行の発現を確認したものとみなした。持続する障害進行の発現の確認には規定来院時（3 ヵ月ごと）の T25W 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 T25W を使用することとした。

**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。

### 1.2.4.1.4 その他の副次評価項目

**6mCDP が認められるまでの期間**

6mCDP 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 6 ヵ月後にもその持続（つまりは 6mCDP）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。主要解析（1.2.4.1.2 項）と同様の Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を実施し，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。また，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。

**再発に関する評価**

再発に関する解析は，EDSS に基づく確定再発を対象とした。

- ARR

ARR 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 Gd 造影病変数を共変量，CP 参加年数の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて解析した。本モデルで，各投与群の ARR，プラセボ群と比較した BAF 群の ARR 比とその 95%信頼区間，及び ARR 低下率を推定した。ARR は，1 年あたりの確定再発の平均数と定義し，CP 終了時までに認められた確定再発数の合計を CP への参加日数の合計で除し，さらに年間日数 365.25 を乗じて算出した。

- 初回再発までの期間（再発なしの被験者の割合）

初回再発までの期間は，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 Gd 造影病変数を共変量とした 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，投与群別に再発なしの被験者の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。

**MSWS-12 のベースラインからの変化量**

MSWS-12 は，MSWS-12 を構成する 12 項目のスコアの合計から最小スコア（12）を減算し，その結果を最大スコアと最小スコアの差（54 − 12 = 42）で除し，それに 100 を乗じることによって MSWS-12 スコアを 0～100 のスケールに換算した。12 項目のうち 50%未満が欠測の被験者では，利用可能な項目のスコアの平均値に 12 を乗じたものを MSWS-12 スコアとした。

MSWS-12 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，ベースラインの MSWS-12（換算スコア）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。

**MRI 画像に基づく評価**

- Gd 造影病変

評価時点別の Gd 造影病変数は，投与群，年齢，国又は地域，ベースラインの Gd 造影病変数を共変量とし，評価時点をカテゴリカル変数とした反復測定回帰モデルを用いて投与群間を比較した。また，評価時点別に Gd 造影病変が認められなかった被験者の割合を算出した。

Gd 造影病変数（累積数）は，投与群，年齢，国又は地域，ベースラインの Gd 造影病変数を共変量とし，MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて BAF 群とプラセボ群を比較した。

- 新規又は拡大 T2 病変

評価時点別の新規又は拡大 T2 病変数（1 時点前の MRI スキャンとの比較で評価）は，負の二項分布を仮定し，投与群，年齢，国又は地域，ベースラインの Gd 造影病変数を共変量とし，前回の MRI スキャンからの期間（年）の自然対数をオフセット変数とした反復測定回帰モデルを用いて BAF 群とプラセボ群を比較した。

- 脳容積のベースラインからの変化率

脳容積のベースラインからの変化率は，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，ベースラインの脳容積，ベースラインの T2 病変容積，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。

### 1.2.4.1.5 探索的評価項目

**認知機能に関する評価**

- SDMT

SDMT 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，ベースラインの SDMT スコアを共変量，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。

- PASAT

PASAT 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，ベースラインの PASAT スコアを共変量，投与群と各測定時点の交互作用，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。

### 1.2.4.1.6 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（1.1.1.1 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。

#### 1.2.4.1.7 事後解析

以下の事後解析を実施した。

**EDSS に基づく障害進行**

- CP 終了時まで継続した 3mCDP に対し，主要解析と同様の Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を実施し，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。CP 終了時まで継続した 3mCDP の定義は，障害進行の開始 3 ヵ月後の規定評価時点（ただし，再発持続期間外）で障害進行の持続（つまりは 3mCDP）が確認され，さらに障害進行の開始以降，CP 終了時点までの規定評価時点で得られたすべての EDSS スコアが，EDSS に基づく障害進行の定義（Table 1-9）に該当したものとした。
- 再発とは無関係な SPMS での障害進行抑制効果
  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 を定義し，それぞれ事後解析を実施した（5.3.5.3-4-Statistical Overview）。
  1. 「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
  2. 再発に対する治療効果に依存しない障害進行抑制効果

1. Non-relapsers に対する障害進行抑制効果

対応する estimand の構成要素は以下のとおりである。

- 対象集団：Non-relapsers
- 変数：投与 12 ヵ月後，投与 18 ヵ月後，投与 24 ヵ月後までの 3mCDP 及び 6mCDP の発現割合
- 中間事象：試験期間中の確定再発
- 集団レベルでの要約：リスク比

治療の割付けと各評価期間での再発の有無により，試験対象集団はTable 1-12に示す主要層に分類される。

**Table 1-12 主要層の定義**

| BAF312 群に割り付けられた場合の確定再発の有無 | プラセボ群に割り付けられた場合の再発の有無 | 主要層 |
|---|---|---|
| なし | なし | Non-relapsers |
| あり | あり | Definite-relapsers |
| なし | あり | Benefiters |
| あり | なし | Harms |

しかしながら，実際に観察されたデータから特定可能な個々の被験者の主要層はTable 1-13のとおりで，個々の被験者がどの主要層に属するかをデータから完全に特定することはできない。このため，ベイズ流アプローチにより 3mCDP のリスク比（BAF 群/プラセボ群）を推定した。

ベイズ流アプローチで事前分布を指定してモデル化したパラメータは以下のとおりである。

- 主要層への所属確率
- プラセボ群における 3mCDP 発現率の対数オッズ
- 3mCDP 発現率の対数オッズの差（BAF 群 – プラセボ群）

これらのパラメータに対し，3mCDP の事後分布を推定し，この事後分布に対する中央値及び95%信用区間を算出した。併せて，6mCDP についても同様に解析した。

**Table 1-13 実際に観察されたデータから特定可能な主要層**

| 治療の割付け | 「実際の」再発の有無 | 可能性のある主要層 |
|---|---|---|
| BAF312 群 | あり | Definite-relapser または Harms |
| BAF312 群 | なし | Non-relapsers または Benefiters |
| プラセボ群 | あり | Definite-relapsers または Benefiters |
| プラセボ群 | なし | Non-relapsers または Harms |

2. 再発に対する治療効果に依存しない障害進行抑制効果

対応する estimand の構成要素は以下のとおりである。

- 対象集団：A2304 試験の選択・除外基準で定まる SPMS 集団（以下，SPMS 集団全体）
- 変数：3mCDP の発現
- 中間事象：試験期間中の確定再発
- 集団レベルでの要約：ハザード比

このリサーチクエスチョンに対し，以下 2 種類の estimand を検討した。

- Hypothetical prescriptive estimand：再発の影響を受けた期間を除くこと（つまりは再発前の期間）で評価可能と仮定
- Hypothetical natural estimand：試験期間中の再発率が投与群間で等しいと仮定

Hypothetical prescriptive estimand では，試験期間中の最初の再発を打切りとみなし，Cox 比例ハザードモデルでハザード比を推定した。しかしながら，試験期間中の再発による打切りまでの期間は実際の治療と関連しているため，この取扱いに基づくハザード比の推定値にはバイアスが入る。このバイアスを補正するために，Inverse Probability of Censoring Weighted（IPCW）法を適用した Cox 比例ハザードモデルでバイアス補正ハザード比を推定した。

Hypothetical natural estimand では，ブートストラップ法による復元抽出データに対し Cox 比例ハザードモデルでハザード比を推定した。ただし，BAF 群とプラセボ群で試験期間中の再発率が等しくなるように，以下の方法を適用した。

- BAF 群では，試験期間中の再発率がプラセボ群と等しくなるように，各被験者のデータの抽出確率に重みをつけた上で復元抽出した。
- プラセボ群では，各被験者を等確率で復元抽出した。

**感度分析**

通常，MS 対象の第 III 相試験では，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 評価者として選任する。A2304 試験でも EDSS 評価者を治療担当医師とは分けて設定した（1.2.1 項）。また，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，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。各データベースへのアクセス権にはユーザー制限を設定し，First dose database は初回担当者及びその補助スタッフに，Main database は治療担当医師及びその補助スタッフに，NESC database は EDSS 評価者にそれぞれアクセス権を付与することとした（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，同じ評価者又はその補助スタッフに対し，複数のデータベースへのアクセス権が付与されていたケースが認められた。そのため，不適切なアクセス権付与等により盲検性が担保できていない可能性のある被験者の影響を評価するため，盲検性に影響する可能性のある被験者集団を特定した。また，感度分析として，主要評価項目及び副次評価項目の一部（ARR）について，これらの被験者集団を除いた集団に加え，これらの被験者集団に対しても，全体集団と同様の解析を実施した。不適切なアクセス権付与により盲検性が担保されていない可能性のある被験者の理由及びその被験者数をTable 6-4に示す。

**T25W に基づく障害進行**

- T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行の発現率について，ベースラインの EDSS が 6.0 未満（100 m までは補助や休憩なしで歩行可能なレベル）の被験者集団に対し，全体集団と同様の Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を実施した。

**認知機能に関する評価**

- 「SDMT の持続的悪化」が認められるまでの期間を評価した。「SDMT の持続的悪化」の定義は，SDMT がベースラインから 4 以上減少（悪化）し，以降 CP 最終評価時点まですべての評価時点でベースラインから 4 以上の SDMT の減少が持続していた場合，又は最終観察日でベースラインから 4 以上の SDMT の減少が認められた場合とした。「SDMT の持続的悪化」が認められるまでの期間は，治験薬の投与開始日から，最初に「SDMT の持続的悪化」が確認された日までの日数として算出した。「SDMT の持続的悪化」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。「SDMT の持続的悪化」（リスク）が認められるまでの期間を，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，ベースラインの SDMT 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を算出した。相対リスク減少率は（1 – ハザード比）× 100 で算出した。両側有意水準 0.05 とした。
- 探索的解析として，6 ヵ月持続する SDMT の悪化（ベースラインから 4 以上の SDMT の減少）が認められるまでの期間を評価した。6 ヵ月持続する SDMT の悪化が認められるまでの期間は，治験薬の投与開始日から，SDMT の悪化の開始が確認された日以降 6 ヵ月後にもその持続が確認された場合に，SDMT の悪化の開始が確認された日までの日数として算出した。SDMT の悪化の発現を確認するために使用する SDMT スコアは，規定来院時又は規定外来院時に得られたものとし，6 ヵ月持続する SDMT の悪化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 SDMT スコアを使用して Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。モデルには投与群，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，ベースラインの SDMT スコアを共変量としたて含めた。同モデルで，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を算出した。相対リスク減少率は（1 – ハザード比）× 100 で算出した。両側有意水準 0.05 とした。
- PASAT のベースラインからの変化量について，ベースラインの EDSS スコア区分（5.5 以下，6.0 以上）に分け，評価時点をカテゴリカル変数とした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。同モデルの共変量には投与群，ベースラインの EDSS スコア区分，ベースラインの PASAT スコアを含めた。

### 1.2.4.2 A2304 試験 CP + EP

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）までに得られたデータについて解析した。

#### 障害進行に関する評価

Combined FAS を解析対象集団として，3mCDP 及び 6mCDP を評価した。3mCDP 及び 6mCDP の発現率に対し，ランダム化された投与群別，つまりは（1）CP で BAF 群に割り付けられ EP で BAF を投与した群（以下，BAF - BAF 群），（2）CP でプラセボ群に割り付けられ EP で BAF を投与した群（以下，プラセボ - BAF 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。なお，EDSS のベースラインには，CP での治験薬投与開始前の直近の値を用いた。

さらに，Combined FAS での 3mCDP 及び 6mCDP の発現率に対して on-treatment 解析を実施し，ランダム化された治療法での実際の投与期間に基づき BAF 投与とプラセボ投与を比較した。On-treatment 解析に用いる BAF 及びプラセボの on-treatment 期間は，以下のとおり定義した。なお，on-treatment 期間外に評価された EDSS，on-treatment 期間外に発現した再発は，集計から除外した。

- **on-treatment BAF**：二重盲検投与開始日から二重盲検投与終了後 30 日まで，又は二重盲検投与開始日から（CP 又は EP の）BAF 非盲検投与終了後 30 日までとし，投与終了後 30 日以内に他の疾患修飾薬を開始した場合，他の疾患修飾薬の投与開始前日までとした。CP から EP への移行期間に無治療期間（BAF が投与されなかった期間）が 3 ヵ月以上あった被験者では，無治療期間の開始後 30 日以降のデータは，すべて除外した。
- **on-treatment Placebo**：二重盲検投与開始日から二重盲検投与終了日まで，又は二重盲検投与中止後，簡略化した来院スケジュールで無治療に切り替えて試験を継続した被験者では，二重盲検投与開始日から無治療終了日までとした。

#### 再発に関する評価

再発に関する評価は，確定再発を対象とした。

- ARR

ARR を群間比較，群内比較で評価した。以下に，比較法の詳細をTable 1-14に示すアルファベット（a）～（d）を用いて示す。

**Table 1-14 ARR の比較方法**

| 投与群 | CP（二重盲検） | | EP（非盲検） |
|---|---|---|---|
| BAF312 | (a) BAF312 | — | (c) BAF312 |
| Placebo | (b) Placebo | — | (d) BAF312 |

投与群：CP でランダム化された投与群に基づく

**群間比較：**

- (a + c) vs (b + d)：Combined FAS を解析対象集団として，ARR の推定値をランダム化された投与群別に比較した。ARR の推定値は，CP での投与群，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 Gd 造影病変数を共変量，解析に用いた評価期間（年）の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて解析した。本モデルで，ランダム化された投与群別，つまりは BAF - BAF 群及びプラセボ - BAF 群の各 ARR，プラセボ - BAF 群と比較した BAF - BAF 群の ARR 比とその 95%信頼区間，及び ARR 低下率を推定した。また，Combined FAS での解析に対して on-treatment 解析を実施した。
- (c) vs (d)：EP FAS を解析対象集団として，EP での ARR をランダム化された投与群別（つまりは BAF - BAF 群，プラセボ - BAF 群）に比較した。

**群内比較：**

- (b) vs (d)：Combined FAS のうち，プラセボ群にランダム化された被験者での，CP（プラセボ投与時）と EP（BAF 投与時）の ARR の推定値を比較した。ARR の推定値は，試験参加期間（CP，EP），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 Gd 造影病変数を共変量，試験参加年数の自然対数をオフセット変数として，対数リンクを用いたポワソンモデルを用いて解析した。また，本モデルでは同一被験者が CP，EP に含まれているため，compound symmetry covariance structure を仮定した。なお，CP で二重盲検投与を中止して MS に対する新規の疾患修飾薬（BAF の非盲検投与を含む）を開始した被験者では，MS に対する新規の疾患修飾薬を開始した後の再発は除外し，EP はデータカットオフまでのデータを用いた。本モデルで CP（プラセボ投与時），EP（BAF 投与時）の各 ARR，CP（プラセボ投与時）と比較した EP（BAF 投与時）の ARR 比とその 95%信頼区間，及び ARR 低下率を推定した。

### 1.2.4.3 A2201 試験

FAS を主解析対象集団として解析した。主要及び副次評価項目ともに欠測値は補完しなかった。A2201 試験は，第 1 期と第 2 期で投与期間が異なるため（Figure 1-2），投与 3 ヵ月後までの解析には BAF 群では第 1 期（6 ヵ月間）の投与 3 ヵ月後までのデータ（10 mg 群，2 mg 群，0.5 mg 群）及び第 2 期（3 ヵ月間）のデータ（1.25 mg 群，0.25 mg 群）を用い，プラセボ群では第 1 期（6 ヵ月間）及び第 2 期（3 ヵ月間）の併合データを用いた。また，投与 6 ヵ月後までの解析には第 1 期のデータ（10 mg 群，2 mg 群，0.5 mg 群，プラセボ群）のみを用いた。

### 1.2.4.3.1 主要評価項目

投与 3 ヵ月後までの CUAL 数をプラセボと比較した減少率（プラセボを 0%減少とみなして算出）に対し，BAF の 5 用量（10，2，1.25，0.5，及び 0.25 mg）とプラセボの用量反応性は平坦であるという帰無仮説及び用量反応性は単調増加であるという対立仮説を設定して検証した。なお，主要評価項目（投与 3 ヵ月後までの CUAL 数）に対しては負の二項分布を仮定した。主要な解析として線形モデル，Emax モデル，2 種類の Hill-Emax モデル，及び指数関数モデルの 5 つを候補モデルとした MCP-Mod 法を用いた。MCP-Mod 法は投与 1，2，3 ヵ月後の CUAL 数に類似の重み付けをしたモデルを仮定した。

5 つの候補モデルそれぞれで，至適対比係数の線形結合を基に検定統計量を求めた。検定統計量は多変量 t 分布に従い，帰無仮説が片側有意水準 0.025 で棄却された場合，用量反応性があるとみなした。複数のモデルで帰無仮説が棄却された場合，赤池情報量基準（akaike information criterion，AIC）に基づき適合性の最も高いモデルを選択し，推定量とその 95%信頼区間を算出した。推定量は，プラセボ群と比較して BAF 群の CUAL 数に 50%以上の減少が推定される用量とした。

感度分析として，変量効果及び観測値単位でのポアソン誤差構造を伴う Bayesian longitudinal Emax モデルを用いた解析を実施した。1 ヵ月ごとに個別の Bayesian longitudinal Emax モデルを仮定し，被験者単位の変量効果を考慮した相関構造はすべての時点で共通していると仮定した。本モデルにより，投与 3 ヵ月後の用量反応曲線を推定し，推定量とその 95%信頼区間を算出した。

### 1.2.4.3.2 副次評価項目

副次評価項目については，多重性の調整は行わなかった。各 BAF 群とプラセボ群の対比較は，両側有意水準を 0.05 で行った。

**再発に関する評価**

再発に関する解析は，確定再発を対象とした。

- ARR

投与 6 ヵ月後までの再発について，第 1 期の被験者に対して解析した。ARR は，投与群とベースライン時の過去 2 年間の再発回数を共変量とし，試験参加年数の対数をオフセット変数として，負の二項分布回帰モデルを用いて投与群間を比較した。本モデルで，各投与群の ARR とその 95%信頼区間を推定した。試験参加日数は（試験終了来院日）−（治験薬の初回投与日）+ 1 で算出し，試験終了来院までの再発のみを対象とし，追跡調査期間に発生した再発は対象外とした。各投与群の ARR は，投与群内の全被験者の再発数の合計を，投与群内の全被験者の参加日数の合計で除し，365.25 を乗じて年率を算出した。

- 再発がみられなかった被験者の割合

投与 6 ヵ月後までに再発がみられなかった被験者の割合について，ロジット関数を使用し，投与群とベースライン時の過去 2 年間の再発回数で調整したロジスティック回帰モデルを用いて投与群間で比較した。

**MRI 画像に基づく評価**

投与 3 ヵ月後及び投与 6 ヵ月後の新規の Gd 造影病変数（1 時点前の MRI スキャンとの比較で評価），Gd 造影病変数（新規の Gd 造影病変数を含む）を投与群間で比較した。解析には，反復測定データに対応した負の二項分布一般化推定方程式（generalized estimating equation，GEE）回帰モデルを用い，投与群と各測定時点の交互作用及びベースラインの Gd 造影病変数で調整した。

投与 3 ヵ月後及び投与 6 ヵ月後の新規又は拡大 T2 病変数（1 時点前の MRI スキャンとの比較で評価）を投与群間で比較した。解析には，反復測定データに対応した負の二項分布 GEE 回帰モデルを用い，投与群と各測定時点の交互作用で調整した。

投与 3 ヵ月後まで及び投与 6 ヵ月後までに CUAL がみられなかった被験者の割合について，ロジット関数を使用し，投与群とベースラインの Gd 造影病変数で調整した重みを用いたロジスティック回帰モデルを用いて投与群間で比較した。すべての画像診断が利用可能な場合，重み 1 とし，k 画像診断のうち x 画像診断が欠測である場合，重み(k-x)/k とした。

### 1.2.5 部分集団の検討

BAF の有効性に対する影響を検討するため，A2304 試験の障害進行及び再発に関する評価項目について，部分集団解析を実施した。また，A2304 試験の日本人部分集団について有効性を評価した。

#### 1.2.5.1 障害進行に関する評価

A2304 試験 CP を対象に，3mCDP が認められるまでの期間（主要評価項目）について，以下の部分集団ごとに，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 年間の再発有無別の部分集団以外の場合）を共変量とし，部分集団と投与群の交互作用項を加えた 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%信頼区間を算出した。部分集団内の治療効果を評価するため forest プロットを作成した。FAS を解析対象集団とした。また，事後解析として，A2304 試験 CP での 6mCDP が認められるまでの期間（副次評価項目）に対し，主要評項目と同様の Cox 比例ハザードモデルを用いた部分集団解析を実施した。その結果を3.3.1 項に示す。

- 人口統計学的特性及び前治療歴
  - 性別（男性，女性）
  - インターフェロン（interferon，IFN）β-1b の前治療歴*（あり，なし）
  - 疾患修飾薬の前治療歴*（あり，なし）

- 疾患特性：試験開始前
  - スクリーニング前 2 年間の再発（あり，なし）
  - 急速な障害進行（スクリーニング前 2 年間に EDSS スコアで 1.5 以上の障害進行）（あり，なし）
  - ベースラインの多発性硬化症重症度スコア（multiple sclerosis severity score，MSSS）が 4 以上（中等度又は高度）又は 4 未満
  - ベースラインの Gd 造影病変数（0，1 以上）
- 疾患特性：試験開始後
  - 試験期間中の再発（あり，なし）

さらに，以下の連続型共変量に対する投与群間差の一貫性も評価した。この評価はカテゴリカルな部分集団の定義ではなく，主解析のモデルに用いた共変量に加え，以下の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くことで行われた。

- ベースラインの年齢（20 歳，40 歳，60 歳）
- ベースラインの EDSS スコア（3.0，4.0，5.0，6.0）
- 初発からの MS 罹病期間（10 年，20 年，30 年）

補助的解析（事後解析）として，事前に計画した上記の部分集団とは異なる定義のカテゴリーで，以下の部分集団について，主要評価項目と同様の Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

- 人口統計学的特性及び前治療歴
  - ベースラインの年齢（18 歳以上 40 歳以下，41 歳以上 55 歳以下，55 歳超）
  - MS 前治療歴*（疾患修飾薬，その他，なし）
- 疾患特性：試験開始前
  - ベースラインの EDSS スコア（4.0 未満，4.0 以上 4.5 以下，5.0 以上 6.0 以下，6.0 超）
  - 初発からの MS 罹病期間（10 年以下，11 年以上 20 年以下，21 年以上 30 年以下，30 年超）

* 前治療歴の集計に際しては，治験依頼者の医薬品用語辞書である Novartis Drug/Therapy Dictionary の preferred term（PT）を使用した。部分集団解析に用いた前治療歴の PT 一覧をTable 6-3に示す。

### 1.2.5.2 再発に関する評価

A2304 試験 CP での ARR に対して，障害進行と同様の部分集団（1.2.5.1 項）ごとに，部分集団解析を実施した。ARR の部分集団解析には，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，ベースラインの Gd 造影病変数，及び検討対象の部分集団（スクリーニング前 2 年間の再発有無別の部分集団以外の場合）を共変量，CP 参加年数

（年）の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いた。その結果を3.3.2 項に示す。

#### 1.2.5.3 日本人部分集団

A2304 試験の日本人被験者を対象に，3mCDP が認められるまでの期間（主要評価項目），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（副次評価項目）について，イベント発現被験者数とその割合を評価時点別に算出した。主要評価項目については，CP 及び EP のそれぞれで EDSS スコアの推移を被験者別に示した。副次評価項目のうち T2 病変容積のベースラインからの変化量，脳容積のベースラインからの変化率，Gd 造影病変数，新規又は拡大 T2 病変数について，CP での要約統計量を評価時点別に算出した。探索的評価項目の SDMT について，CP でのベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点別に算出した。その結果を3.3.3 項に示す。

## 2 個々の試験結果の要約

A2304 試験（主要評価時点である CP 完了まで），A2201 試験，及び A2201E1 試験の結果の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

## 3.1 試験対象集団

### 3.1.1 選択・除外基準の比較

BAF の有効性を評価した比較対照試験（A2304 試験，A2201 試験）及び長期投与試験（A2201E1 試験）の選択除外基準の一覧をTable 6-1及びTable 6-2に示す。

比較対照試験の 2 試験はいずれも，18 歳以上の男女を対象とし，MS の診断には国際的に広く参照されている McDonald 診断基準を用いた。McDonald 診断基準は，特異度を損なうことなく感度を高めることを目的に過去 2 回改訂され[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017]，試験の実施時期により A2201 試験は 2005 年改訂版[Polman et al. 2005]，A2304 試験は 2010 年改訂版[Polman et al. 2011]を用いた。

A2304 試験では，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」[Lublin and Reingold 1996]に基づき，対象患者を McDonald 診断基準に基づく 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。また，スクリーニング時の EDSS スコアが 3.0 以上 6.5 以下で，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 ヵ月以内に再発がなく，副腎皮質ステロイド治療を受けていない 60 歳以下の患者を組入れ対象とした。A2201 試験では，McDonald 診断基準に基づく MS 患者のうち「試験開始前 1 年間に 1 回以上の再発」，「試験開始前 2 年間に 2 回以上の再発」，又は「スクリーニング時に Gd 造影病変が 1 個以上」のいずれかの疾患活動性を示し，ランダム化時の EDSS スコアが 0 以上 5.0 以下で，かつ，ランダム化前 30 日以内に再発がなく，副腎皮質ステロイド治療を受けていない 55 歳以下の患者を組入れ対象とした。いずれの試験も除外基準は同様であり，黄斑浮腫と診断された患者，肝炎ウイルス感染，HIV ウイルス感染等の重大な感染症患者を除外した。また，心血管機能に影響を及ぼす可能性のある病態を有する又は治療を受けている患者，CYP2C9*3*3 を保有する患者，CYP2C9 の誘導薬を使用している患者を除外した。他の MS 治療薬の使用歴がある患者に対しては，治験実施計画書で規定したウォッシュアウト期間の基準に合致した場合，組入れ可能とした。

A2201 試験の継続試験である A2201E1 試験では，A2201 試験を完了した患者を組み入れ，A2201 試験の治験薬投与を中止した患者を除外した以外は，選択・除外基準は試験間で同様であった。

## 3.1.2 被験者の内訳

本項では比較対照試験（A2304 試験，A2201 試験），長期投与試験（A2201E1 試験）の順に被験者の内訳を示す。A2304 試験には，EP の結果も含めた。

### 3.1.2.1 比較対照試験

#### 3.1.2.1.1 A2304 試験

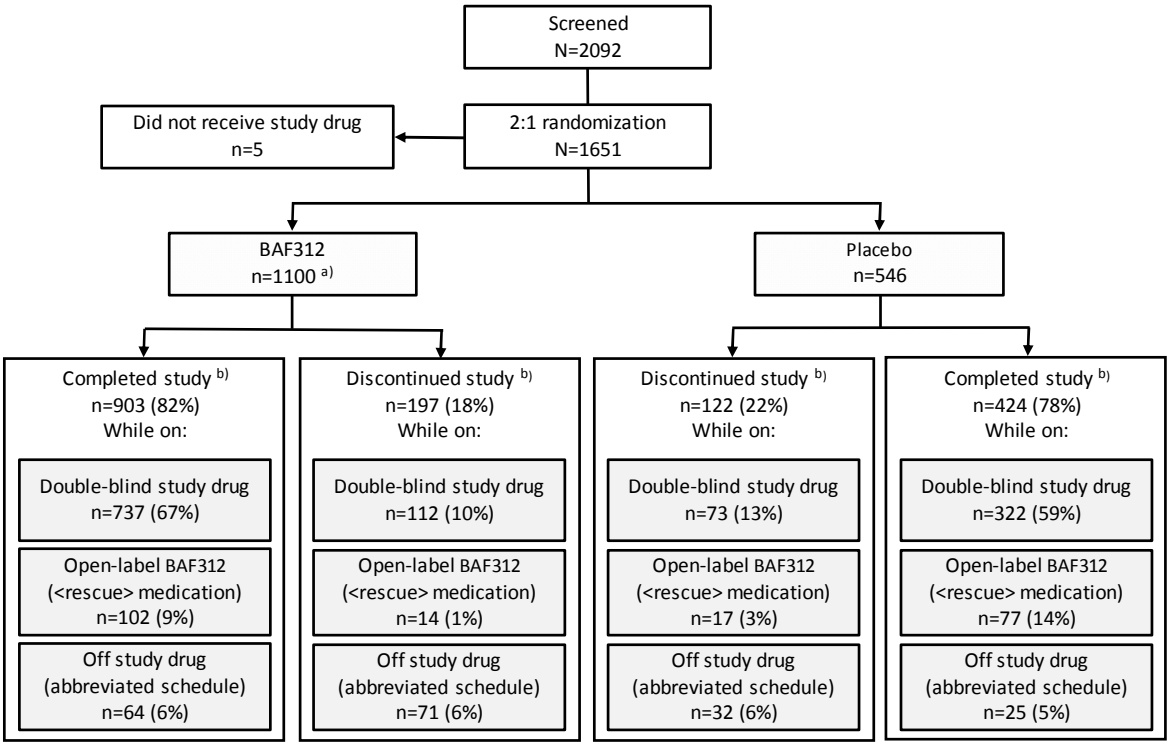
**CP**

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，及び安全性解析対象集団（safety set，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）。

**Figure 3-1 被験者の内訳（A2304 試験 CP）**




Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.4
a) 試験組入れ前に文書同意未取得の 1 名（すべての解析から除外された）を含む。
b) study は，A2304 試験 CP を意味する。

**Table 3-1 被験者の内訳（A2304 試験 CP，RAN）**

| | BAF312<br>N = 1105<br>n (%) | Placebo<br>N = 546<br>n (%) | Total<br>N = 1651<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 治験薬が投与された被験者 | 1100 (99.5) | 546 (100) | 1646 (99.7) |
| 治験薬が投与されなかった被験者 | 5 (0.5) | 0 | 5 (0.3) |
| 二重盲検投与のみで投与期を完了した被験者 | 737 (66.7) | 322 (59.0) | 1059 (64.1) |
| 二重盲検投与を中止した被験者 a) | 363 (32.9) | 224 (41.0) | 587 (35.6) |
| BAF の非盲検投与を継続した被験者 | 116 (10.5) | 94 (17.2) | 210 (12.7) |
| 投与期を完了した被験者 | 102 (9.2) | 77 (14.1) | 179 (10.8) |
| 投与期を中止した被験者 | 14 (1.3) | 17 (3.1) | 31 (1.9) |
| Off study drug （簡略化した来院スケジュール）で継続した被験者 | 135 (12.2) | 57 (10.4) | 192 (11.6) |
| 投与期を完了した被験者 | 64 (5.8) | 25 (4.6) | 89 (5.4) |
| 投与期を中止した被験者 | 71 (6.4) | 32 (5.9) | 103 (6.2) |
| いずれの治療オプションも開始せずに試験を中止した被験者 | 112 (10.1) | 73 (13.4) | 185 (11.2) |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-1.4
a) 二重盲検投与を中止した被験者は，CP 投与期終了時に二重盲検投与を継続していなかった被験者と定義した。

**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 Part FAS（EP 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）。

### 3.1.2.1.2 A2201 試験

被験者の内訳を投与期別にそれぞれTable 3-2，Table 3-3に示す。

第 1 期では，ランダム化の対象となった 188 名のうち治験薬が投与されなかったプラセボ群の 1 名を除く，187 名に治験薬が投与され，157 名が本試験を完了した。39 名が治験薬の投与を中止し，うち 9 名は治験薬の投与中止後に最終評価を終え試験を完了した。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，BAF のいずれの群もプラセボ群に比べ高かった（BAF 10 mg 群 36.0%，2 mg 群 14.3%，0.5 mg 群 23.3%，プラセボ群 8.7%，以下同順）。治験薬の投与中止の理由は，全体で有害事象（18.0%，12.2%，9.3%，4.3%）が最も多く，次いで治験管理上の問題（6.0%，2.0%，4.7%，4.3%）であり，前者では用量増加に伴い中止割合が増加したが，後者ではその傾向はなかった。

第 2 期では，ランダム化の対象となった 109 名全員に治験薬が投与され，106 名が本試験を完了した。5 名が治験薬の投与を中止し，うち 2 名は治験薬の投与中止後に最終評価を終え試験を完了した。治験薬の投与を中止した被験者の割合に投与群間で大きな違いはなかった（BAF 1.25 mg 群 4.8%，0.25 mg 群 3.9%，プラセボ群 6.3%）。治験薬の投与中止の理由は，全体で同意撤回（BAF 0.25 mg 群，プラセボ群各 1 名）が最も多く，その他はいずれも 1 名のみであった。

第 1 期又は第 2 期にランダム化された 297 名のうち，296 名が FAS，265 名が PPS に含まれた。第 1 期で治験薬が投与されなかった 1 名を FAS 及び PPS から除外した。PPS から除外した 32 名の主な除外理由は，治験薬の投与期間が 60 日未満（26 名）であった（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.1-2.2）。

**Table 3-2 被験者の内訳（A2201 試験，第 1 期，RAN）**

| | BAF312 10 mg N = 50 n (%) | | BAF312 2 mg N = 49 n (%) | | BAF312 0.5 mg N = 43 n (%) | | Placebo N = 46 [a] n (%) | | Total N = 188 n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験完了 [b] | 35 | (70.0) | 44 | (89.8) | 36 | (83.7) | 42 | (91.3) | 157 | (83.5) |
| 治験薬投与完了 | 32 | (64.0) | 42 | (85.7) | 33 | (76.7) | 41 | (89.1) | 148 | (78.7) |
| 治験薬投与中止 | 3 | (6.0) | 2 | (4.1) | 3 | (7.0) | 1 | (2.2) | 9 | (4.8) |
| 試験中止 | 15 | (30.0) | 5 | (10.2) | 7 | (16.3) | 3 | (6.5) | 30 | (16.0) |
| 治験薬投与中止 | 18 | (36.0) | 7 | (14.3) | 10 | (23.3) | 4 | (8.7) | 39 | (20.7) |
| 中止理由 | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | 9 | (18.0) | 6 | (12.2) | 4 | (9.3) | 2 | (4.3) | 21 | (11.2) |
| 治験管理上の問題 | 3 | (6.0) | 1 | (2.0) | 2 | (4.7) | 2 | (4.3) | 8 | (4.3) |
| 同意撤回 | 2 | (4.0) | 0 | | 2 | (4.7) | 0 | | 4 | (2.1) |
| 効果不十分 | 1 | (2.0) | 0 | | 2 | (4.7) | 0 | | 3 | (1.6) |
| 臨床検査値の異常 | 1 | (2.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (0.5) |
| 臨床検査値以外の検査値の異常 | 1 | (2.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (0.5) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 1 | (2.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (0.5) |

Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.1-1.1

a) プラセボ群 1 名（治験薬が投与されなかった被験者）で，試験完了又は試験中止の情報が得られなかった。

b) 治験薬の投与完了時又は投与中止後の最終評価を完了した被験者

**Table 3-3 被験者の内訳（A2201 試験，第 2 期，RAN）**

| | BAF312 1.25 mg N = 42 n (%) | | BAF312 0.25 mg N = 51 n (%) | | Placebo N = 16 n (%) | | Total N = 109 n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験完了 [a] | 40 | (95.2) | 50 | (98.0) | 16 | (100) | 106 | (97.2) |
| 治験薬投与完了 | 40 | (95.2) | 49 | (96.1) | 15 | (93.8) | 104 | (95.4) |
| 治験薬投与中止 | 0 | | 1 | (2.0) | 1 | (6.3) | 2 | (1.8) |
| 試験中止 | 2 | (4.8) | 1 | (2.0) | 0 | | 3 | (2.8) |
| 治験薬投与中止 | 2 | (4.8) | 2 | (3.9) | 1 | (6.3) | 5 | (4.6) |
| 中止理由 | | | | | | | | |
| 同意撤回 | 0 | | 1 | (2.0) | 1 | (6.3) | 2 | (1.8) |
| 有害事象 | 1 | (2.4) | 0 | | 0 | | 1 | (0.9) |
| 治験管理上の問題 | 0 | | 1 | (2.0) | 0 | | 1 | (0.9) |
| 追跡不能 | 1 | (2.4) | 0 | | 0 | | 1 | (0.9) |

Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.1-1.2

a) 治験薬の投与完了時又は投与中止後の最終評価を完了した被験者

### 3.1.2.2 長期投与試験

#### A2201E1 試験

被験者の内訳をTable 3-4に示す。

A2201E1 試験には A2201 試験を完了した 192 名が組み入れられ，治験薬が投与されなかった 8 名を除く，184 名が継続投与対象集団に含まれた（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Listing 16.2.2-1.1）。184 名のうち 159 名（86.4%）が用量盲検期を完了し，128 名（69.6%）が非盲検期を完了した。本試験を完了した被験者の割合は，BAF 0.25/2 mg 群で約 50%であった以外は，いずれの群も約 70%～80%であった。本試験を中止した被験者は 56 名（用量盲検期 25 名，非盲検期 31 名）で，中止理由は全体で有害事象（13 名），効果不十分（12 名），同意撤回（11 名）が多かった。効果不十分は，半数以上が再発による中止（12 名中 7 名）であった。また，効果不十分は BAF 1.25/2 mg 群又は 0.25/2 mg 群の被験者（それぞれ 3 名，9 名，以下同順）で，中止時期は非盲検期（1 名，3 名）に比べ用量盲検期（2 名，6 名）で多かった。同意撤回の 11 名のうち，4 名は妊娠希望のためであった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.1-1.1，Listing 16.2.1-1.1）。

本試験は，A2201 試験の継続投与試験であるが，A2201 試験の第 1 期が完了した時点で，本試験が開始されていなかったことから，本試験の用量盲検期に登録された被験者のほとんど（88.6%）に，A2201 試験の治験薬最終投与日以降，本試験の治験薬初回投与日までに 7 日超の投与中断期間があった。投与中断期間が生じた被験者の割合は，BAF 10/2 mg 群，2/2 mg 群，及び 0.5/2 mg 群（A2201 試験の第 1 期から移行した被験者がランダム化された投与群）ではいずれも 100%，BAF 1.25/2 mg 群又は 0.25/2 mg 群（A2201 試験の第 2 期から移行した被験者がランダム化された投与群）では 66.0%～90.7%であった。投与中断期間の平均値は第 1 期から移行した被験者では 250.3～285.4 日間，第 2 期から移行した被験者では 28.0～28.2 日間であった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.3-1.1d）。

**Table 3-4 被験者の内訳（A2201E1 試験，継続投与対象集団）**

| | BAF312 10/2 mg N = 33 n (%) | BAF312 2/2 mg N = 29 n (%) | BAF312 1.25/2 mg N = 43 n (%) | BAF312 0.5/2 mg N = 29 n (%) | BAF312 0.25/2 mg N = 50 n (%) | Total N = 184 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験完了 | 26 (78.8) | 20 (69.0) | 33 (76.7) | 23 (79.3) | 26 (52.0) | 128 (69.6) |
| 試験中止 | 7 (21.2) | 9 (31.0) | 10 (23.3) | 6 (20.7) | 24 (48.0) | 56 (30.4) |
| 有害事象 | 2 (6.1) | 3 (10.3) | 1 (2.3) | 2 (6.9) | 5 (10.0) | 13 (7.1) |
| 効果不十分 | 0 | 0 | 3 (7.0) | 0 | 9 (18.0) | 12 (6.5) |
| 同意撤回 | 3 (9.1) | 2 (6.9) | 2 (4.7) | 1 (3.4) | 3 (6.0) | 11 (6.0) |
| 追跡不能 | 1 (3.0) | 1 (3.4) | 2 (4.7) | 1 (3.4) | 2 (4.0) | 7 (3.8) |
| 試験管理上の問題 | 0 | 0 | 1 (2.3) | 1 (3.4) | 2 (4.0) | 4 (2.2) |
| 臨床検査値の異常 | 1 (3.0) | 2 (6.9) | 1 (2.3) | 0 | 0 | 4 (2.2) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.4) | 1 (2.0) | 2 (1.1) |
| 臨床検査以外の検査値の異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 1 (0.5) |
| 死亡 | 0 | 1 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| 妊娠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 1 (0.5) |
| 追跡調査完了 a) | 4 (12.1) | 6 (20.7) | 5 (11.6) | 4 (13.8) | 15 (30.0) | 34 (18.5) |
| 治験薬の投与中断あり b) | 33 (100) | 29 (100) | 39 (90.7) | 29 (100) | 33 (66.0) | 163 (88.6) |
| 治験薬の投与中断なし b) | 0 | 0 | 4 (9.3) | 0 | 17 (34.0) | 21 (11.4) |
| A2201 試験でプラセボ投与 | 8 (24.2) | 7 (24.1) | 9 (20.9) | 8 (27.6) | 2 (4.0) | 34 (18.5) |

Source：5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.1-1.1
BAF312 XX/YY mg：XX は用量盲検期の用量，YY は非盲検期の用量
a) 追跡調査は本試験を中止した被験者を対象に，治験薬の最終投与後 3 ヵ月に実施することとした。
b) 治験薬の投与中断を「A2201 試験の治験薬最終投与日以降，本試験の治験薬初回投与日までの中断期間が 7 日超」と定義した。

## 3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

本項では比較対照試験（A2304 試験 CP，A2201 試験），長期投与試験（A2201E1 試験）の順に人口統計学的特性及びその他の特性の概略を示す。

### 3.1.3.1 比較対照試験

#### 3.1.3.1.1 A2304 試験 CP

主な人口統計学的データをTable 3-5に示す。

RAN での男女比は約 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。主な人口統計学的特性に投与群間で不均衡はみられなかった。

**Table 3-5 主な人口統計学的特性（A2304 試験 CP，RAN）**

| | BAF312 N = 1105 | Placebo N = 546 | Total N = 1651 |
|---|---|---|---|
| 性別 - n (%) | | | |
| 女性 | 669 (60.5) | 323 (59.2) | 992 (60.1) |
| 男性 | 436 (39.5) | 223 (40.8) | 659 (39.9) |
| 年齢（歳）[a)] | | | |
| n | 1105 | 546 | 1651 |
| Mean (SD) | 48.0 (7.84) | 48.1 (7.94) | 48.0 (7.87) |
| Median | 49.0 | 49.0 | 49.0 |
| Min～Max | 22～61 | 21～61 | 21～61 |
| 年齢（歳）[a)] - n (%) | | | |
| 18～30 | 26 (2.4) | 12 (2.2) | 38 (2.3) |
| 31～40 | 162 (14.7) | 91 (16.7) | 253 (15.3) |
| 41～55 | 716 (64.8) | 331 (60.6) | 1047 (63.4) |
| > 55 | 201 (18.2) | 112 (20.5) | 313 (19.0) |
| 人種 - n (%) | | | |
| Asian | 31 (2.8) | 18 (3.3) | 49 (3.0) |
| Black or African American | 7 (0.6) | 3 (0.5) | 10 (0.6) |
| Other | 12 (1.1) | 7 (1.3) | 19 (1.2) |
| Unknown | 5 (0.5) | 5 (0.9) | 10 (0.6) |
| White | 1050 (95.0) | 513 (94.0) | 1563 (94.7) |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-3.1

a) 年齢は生年月日と治験薬初回投与日から算出。ただし，月日の情報がない場合には，生年から算出。

ベースラインの疾患特性をTable 3-6に示す。

RAN での初発からの 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，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%）であった。EDSS スコアの中央値（範囲）は 6.0（2.0～7.0）で，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。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。脳内 MRI 検査で Gd 造影病変がみられなかった被験者は約 8 割（75.6%）で，炎症性の疾患活動性は低く，SPMS の特徴がよく反映されていた。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。

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）。

**Table 3-6 ベースラインの疾患特性（A2304 試験 CP，RAN）**

| | BAF312 N = 1105 | Placebo N = 546 | Total N = 1651 |
|---|---|---|---|
| 初発からの MS 罹病期間（年）[a)] | | | |
| n | 1103 | 545 | 1648 |
| Mean (SD) | 17.12 (8.385) | 16.23 (8.234) | 16.83 (8.343) |
| Median | 16.35 | 15.40 | 16.04 |
| Min～Max | 1.4～45.0 | 1.3～43.0 | 1.3～45.0 |
| SPMS に移行してからの期間（年）[b)] | | | |
| n | 1103 | 546 | 1649 |
| Mean (SD) | 3.85 (3.609) | 3.56 (3.284) | 3.76 (3.506) |
| Median | 2.57 | 2.52 | 2.55 |
| Min～Max | 0.1～24.2 | 0.1～21.7 | 0.1～24.2 |
| 過去 2 年間の再発回数 | | | |
| n | 1102 | 545 | 1647 |
| Mean (SD) | 0.7 (1.20) | 0.7 (1.16) | 0.7 (1.19) |
| Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Min～Max | 0～12 | 0～8 | 0～12 |
| 過去 2 年間の再発回数- n (%) | | | |
| 0 | 712 (64.4) | 343 (62.8) | 1055 (63.9) |
| 1 | 199 (18.0) | 104 (19.0) | 303 (18.4) |
| 2～3 | 158 (14.3) | 81 (14.8) | 239 (14.5) |
| 4～5 | 26 (2.4) | 13 (2.4) | 39 (2.4) |
| > 5 | 7 (0.6) | 4 (0.7) | 11 (0.7) |
| Missing | 3 (0.3) | 1 (0.2) | 4 (0.2) |
| 過去 1 年間の再発回数- n (%) | | | |
| 0 | 878 (79.5) | 416 (76.2) | 1294 (78.4) |
| 1 | 189 (17.1) | 111 (20.3) | 300 (18.2) |
| 2～3 | 35 (3.2) | 16 (2.9) | 51 (3.1) |
| 4～5 | 2 (0.2) | 2 (0.4) | 4 (0.2) |
| Missing | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 2 (0.1) |
| EDSS スコア | | | |
| n | 1105 | 546 | 1651 |
| Mean (SD) | 5.43 (1.076) | 5.41 (1.026) | 5.42 (1.059) |
| Median | 6.00 | 6.00 | 6.00 |
| Min～Max | 2.0～7.0 | 2.5～7.0 | 2.0～7.0 |
| EDSS スコア - n (%) | | | |
| < 3.0 | 6 (0.5) | 2 (0.4) | 8 (0.5) |
| 3.0～4.5 | 312 (28.2) | 148 (27.1) | 460 (27.9) |
| 5.0～5.5 | 165 (14.9) | 100 (18.3) | 265 (16.1) |
| 6.0～6.5 | 620 (56.1) | 295 (54.0) | 915 (55.4) |
| > 6.5 | 2 (0.2) | 1 (0.2) | 3 (0.2) |

| | BAF312 N = 1105 | Placebo N = 546 | Total N = 1651 |
|---|---|---|---|
| T25W (秒) | | | |
| n | 1095 | 544 | 1639 |
| Mean (SD) | 17.08 (20.829) | 16.00 (22.101) | 16.72 (21.259) |
| Median | 10.30 | 9.55 | 10.05 |
| Min～Max | 2.9～228.0 | 3.3～290.9 | 2.9～290.9 |
| SDMT スコア | | | |
| n | 1095 | 541 | 1636 |
| Mean (SD) | 38.9 (13.99) | 39.6 (13.34) | 39.1 (13.78) |
| Median | 40.0 | 42.0 | 41.0 |
| Min～Max | 0～83 | 0～81 | 0～83 |
| MRI に関する特性 | | | |
| Gd 造影病変数 | | | |
| n | 1070 | 529 | 1599 |
| Mean (SD) | 0.9 (3.55) | 0.7 (3.55) | 0.8 (3.55) |
| Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Min～Max | 0～55 | 0～65 | 0～65 |
| Gd 造影病変数 - n (%) | | | |
| 0 | 833 (75.4) | 415 (76.0) | 1248 (75.6) |
| ≥ 1 | 237 (21.4) | 114 (20.9) | 351 (21.3) |
| Missing | 35 (3.2) | 17 (3.1) | 52 (3.1) |
| T2 病変容積 ($mm^3$) | | | |
| n | 1074 | 531 | 1605 |
| Mean (SD) | 15631.8 (16267.91) | 14694.0 (15619.84) | 15321.5 (16057.60) |
| Median | 10286.0 | 9994.0 | 10083.0 |
| Min～Max | 23～116664 | 0～103560 | 0～116664 |
| 脳容積 (cc) | | | |
| n | 1071 | 531 | 1602 |
| Mean (SD) | 1422.0 (86.23) | 1424.5 (87.59) | 1422.8 (86.67) |
| Median | 1420.5 | 1425.2 | 1422.3 |
| Min～Max | 1136～1723 | 1199～1691 | 1136～1723 |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2

a) 初発からの MS 罹病期間は（治験薬初回投与日 − MS 症状が初めてみられた日）/365.25 で算出。

b) SPMS に移行してからの期間は（治験薬初回投与日 − SPMS に移行した日）/365.25 で算出。

上記の年月日に関して月日の記録がない場合は一律 7 月 1 日，日の記録がない場合は一律 15 日で算出した。

### 3.1.3.1.2 A2201 試験

主な人口統計学的データをTable 3-7に示す。

RAN での男女比は約 3：7 で女性が多く，平均年齢は 36.3 歳で，ほとんどの被験者が白人（97.0%）であった。女性の割合に投与群間で不均衡（60.0%～82.4%）がみられた以外は，主な人口統計学的データに群間で不均衡はみられなかった。

**Table 3-7 主な人口統計学的データ（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，RAN）**

| | BAF312 10 mg N = 50 | BAF312 2 mg N = 49 | BAF312 1.25 mg N = 42 | BAF312 0.5 mg N = 43 | BAF312 0.25 mg N = 51 | Placebo N = 62 | Total N = 297 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 - n (%) | | | | | | | |
| 女性 | 30 (60.0) | 34 (69.4) | 31 (73.8) | 30 (69.8) | 42 (82.4) | 45 (72.6) | 212 (71.4) |
| 男性 | 20 (40.0) | 15 (30.6) | 11 (26.2) | 13 (30.2) | 9 (17.6) | 17 (27.4) | 85 (28.6) |
| 年齢（歳） | | | | | | | |
| n | 50 | 49 | 42 | 43 | 51 | 61 | 296 |
| Mean (SD) | 36.4 (8.43) | 37.4 (8.94) | 35.4 (8.87) | 36.0 (8.79) | 37.4 (8.39) | 35.4 (8.56) | 36.3 (8.62) |
| Median | 37.0 | 37.0 | 35.0 | 35.0 | 36.0 | 35.0 | 36.0 |
| Min～Max | 20～53 | 19～55 | 19～55 | 21～55 | 23～53 | 19～52 | 19～55 |
| 年齢（歳）- n (%) | | | | | | | |
| 18～20 | 1 (2.0) | 2 (4.1) | 2 (4.8) | 0 | 0 | 1 (1.6) | 6 (2.0) |
| 21～30 | 12 (24.0) | 10 (20.4) | 10 (23.8) | 10 (23.3) | 10 (19.6) | 19 (30.6) | 71 (23.9) |
| 31～40 | 23 (46.0) | 21 (42.9) | 16 (38.1) | 21 (48.8) | 21 (41.2) | 24 (38.7) | 126 (42.4) |
| 41～50 | 10 (20.0) | 12 (24.5) | 12 (28.6) | 9 (20.9) | 15 (29.4) | 12 (19.4) | 70 (23.6) |
| ≥ 51 | 4 (8.0) | 4 (8.2) | 2 (4.8) | 3 (7.0) | 5 (9.8) | 5 (8.1) | 23 (7.7) |
| 欠測 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 人種 - n (%) | | | | | | | |
| Black | 0 | 1 (2.0) | 1 (2.4) | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.6) | 4 (1.3) |
| Caucasian | 48 (96.0) | 47 (95.9) | 41 (97.6) | 42 (97.7) | 50 (98.0) | 60 (96.8) | 288 (97.0) |
| Other | 2 (4.0) | 1 (2.0) | 0 | 1 (2.3) | 0 | 1 (1.6) | 5 (1.7) |

Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.1-3.1a
プラセボ群は第 1 期及び第 2 期の併合データ

ベースラインの疾患特性をTable 3-8に示す。

RAN での初発からの MS の罹病期間の平均値は 7.5 年，過去 2 年間の再発回数の中央値は 2.0 回，過去 1 年間の再発回数の中央値は 1 回であった。EDSS スコアの中央値（範囲）は 2.0（0.0～5.0）で，障害度は SPMS 患者と比べて比較的軽度であった。Gd 造影病変がみられなかった被験者が約半数（48.8%）を占め，ベースラインの Gd 造影病変数（平均値）は 2.0 だった。投与群別では，Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合が BAF 10 mg 群（56.0%），0.25 mg 群（54.9%）で他の投与群（42.6%～47.6%）に比べ高かった。ベースラインの Gd 造影病変数（平均値）は BAF 0.5 mg 群（3.7）で他の投与群（1.5～2.2）に比べ多く，BAF 0.5 mg 群では最大値（38）が他の投与群（9～25）に比べ大きかった。Gd 造影病変以外の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。

**Table 3-8 ベースラインの疾患特性（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，RAN）**

| | BAF312 10 mg N = 50 | BAF312 2 mg N = 49 | BAF312 1.25 mg N = 42 | BAF312 0.5 mg N = 43 | BAF312 0.25 mg N = 51 | Placebo N = 62 | Total N = 297 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 初発からの罹病期間（年） | | | | | | | |
| n | 50 | 49 | 42 | 43 | 51 | 61 | 296 |
| Mean | 6.004 | 7.248 | 7.210 | 8.657 | 7.653 | 8.039 | 7.470 |
| SD | 6.0849 | 6.8415 | 6.6416 | 7.3472 | 5.7420 | 6.6327 | 6.5405 |
| Median | 4.678 | 5.057 | 5.552 | 7.198 | 5.703 | 7.551 | 5.561 |
| Min～Max | 0.35～33.80 | 0.34～34.97 | 0.26～25.14 | 0.39～27.85 | 0.41～25.23 | 0.20～28.20 | 0.20～34.97 |
| 過去 1 年間の再発回数 | | | | | | | |
| n | 50 | 49 | 42 | 43 | 51 | 61 | 296 |
| Mean (SD) | 1.4 (0.78) | 1.3 (0.63) | 1.3 (0.64) | 1.5 (0.85) | 1.4 (0.78) | 1.3 (0.64) | 1.4 (0.72) |
| Median | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| Min～Max | 0～3 | 0～3 | 0～3 | 0～4 | 0～3 | 0～4 | 0～4 |
| 過去 2 年間の再発回数 | | | | | | | |
| n | 50 | 49 | 42 | 43 | 51 | 61 | 296 |
| Mean (SD) | 2.0 (0.97) | 2.1 (0.96) | 1.8 (0.79) | 1.8 (0.97) | 2.0 (0.91) | 1.8 (0.74) | 1.9 (0.89) |
| Median | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| Min～Max | 0～5 | 1～5 | 1～3 | 1～4 | 0～4 | 1～4 | 0～5 |
| 初発からの再発回数 | | | | | | | |
| n | 50 | 49 | 42 | 43 | 51 | 60 | 295 |
| Mean (SD) | 3.6 (1.70) | 4.1 (2.24) | 3.9 (3.22) | 4.3 (2.71) | 6.2 (10.25) | 4.1 (5.16) | 4.4 (5.27) |
| Median | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 4.0 | 4.0 | 3.0 | 3.0 |
| Min～Max | 1～9 | 1～11 | 1～16 | 1～11 | 1～72 | 1～40 | 1～72 |
| EDSS スコア | | | | | | | |
| n | 50 | 49 | 42 | 43 | 51 | 60 | 294 |
| Mean (SD) | 2.26 (0.981) | 2.41 (1.236) | 1.95 (1.011) | 2.23 (1.250) | 2.23 (1.112) | 2.29 (1.147) | 2.26 (1.127) |
| Median | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 1.50 | 2.00 | 2.00 | 2.00 |
| Min～Max | 0.0～4.5 | 0.0～5.0 | 0.0～5.0 | 0.0～5.0 | 0.0～5.0 | 0.0～5.0 | 0.0～5.0 |
| MRI に関する特性 | | | | | | | |
| MRI 検査を実施した被験者数- n (%) | | | | | | | |
| | 50 (100) | 48 (98.0) | 42 (100) | 43 (100) | 51 (100) | 61 (98.4) | 295 (99.3) |
| Gd 造影病変がみられなかった被験者数 a) - n (%) | | | | | | | |
| | 28 (56.0) | 22 (45.8) | 20 (47.6) | 20 (46.5) | 28 (54.9) | 26 (42.6) | 144 (48.8) |
| Gd 造影病変数 | | | | | | | |
| Mean (SD) | 1.5 (3.85) | 1.7 (3.40) | 1.6 (2.42) | 3.7 (8.14) | 1.6 (3.36) | 2.2 (3.41) | 2.0 (4.40) |
| Median | 0.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 0.0 | 1.0 | 1.0 |
| Min～Max | 0～25 | 0～20 | 0～9 | 0～38 | 0～17 | 0～15 | 0～38 |

Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.1-3.2a，Table 14.1-3.3a
プラセボ群は第 1 期及び第 2 期の併合データ
a) 割合（%）は MRI 検査を実施した被験者数を分母として算出した。

## 3.1.3.2 長期投与試験

### A2201E1 試験

主な人口統計学的データをTable 3-9に示す。

継続投与対象集団での男女比は 3：7 で女性が多く，平均年齢（A2201 試験のベースライン）は 35.7 歳で，ほとんどの被験者が白人（98.4%）であった。女性の割合が BAF 1.25/2 mg 群及び 0.25/2 mg 群（それぞれ 74.4%，82.0%）で他の投与群（62.1%～63.6%）に比べて高かった以外は，主な人口統計学的データに群間で不均衡はみられなかった。

**Table 3-9　　主な人口統計学的データ（A2201E1 試験，継続投与対象集団）**

| | BAF312 10/2 mg N = 33 | BAF312 2/2 mg N = 29 | BAF312 1.25/2 mg N = 43 | BAF312 0.5/2 mg N = 29 | BAF312 0.25/2 mg N = 50 | Total N = 184 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 - n (%) | | | | | | |
| 女性 | 21 (63.6) | 18 (62.1) | 32 (74.4) | 18 (62.1) | 41 (82.0) | 130 (70.7) |
| 男性 | 12 (36.4) | 11 (37.9) | 11 (25.6) | 11 (37.9) | 9 (18.0) | 54 (29.3) |
| 年齢（歳） | | | | | | |
| n | 33 | 29 | 43 | 29 | 50 | 184 |
| Mean (SD) | 36.8 (9.09) | 35.1 (9.16) | 34.0 (7.57) | 35.2 (9.10) | 37.2 (8.42) | 35.7 (8.59) |
| Median | 35.0 | 35.0 | 33.0 | 32.0 | 35.5 | 35.0 |
| Min～Max | 24～52 | 19～53 | 19～53 | 21～51 | 23～53 | 19～53 |
| 年齢（歳）- n (%) | | | | | | |
| 18～20 | 0 | 3 (10.3) | 1 (2.3) | 0 | 0 | 4 (2.2) |
| 21～30 | 9 (27.3) | 5 (17.2) | 14 (32.6) | 9 (31.0) | 10 (20.0) | 47 (25.5) |
| 31～40 | 14 (42.4) | 14 (48.3) | 18 (41.9) | 12 (41.4) | 21 (42.0) | 79 (42.9) |
| 41～50 | 7 (21.2) | 5 (17.2) | 9 (20.9) | 6 (20.7) | 14 (28.0) | 41 (22.3) |
| ≥ 51 | 3 (9.1) | 2 (6.9) | 1 (2.3) | 2 (6.9) | 5 (10.0) | 13 (7.1) |
| 人種 - n (%) | | | | | | |
| Black | 0 | 1 (3.4) | 1 (2.3) | 0 | 1 (2.0) | 3 (1.6) |
| Caucasian | 33 (100) | 28 (96.6) | 42 (97.7) | 29 (100) | 49 (98.0) | 181 (98.4) |

Source：5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.1-3.1
投与群は BAF XX/YY mg で表記し，XX は用量盲検期の用量，YY は非盲検期の用量を示す。
数値は A2201 試験の治験薬投与前の直近データに基づく。

ベースラインの疾患特性をTable 3-10に示す。

継続投与対象集団での初発からの再発回数（A2201 試験のベースライン）の平均値は，BAF 0.25/2 mg 群（6.9 回）が他の投与群（3.4～3.6 回）に比べて多く，過去 1 年間の再発回数（A2201 試験のベースライン）の中央値は，いずれの群でも 1.0 回であった。EDSS スコア（本試験のベースライン）は，いずれの群も 0～3 の被験者の割合（79.3%～90.9%）が高かった。各投与群の Gd 造影病変数（本試験のベースライン）の平均値は 0.5～3.3 であり，BAF 1.25/2 mg 群及び 0.25/2 mg 群（それぞれ 0.5，0.9）で，その他の投与群（1.9～3.3）に比べて少なかった。

**Table 3-10 ベースラインの疾患特性（A2201E1 試験，継続投与対象集団）**

| | BAF312 10/2 mg N = 33 | BAF312 2/2 mg N = 29 | BAF312 1.25/2 mg N = 43 | BAF312 0.5/2 mg N = 29 | BAF312 0.25/2 mg N = 50 | Total N = 184 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 初発からの罹病期間（年）[a] | | | | | | |
| n | 33 | 29 | 43 | 29 | 50 | 184 |
| Mean (SD) | 6.732 (7.8151) | 5.614 (5.1569) | 6.600 (6.4240) | 8.668 (8.3632) | 8.046 (6.0385) | 7.187 (6.7635) |
| Median | 3.255 | 4.197 | 5.018 | 6.533 | 5.974 | 4.936 |
| Min～Max | 0.24～33.80 | 0.34～20.34 | 0.26～25.14 | 0.20～27.85 | 0.56～25.23 | 0.2～33.8 |
| 過去 1 年間の再発回数 [a] | | | | | | |
| n | 33 | 29 | 43 | 29 | 50 | 184 |
| Mean (SD) | 1.4 (0.79) | 1.4 (0.57) | 1.3 (0.63) | 1.4 (0.87) | 1.4 (0.78) | 1.4 (0.73) |
| Median | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| Min～Max | 0～3 | 0～2 | 0～3 | 0～4 | 0～3 | 0～4 |
| 初発からの再発回数 [a] | | | | | | |
| n | 33 | 29 | 43 | 29 | 50 | 184 |
| Mean (SD) | 3.5 (2.09) | 3.4 (1.78) | 3.4 (2.67) | 3.6 (2.34) | 6.9 (11.32) | 4.4 (6.35) |
| Median | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 4.0 | 3.0 |
| Min～Max | 1～9 | 1～8 | 1～16 | 1～11 | 1～72 | 1～72 |
| EDSS スコア - n (%) | | | | | | |
| A2201 試験ベースライン [a] | | | | | | |
| 0～3 | 28 ( 84.8) | 24 ( 82.8) | 35 ( 83.3) | 24 ( 82.8) | 39 ( 78.0) | – |
| > 3 | 5 ( 15.2) | 5 ( 17.2) | 7 ( 16.7) | 5 ( 17.2) | 11 ( 22.0) | – |
| A2201E1 試験ベースライン [b] | | | | | | |
| 0～3 | 30 ( 90.9) | 23 ( 79.3) | 36 ( 83.7) | 24 ( 82.8) | 40 ( 80.0) | – |
| > 3 | 3 ( 9.1) | 6 ( 20.7) | 7 ( 16.3) | 5 ( 17.2) | 10 ( 20.0) | – |
| MRI 検査を実施した被験者数 [b] | | | | | | |
| - n (%) | 33 (100) | 29 (100) | 43 (100) | 29 (100) | 50 (100) | 184 (100) |
| Gd 造影病変がみられなかった被験者数 [c] | | | | | | |
| - n (%) | 14 (42.4) | 14 (48.3) | 31 (72.1) | 10 (34.5) | 32 (64.0) | 101 (54.9) |
| Gd 造影病変数 [b] | | | | | | |
| Mean | 2.2 | 1.9 | 0.5 | 3.3 | 0.9 | 1.6 |
| SD | 3.59 | 4.61 | 0.96 | 6.92 | 1.47 | 3.82 |
| Median | 1.0 | 1.0 | 0.0 | 1.0 | 0.0 | 0.0 |
| Min～Max | 0～15 | 0～24 | 0～4 | 0～36 | 0～5 | 0～36 |

Source：5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.1-3.2b，Table 14.1-3.2d，Table 14.1-3.3
投与群は BAF XX/YY mg で表記し，XX は用量盲検期の用量，YY は非盲検期の用量を示す。
a)数値は A2201 試験の治験薬投与前の直近データに基づく。
b) 数値は A2201E1 試験の治験薬投与前の直近データに基づく。
c) 割合（%）は MRI 検査を実施した被験者数を分母として算出した。

## 3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では比較対照試験（A2304 試験 CP，A2201 試験），長期投与データの順に示す。長期投与データには A2304 試験 CP + EP 及び A2201E1 試験の結果を含めた。

### 3.2.1 比較対照試験

#### 3.2.1.1 A2304 試験 CP

FAS を主解析対象集団として解析した。

FAS での二重盲検投与期間の平均値は，投与群間で同程度であり，BAF 群 18.1 ヵ月，プラセボ群 18.0 ヵ月であった。いずれの投与群も二重盲検投与期間は，最長約 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）。なお，投与 12 ヵ月後では，いずれの群でも被験者の約 8 割が二重盲検投与期間であった［BAF 群 880/1099 名（80.1%），プラセボ群 428/546 名（78.4%）］。投与 24 ヵ月後で二重盲検投与期の被験者の割合は，いずれの群も約 30%であった［BAF 群 321/1099 名（29.2%），プラセボ群 138/546 名（25.3%）］（5.3.5.3-1-Table 3.2.1-2，Table 3.2.1-3）。

##### 3.2.1.1.1 障害進行に関する評価

**(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）**

3mCDP の群間比較をTable 3-11に示す。

3mCDP（イベント）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 3-11 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) | — | — | — |

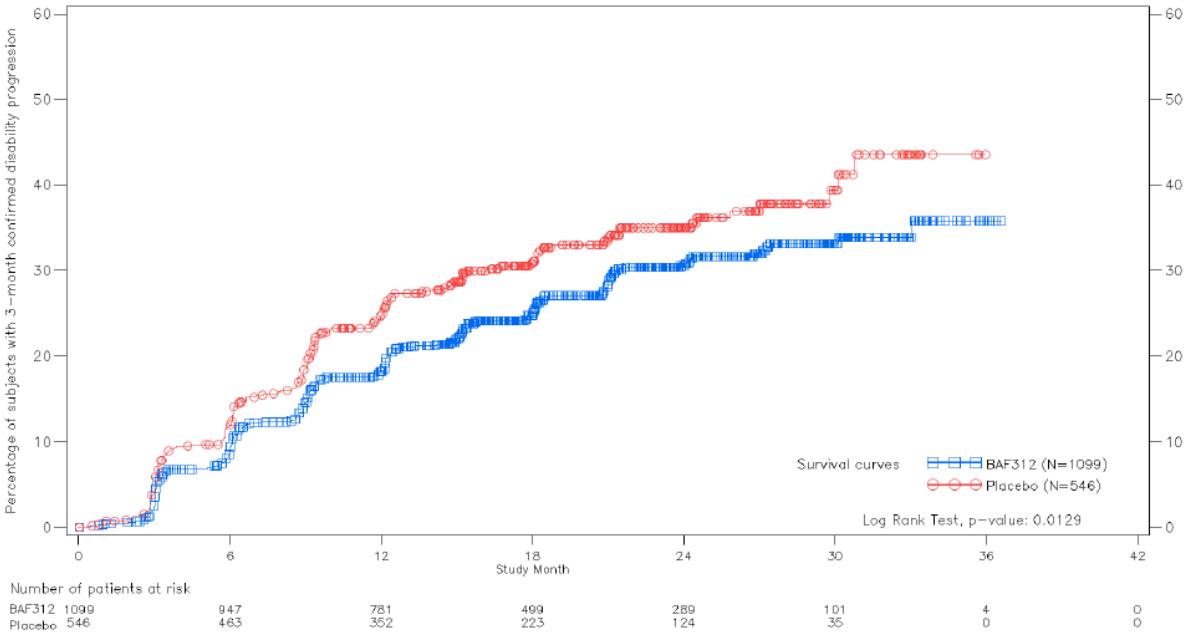
Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-1.1

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 3-2，5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-1.2，5.3.5.3-1-Table 3.2.2-3.1）。

**Figure 3-2　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。

主要解析結果の頑健性を評価するため，MFAS を対象とした補助的解析，PPS 及びTable 3-12の脚注に示す 5 つの感度分析を実施した。その結果，いずれの解析からも主要解析と同様の結果が示された。

**Table 3-12 3mCDP の群間比較に対する補助的解析及び感度分析（A2304 試験 CP）**

| | BAF312 n/N' | Placebo n/N' | BAF312 vs Placebo | |
|---|---|---|---|---|
| | | | リスク減少率 | p 値 |
| MFAS | 288/1096 | 172/545 | 20.9% | 0.0153 |
| PPS | 249/1034 | 161/522 | 24.1% | 0.0066 |
| 感度分析 1 | 309/1096 | 192/545 | 24.1% | 0.0028 |
| 感度分析 2 | 308/1096 | 179/545 | 18.7% | 0.0282 |
| 感度分析 3 | 448/1096 | 259/545 | 17.8% | 0.0123 |
| 感度分析 4 | 288/1096 | 173/545 | 21.3% | 0.0133 |
| 感度分析 5 | 288/1096 | 176/545 | 22.7% | 0.0074 |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.7，Table 14.2-1.9，Table 14.2-1.11，Table 14.2-1.17，5.3.5.3-1-Table 3.2.2-3.5
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。

PPS：重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかった FAS のすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。ランダム化された二重盲検下での治験薬の投与中止後に評価した有効性データは，すべて除外した。

MFAS：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。ただし，被験者が二重盲検下の治験薬投与を中止し，MS に対する新規の疾患修飾薬（レスキュー治療としての BAF312 の非盲検投与を含む）を開始した場合は，MS に対する新規の疾患修飾薬を開始する前までの CP の有効性評価を用いてランダム化された投与群に従って解析した。

感度分析 1：EDSS に基づく障害進行の開始が確認されたが，その後 CP を早期に中止した被験者に対し，障害進行の開始が確認された日に 3mCDP が認められたと仮定して実施した。

感度分析 2：原疾患の悪化又は効果不十分で CP を早期に中止した被験者に対し，早期中止日に 3mCDP が認められたと仮定して実施した。

感度分析 3：中止理由によらず CP を早期に中止した被験者に対し，早期中止日に 3mCDP が認められたと仮定して実施した。

感度分析 4：電子症例報告書のカバーページに EDSS 評価日の記録はあるが，該当する EDSS スコアが第三者機関のデータベース上で確認できなかった場合，当該評価日の EDSS スコアは障害進行の定義に合致したと仮定して実施した。当該分析は，ノバルティス社のデータベースと EDSS 評価に用いた第三者機関のデータベース間で評価日の齟齬が完全には解消できなかったことから，その影響を評価するために実施した。

感度分析 5：CP 期間中に EDSS に基づく障害進行の開始が確認されたが，CP の終了に伴い，その後の CP での EDSS 評価がない被験者に対し，EP のベースライン EDSS で 3mCDP が認められたと仮定して実施した。

PPS 及び MFAS を対象に Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP を発現しなかった被験者の割合でも FAS と同様の結果が示された（5.3.5.1-1-A2304 試験-Figure 14.2-1.2，Figure 14.2-1.3，Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.6，5.3.5.3-1-Table 3.2.2-3.3，Table 3.2.2-3.7）。

事後解析として，CP 終了時まで継続した 3mCDP の群間比較を主要解析と同様に実施した。主要評価項目に比べ厳格な条件となる 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）。Kaplan-Meier 法で推定した CP 終了時まで継続した 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 CP 終了時まで継続した 3mCDP の発現を有意に遅延させた（p = 0.0072，log-rank 検定）（5.3.5.3-1-Figure 3.2.2-3.1b）。

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（Table 6-4）に対し，主要評価項目である 3mCDP が認められるまでの期間について，全体集団と同様の解析を実施した。3mCDP は EDSS で評価することから，主に EDSS 評価に関連する下記の集団①及び集団②並びにそれら以外の各集団での結果を比較した。その結果，集団①以外の集団及び集団②以外の集団では，全体集団と同様の結果が得られた。また，集団①及び集団②では，被験者数が極端に少ないものの，プラセボ群に比べ BAF 群で 3mCDP の発現割合が低下していた。以上より，いずれの集団でも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（Table 6-5）。

- 集団①「EDSS 評価者が本来アクセスできないデータベースにアクセスしたことにより，盲検性が担保されていない可能性のある被験者」（C1，C3 及び C4）：BAF 群 40 名，プラセボ群 22 名（重複を除く）
- 集団②：「EDSS 評価者又は治療担当医師が本来アクセスできないデータベースにアクセスし，盲検性が担保されていない可能性のある被験者（C1～C6），治験実施計画書からの逸脱事例のうち治療担当医師が投与群の割付け内容が予測できる情報を得た可能性がある被験者（C7），及び初回投与担当者が本来アクセスできない Main database にアクセスし，修正を行った被験者（C10）：BAF 群 143 名，プラセボ群 74 名（重複を除く）（Table 6-4，Table 6-5）

**6mCDP が認められるまでの期間（副次評価項目）**

6mCDP の群間比較をTable 3-13に示す。

3mCDP（イベント）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した。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）。

**Table 3-13 6mCDP 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) | 218/1096 | (19.9) | 25.9% | 0.74 (0.60～0.92) | 0.0058 |
| プラセボ (N = 546) | 139/545 | (25.5) | — | — | — |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-4.1

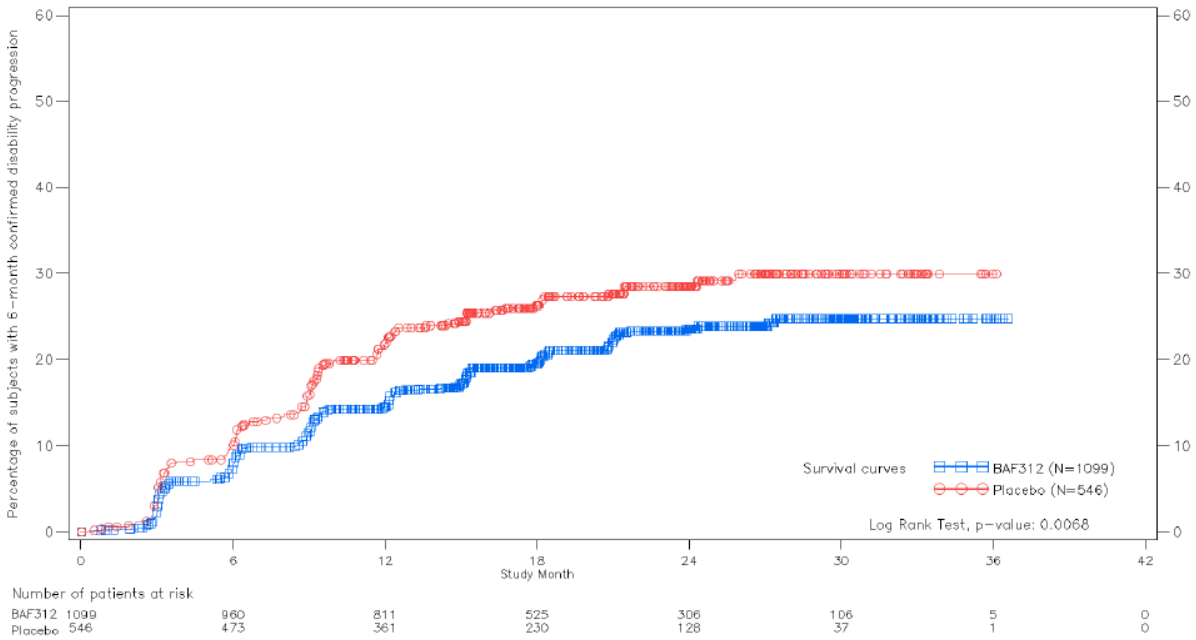
N' = 共変量データに欠測のない被験者数，n = イベント発現被験者数

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。

有意水準 0.05（両側）とした。

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）（Figure 3-3，5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-4.2，5.3.5.3-1-Table 3.2.2-3.8）。

**Figure 3-3 Kaplan-Meier 法で推定した 6mCDP の累積発現率（A2304 試験 CP，FAS）**




Source：5.3.5.3-1-Figure 3.2.2-3.1c

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。

**再発とは無関係な SPMS での障害進行抑制効果**

再発がない SPMS 患者での障害進行抑制効果をTable 3-14に示す。

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（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。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（Figure 3-6，Figure 3-7）。

**Table 3-14　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，現に 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（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。

- **Non-relapsers に対する障害進行抑制効果**

ベイズ流アプローチで推定した non-relapsers での EDSS に基づく障害進行のリスク比（BAF 群／プラセボ群）の事後中央値と 95%信用区間をTable 3-15に示す。投与 12～24 ヵ月後までの 3mCDP 及び 6mCDP のリスク比の事後中央値はそれぞれ 0.80～0.86 及び 0.67～0.71 であった。BAF 群は non-relapsers に対する 3mCDP の発現リスクを 14%～20%減少させ，本結果は主要解析

で得られた 3mCDP に対する BAF のリスク減少率（21%）と同程度であった。また，BAF 群は non-relapsers に対する 6mCDP の発現リスクを 29%～33%減少させた。

**Table 3-15 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）

- **再発に対する治療効果に依存しない障害進行抑制効果**

再発に対する治療効果に依存しない障害進行抑制効果を異なる 2 つの仮定に基づき解析した結果をTable 3-16に示す。

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。いずれの手法でも 3mCDP のハザード比は 0.86 を下回り，SPMS 集団全体でも再発に対する治療効果に依存しない障害進行抑制効果がみられた。

**Table 3-16 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。

### (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）

T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行の群間比較をTable 3-17に示す。

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）。

**Table 3-17 T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行の群間比較（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) | 432/1087 | (39.7) | 6.2% | 0.94 (0.80～1.10) | 0.4398 |
| Placebo (N = 546) | 225/543 | (41.4) | — | — | — |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-2.1

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，ベースラインの EDSS スコア，及びベースラインの T25W 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。

有意水準 0.05（両側）とした。

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 患者を対象に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）]。これに対して，A2304 試験ではベースラインの EDSS が 6.0 以上（歩行に補助具が必要なレベル）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ことから，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（Table 3-6）。

事後解析として，ベースラインの EDSS が 6.0 未満（つまりは 5.5 以下）の被験者集団に対し，全体集団と同様の解析を実施した結果，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 0.85（0.65～1.11）であり，リスク減少率は 14.6%であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-2.9）。

### MSWS-12 のベースラインからの変化量

MSWS-12 のベースラインからの変化量をTable 3-18に示す。

全被験者での，ベースラインの MSWS-12 の平均値は 68.35（中央値は 72.92）であり，被験者自身の評価である MSWS-12 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 は，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（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-12.1）。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−1.83，投与 24 ヵ月後で−1.23，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−1.77 であり，MSWS-12 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，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。

**Table 3-18　MSWS-12 のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，FAS）**

| | 変化量 Adjusted means (SE) | | BAF312 vs Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | BAF312 N = 1099 (N' = 1022) | Placebo N = 546 (N' = 516) | 群間差 | SE | 95%信頼区間 | p 値 |
| Month 12 | 1.53 (0.678) | 3.36 (0.908) | −1.83 | 1.030 | (−3.85～0.19) | 0.0764 |
| Month 24 | 4.16 (0.848) | 5.38 (1.167) | −1.23 | 1.359 | (−3.89～1.44) | 0.3671 |
| Average over all Visits | 2.69 (0.627) | 4.46 (0.835) | −1.77 | 0.929 | (−3.59～0.05) | 0.0571 |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-12.2
N' = ベースライン時及びベースライン後のデータが得られた被験者数
反復測定混合効果モデルを用いて解析した。投与群，国又は地域，ベースラインの MSWS-12 を共変量とした。解析には全評価時点（投与 30 ヵ月後まで）のデータを含めた。
有意水準 0.05（両側）とした。

### 3.2.1.1.2 再発に関する評価

#### ARR

ARR の群間比較をTable 3-19に示す。

負の二項回帰モデルで推定した ARR は BAF 群で 0.071，プラセボ群で 0.160，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）。

**Table 3-19　ARR の群間比較（A2304 試験 CP，FAS）**

| | ARR （95%信頼区間） | BAF312 vs Placebo | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ARR 低下率 | ARR 比 (95%信頼区間) | p 値 |
| BAF312 (N = 1099) | 0.071 （0.055～0.092） | 55.5% | 0.445 (0.337～0.587) | < 0.0001 |
| Placebo (N = 546) | 0.160 （0.123～0.207） | — | — | — |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-11.2
負の二項回帰モデルを用いて解析した。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 Gd 造影病変数を共変量とし，CP 参加年数の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。
有意水準 0.05（両側）とした。

再発に対する事前に計画した部分集団解析（1.2.5.2 項）として，スクリーニング前 2 年間の再発有無別に ARR を評価した（Table 3-20）。スクリーニング前 2 年間に再発がない被験者に対し

て BAF 群ではプラセボ群に比べ ARR が 65.3%低下した。いずれの部分集団でも試験期間中に再発がみられたが，スクリーニング前 2 年間に再発がない被験者の方が，ARR は低かった。

**Table 3-20　スクリーニング前 2 年間の再発有無別の ARR（A2304 試験 CP，FAS）**

| | Adjusted ARR (95%信頼区間) | BAF312 vs Placebo | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ARR 低下率 | ARR 比 (95%信頼区間) | p 値 |
| スクリーニング前 2 年間に再発がある被験者 | | | | |
| BAF312 (N = 388) | 0.139 (0.108～0.178) | 42.1% | 0.579 (0.399～0.839) | < 0.0039 |
| Placebo (N = 202) | 0.240 (0.180～0.319) | — | — | — |
| スクリーニング前 2 年間に再発がない被験者 | | | | |
| BAF312 (N = 708) | 0.046 (0.033～0.064) | 65.3% | 0.347 (0.229～0.525) | < 0.0001 |
| Placebo (N = 343) | 0.134 (0.097～0.184) | — | — | — |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-11.4
負の二項回帰モデルを用いて解析した。投与群，ベースラインの EDSS スコア，及びベースラインの Gd 造影病変数を共変量とし，CP 参加年数の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。
有意水準 0.05（両側）とした。

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（Table 6-4）に対し，副次評価項目である ARR について，全体集団と同様の解析を実施した。ARR に用いた確定再発は，治療担当医師による診察の結果，再発が疑われた場合に実施される EDSS 評価者による EDSS 評価結果に基づき判定されることから，下記の集団③及び集団②並びにそれら以外の各集団での結果を比較した。その結果，集団③以外の集団及び集団②以外の集団では，全体集団と同様の結果が得られた。また，集団③及び集団②では，被験者数が極端に少ないものの，いずれの集団でも，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（Table 6-6）。

- 集団③「EDSS 評価者及び治療担当医師の盲検性が担保されていない可能性がある被験者（C1，C3，C4，C5 及び C6）：BAF 群 105 名，プラセボ群 57 名（重複を除く）
- 集団②：「EDSS 評価者又は治療担当医師がアクセスできないデータベースにアクセスし，盲検性が担保されていない可能性のある被験者（C1～C6），治験実施計画書からの逸脱事例のうち治療担当医師が投与群の割付け内容が予測できる情報を得た可能性がある被験者（C7），及び初回投与担当者が本来アクセスできない Main database にアクセスし，修正を行った被験者（C10）：BAF 群 143 名，プラセボ群 74 名（重複を除く）（Table 6-4，Table 6-6）

**再発なしの被験者の割合**

初回再発の群間比較をTable 3-21に示す。

Kaplan-Meier 法で推定した再発なしの被験者の割合は，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初回再発までの期間を有意に遅延させた（p＜0.0001，log-rank 検定）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Figure 14.2-11.1，5.3.5.3-1-Table 3.2.2-1.6，Table 3.2.2-1.7）。BAF 群は再発の発現リスクを 46.4%減少させ，投与群間に有意差が認められた（p＜0.0001）。

**Table 3-21　　初回再発の群間比較（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) | 113/1096 | (10.7) | 46.4% | 0.54 (0.41～0.70) | ＜0.0001 |
| Placebo (N = 546) | 100/528 | (18.9) | — | — | — |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-11.5

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，ベースラインの EDSS スコア，及びベースラインの Gd 造影病変数を共変量とした 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。

有意水準 0.05（両側）とした。

### 3.2.1.1.3 MRI 画像に基づく評価

**T2 病変容積のベースラインからの変化量（主要な副次評価項目）**

T2 病変容積のベースラインからの変化量をTable 3-22に示す。

ベースラインの T2 病変容積は，投与群間で違いはなく，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）。

**Table 3-22 T2 病変容積のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，FAS）**

| | 変化量 Adjusted means (SE) | | BAF312 vs Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | BAF312 N = 1099 (N' = 995) | Placebo N = 546 (N' = 495) | 群間差 | SE | 95%信頼区間 | p 値 |
| Month 12 | 204.9 (67.47) | 818.0 (87.29) | −613.1 | 95.39 | (−800.2～−426.0) | < 0.0001 |
| Month 24 | 162.9 (73.90) | 940.4 (97.20) | −777.5 | 108.62 | (−990.6～−564.4) | < 0.0001 |
| Average over Month 12 and Month 24 | 183.9 (66.33) | 879.2 (85.43) | −695.3 | 92.79 | (−877.3～−513.3) | < 0.0001 |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-3.2
T2 病変容積の単位は $mm^3$
N' = ベースライン後のデータが得られ，共変量データに欠測のない被験者数
反復測定混合効果モデルを用いて解析した。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，ベースラインの Gd 造影病変数を共変量とした。
解析にはベースライン後の全評価時点（投与 36 ヵ月後まで）のデータを含めた。
有意水準 0.05（両側）とした。

### 脳容積のベースラインからの変化率

脳容積のベースラインからの変化率をTable 3-23に示す。

ベースラインの脳容積は，投与群間で違いはなく，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 評価時点の平均が 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）。

**Table 3-23 脳容積のベースラインからの変化率（A2304 試験 CP，FAS）**

| | 変化率 Adjusted means (SE) | | BAF312 vs Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | BAF312 N = 1099 (N' = 894) | Placebo N = 546 (N' = 436) | 群間差 | SE | 95%信頼区間 | p 値 |
| Month 12 | −0.283 (0.0264) | −0.458 (0.0341) | 0.175 | 0.0367 | (0.103～0.247) | < 0.0001 |
| Month 24 | −0.711 (0.0356) | −0.839 (0.0476) | 0.128 | 0.0549 | (0.021～0.236) | 0.0196 |
| Average over Month 12 and Month 24 | −0.497 (0.0286) | −0.649 (0.0373) | 0.152 | 0.0412 | (0.071～0.232) | 0.0002 |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-8.2
N' = ベースライン後のデータが得られ，共変量データに欠測のない被験者数
反復測定混合効果モデルを用いて解析した。投与群，国又は地域，年齢，ベースラインの脳容積，ベースラインの Gd 造影病変数，ベースラインの T2 病変容積，スクリーニング前 2 年間の再発の有無を共変量とした。
解析にはベースライン後の全評価時点（投与 36 ヵ月後まで）のデータを含めた。
有意水準 0.05（両側）とした。

**MRI 病変（炎症性の疾患活動性）**

- Gd 造影病変数

Gd 造影病変数をTable 3-24に示す。

ベースラインの Gd 造影病変数は，投与群間で違いはなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-6.1）。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，いずれの評価時点でもプラセボ群に比べ BAF 群で有意に少なかった（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。

**Table 3-24 Gd 造影病変数（A2304 試験 CP，FAS）**

| | Adjusted means（95%信頼区間） | | BAF312 vs Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | BAF312 N = 1099 (N' = 996) | Placebo N = 546 (N' = 496) | 病変の減少率 | 病変数の比 | 95%信頼区間 | p 値 |
| **Gd 造影病変数（評価時点別）** a) | | | | | | |
| Month 12 | 0.080 (0.058～0.111) | 0.640 (0.488～0.839) | 87.4% | 0.126 | (0.083～0.191) | < 0.0001 |
| Month 24 | 0.074 (0.040～0.138) | 0.418 (0.288～0.607) | 82.2% | 0.178 | (0.087～0.362) | < 0.0001 |
| **Gd 造影病変数（ベースライン後の評価時点の累積数）** b) | | | | | | |
| Up to and inc Month 24 | 0.081 (0.065～0.102) | 0.596 (0.469～0.758) | 86.3% | 0.137 | (0.098～0.190) | < 0.0001 |
| Up to and inc last assesment | 0.078 (0.063～0.098) | 0.586 (0.462～0.744) | 86.6% | 0.134 | (0.097～0.185) | < 0.0001 |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-6.2

N' = ベースライン後のデータが得られ，共変量データに欠測のない被験者数

病変の減少率は（1 − 病変数の比）× 100 で算出した。

a) 反復測定回帰モデルを用いて解析した。投与群，年齢，国又は地域，ベースラインの Gd 造影病変数を共変量とし，評価時点をカテゴリカル変数とした。

b) 時間区分別（投与 12 ヵ月後まで，最終評価時点まで）に負の二項回帰モデルを用いて解析した。投与群，年齢，国又は地域，ベースラインの Gd 造影病変数を共変量とした。MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数とした。

有意水準 0.05（両側）とした。

- Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合

Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合をTable 3-25に示す。

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，投与群間で違いはなく，全被験者の約 8 割（75.6%）であった（Table 3-6）。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（以下同順）で Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合は，いずれもプラセボ群（77.1%，82.2%，66.9%）に比べて BAF 群（93.6%，95.3%，89.4%）で高かった。

**Table 3-25 Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合（A2304 試験 CP，FAS）**

| | BAF312<br>N = 1099<br>n/m (%) | Placebo<br>N = 546<br>n/m (%) |
|---|---|---|
| Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合（評価時点別）[a] | | |
| Month 12 | 954/1019<br>(93.6) | 391/507<br>(77.1) |
| Month 24 | 593/622<br>(95.3) | 250/304<br>(82.2) |
| Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合（ベースライン後の全評価時点）[b] | | |
| All post-baseline scans | 917/1026<br>(89.4) | 341/510<br>(66.9) |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-7.1

n = 病変がみられなかった被験者数
a) m = 各評価時点のデータが得られている被験者
b) m = ベースライン後のデータが少なくとも 1 回得られている被験者

- 新規又は拡大 T2 病変数

新規又は拡大 T2 病変数をTable 3-26に示す。

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）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 群の病変の減少率は投与 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%であった。

**Table 3-26 新規又は拡大 T2 病変数（A2304 試験 CP，FAS）**

| | Adjusted means<br>（95%信頼区間） | | BAF312 vs Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | BAF312<br>N = 1099<br>(N' = 997) | Placebo<br>N = 546<br>(N' = 496) | 病変の減少率 | 病変数の比 | 95%信頼区間 | p 値 |
| Month 12 | 1.003<br>(0.858～1.172) | 3.776<br>(3.148～4.528) | 73.4% | 0.266 | (0.215～0.328) | < 0.0001 |
| Month 24 | 0.489<br>(0.371～0.644) | 3.437<br>(2.800～4.220) | 85.8% | 0.142 | (0.103～0.196) | < 0.0001 |
| Average over all Visits | 0.700<br>(0.581～0.843) | 3.603<br>(3.027～4.288) | 80.6% | 0.194 | (0.155～0.244) | < 0.0001 |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-5.2

N' = ベースライン後のデータが得られ，共変量データに欠測のない被験者数
病変の減少率は（1 − 病変数の比）× 100 で算出した。
反復測定負の二項回帰モデルを用いて解析した。投与群，国又は地域，年齢，ベースラインの Gd 造影病変数を共変量とした。前回の MRI スキャンからの期間（年）の自然対数をオフセット変数とした。
解析にはベースライン後の全評価時点（投与 24 ヵ月後まで）のデータを含めた。
有意水準 0.05（両側）とした。
投与 12 ヵ月後はベースラインとの比較，投与 24 ヵ月後は投与 12 ヵ月後との比較で評価した。

### 3.2.1.1.4 認知機能に関する評価

**SDMT（探索的評価項目）**

SDMT のベースラインからの変化量をTable 3-27に示す。

ベースラインの SDMT は，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），プラセボ群では減少（悪化）がみられた（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 1.085，投与 24 ヵ月後で 2.303，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 1.384 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）。

**Table 3-27 SDMT のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，FAS）**

| | 変化量 Adjusted means (SE) | | BAF312 vs Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Time-point | BAF312 N = 1099 (N' = 1024) | Placebo N = 546 (N' = 517) | 群間差 | SE | 95%信頼区間 | p 値 |
| Month 12 | 0.143 (0.2876) | −0.942 (0.3841) | 1.085 | 0.4372 | (0.227～1.942) | 0.0132 |
| Month 24 | 1.122 (0.3766) | −1.181 (0.5212) | 2.303 | 0.6101 | (1.105～3.501) | 0.0002 |
| Average over all visits | 0.705 (0.2714) | −0.679 (0.3663) | 1.384 | 0.4075 | (0.584～2.183) | 0.0007 |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-15.2

N' = ベースライン時及びベースライン後のデータが得られた被験者数

反復測定混合効果モデルを用いて解析した。投与群，国又は地域，ベースラインの SDMT スコアを共変量とした。解析にはベースライン後の全評価時点（投与 30 ヵ月後まで）のデータを含めた。

有意水準 0.05（両側）とした。

SDMT がベースラインから 4 以上減少（悪化）し，以降 CP 最終評価時点まで持続した場合を「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に対し，Cox 比例ハザードモデルを用いて解析（事後解析）した。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）。この結果は，MS の再発の影響を受けている可能性があるため，再発期間外にみられた，6 ヵ月持続する SDMT の悪化が最初に認められるまでの期間に対し，Cox 比例ハザードモデルを用いて解析（事後解析）した。その結果，6 ヵ月持続する SDMT 悪化が認められた被験者の割合は，BAF 群で 16.0%（174/1087 名），プラセボ群で 20.9%（113/540 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 0.75（0.59～0.95）で，BAF 群は 6 ヵ月持続する SDMT 悪化の発現リスクを 25.3%減少させた（p = 0.0163）（5.3.5.3-1-Table 3.2.2-4.10）。

**PASAT（探索的評価項目）**

ベースラインのスコアは，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，以下同様）の投与群間差（BAF 群 – プラセボ群，以下同様）は投与 12 ヵ月後で 0.45，投与 24 ヵ月後で 0.59，ベースライン後の全評価時点（投与 27 ヵ月後まで）の平均で 0.48 であり，PASAT スコア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高かった（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）。

事後解析として，探索的にベースラインの EDSS スコア区分別（5.5 以下，6.0 以上）で，PASAT スコアのベースラインからの変化量を検討した。その結果，EDSS スコア 5.5 以下の部分集団では，PASAT スコアのベースラインからの変化量の投与群間差は投与 12 ヵ月後で 1.75，投与 24 ヵ月後で 1.54，ベースライン後の全評価時点（投与 27 ヵ月後まで）の平均で 1.38（以下同順）であり，PASAT スコア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増加（改善）した。EDSS スコア 6.0 以上の部分集団では，明らかな結果は得られなかった（投与群間差：−0.61，−0.17，−0.26）（5.3.5.3-1-Table 3.2.2-6.11）。

### 3.2.1.2 A2201 試験

A2201 試験の用量反応関係の結果は，4.1.1 項に示す。

#### 3.2.1.2.1 再発に関する評価

**ARR**

A2201 試験の投与 6 ヵ月後までの ARR をTable 3-28に示す。

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 であり，プラセボ群の 0.58 と比べて BAF 2 mg 群で有意に低かった（p = 0.041）。

**Table 3-28 投与 6 ヵ月後までの ARR（A2201 試験，第 1 期，FAS）**

| | BAF312 10 mg N = 50 | BAF312 2 mg N = 49 | BAF312 0.5 mg N = 43 | Placebo N = 45 |
|---|---|---|---|---|
| Group level ARR | 0.30 | 0.20 | 0.61 | 0.58 |
| （95%信頼区間） | (0.151～0.613) | (0.081～0.478) | (0.351～1.062) | (0.337～1.002) |
| ARR 比 | 0.524 | 0.340 | 1.051 | — |
| （95%信頼区間） | (0.219～1.257) | (0.121～0.956) | (0.486～2.273) | — |
| p 値 | 0.148 | 0.041 | 0.899 | — |
| プラセボと比較した ARR の低下率 | 47.6 | 66.0 | −5.1 | — |

Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-3.2b
Group level ARR は，投与群内の全被験者の再発数の合計を，投与群内の全被験者の参加日数の合計で除し，365.25 を乗じて年率を算出した。
各投与群の ARR とその 95%信頼区間，ARR 比，及び p 値は，試験参加年数の対数をオフセット変数とし，リンク関数を用いた負の二項分布回帰モデルに基づく。モデルには投与群とベースライン時の過去 2 年間の再発回数を共変量として含めた。p 値は，ARR 比（各 BAF 群/プラセボ群）とその 95%信頼区間に対応する。

#### 再発なしの被験者の割合

投与 6 ヵ月後までに再発がみられなかった被験者の割合は，BAF 10 mg 群で 84%，2 mg 群で 92%，0.5 mg 群で 77%であり，プラセボ群の 72%と比べて BAF 2 mg 群で有意に高かった（ロジスティック回帰モデル，p = 0.014）（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-3.3b）。

### 3.2.1.2.2 MRI 画像に基づく評価

#### 新規又は拡大 T2 病変数

投与 3 ヵ月後及び投与 6 ヵ月後の新規又は拡大 T2 病変数をTable 3-29に示す。

負の二項分布 GEE 回帰モデルで推定した新規又は拡大 T2 病変数は，投与 3 ヵ月後（第 1 期及び第 2 期）では，BAF 10 mg 群，2 mg 群，1.25 mg 群でプラセボ群に比べて有意に減少したが（いずれも p < 0.05），BAF 0.5 mg 群，0.25 mg 群では有意差は認められなかった。また，投与 6 ヵ月後（第 1 期のみ）では BAF 10 mg 群，2 mg 群でプラセボ群に比べて有意に減少したが（いずれも p < 0.05），BAF 0.5 mg 群では有意差は認められなかった。

**Table 3-29 新規又は拡大 T2 病変数（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，FAS）**

| | n | 評価時点の病変数 | 病変数の比 | 病変数の比の 95%信頼区間 | プラセボと比較した病変の減少率 | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与 3 ヵ月後（第 1 期及び第 2 期） | | | | | | |
| BAF312 10 mg（N = 50） | 44 | 0.38 | 0.259 | (0.100～0.670) | 74.1 | 0.005 |
| BAF312 2 mg（N = 49） | 45 | 0.40 | 0.276 | (0.112～0.676) | 72.4 | 0.005 |
| BAF312 1.25 mg (N = 42) | 42 | 0.17 | 0.118 | (0.034～0.409) | 88.2 | < 0.001 |
| BAF312 0.5 mg（N = 43） | 43 | 1.00 | 0.683 | (0.234～1.991) | 31.7 | 0.485 |
| BAF312 0.25 mg（N = 51） | 51 | 0.87 | 0.591 | (0.292～1.193) | 40.9 | 0.142 |
| Placebo（N = 61） | 61 | 1.47 | — | — | — | — |

| | n | 評価時点の病変数 | 病変数の比 | 病変数の比の 95%信頼区間 | プラセボと比較した病変の減少率 | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与 6 ヵ月後（第 1 期のみ） | | | | | | |
| BAF312 10 mg（N = 50） | 44 | 0.34 | 0.161 | (0.062～0.421) | 83.9 | < 0.001 |
| BAF312 2 mg（N = 49） | 45 | 0.41 | 0.197 | (0.074～0.527) | 80.3 | 0.001 |
| BAF312 0.5 mg（N = 43） | 43 | 0.87 | 0.416 | (0.130～1.331) | 58.4 | 0.139 |
| Placebo（N = 45） | 45 | 2.09 | — | — | — | — |

Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-2.4b，Table 14.2-2.4c
反復測定データに対応した負の二項分布 GEE 回帰モデルを用いて解析した。投与群と各測定時点の交互作用をモデルに含めた。
p 値は病変比（各 BAF 群/プラセボ群）とその 95%信頼区間に対応する。
有意水準 0.05（両側）とした。

### 新規の Gd 造影病変数

投与 3 ヵ月後及び投与 6 ヵ月後の新規の Gd 造影病変数をTable 3-30に示す。

負の二項分布 GEE 回帰モデルで推定した新規の Gd 造影病変数は，投与 3 ヵ月後（第 1 期及び第 2 期）では，BAF 0.25 mg 群以外の各 BAF 群（10 mg 群，2 mg 群，1.25 mg 群，0.5 mg 群）でプラセボ群に比べて有意に減少した（いずれも $p < 0.05$）。投与 6 ヵ月後（第 1 期のみ）では，すべての BAF 群（10 mg 群，2 mg 群，0.5 mg 群）で，プラセボ群に比べて有意に減少した（いずれも $p < 0.05$）。

**Table 3-30　新規の Gd 造影病変数（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，FAS）**

| | n | 評価時点の病変数 | 病変数の比 | 病変数の比の 95%信頼区間 | プラセボと比較した病変の減少率 | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与 3 ヵ月後（第 1 期及び第 2 期） | | | | | | |
| BAF312 10 mg（N = 50） | 44 | 0.18 | 0.138 | (0.047～0.408) | 86.2 | < 0.001 |
| BAF312 2 mg（N = 49） | 45 | 0.40 | 0.307 | (0.123～0.771) | 69.3 | 0.012 |
| BAF312 1.25 mg (N = 42) | 42 | 0.15 | 0.113 | (0.036～0.358) | 88.7 | < 0.001 |
| BAF312 0.5 mg（N = 43） | 43 | 0.48 | 0.375 | (0.163～0.860) | 62.5 | 0.021 |
| BAF312 0.25 mg（N = 51） | 51 | 0.62 | 0.478 | (0.220～1.037) | 52.2 | 0.062 |
| Placebo（N = 61） | 61 | 1.29 | — | — | — | — |
| 投与 6 ヵ月後（第 1 期のみ） | | | | | | |
| BAF312 10 mg（N = 50） | 44 | 0.25 | 0.154 | (0.063～0.376) | 84.6 | < 0.001 |
| BAF312 2 mg（N = 49） | 45 | 0.38 | 0.228 | (0.081～0.641) | 77.2 | 0.005 |
| BAF312 0.5 mg（N = 43） | 43 | 0.31 | 0.188 | (0.070～0.509) | 81.2 | < 0.001 |
| Placebo（N = 45） | 45 | 1.65 | — | — | — | — |

Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-2.1c，Table 14.2-2.1e

反復測定データに対応した負の二項分布 GEE 回帰モデルを用いて解析した。ベースラインの Gd 造影病変数，投与群と各測定時点の交互作用をモデルに含めた。
p 値は病変数の比（各 BAF 群/プラセボ群）とその 95%信頼区間に対応する。
有意水準 0.05（両側）とした。

**Gd 造影病変数（新規の Gd 造影病変数を含む）**

投与 3 ヵ月後及び投与 6 ヵ月後の Gd 造影病変数をTable 3-31に示す。

負の二項分布 GEE 回帰モデルで推定した Gd 造影病変数は，投与 3 ヵ月後（第 1 期及び第 2 期）では，BAF 0.25 mg 群以外の各 BAF 群（10 mg 群，2 mg 群，1.25 mg 群，0.5 mg 群）でプラセボ群に比べて有意に減少した（いずれも $p < 0.05$）。投与 6 ヵ月後（第 1 期）では，すべての BAF 群（10 mg 群，2 mg 群，0.5 mg 群）で，プラセボ群に比べて有意に減少した（いずれも $p < 0.05$）。

**Table 3-31 Gd 造影病変数（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，FAS）**

| | n | 評価時点の病変数 | 病変数の比 | 病変数の比の 95%信頼区間 | プラセボと比較した病変の減少率 | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与 3 ヵ月後（第 1 期及び第 2 期） | | | | | | |
| BAF312 10 mg（N = 50） | 44 | 0.48 | 0.279 | (0.124～0.628) | 72.1 | 0.002 |
| BAF312 2 mg（N = 49） | 45 | 0.69 | 0.396 | (0.182～0.861) | 60.4 | 0.019 |
| BAF312 1.25 mg (N = 42) | 42 | 0.27 | 0.154 | (0.059～0.400) | 84.6 | < 0.001 |
| BAF312 0.5 mg（N = 43） | 43 | 0.79 | 0.454 | (0.219～0.945) | 54.6 | 0.035 |
| BAF312 0.25 mg（N = 51） | 51 | 0.96 | 0.555 | (0.283～1.090) | 44.5 | 0.087 |
| Placebo（N = 61） | 61 | 1.73 | — | — | — | — |
| 投与 6 ヵ月後（第 1 期のみ） | | | | | | |
| BAF312 10 mg（N = 50） | 44 | 0.28 | 0.095 | (0.033～0.273) | 90.5 | < 0.001 |
| BAF312 2 mg（N = 49） | 45 | 0.53 | 0.180 | (0.069～0.470) | 82.0 | < 0.001 |
| BAF312 0.5 mg（N = 43） | 43 | 0.51 | 0.173 | (0.069～0.434) | 82.7 | < 0.001 |
| Placebo（N = 45） | 45 | 2.94 | — | — | — | — |

Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-2.2b，Table 14.2-2.2c
反復測定データに対応した負の二項分布 GEE 回帰モデルを用いて解析した。ベースラインの Gd 造影病変数，投与群と各測定時点の交互作用をモデルに含めた。
p 値は病変比（各 BAF 群/プラセボ群）とその 95%信頼区間に対応する。
有意水準 0.05（両側）とした。

- CUAL がみられなかった被験者の割合

投与 3 ヵ月後（第 1 期及び第 2 期）までに CUAL がみられなかった被験者の割合は，BAF 10 mg 群で 34.1%，2 mg 群で 40.0%，1.25 mg 群で 47.6%，0.5 mg 群で 30.2%，0.25 mg 群で 39.2%であり，プラセボ群の 18.0%と比べて BAF 2 mg 群，1.25 mg 群，0.25 mg 群で有意に高かった（ロジスティック回帰モデル，それぞれ $p = 0.020$，$p = 0.001$，$p = 0.034$）。投与 6 ヵ月後（第 1 期のみ）までに CUAL がみられなかった被験者の割合は，BAF 10 mg 群で 27.3%，2 mg 群で 35.6%，0.5 mg 群で 25.6%あり，プラセボ群の 13.3%と比べて BAF 2 mg 群でのみ有意に高かった（ロジスティック回帰モデル，$p = 0.022$）（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-2.6a，Table 14.2-2.6b，Table 14.2-2.6d，Table 14.2-2.6f）。

## 3.2.2 長期投与データ

### 3.2.2.1 A2304 試験 CP + EP

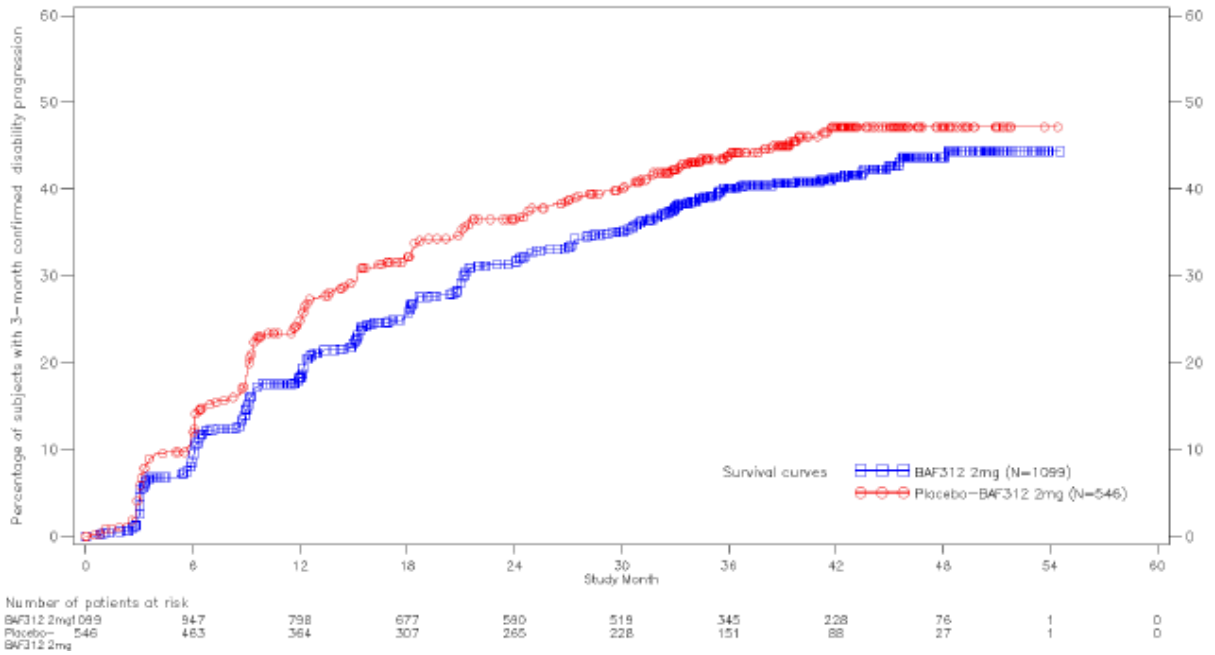
A2304 試験 CP + EP は，主要評価時点である CP 完了までのデータに加え，EP のデータカットオフ（2017 年 12 月 31 日）までに得られた EP データで評価した。

CP 完了後，EP のデータカットオフ（2017 年 12 月 31 日）までに EP に組み入れられ 1 回以上治験薬が投与された被験者は 1220 名（BAF 群 821 名，プラセボ群 399 名，以下同順）であった。この 1220 名が EP FAS に含まれた。EP FAS での BAF の投与期間（EP の初回投与日から EP のデータカットオフ日まで）の平均値は 19.2（最長 23.3）ヵ月であった。CP から EP への移行期間（CP の最終来院日から EP の初回来院日）は，1220 名の過半数（57.0%，52.6%）が 2 日未満で，ほとんどの被験者（89.0%，87.5%）が 1 ヵ月未満であり，EP の評価に影響を与えるものではなかった（5.3.5.3-1-Table 3.3.1-1.2，Table 3.3.1-1.3）。また，CP から EP への移行時期は，ほとんどの被験者が CP の投与 12 ヵ月後から投与 30 ヵ月後までの間であり，投与 36 ヵ月後時点で CP であった被験者は 10 名（8 名，2 名）のみであった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-1.1.5）。

#### 3.2.2.1.1 障害進行に関する評価

Combined FAS（N = 1645）での，CP で BAF 群に割り付けられ EP で BAF を投与した BAF - BAF 群（1099 名），CP でプラセボ群に割り付けられ EP で BAF を投与したプラセボ - BAF 群（546 名）別に，Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率は，全体的に BAF - BAF 群がプラセボ - BAF 群に比べて有意に低値で推移した（p = 0.0367，log-rank 検定）（Figure 3-4，5.3.5.3-1-Table 3.3.2-2.3，Table 3.3.2-2.4）。

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

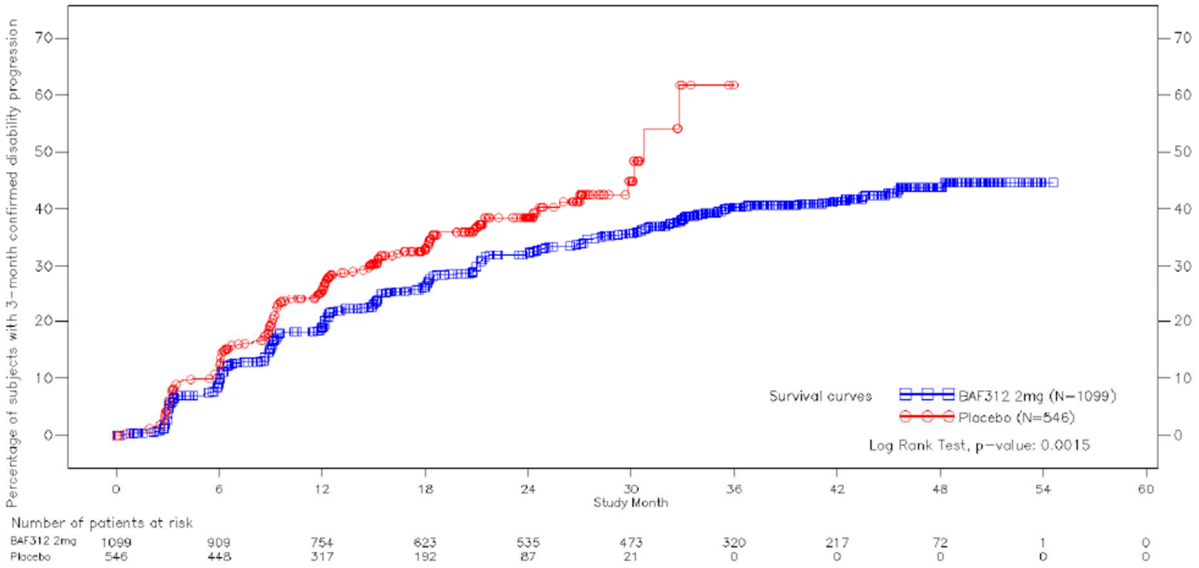



Source：5.3.5.3-1-Figure 3.3.2-2.1a
BAF312 2 mg: BAF 2 mg - BAF 2 mg
ベースラインの EDSS が欠測の被験者は解析から除外した。曲線には CP の開始から EP のデータカットオフ（2017 年 12 月 31 日）までに得られた EDSS 評価時点を含めた。

6mCDP の累積発現率でも，3mCDP と同様の結果が示された（p = 0.0121，log-rank 検定）（5.3.5.3-1-Figure 3.3.2-2.2a，Table 3.3.2-2.5，Table 3.3.2-2.6）。

Combined FAS での on-treatment 解析の結果，Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率は，全体的に on-treatment BAF 群が on-treatment プラセボ群に比べて有意に低値で推移した（p = 0.0015，log-rank 検定）。On-treatment BAF 群と on-treatment プラセボ群との一貫した推定値の群間差は投与 30 ヵ月後までみられ，on-treatment BAF 群で 3mCDP が認められなかった被験者の割合（推定値）は，投与 48 ヵ月後まで 56%超を維持しており，持続的な効果が示唆された。投与 30 ヵ月後以降，on-treatment プラセボ群の評価対象被験者は数名となり比較は困難ではあるものの，on-treatment BAF 群の投与 48 ヵ月後の割合（56.19%）は，on-treatment プラセボ群の投与 30 ヵ月後時点の割合（55.07%）と同程度であった（Figure 3-5，5.3.5.3-1-Table 3.3.2-2.9，Table 3.3.2-2.10）。

**Figure 3-5 Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率（A2304 試験 CP + EP, Combined FAS, on-treatment 解析）**




Source：5.3.5.3-1-Figure 3.3.2-2.7a
CP の開始から EP のデータカットオフ（2017 年 12 月 31 日）までに得られた EDSS スコアを用いた。
ベースラインの EDSS が欠測の被験者は解析から除外した。
BAF 2 mg（On-treatment BAF）群：二重盲検投与開始日から二重盲検投与終了後 30 日まで，又は二重盲検投与開始日から（CP 又は EP の）BAF 非盲検投与終了後 30 日までを示した。投与終了後 30 日以内に他の疾患修飾薬を開始した場合，他の疾患修飾薬の投与開始前日までとした。CP から EP への移行期間に無治療期間（BAF が投与されなかった期間）が 3 ヵ月以上あった被験者では，無治療期間の開始後 30 日以降のデータは，すべて除外した。
Placebo（On-treatment Placebo）群：二重盲検投与開始日から二重盲検投与終了日まで，又は二重盲検投与中止後，簡略化した来院スケジュールで無治療に切り替えて試験を継続した被験者では，二重盲検投与開始日から無治療終了日までとした。

Combined FAS での on-treatment 解析の結果，Kaplan-Meier 法で推定した 6mCDP の累積発現率は，3mCDP と同様，全体的に投与 30 ヵ月後まで on-treatment BAF 群が on-treatment プラセボ群に比べて有意に低値で推移した（p = 0.0001，log-rank 検定）（5.3.5.3-1-Figure 3.3.2-2.8a，Table 3.3.2-2.11，Table 3.3.2-2.12）。

### 3.2.2.1.2 再発に関する評価

#### ARR

ARR の群間比較及び群内比較の結果をTable 3-32に示す。

- 群間比較

Combined FAS（N = 1645）での CP + EP の ARR は，BAF - BAF 群が 0.062，プラセボ - BAF 群が 0.109 で，いずれも低値であった。EP FAS（N = 1220）での EP の ARR は，BAF - BAF 群が 0.050，プラセボ - BAF 群が 0.043 であり，いずれも低値であった（5.3.5.3-1-Table 3.3.2-1.3，Table 3.3.2-1.1）。

Combined FAS での，負の二項回帰モデルで推定した CP＋EP の ARR は，BAF－BAF 群で 0.060，プラセボ - BAF 群で 0.117，プラセボ - BAF 群に対する BAF - BAF 群の ARR 比（95%信頼区間）は 0.512（0.396～0.664）であり，BAF - BAF 群ではプラセボ - BAF 群に比べて ARR が 48.8%低下した（p＜0.0001）（Table 3-32，5.3.5.3-1-Table 3.3.2-1.2）。

3.2.1.1.2 項に記載のとおり，CP の ARR は BAF 群で 0.071 であり，プラセボ群（0.160）に比べ低値であった（Table 3-19）。EP での ARR は 0.050 であったことから，BAF 群の ARR は，CP の低値（0.071）が EP でも維持された（5.3.5.3-1-Table 3.3.2-1.3）。

Combined FAS での on-treatment 解析の結果，負の二項回帰モデルで推定した CP＋EP の ARR は，BAF - BAF 群で 0.064，プラセボ - BAF 群で 0.174，プラセボ - BAF 群に対する BAF - BAF 群の ARR 比（95%信頼区間）は 0.370（0.283～0.484）であり，BAF - BAF 群ではプラセボ - BAF 群に比べて ARR が 63.0%低下した（p＜0.0001）（Table 3-32，5.3.5.3-1-Table 3.3.2-1.7）。

EP FAS での，EP の ARR は，BAF - BAF 群で 0.050，プラセボ - BAF 群で 0.043 であった。EP での ARR は投与群間で同程度であった（Table 3-32）。

- 群内比較

Combined FAS での，プラセボ群にランダム化された被験者（399 名）の ARR は，CP のプラセボ投与時（0.121）に比べ，EP の BAF 投与時（0.043）で低かった（5.3.5.3-1-Table 3.3.2-1.4）。

Combined FAS での，プラセボ群にランダム化された被験者のポワソンモデルで推定した ARR は，CP のプラセボ投与時で 0.135，EP の BAF 投与時で 0.050 であり，CP に対する EP の ARR 比（95%信頼区間）は 0.371（0.232～0.592）であり，EP の BAF 投与時は CP のプラセボ投与時に比べて ARR が 62.9%低下した（p＜0.0001）（Table 3-32，5.3.5.3-1-Table 3.3.2-1.5）。

**Table 3-32 ARR：群間比較及び群内比較（A2304 試験 CP + EP，Combined FAS，EP FAS）**

| | Adjusted ARR | | ARR 低下率 | p 値 | 比較内訳 |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 a)：CP＋EP（Combined FAS） | BAF 2 mg 0.060 | Placebo-BAF 2 mg 0.117 | 48.8% | ＜0.0001 | BAF 2 mg-BAF 2 mg vs Placebo-BAF 2 mg |
| 群間比較 a) b)：CP＋EP（Combined FAS，on-treatment 解析 a) b)） | BAF 2 mg 0.064 | Placebo 0.174 | 63.0% | ＜0.0001 | BAF 2 mg-BAF 2 mg vs Placebo-BAF 2 mg |
| 群内比較 c)：CP＋EP（Combined FAS） | BAF 2 mg Extension 0.050 | Placebo Core 0.135 | 62.9% | ＜0.0001 | Placebo (CP) vs BAF (EP) |
| 群間比較 d)：EP のみ（EP FAS） | BAF 2 mg 0.050 | Placebo-BAF 2 mg 0.043 | — | — | BAF 2 mg-BAF 2 mg vs Placebo-BAF 2 mg |

Source：5.3.5.3-1-Table 3.3.2-1.2，Table 3.3.2-1.7，Table 3.3.2-1.5，Table 3.3.2-1.3

BAF = BAF312

a）負の二項回帰モデルを用いて解析した。CP での投与群，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 Gd 造影病変数を共変量とし，解析に用いた評価期間（年）の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。

b）on-treatment BAF は，二重盲検投与開始日から二重盲検投与終了後 30 日まで，又は二重盲検投与開始日から（CP 又は EP の）BAF 非盲検投与終了後 30 日までとし，投与終了後 30 日以内に他の疾患修飾薬を開始した場合，他の疾患修飾薬の投与開始前日までとした。on-treatment Placebo は，二重盲検投与開始日から二重盲検投与終了日まで，又は二重盲検投与中止後，簡略化した来院スケジュールで無治療に切り替えて試験を継続した被験者では，二重盲検投与開始日から無治療終了日までとした。
c）ポワソンモデルを用いて解析した。試験参加期間（CP，EP），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 Gd 造影病変数を共変量とし，解析に用いた評価期間（年）の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。
d）モデル推定値ではなく実測値
有意水準 0.05（両側）とした。

### 3.2.2.2 A2201E1 試験

継続投与対象集団（N = 184）での，治験薬投与期間の中央値（範囲）は 63.6（0.3～69.7）ヵ月，つまりは約 5 年間であり，被験者の約 7 割（67.9%，125 名）が投与 5 年後（非盲検期終了時点）まで試験を継続していた。投与期別の治験薬投与期間の中央値（範囲）は，用量盲検期が 24.0（0.3～25.6）ヵ月で，非盲検期が 41.1（0.5～45.4）ヵ月であった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.3-1.1）。

#### 3.2.2.2.1 障害に関する評価

**EDSS に基づく障害進行**

継続投与対象集団全被験者（N = 184）での EDSS スコアの平均値は，A2201 試験のベースラインで 2.11，A2201E1 試験のベースラインで 2.07，A2201E1 試験の非盲検期ベースライン（非盲検期での BAF 投与開始前の直近の値）で 2.18 であり，各投与群でも同程度であった。A2201E1 試験の治験薬投与開始後，EDSS スコアの平均値は，各投与群で試験期間を通して安定していた（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-3.1，Table 14.2-3.1a）。

継続投与対象集団全被験者での Kaplan-Meier 法で推定した 6mCDP が認められなかった被験者の割合（95%信頼区間）は用量盲検期終了時点（投与 2 年後）で 92.1%（88.0%，96.2%）と高く，その後も投与 4.5 年後まで 80%以上で推移し，非盲検期終了時点（投与 5 年後）で 79.7%（73.2%，86.1%）であった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-3.2，Figure 14.2-3.1）。

#### 3.2.2.2.2 再発に関する評価

再発に関する評価は，確定再発を対象とした。

**ARR**

投与期別 ARR をTable 3-33に示す。

継続投与対象集団での，投与群別の ARR（実測値）は用量盲検期の BAF 10/2 mg 群，2/2 mg 群，1.25/2 mg 群（高用量群）が 0.15～0.22 で，BAF 0.5/2 mg 群，0.25/2 mg 群（低用量群）の 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では，ARR（実測値）は投

与群間で同程度（0.08～0.17）であり，全被験者では 0.13 であった。負の二項分布回帰モデルで推定した ARR は，投与群別，投与期別にかかわらず，ARR（実測値）と概ね一致していた。

**Table 3-33　投与期別 ARR（A2201E1 試験，継続投与対象集団）**

| | BAF312 10/2 mg N = 33 | BAF312 2/2 mg N = 29 | BAF312 1.25/2 mg N = 43 | BAF312 0.5/2 mg N = 29 | BAF312 0.25/2 mg N = 50 | Total N = 184 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **用量盲検期** | | | | | | |
| ARR (実測値) | 0.22 | 0.19 | 0.15 | 0.32 | 0.35 | 0.25 |
| ARR (モデル推定) | 0.22 | 0.18 | 0.14 | 0.32 | 0.33 | 0.24 |
| (95%信頼区間) | (0.12, 0.40) | (0.09, 0.36) | (0.08, 0.26) | (0.19, 0.55) | (0.21, 0.50) | (0.18, 0.31) |
| **非盲検期** | | | | | | |
| ARR (実測値) | 0.17 | 0.13 | 0.17 | 0.12 | 0.08 | 0.13 |
| ARR (モデル推定) | 0.14 | 0.11 | 0.18 | 0.11 | 0.09 | 0.13 |
| (95%信頼区間) | (0.07, 0.27) | (0.05, 0.25) | (0.10, 0.31) | (0.05, 0.23) | (0.04, 0.19) | (0.09, 0.17) |
| **試験全体** | | | | | | |
| ARR (実測値) | 0.19 | 0.16 | 0.16 | 0.19 | 0.20 | 0.18 |
| ARR (モデル推定) | 0.18 | 0.15 | 0.16 | 0.19 | 0.22 | 0.18 |
| (95%信頼区間) | (0.11, 0.31) | (0.08, 0.26) | (0.10, 0.26) | (0.11, 0.33) | (0.14, 0.35) | (0.14, 0.23) |

Source：5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-2.1
ARR（実測値）は，投与群内の全被験者の再発数の合計を，投与群内の全被験者の参加日数の合計で除し，365.25 を乗じて年率を算出した。
ARR（モデル推定）とその 95%信頼区間は，試験参加年数の対数をオフセット変数とし，リンク関数を用いた負の二項分布回帰モデルに基づく。モデルには投与群，年齢，ベースラインの EDSS，ベースラインの Gd 造影病変数，及びベースライン時の過去 2 年間の再発回数を共変量として含めた。年齢及びベースライン時の過去 2 年間の再発回数は A2201 試験のベースラインに基づく。

#### 再発がみられなかった被験者の割合

継続投与対象集団での，投与群別の Kaplan-Meier 法で推定した再発がみられなかった被験者の割合は，投与 2 年後（用量盲検期終了時点）で BAF 高用量群（10/2 mg：65.8%，2/2 mg 群：70.3%，1.25/2 mg 群：78.9%）が，BAF 低用量群（0.5/2 mg 群：58.6%，0.25/2 mg 群：58.4%）に比べ高い傾向がみられ，その傾向は投与 5 年後（非盲検期終了時点）まで維持された（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Figure 14.2-2.1，Table 14.2-2.2）。継続投与対象集団全被験者での Kaplan-Meier 法で推定した再発がみられなかった被験者の割合（95%信頼区間）は，投与 3 ヵ月後で 89.1%（84.6%，93.6%），投与 2 年後で 66.5%（59.5%，73.5%），投与 5 年後で 52.6%（45.0%，60.1%）であった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-2.2）。

### 3.2.2.2.3 MRI 画像に基づく評価

#### Gd 造影病変数

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。投与群別の Gd 造影病変数の平均値は，投与 1.5 年後の BAF 0.25/2 mg 群の 2.6，投与 3 年後の BAF 0.5/2 mg 群の 2.8 を除き，いずれの群でもベースライン以降，試験期間を通じて 0.0～1.3 で維持された（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-1.1）。

継続投与対象集団全被験者での 1 スキャンあたりの Gd 造影病変数の平均値（標準偏差）は，用量盲検期が 0.54（1.640），非盲検期が 0.65（5.631）であり，投与期に大きな違いはなかった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-1.2）。また，1 回以上の MRI 画像を有する被験者のうち，Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合は用量盲検期が 67.0%（118/176 名），非盲検期が 72.3%（112/155 名）であり，投与期に大きな違いはなかった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-1.6）。

**新規又は拡大 T2 病変数**

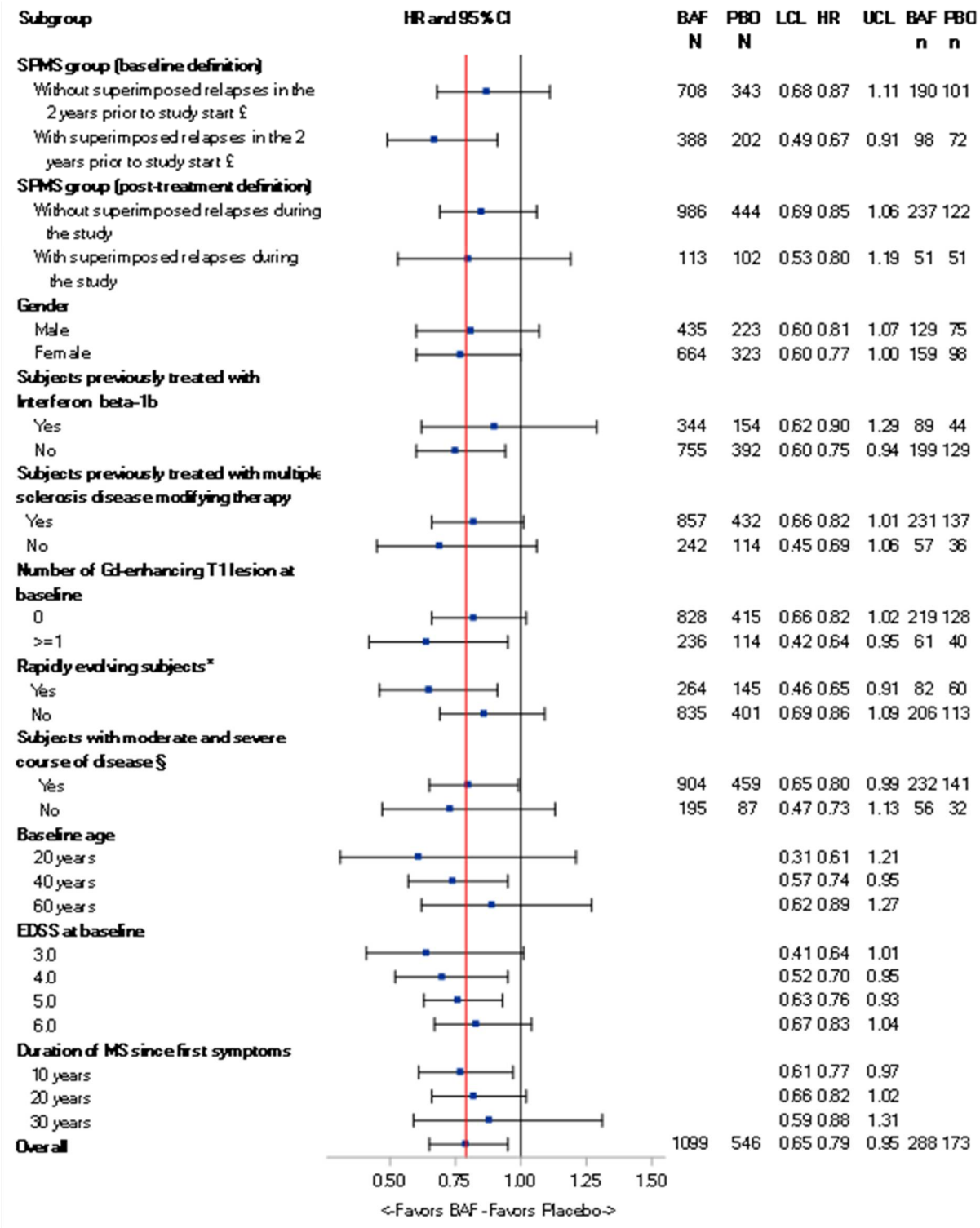
継続投与対象集団全被験者（N = 184）での 1 スキャンあたりの新規又は拡大 T2 病変数の平均値（標準偏差）は 6.9（15.16）であり，各投与群では BAF 0.5/2 mg 群，0.25/2 mg 群（低用量群）を除き［それぞれ 11.6（19.35），8.6（19.72）］，投与群間で大きな違いはなかった。投与期別では用量盲検期が 4.2（11.73），非盲検期が 3.1（8.19）であり，投与期に大きな違いはなかった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-1.3a）。また，1 回以上の MRI 画像を有する被験者のうち，新規又は拡大 T2 病変数がみられなかった被験者の割合は用量盲検期が 48.9%（86/176 名），非盲検期が 52.9%（82/155 名）であり，投与期に大きな違いはなかった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-1.6）。

## 3.3 部分集団における結果の比較

### 3.3.1 障害進行に関する評価

A2304 試験 CP の FAS での，3mCDP が認められるまでの期間（主要評価項目）に対する事前に計画した部分集団別の解析（1.2.5.1 項）の結果，いずれの部分集団でも一貫して，全体集団と同様に，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た（Figure 3-6，5.3.5.3-1-Table 3.2.3-2.2）。6mCDP が認められるまでの期間（副次評価項目）に対する部分集団解析でも，同様の結果が認められた（Figure 3-7，5.3.5.3-1-Table 3.2.3-2.9）。

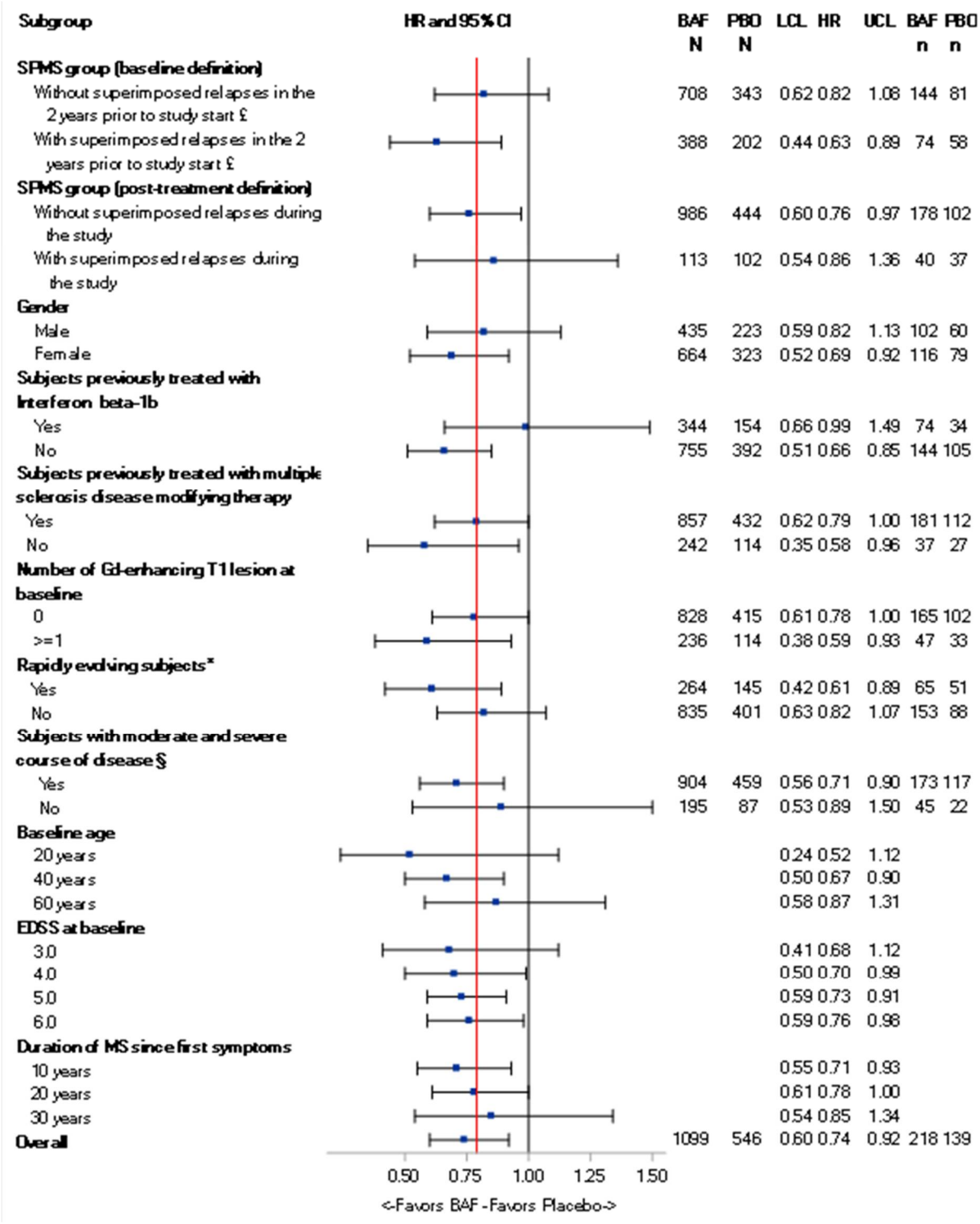
**Figure 3-6　　3mCDP：部分集団別フォレストプロット（A2304 試験 CP，FAS）**




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 IFN β-1b 又は MS 修飾治療薬による治療を受けた被験者は，A2304 試験の初回投与前に IFN β 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。

**Figure 3-7　6mCDP：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 14.2-4.4
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 IFN β-1b 又は MS 疾患修飾薬による治療を受けた被験者は，A2304 試験の初回投与前に IFN β 又は MS 疾患修飾薬による治療を受け，中止した被験者と定義した。

### 再発有無別の障害進行抑制効果

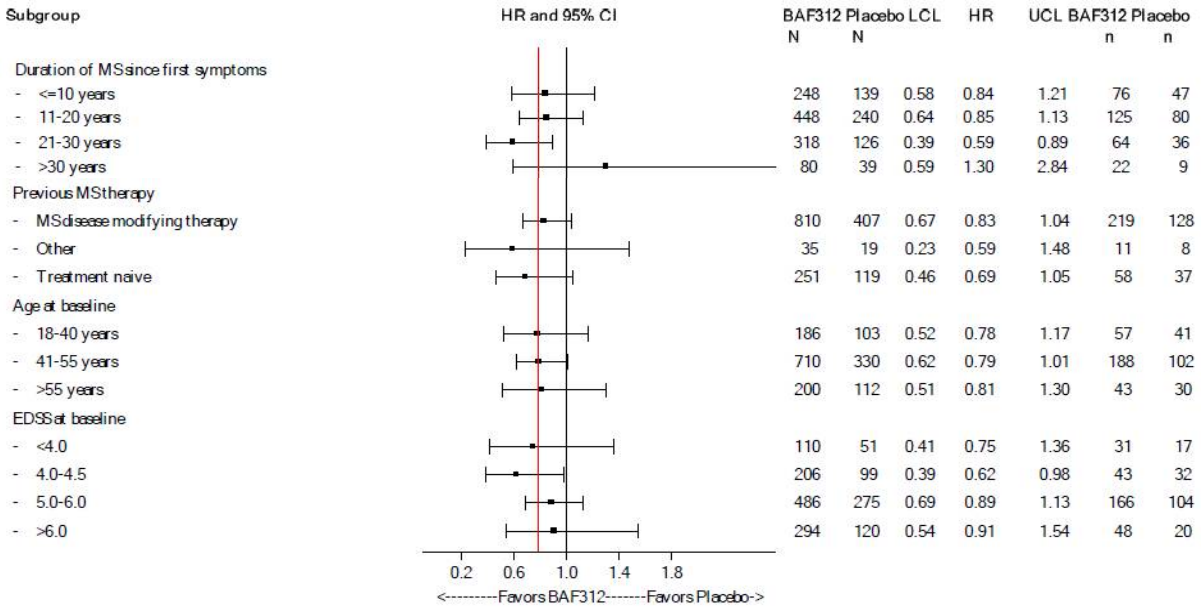
3mCDP 及び 6mCDP が認められるまでの期間に対する事前に計画した部分集団解析として，スクリーニング前 2 年間の再発有無別及び試験期間中の再発有無別に，BAF の障害進行抑制効果を評価した。いずれの部分集団も全体集団と一貫した結果が得られた（Figure 3-6，Figure 3-7）。

### 人口統計学的特性，疾患特性，及び前治療（補助的解析）

部分集団別の 3mCDP 及び 6mCDP が認められるまでの期間に対する補助的解析（事後解析）として，カテゴリーの定義を変更し，MS 罹病期間別，MS の前治療歴別，年齢別，及びベースラインの EDSS スコア別に部分集団解析（1.2.5.1 項）した結果をFigure 3-8及びFigure 6-1に示す。

一部の部分集団では被験者数が少なく評価が困難であるものの，ほとんどの部分集団で事前に計画した部分集団解析の結果（Figure 3-6，Figure 3-7）と一貫した結果が得られた（5.3.5.3-1-Table 3.2.3-2.6，Table 3.2.3-2.13）。

**Figure 3-8　3mCDP：補助的部分集団解析のフォレストプロット（A2304 試験 CP，FAS）**




Source：5.3.5.3-1-Figure 3.2.3-2.4
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。

### 3.3.2 再発に関する評価

#### ARR

A2304 試験 CP の FAS での，ARR に対する部分集団解析の結果，いずれの部分集団（スクリーニング前 2 年間の再発の有無別も含む）でも一貫して，全体集団と同様に，プラセボ群に比べ BAF 群で ARR が低下した（Figure 6-2，5.3.5.3-1-Table 3.2.3-1.3）。

#### 人口統計学的特性，疾患特性，及び前治療（補助的解析）

部分集団別の ARR に対する補助的解析（事後解析）として，カテゴリーの定義を変更し MS 罹病期間別，MS の前治療歴別，年齢別，及びベースラインの EDSS 別に部分集団解析した結果，一部の部分集団では被験者数が少なく評価が困難であるものの，ほとんどの部分集団で事前に計画した部分集団解析の結果（Figure 6-2）と一貫した結果が得られた（Figure 6-3，5.3.5.3-1-Table 3.2.3-1.7）。

### 3.3.3 日本人部分集団

#### 3.3.3.1 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（5.3.5.3-6-Table 3.2.3-3.9，Table 3.2.3-3.10，5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.1-2）。

#### 3.3.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

主な人口統計学的データをTable 3-34に示す。

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。

**Table 3-34 主な人口統計学的特性（A2304 試験 CP，RAN，日本人部分集団）**

| | BAF312 N = 15 | Placebo N = 8 | Total N = 23 |
|---|---|---|---|
| 性別 - n (%) | | | |
| 女性 | 9 (60.0) | 4 (50.0) | 13 (56.5) |
| 男性 | 6 (40.0) | 4 (50.0) | 10 (43.5) |
| 年齢（歳）[a)] | | | |
| n | 15 | 8 | 23 |
| Mean (SD) | 48.0 (6.01) | 44.6 (7.87) | 46.8 (6.74) |
| Median | 48.0 | 44.5 | 47.0 |
| Min～Max | 40～59 | 31～56 | 31～59 |
| 年齢（歳）- n (%) [a)] | | | |
| 18～30 | - | - | - |
| 31～40 | 1 (6.7) | 2 (25.0) | 3 (13.0) |
| 41～55 | 11 (73.3) | 5 (62.5) | 16 (69.6) |
| > 55 | 3 (20.0) | 1 (12.5) | 4 (17.4) |

Source：5.3.5.3-6-Table BBJP-1.1

a) 年齢は生年月日と治験薬初回投与日から算出。ただし，月日の情報がない場合には，生年から算出。

ベースラインの疾患特性をTable 3-35に示す。

日本人部分集団での 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（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.5-4）。

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。このことから BAF 群でのベースラインの炎症性の疾患活動性は，プラセボ群に比べ低い傾向がみられた。

**Table 3-35 ベースラインの疾患特性（A2304 試験 CP，RAN，日本人部分集団）**

| | BAF312 N = 15 | Placebo N = 8 | Total N = 23 |
|---|---|---|---|
| 初発からの MS 罹病期間（年）[a] | | | |
| n | 15 | 8 | 23 |
| Mean (SD) | 16.37 (7.476) | 13.56 (7.507) | 15.39 (7.441) |
| Median | 17.33 | 15.38 | 16.45 |
| Min～Max | 2.7～33.2 | 2.9～23.3 | 2.7～33.2 |
| SPMS に移行してからの期間（年）[b] | | | |
| n | 15 | 8 | 23 |
| Mean (SD) | 2.99 (2.607) | 1.74 (0.862) | 2.56 (2.220) |
| Median | 1.68 | 1.67 | 1.68 |
| Min～Max | 0.7～10.5 | 0.7～3.0 | 0.7～10.5 |
| 過去 2 年間の再発回数 | | | |
| n | 15 | 8 | 23 |
| Mean (SD) | 0.7 (1.33) | 1.8 (1.58) | 1.1 (1.47) |
| Median | 0.0 | 2.0 | 1.0 |
| Min～Max | 0～5 | 0～5 | 0～5 |
| 過去 2 年間の再発回数- n (%) | | | |
| 0 | 9 (60.0) | 2 (25.0) | 11 (47.8) |
| 1 | 4 (26.7) | 1 (12.5) | 5 (21.7) |
| 2～3 | 1 (6.7) | 4 (50.0) | 5 (21.7) |
| 4～5 | 1 (6.7) | 1 (12.5) | 2 (8.7) |
| > 5 | - | - | - |
| Missing | - | - | - |
| EDSS スコア | | | |
| n | 15 | 8 | 23 |
| Mean (SD) | 5.80 (0.727) | 5.38 (1.188) | 5.65 (0.910) |
| Median | 6.00 | 6.00 | 6.00 |
| Min～Max | 4.5～6.5 | 3.5～6.5 | 3.5～6.5 |
| EDSS スコア - n (%) | | | |
| < 3.0 | - | - | - |
| 3.0～4.5 | 2 (13.3) | 2 (25.0) | 4 (17.4) |
| 5.0～5.5 | 3 (20.0) | 1 (12.5) | 4 (17.4) |
| 6.0～6.5 | 10 (66.7) | 5 (62.5) | 15 (65.2) |
| > 6.5 | - | - | - |
| T25W (秒) | | | |
| n | 15 | 8 | 23 |
| Mean (SD) | 17.82 (13.876) | 11.23 (5.718) | 15.53 (11.967) |
| Median | 11.02 | 10.83 | 10.86 |
| Min～Max | 5.0～50.0 | 4.9～23.2 | 4.9～50.0 |

| | BAF312 N = 15 | Placebo N = 8 | Total N = 23 |
|---|---|---|---|
| SDMT スコア | | | |
| n | 15 | 8 | 23 |
| Mean (SD) | 35.7 (12.84) | 32.1 (15.14) | 34.5 (13.45) |
| Median | 37.0 | 33.0 | 37.0 |
| Min～Max | 2～51 | 0～47 | 0～51 |
| MRI に関する特性 | | | |
| Gd 造影病変数 | | | |
| n | 14 | 7 | 21 |
| Mean (SD) | 0.1 (0.27) | 0.4 (0.79) | 0.2 (0.51) |
| Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Min～Max | 0～1 | 0～2 | 0～2 |
| Gd 造影病変数 - n (%) | | | |
| 0 | 13 (86.7) | 5 (62.5) | 18 (78.3) |
| ≥ 1 | 1 (6.7) | 2 (25.0) | 3 (13.0) |
| Missing | 1 (6.7) | 1 (12.5) | 2 (8.7) |
| T2 病変容積 ($mm^3$) | | | |
| n | 15 | 8 | 23 |
| Mean (SD) | 21961.4 (14441.13) | 22293.3 (18524.15) | 22076.8 (15553.76) |
| Median | 22381.0 | 14898.5 | 17145.0 |
| Min～Max | 249～47751 | 6020～63728 | 249～63728 |
| 脳容積 (cc) | | | |
| n | 15 | 8 | 23 |
| Mean (SD) | 1367.5 (76.88) | 1375.4 (86.12) | 1370.3 (78.33) |
| Median | 1367.3 | 1376.2 | 1368.3 |
| Min～Max | 1233～1535 | 1269～1510 | 1233～1535 |

Source：5.3.5.3-6-Table BBJP-1.2，Table BBJP-1.3
a) 初発からの MS 罹病期間は（治験薬初回投与日 − MS 症状が初めてみられた日）/365.25 で算出。
b) SPMS に移行してからの期間は（治験薬初回投与日 − SPMS に移行した日）/365.25 で算出。
上記年月日に関して月日の記録がない場合は一律 7 月 1 日，日の記録がない場合は一律 15 日で算出した。

### 3.3.3.3 障害進行に関する評価

日本人部分集団（N = 23）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（Table 5.3.5.3-2-Table 4.3-1.1）。日本人部分集団での二重盲検投与期間の平均値は全体集団と比べ 6 ヵ月ほど短かった（3.2.1.1 項）。

#### 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 が認められるまでの期間をTable 3-36に示す。

主要評価項目の指標として用いた 3mCDP（イベント）は BAF 群の 15 名中 4 名，プラセボ群の 8 名中 1 名に認められた。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。

**Table 3-36 3mCDP が認められるまでの期間（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団）**

| | BAF312<br>N = 15<br>n/ N' | Placebo<br>N = 8<br>n/ N' |
|---|---|---|
| ≥ Day 1 − < Month 12 | 4/15 | 1/8 |
| ≥ Month 12 − < Month 24 | 0/7 | 0/4 |
| ≥ Month 24 − < Month 36 | 0/0 | 0/0 |

Source：5.3.5.3-6-Table BBJP-2.1

N' = 評価対象被験者数，n = イベント発現被験者数

CP での被験者別の EDSS スコアの推移をFigure 3-9及びTable 3-37に示す。

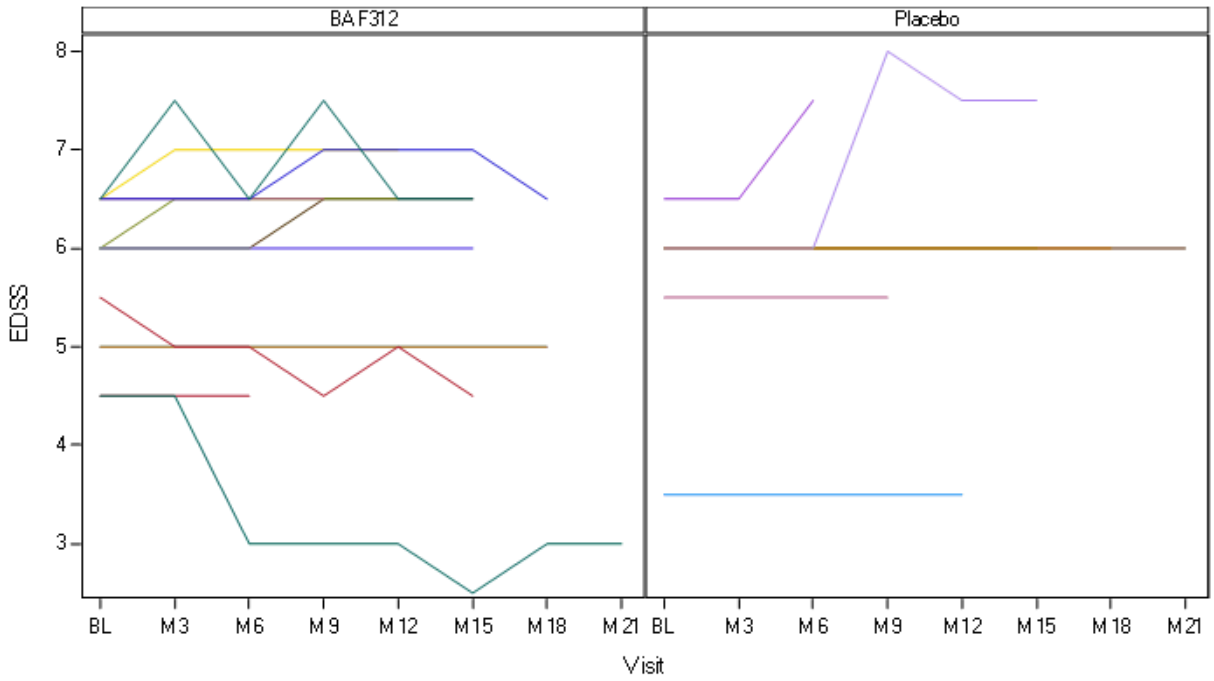
CP で 3mCDP を示した被験者（BAF 群 4 名，プラセボ群 1 名）は，いずれもベースラインの EDSS スコアが 6.0 以上であった。

被験者ごとの EDSS スコアの推移をみると，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）はその後に 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，BAF 群では，2 名に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）がみられた。この 2 名中 1 名（JPN/6052001）は，過去 2 年間に再発はなく，別の 1 名（JPN/6061002）は過去 2 年間に 2 回再発があった（ただし，ランダム化前 3 ヵ月以内に再発はない）。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。本被験者（JPN/6055002）は，二重盲検投与を中止する前に 2 回再発がみられ（いずれも部分回復），二重盲検投与中止後は off study drug（簡略化した来院スケジュール）の治療オプションに変更し，その後，被験者の判断で試験を中止した。また，プラセボ群で 3mCDP を示した 1 名（JPN/6068001）に再発はなく，ベースラインからの EDSS 増加量は 1.5 であった。3mCDP が確認される前に他の治療オプションに変更したプラセボ群の別の 1 名（JPN/6055002）での EDSS 増加量は 1.0 であった。それに対し，BAF 群で 3mCDP を示した 4 名の EDSS 増加量は，いずれも 0.5 であり，EDSS の悪化程度はプラセボ群に比べ BAF 群で小さかった。

### 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。6mCDP は，いずれの群も投与 12 ヵ月後までに認められた（Table 3-37，Figure 3-9，5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 14.2-4.1）。

**Figure 3-9　被験者別の EDSS スコアの推移：CP（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団）**




Source：5.3.5.3-6-Figure EXPJP-1.1

**Table 3-37 被験者別の患者背景及び EDSS スコアの推移一覧：CP（A2304 試験 CP, FAS, 日本人部分集団）**

| | Sex | Age | Gd | 再発 | | CDP | BL | M3 | M6 | M9 | M12 | M15 | M18 | M21 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | pre | post | | | | | | | | | |
| **BAF312** | | | | | | | | | | | | | | |
| JPN/6050001 | F | [redacted] | 0 | 0 | - | N | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | - | - |
| JPN/6050002 a) | F | [redacted] | 1 | 5 | - | N | 4.5 | 4.5 | 4.5 | - | - | - | - | - |
| JPN/6052001 | M | [redacted] | 0 | 0 | - | N | 4.5 | 4.5 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 2.5 | 3.0 | 3.0 |
| JPN/6052003 b) | M | [redacted] | 0 | 0 | - | Y | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | - | - |
| JPN/6054001 a) | M | [redacted] | 0 | 0 | - | N | 6.5 | - | - | - | - | - | - | - |
| JPN/6054002 a) | F | [redacted] | 0 | 1 | - | Y | 6.0 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | - | - | - |
| JPN/6056001 | F | [redacted] | 0 | 0 | - | N | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | - |
| JPN/6056002 | M | [redacted] | 0 | 0 | - | N | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | - | - | - | - |
| JPN/6057001 | F | [redacted] | 0 | 0 | - | N | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | - |
| JPN/6058002 c) | F | [redacted] | 0 | 1 | - | N | 6.0 | 6.0 | 6.0 | - | - | - | - | - |
| JPN/6060001 | M | [redacted] | 0 | 1 | - | N | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | - | - |
| JPN/6060002 b) | M | [redacted] | 0 | 1 | - | Y | 6.5 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | - | - | - |
| JPN/6061001 | F | [redacted] | 0 | 0 | - | Y | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 6.5 | - |
| JPN/6061002 | F | [redacted] | 0 | 2 | - | N | 5.5 | 5.0 | 5.0 | 4.5 | 5.0 | 4.5 | - | - |
| JPN/6064001 | F | [redacted] | - | 0 | - | N | 6.5 | 7.5 | 6.5 | 7.5 | 6.5 | 6.5 | - | - |
| **Placebo** | | | | | | | | | | | | | | |
| JPN/6052002 | M | [redacted] | 2 | 1 | - | N | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| JPN/6055002 c) | F | [redacted] | 1 | 5 | 2 | N | 6.5 | 6.5 | 7.5 | - | - | - | - | - |
| JPN/6058001 | F | [redacted] | 0 | 2 | - | N | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | - | - |
| JPN/6063001 | F | [redacted] | 0 | 0 | 1 | N | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | - | - | - |
| JPN/6063002 | F | [redacted] | 0 | 0 | - | N | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | - | - | - | - |
| JPN/6065001 | M | [redacted] | 0 | 2 | - | N | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | - |
| JPN/6067001 a) | M | [redacted] | 0 | 2 | - | N | 3.5 | - | - | - | - | - | - | - |
| JPN/6068001 c) | M | [redacted] | - | 2 | - | Y | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 8.0 | 7.5 | 7.5 | - | - |

Source：5.3.5.3-6-Listing EXPJP-1.1，5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 14.2-1.1，Listing 16.2.1-2，Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.6-3，Listing 16.2.6-4

F：女性，M：男性，Gd：スクリーニング時の Gd 造影病変数，再発 pre：試験開始前 2 年間の再発回数，再発 post：試験期間中の再発回数，CDP：3mCDP，Y：有，N：無

a) 二重盲検投与期間に中止した被験者（中止理由：JPN/6050002 被験者の判断，JPN/6054001 有害事象，JPN/6054002 治療担当医師の判断，JPN/6067001 治療担当医師の判断）

b) 二重盲検投与中止後*，BAF 非盲検投与を完了した被験者（*中止理由：JPN/6052003 原疾患の進行，JPN/6060002 効果不十分）

c) 二重盲検投与中止後*，off study drug（簡略化した来院スケジュール）に移行。その後，被験者の判断で試験中止（*中止理由：JPN/6058002 有害事象，JPN/6055002 効果不十分，JPN/6068001 被験者の判断）

EP での被験者別の EDSS スコアの推移をTable 3-38に示す。

EP に移行した日本人 16 名（BAF 群 11 名，プラセボ群 5 名）のうち，EP で 3mCDP を示した被験者が BAF 群（CP での投与群）で 3 名（JPN/6060002，JPN/6061001，JPN/6064001）みられた。いずれもベースラインの EDSS スコア（CP での BAF 投与開始前の直近の値）は 6.5 と高かった。

EP で初めて 3mCDP を示した被験者は 1 名（JPN/6064001）であり，他の 2 名は CP でも 3mCDP を認めていた。うち 1 名（JPN/60610001）は EP で更なる EDSS スコアの持続的な増加がみられ，残り 1 名（JPN/6060002）は CP で 3mCDP を認めた時点の EDSS スコアを EP 移行後も維持していた。一方，CP 期間中に BAF 群で 3mCDP を示した 4 名のうち 1 名（JPN/6052003）は，EP 以降後，EDSS スコアがベースラインまで低下し，持続的な障害進行例ではなかった。また，CP で BAF 群のみでみられていた身体的障害度の持続的な改善例 2 名（JPN/6052001，JPN/6061002）は，EP 以降も持続的な改善を示していた。プラセボ群から EP に移行した 5 名はいずれも，EP 移行後もベースラインの EDSS スコアを維持（一過性の低下を含む）していた。なお，EP 期間中，再発を生じた被検者は CP でも再発がみられたプラセボ群での 1 名（JPN/6063001，ベースラインの EDSS：3.5）のみであった。

**Table 3-38 被験者別の患者背景及び EDSS スコアの推移一覧：EP（A2304 試験 EP, Combined FAS，日本人部分集団）**

| | Sex | Age | Gd | 再発 | | CDP | | BL | EOS | M3 | M6 | M9 | M12 | M18 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | CP | EP | CP | EP | CP | CP | EP | EP | EP | EP | EP |
| **BAF312** [a] | | | | | | | | | | | | | | |
| JPN/6050001 | F | [redacted] | 0 | - | - | N | N | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| JPN/6052001 | M | [redacted] | 0 | - | - | N | N | 4.5 | 3.0 | 3.0 | 2.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| JPN/6052003 [b] | M | [redacted] | 0 | - | - | Y | N | 6.0 | 6.5 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.5 |
| JPN/6056001 | F | [redacted] | 0 | - | - | N | N | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| JPN/6056002 | M | [redacted] | 0 | - | - | N | N | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| JPN/6057001 | F | [redacted] | 0 | - | - | N | N | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| JPN/6060001 | M | [redacted] | 0 | - | - | N | N | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| JPN/6060002 [b] | M | [redacted] | 0 | - | - | Y | Y | 6.5 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| JPN/6061001 | F | [redacted] | 0 | - | - | Y | Y | 6.5 | 6.5 | 7.0 | 6.5 | 7.0 | 7.5 | 8.0 |
| JPN/6061002 | F | [redacted] | 0 | - | - | N | N | 5.5 | 4.5 | 5.0 | 5.0 | 4.5 | 4.0 | 4.5 |
| JPN/6064001 | F | [redacted] | - | - | - | N | Y | 6.5 | 7.5 | 8.0 | 7.5 | 7.5 | 8.5 | 8.5 |
| **Placebo** [a] | | | | | | | | | | | | | | |
| JPN/6052002 | M | [redacted] | 2 | - | - | N | N | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| JPN/6058001 | F | [redacted] | 0 | - | - | N | N | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| JPN/6063001 | F | [redacted] | 0 | 1 | 1 | N | N | 3.5 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.5 | 3.5 | 3.5 |
| JPN/6063002 | F | [redacted] | 0 | - | - | N | N | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| JPN/6065001 | M | [redacted] | 0 | - | - | N | N | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.6-3，5.3.5.3-1-Listing 3.2.3-3.11，Listing 3.2.3-3.12
F：女性，M：男性，Gd：スクリーニング時の Gd 造影病変数，再発 CP：CP 期の再発回数，再発 EP：EP 期の再発回数，CDP：3mCDP，Y：有，N：無，BL：CP での BAF 投与開始前の直近の値，EOS：試験終了（CP 期）
a) CP での投与群を示す。
b) 二重盲検投与中止後*，BAF 非盲検投与を完了した被験者（*中止理由：JPN/6052003 原疾患の進行，JPN/6060002 効果不十分）

### 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）

日本人部分集団での，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を Table 3-39 に示す。

T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行（イベント）は BAF 群の 15 名中 5 名，プラセボ群の 8 名中 1 名に認められた。イベントの発現時期は，1 名（BAF 群）が投与 12 ヵ月以降（Day 438）であった以外は，いずれも投与 12 ヵ月後までに認められた。

なお，イベントを発現した被験者（BAF 群 5 名，プラセボ群 1 名）のベースラインの EDSS スコアの内訳は，EDSS 6.5 が 3 名（BAF 群 2 名，プラセボ群 1 名），EDSS 6.0 が 1 名（BAF 群），EDSS 5.0 が 2 名（BAF 群）であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 14.2-1.1，Listing 14.2-2.1，Table 3-37）。

日本人部分集団でのベースラインの EDSS スコアが 6.0 以上（片側補助具が必要な歩行レベル）の被験者は，全体集団での約 6 割に対し，日本人部分集団では約 7 割であったことから，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 患者を対象に，歩行速度に基づく歩行機能の評価に用いられてきた T25W を指標とした評価は，全体集団と同様，困難であったことが示唆された（Table 3-6，Table 3-35）。

**Table 3-39　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（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団）**

| | BAF312<br>N = 15<br>n/ N' | Placebo<br>N = 8<br>n/ N' |
|---|---|---|
| ≥ Day 1 − < Month 12 | 4/15 | 1/8 |
| ≥ Month 12 − < Month 24 | 1/7 | 0/4 |
| ≥ Month 24 − < Month 36 | 0/0 | 0/0 |

Source：5.3.5.3-6-Table BBJP-2.2

N' = 評価対象被験者数，n = イベント発現被験者数

### 3.3.3.4　再発に関する評価

日本人部分集団での再発は，BAF 群では認められず，プラセボ群で 2 名 3 件認められた。いずれも入院及びステロイド治療を要し，1 名 2 件は完全回復には至らなかった（Table 3-37，5.3.5.3-6-Table BBJP-2.4）。

### 3.3.3.5　MRI 画像に基づく評価

#### T2 病変容積のベースラインからの変化量（主要な副次評価項目）

日本人部分集団での T2 病変容積のベースラインからの変化量をTable 3-40に示す。

ベースラインの T2 病変容積の平均値は，投与群間で違いはなく，BAF 群が 21961.4 $mm^3$，プラセボ群が 22293.3 $mm^3$ であった。治験薬投与開始後，T2 病変容積の平均値はいずれの群でもベースラインに比べて増加（悪化）したが，そのばらつきは大きかった。投与 12 ヵ月後のベースラインからの増加（悪化）量の平均値は，BAF 群（426.3 $mm^3$）がプラセボ群（337.1 $mm^3$）に比べて大きかった。一方，中央値でみると，ベースラインの T2 病変容積は投与群間で不均衡がみられ，プラセボ群（14898.5 $mm^3$）に比べて BAF 群（22381.0 $mm^3$）が大きく，投与 12 ヵ月後の

ベースラインからの増加（悪化）量は，BAF 群（23.0 $mm^3$）がプラセボ群（102.0 $mm^3$）に比べて小さかった。投与 24 ヵ月後は被験者数（BAF 群 4 名，プラセボ群 1 名）が極端に少なかったことから評価は困難である。

**Table 3-40 T2 病変容積のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団）**

| | BAF312 N = 15 | | | Placebo N = 8 | | | Total N = 23 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Baseline | Post-baseline | Change from Baseline | Baseline | Post-baseline | Change from Baseline | Baseline | Post-baseline | Change from Baseline |
| Month 12 | | | | | | | | | |
| n | 15 | 15 | 15 | 8 | 8 | 8 | 23 | 23 | 23 |
| Mean | 21961.4 | 22387.7 | 426.3 | 22293.3 | 22630.4 | 337.1 | 22076.8 | 22472.1 | 395.3 |
| SD | 14441.13 | 14616.95 | 886.59 | 18524.15 | 19635.18 | 1415.06 | 15553.76 | 16082.54 | 1067.35 |
| Median | 22381.0 | 23471.0 | 23.0 | 14898.5 | 14581.0 | 102.0 | 17145.0 | 17828.0 | 52.0 |
| Min | 249 | 272 | −968 | 6020 | 6172 | −1471 | 249 | 272 | −1471 |
| Max | 47751 | 47253 | 2106 | 63728 | 67048 | 3320 | 63728 | 67048 | 3320 |
| Month 24 | | | | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 4 | 1 | 1 | 1 | 5 | 5 | 5 |
| Mean | 21431.5 | 22003.0 | 571.5 | 14821.0 | 15545.0 | 724.0 | 20109.4 | 20711.4 | 602.0 |
| SD | 11286.01 | 11145.00 | 838.70 | - | - | - | 10211.28 | 10074.69 | 729.53 |
| Median | 22355.0 | 23183.5 | 314.5 | 14821.0 | 15545.0 | 724.0 | 21620.0 | 21534.0 | 609.0 |
| Min | 6767 | 7376 | −86 | 14821 | 15545 | 724 | 6767 | 7376 | −86 |
| Max | 34249 | 34269 | 1743 | 14821 | 15545 | 724 | 34249 | 34269 | 1743 |

Source：5.3.5.3-6-Table BBJP-2.3
単位 $mm^3$

### 脳容積のベースラインからの変化率

日本人部分集団での脳容積のベースラインからの変化率をTable 3-41に示す。

ベースラインの脳容積の平均値（以下同様）は，投与群間で違いはなく，BAF 群が 1367.5 cc，プラセボ群が 1375.4 cc であった。治験薬投与開始後，脳容積はいずれの群でも減少（悪化）した。投与 12 ヵ月後のベースラインからの変化率は，BAF 群（−0.162%）がプラセボ群（−0.275%）に比べて小さくなる傾向がみられた。投与 24 ヵ月後は被験者数（BAF 群 3 名，プラセボ群 1 名）が極端に少なかったことから評価は困難である。

**Table 3-41 脳容積のベースラインからの変化率（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団）**

| | BAF312 N = 15 | Placebo N = 8 | Total N = 23 |
|---|---|---|---|
| Baseline: normalized brain volume (cc) | | | |
| n | 15 | 8 | 23 |
| Mean | 1367.5 | 1375.4 | 1370.3 |
| SD | 76.88 | 86.12 | 78.33 |
| Median | 1367.3 | 1376.2 | 1368.3 |
| Min～Max | 1233～1534 | 1269～1509 | 1233～1534 |
| Month 12: percent change relative to baseline (%) | | | |
| n | 12 | 4 | 16 |
| Mean | −0.162 | −0.275 | −0.190 |
| SD | 0.6989 | 0.5608 | 0.6509 |
| Median | −0.170 | −0.150 | −0.150 |
| Min～Max | −1.06～0.85 | −1.06～0.26 | −1.06～0.85 |
| Month 24: percent change relative to baseline (%) | | | |
| n | 3 | 1 | 4 |
| Mean | −0.640 | −2.140 | −1.015 |
| SD | 0.8163 | - | 1.0033 |
| Median | −0.230 | −2.140 | −0.905 |
| Min～Max | −1.58～−0.11 | −2.14～−2.14 | −2.14～−0.11 |

Source：5.3.5.3-1-Table 3.2.3-3.7

### MRI 画像に基づく炎症性の疾患活動性

- Gd 造影病変

日本人部分集団での Gd 造影病変数をTable 3-42に示す。

Gd 造影病変は，ベースラインを含む全評価時点を通して，いずれの群でもほとんど認められなかった。Gd 造影病変数の平均値（以下同様）は，ベースラインで BAF 群が 0.1，プラセボ群が 0.4，投与 12 ヵ月後で BAF 群が 0.1，プラセボ群が 0.0 であった。投与 24 ヵ月後は評価被験者が極端に少なかったことから評価は困難であるものの，Gd 造影病変はいずれの群でも認められなかった。

**Table 3-42 Gd 造影病変数（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団）**

| | BAF312 N = 15 | Placebo N = 8 | Total N = 23 |
|---|---|---|---|
| Baseline | | | |
| n | 14 | 7 | 21 |
| Mean | 0.1 | 0.4 | 0.2 |
| SD | 0.27 | 0.79 | 0.51 |
| Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Min～Max | 0～1 | 0～2 | 0～2 |

| | BAF312 N = 15 | Placebo N = 8 | Total N = 23 |
|---|---|---|---|
| Month 12 | | | |
| n | 14 | 7 | 21 |
| Mean | 0.1 | 0.0 | 0.0 |
| SD | 0.27 | 0.00 | 0.22 |
| Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Min～Max | 0～1 | 0～0 | 0～1 |
| Month 24 | | | |
| n | 4 | 1 | 5 |
| Mean | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| SD | 0.00 | - | 0.00 |
| Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Min～Max | 0～0 | 0～0 | 0～0 |

Source：5.3.5.3-6-Table BBJP-2.5

- 新規又は拡大 T2 病変

日本人部分集団での新規又は拡大 T2 病変数をTable 3-43に示す。

投与 12 ヵ月後の新規又は拡大 T2 病変数（平均値，以下同様）は，BAF 群（1.4）がプラセボ群（3.6）に比べ少なかった。投与 24 ヵ月後は被験者数が極端に少なかったことから評価は困難であるが，新規又は拡大 T2 病変はいずれの群でも認められなかった。

**Table 3-43　新規又は拡大 T2 病変数（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団）**

| | BAF312 N = 15 | Placebo N = 8 | Total N = 23 |
|---|---|---|---|
| Month 12 | | | |
| n | 15 | 8 | 23 |
| Mean | 1.4 | 3.6 | 2.2 |
| SD | 2.38 | 4.34 | 3.28 |
| Median | 1.0 | 2.0 | 1.0 |
| Min～Max | 0～9 | 0～11 | 0～11 |
| Month 24 | | | |
| n | 4 | 1 | 5 |
| Mean | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| SD | 0.00 | - | 0.00 |
| Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Min～Max | 0～0 | 0～0 | 0～0 |

Source：5.3.5.3-6-Table BBJP-2.6

### 3.3.3.6　認知機能に関する評価

#### SDMT（探索的評価項目）

日本人部分集団での SDMT のベースラインからの変化量をTable 3-44に示す。

ベースラインの SDMT スコアの平均値（以下同様）は，BAF 群が 35.73，プラセボ群が 32.13 で，プラセボ群に比べ BAF 群で成績が良かった。ベースラインからの変化量（+：改善，−：悪化）の平均値は，投与 6 ヵ月後で BAF 群が 0.93，プラセボ群が 2.57，投与 12 ヵ月後で BAF 群が 0.10，プラセボ群が−1.00，投与 18 ヵ月後で BAF 群が 2.25，プラセボ群が−7.50 であった。投与 18 ヵ月後は被験者数が極端に少なく，結果の解釈には注意を要するが，BAF 群ではベースラインに比べて SDMT スコアの増加（改善）が維持されたのに対し，プラセボ群では投与 6 ヵ月後で一過性に増加（改善）したが，投与 12 ヵ月以降はいずれの評価時点でも減少（悪化）していた。

**Table 3-44 SDMT のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，FAS，日本人部分集団）**

| | BAF312 N = 15 | | | Placebo N = 8 | | | Total N = 23 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Baseline | Post-baseline | Change from Baseline | Baseline | Post-baseline | Change from Baseline | Baseline | Post-baseline | Change from Baseline |
| Month 6 | | | | | | | | | |
| n | 14 | 14 | 14 | 7 | 7 | 7 | 21 | 21 | 21 |
| Mean | 35.36 | 36.29 | 0.93 | 30.00 | 32.57 | 2.57 | 33.57 | 35.05 | 1.48 |
| SD | 13.235 | 14.052 | 4.731 | 15.011 | 19.990 | 9.343 | 13.717 | 15.857 | 6.431 |
| Median | 35.00 | 36.00 | 0.00 | 29.00 | 39.00 | 0.00 | 33.00 | 37.00 | 0.00 |
| Min | 2.0 | 1.0 | -9.0 | 0.0 | 0.0 | -9.0 | 0.0 | 0.0 | -9.0 |
| Max | 51.0 | 53.0 | 9.0 | 44.0 | 62.0 | 18.0 | 51.0 | 62.0 | 18.0 |
| Month 12 | | | | | | | | | |
| n | 10 | 10 | 10 | 5 | 5 | 5 | 15 | 15 | 15 |
| Mean | 33.80 | 33.90 | 0.10 | 36.60 | 35.60 | −1.00 | 34.73 | 34.47 | −0.27 |
| SD | 15.172 | 15.793 | 3.957 | 7.503 | 17.729 | 11.769 | 12.881 | 15.838 | 7.066 |
| Median | 32.50 | 35.00 | −0.50 | 37.00 | 34.00 | −2.00 | 33.00 | 34.00 | −2.00 |
| Min | 2.0 | 0.0 | −5.0 | 29.0 | 13.0 | −16.0 | 2.0 | 0.0 | −16.0 |
| Max | 51.0 | 52.0 | 7.0 | 44.0 | 61.0 | 17.0 | 51.0 | 61.0 | 17.0 |
| Month 18 | | | | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 38.75 | 41.00 | 2.25 | 40.50 | 33.00 | −7.50 | 39.33 | 38.33 | −1.00 |
| SD | 7.274 | 7.703 | 2.217 | 4.950 | 7.071 | 2.121 | 6.121 | 7.916 | 5.404 |
| Median | 38.50 | 41.00 | 2.00 | 40.50 | 33.00 | −7.50 | 40.50 | 37.00 | 0.50 |
| Min | 32.0 | 33.0 | 0.0 | 37.0 | 28.0 | −9.0 | 32.0 | 28.0 | −9.0 |
| Max | 46.0 | 49.0 | 5.0 | 44.0 | 38.0 | −6.0 | 46.0 | 49.0 | 5.0 |

Source：5.3.5.3-1-Table 3.2.3-3.8

以上の結果から，日本人部分集団の被験者数は BAF 群 15 名，プラセボ群 8 名と少ないため，結果の解釈には限界があるものの，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%）以外に，被験者の背景因子，ベースラインの疾患特性，及び MS の前治療薬に全体集団と日本人部分集団で大きな違いはなかった。日本人部分集団は男女比（約 2：3）では女性が多く，平均年齢は 46.8 歳，ベースラインの EDSS スコアの中央値は 6.0 と高く，過去 2 年間に再発が認められなかった被験者が約 5 割，Gd 造影病変が認められなかった被験者が約 8 割と炎症性の疾患活動性は低く SPMS の特徴をよく反映して

いた。投与群間では MS 罹病期間の平均値（BAF 群 16.4 年，プラセボ群 13.6 年，以下同順）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%）は，いずれもプラセボ群に比べて BAF 群で高く，BAF 群でのベースラインの炎症性の疾患活動性は，プラセボ群に比べ低い傾向がみられた（3.3.3.2 項）。

日本人部分集団の CP で 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）ものの，被験者別の EDSS スコアの推移を確認すると，BAF 群で 3mCDP を示した 4 名のうち 1 名は CP 期間中に EDSS スコアの改善がみられ，持続的な身体的障害度の悪化はみられていなかった。また，持続的な身体的障害度の改善を示した被験者は BAF 群のみで 2 名にみられていた。再発は，BAF 群で認められなかったのに対し，プラセボ群で 2 名に認められた（Table 3-37）。また，EP に移行した日本人被験者 16 名のうち，EP で 3mCDP を示した被験者が 3 名（いずれも CP で BAF 群）みられたが，プラセボ群から EP に移行した 5 名は，いずれもベースラインの EDSS スコアを維持（一過性の低下を含む）していた。また，CP で持続的な身体的障害度の改善を示した 2 名（いずれも CP で BAF 群）は，EP でも引き続き持続的な改善を示していた。このことから，BAF の SPMS における身体的障害度及び再発に対する有効性が日本人部分集団でも示唆された。

MRI 評価指標のうち，BBB の破綻により生じる脳内の Gd 造影病変は，ベースラインを含む全評価期間を通じて，いずれの群でもほとんど認められなかった。一方，新規又は拡大 T2 病変数（平均値），脳容積の減少率（平均値）に対しては，全体集団と同様に，BAF はプラセボに比べ悪化抑制の傾向がみられた（3.3.3.5 項）。情報処理速度の評価指標である SDMT スコア（平均値）でも，BAF はプラセボに比べて悪化抑制の傾向がみられた（3.3.3.6 項）。

# 4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

以下に示す用法及び用量（案）は，主に，SPMS 患者を対象とした第 III 相検証試験（A2304 試験）の結果に基づき設定した。4.1 項に，「用法及び用量（案）」の設定根拠として用いた RRMS 患者を対象とした用量設定試験（A2201 試験），血中濃度との薬力学的な関係を検討した母集団 PK/PD 解析，投与法（投与間隔，漸増投与）を検討した臨床薬理試験の結果を示す。また，4.2 項に，BAF の主要代謝酵素である CYP2C9 の種々の遺伝子型を有する被験者（部分集団）での検討結果を示す。

**用法及び用量（案）**

| |
|---|
| 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。 |

## 4.1 用法・用量の検討

SPMS は RRMS から緩徐に進行していく疾患であり，SPMS の障害進行に対する確立された MRI 画像所見やバイオマーカーが存在しないことから，A2304 試験で検討した SPMS に対する BAF の維持用量（2 mg を 1 日 1 回経口投与）は，RRMS を対象とした第 II 相用量設定試験（A2201 試験）の MRI 病変の抑制効果に基づき設定した。また，日本人と外国人で PK 及び PD に明らかな人種差がみられなかったことから（5.3.3.1-1-A1101 試験），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。

### 4.1.1 用量－反応関係

**A2201 試験（用量設定試験）**

第 II 相試験である A2201 試験では，外国人 RRMS 患者を対象に，投与 3 ヵ月後までの CUAL 数を主要評価指標として，BAF 10 mg，2 mg，1.25 mg，0.5 mg，0.25 mg の 5 用量 1 日 1 回投与のプラセボに対する用量反応性を評価した。投与 3 ヵ月後までの CUAL 数をプラセボと比較した減少率（プラセボを 0%減少とみなして算出）に対し，MCP-Mod 法を用いて BAF の 5 用量の用量反応性を検定した結果，Emax モデル及び Hill-Emax モデル 1 で有意な用量反応性が示された（Table 4-1）。また，AIC に基づき Emax モデルをより適合性の高いモデルとして選択した（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-1.2）。

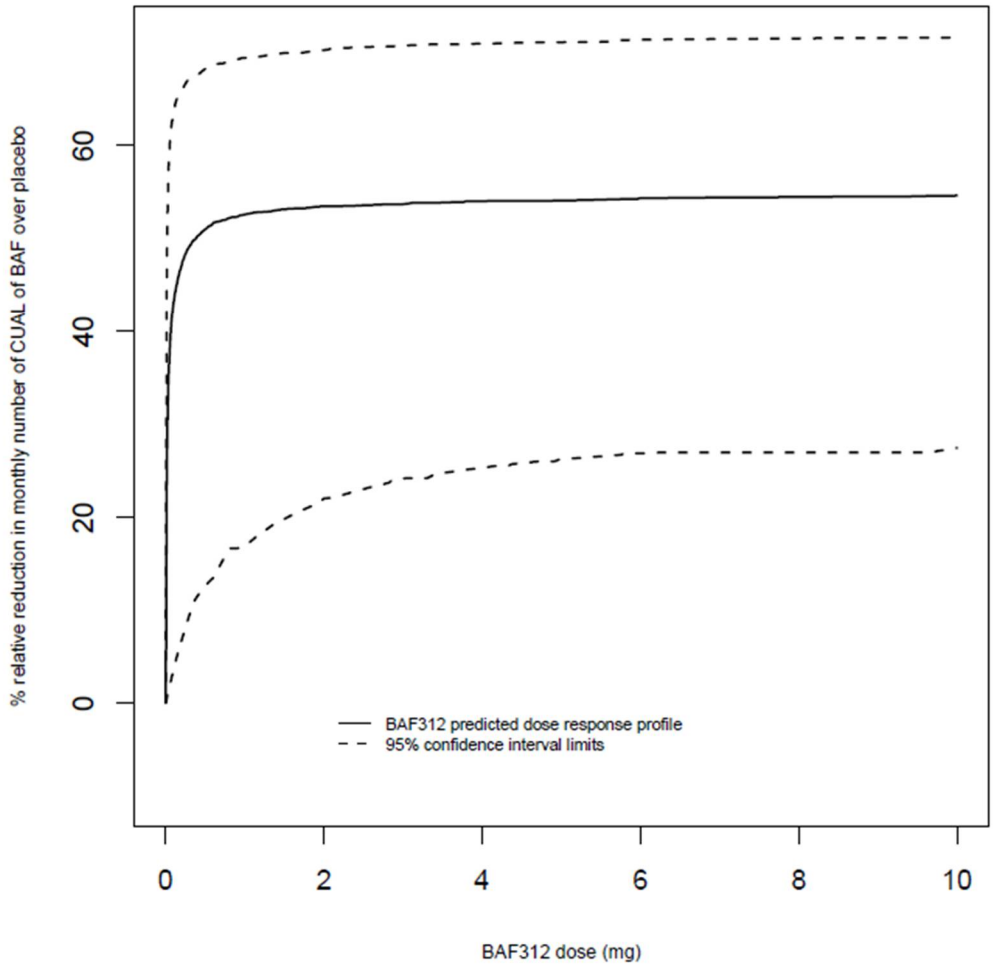
**Table 4-1 投与 3 ヵ月後の用量反応曲線の候補モデル（A2201 試験，FAS）**

| | t 統計量 | p 値（片側） [a)] |
|---|---|---|
| 線形モデル | 1.75 | 0.0696 |
| Emax モデル（$ED_{50}$ = 1 mg） | 3.93 | 0.0001 |
| Hill Emax モデル 1（$ED_{50}$ = 2 mg 及び Hill 係数 = 2） | 2.53 | 0.0115 |
| Hill Emax モデル 2（$ED_{50}$ = 3 mg 及び Hill 係数 = 3） | 1.65 | 0.0858 |
| 指数関数モデル（δ = 3.633） | 1.20 | 0.1817 |

Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-1.1
ED = effective dose，δ = 増加率
a) p 値が< 0.025 のモデルは，平坦な用量反応曲線（用量反応性が存在しない）と有意差があることを示す。

Emax モデルで推定した投与 3 ヵ月後の CUAL 数が，プラセボに比べて 50%減少する BAF の用量（95%信頼区間）は 0.38（0.02，∞） mg であった（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-1.3）。負の二項回帰モデルで推定した用量反応曲線をFigure 4-1に示す。

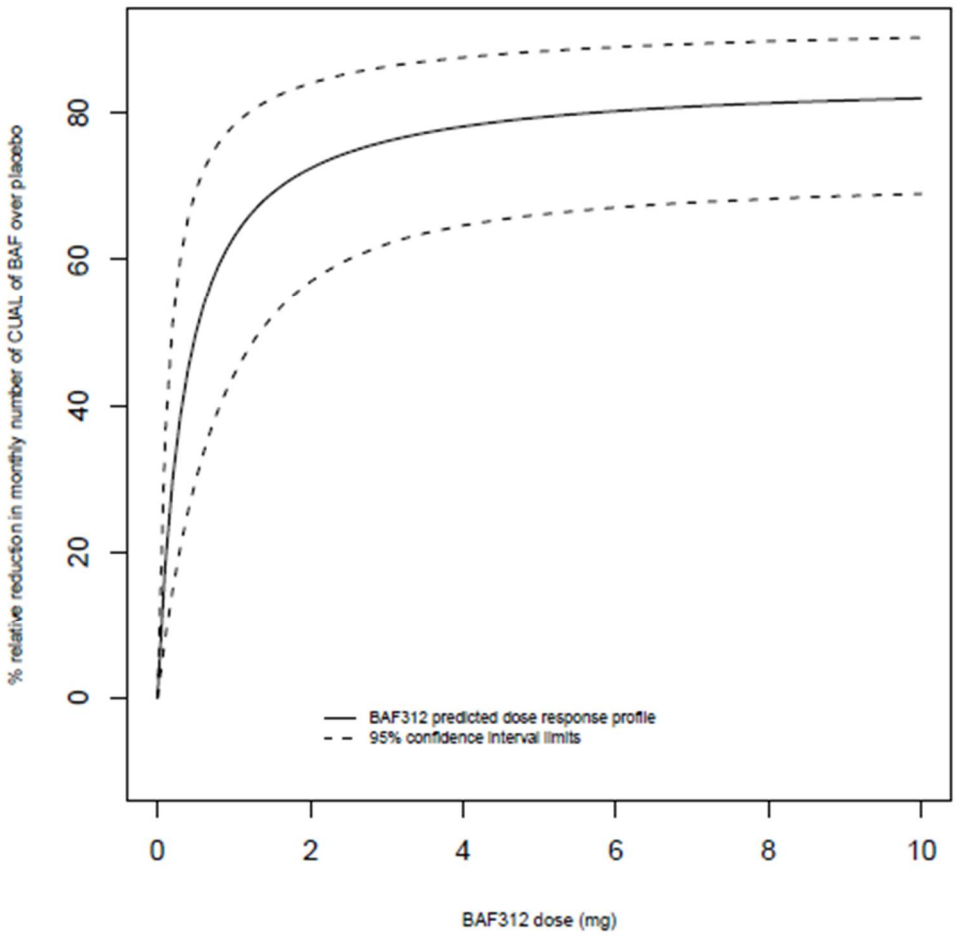
**Figure 4-1　負の二項回帰モデルで推定した投与 3 ヵ月後の用量反応曲線（A2201 試験，FAS）**




Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Figure 14.2-1.1

感度分析として実施した Bayesian longitudinal Emax モデルで推定した投与 3 ヵ月後の CUAL 数が，プラセボに比べて 50%減少する BAF の用量（95%信頼区間）は 0.51（0.19，1.34） mg であった（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-1.7）。BAF は CUAL 数をプラセボに対し最大 80%抑制した。BAF 10 mg と 2 mg の抑制効果は同程度で，BAF 2 mg でほぼ最大効果に達していた（Figure 4-2）。また，CUAL 数の実測値では，投与 2 ヵ月目以降はプラセボとの間に明らかな差異がみられたが，投与 1 ヵ月後では明らかではなかった（5.3.5.1-2-A2201 試験-Figure 14.2-1.7，Figure 14.2-1.8）。そのため，投与 1 ヵ月後のデータを用いることなく投与 3 ヵ月後の用量反応性を推定する Bayesian longitudinal Emax モデルは，投与 3 ヵ月後まで（すなわち投与 1，2，3 ヵ月後）のデータを含める Emax モデルに比べ，より適合性の高いモデルであった。

**Figure 4-2 Bayesian longitudinal Emax モデルで推定した投与 3 ヵ月後の用量反応曲線（A2201 試験，FAS）**




Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Figure 14.2-1.3

以上より，RRMS 患者を対象に BAF 5 用量（10 mg，2 mg，1.25 mg，0.5 mg，0.25 mg）のプラセボに対する用量反応性を，投与 3 ヵ月後までの CUAL 数を主要評価指標とし，MCP-Mod 法を用いて解析した結果，有意な用量反応性が認められた（p = 0.0001，Emax モデル）。より適合性の高い Bayesian longitudinal Emax モデルで推定した用量反応曲線により，BAF は CUAL 数をプラセボに対し最大 80%抑制し，BAF 2 mg でほぼ最大効果を示すことが確認された。なお，BAF 2 mg では，CUAL 数（MRI 病変）の抑制効果に加え，再発予防効果も示された（3.2.1.2 項）。

### 4.1.2 血中濃度－反応関係

BAF は S1P 受容体調節薬であり，主としてリンパ球上の $S1P_1$ 受容体に作用して $S1P_1$ 受容体の内在化を誘導し，機能的アンタゴニストとして作用する結果，血中リンパ球数が減少する。これを踏まえ，健康被験者，SPMS 患者，及び RRMS 患者（計 2591 名）の併合データに基づき血漿

中 BAF 濃度と血中リンパ球数の関係について母集団 PK/PD 解析を実施した。母集団 PK/PD モデルには，血漿中 BAF 濃度に依存した血中リンパ球数減少を示す間接反応モデルを選択し，BAF による血中リンパ球数の最大の減少効果（maximum inhibition，Imax），50%の減少効果を示す BAF 濃度（IC50）を推定し，血漿中 BAF 濃度と血中リンパ球数の関係を検討した。その結果，健康被験者集団の Imax（95%信頼区間）は 79%（78%～80%），IC50 は 4.94 ng/mL と推定された。母集団 PK/PD モデルを用いて，標準的な被験者集団（SPMS 患者，男性，70.5 kg，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人）及び女性被験者集団（SPMS 患者，女性，70.5 kg，CYP2C9*1*1 又は*1*2，外国人）に，BAF 2 mg を 1 日 1 回 40 日間投与したときの投与終了時（定常状態時）の血中リンパ球数の中央値（90%予測区間）をシミュレーションした結果，それぞれ 0.560（0.271～1.08）× $10^9$/L 及び 0.515（0.245～0.922）× $10^9$/L であった。また，血中リンパ球数が 1.0 × $10^9$/L に回復するまでの日数（90%予測区間）は，それぞれ 5（1～11）日及び 5（2～12）日と予測された（2.7.2-3.4 項）。

### 4.1.3 投与間隔

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 0.1～75 mg を投与したときの BAF の薬力学作用に基づく血中リンパ球数（平均値）の減少は，投与後 48 時間には 2.5 mg で正常値まで回復し，5，10，17.5 mg でも回復傾向を示した。BAF の見かけの消失半減期は 27～57 時間であった。これらの結果に基づき，血中リンパ球数の減少作用の維持が可能な BAF の用法として，1 日 1 回投与を設定した。以降に実施した反復投与試験では，いずれも 1 日 1 回投与を適用した（2.7.2-1.2.2.1 項，2.7.2-2.2.1.2 項）。

### 4.1.4 漸増投与

外国人健康被験者を対象とした単回投与試験の A2101 試験（BAF の用量：0.1～75 mg），及び反復投与試験の A2105 試験（BAF の用量：0.3～20 mg）で，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，いずれの試験でも初回投与約 2 時間後に最低値となった。また，心拍数の減少は，BAF 5 mg 以上では用量に依存せず一定となった。この結果を踏まえ 2 種類の漸増投与法を設定し，BAF の投与開始時にみられる心伝導への影響を検討する A2107 試験を，外国人健康被験者を対象に実施した。その結果，漸増投与の適用により，心拍数及び房室伝導への影響を軽減できることが確認された（2.7.2-1.2.2.2 項）。A2107 試験の結果を受け，RRMS 患者を対象とした A2201 試験の第 2 期（BAF 1.25 mg 群のみ）では，A2107 試験で有効であった漸増投与法を適用した（Table 1-4）。A2201E1 試験では，A2201 試験で BAF 0.5 mg，2 mg，10 mg 群であった被験者に対し，漸増投与法を初めて適用した。その結果，漸増投与法を適用せずに投与を開始した A2201 試験の第 1 期にみられた心拍数及び房室伝導に対する BAF の影響は，投与開始時に漸増投与法を適用することで A2201 試験（第 2 期）及び A2201E1 試験のいずれも軽減したことが確認された（5.3.5.1-2-A2201 試験，5.3.5.2-1-A2201E1 試験）。

SPMS 患者を対象とした A2304 試験では，A2201E1 試験（非盲検期，Table 1-7）と同様の漸増投与法を適用した（Table 1-3）。また，投与開始時の心伝導への影響を評価するため，試験開始時に心臓モニタリング（バイタルサイン，心電図，有害事象の評価）を実施した。その結果，漸増投与法を適用することで，BAF の投与開始時の心伝導への影響は軽減でき，管理可能と考えられた（2.7.4-4.3.5 項）。

また，外国人健康被験者を対象とした A2110 試験で，BAF 投与再開後の心臓に対する負の変時作用（心拍数減少）を評価した。その結果，心拍数の最大減少量の外れ値の発現頻度は，投与再開時の用量よりも休薬期間に依存すると考えられ，30 bpm 超の心拍数減少が高頻度にみられた条件は，休薬期間が 120 時間（4 日間の休薬に相当）を上回った場合であった（2.7.2-2.2.4.2 項）。このため，4 日以上連続して BAF 投与を中断した場合には再度，漸増投与を適用することとした。

## 4.2 用法・用量に影響を及ぼす因子（部分集団）

BAF は，主に 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（2.7.2-2.1.3.2 項）。そのため，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。

2 つの母集団薬物動態解析（第 I 相及び第 II 相試験，並びに第 III 相試験）の結果，CYP2C9*1*1 を保有する被験者と比較して，CYP2C9*2*2，*1*3，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者では，BAF の ACU がそれぞれ 1.25，1.61，1.91，及び 3.84 倍増加することが示された（2.7.2-1.2.1.3 項）。また，外国人健康被験者を対象とした A2128 試験で，CYP2C9*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に BAF 0.25 mg を単回経口投与した結果，CYP2C9*1*1 を保有する被験者と比較して，CYP2C9*2*3 及び*3*3 を保有する被験者では，BAF の AUC がそれぞれ約 2 倍及び約 4 倍増加した（2.7.2-2.2.2.3 項）。

国内で CYP2C9*1*3 又は*2*3 を保有する患者数は諸外国に比べ少ないと考えられるが（2.7.2-3.1.9.5 項），上記の結果を踏まえ，国内でも CYP2C9*1*3 又は*2*3 を保有する患者に対しては，CYP2C9*1*1 を保有する患者が 1 日 1 回 2 mg を投与した場合と同程度の曝露量が得られる 1 日 1 回 1 mg を維持用量とすることが望ましい旨を注意喚起することとした。また，BAF の投与対象である SPMS の治療は永続的に行われる可能性があり，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とした（2.7.2-3.1.9.5.2 項）。

# 5 効果の持続，耐薬性

## 5.1 効果の持続

### 5.1.1 A2304 試験 CP + EP

SPMS 患者を対象とした BAF 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）までに得られたデータで評価した。A2304 試験 CP + EP の成績の詳細は「3.2.2 項 長期投与データ」に記載した。

CP の主解析対象集団である FAS（N = 1645）での BAF の二重盲検投与期間の平均値は 18.5（最長 36.8）ヵ月，EP の解析対象集団である EP FAS（N = 1220）での BAF の投与期間（EP の初回投与日から EP のデータカットオフ日まで）の平均値は 19.2（最長 23.3）ヵ月であった（5.3.5.3-1-Table 3.2.1-1，Table 3.3.1-1.3）。

Combined FAS（N = 1645）での，Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率は，全体的に BAF - BAF 群がプラセボ - BAF 群に比べて有意に低値で推移した（p = 0.0367，log-rank 検定）（Figure 3-4，5.3.5.3-1-Table 3.3.2-2.3，Table 3.3.2-2.4）。6mCDP の累積発現率でも，3mCDP と同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Figure 3.3.2-2.2a，Table 3.3.2-2.5，Table 3.3.2-2.6）。

Combined FAS での on-treatment 解析の結果，Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率は，全体的に on-treatment BAF 群が on-treatment プラセボ群に比べて有意に低値で推移した（p = 0.0015，log-rank 検定）。On-treatment BAF 群と on-treatment プラセボ群の一貫した推定値の群間差は投与 30 ヵ月後までみられ，Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP が認められなかった被験者の割合（推定値）からは，on-treatment BAF 群で投与 48 ヵ月後までの持続的な効果が示唆された（Figure 3-5，5.3.5.3-1-Table 3.3.2-2.9，Table 3.3.2-2.10）。6mCDP の累積発現率でも，3mCDP と同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Figure 3.3.2-2.8a，Table 3.3.2-2.11，Table 3.3.2-2.12）。

FAS での CP の負の二項回帰モデルで推定した ARR は 0.071（BAF 群）であり，EP FAS での EP の ARR は 0.050（BAF - BAF 群）であったことから，BAF の持続的な再発抑制効果が確認された（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-11.2，5.3.5.3-1-Table 3.3.2-1.3）。

以上，BAF の長期投与時の SPMS 患者に対する有効性は維持されていた。

### 5.1.2 A2201E1 試験

RRMS 患者を対象とした BAF 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。A2201E1 試験の成績の詳細は「3.2.2 項 長期投与データ」に記載した。

継続投与対象集団（N = 184）での負の二項分布回帰モデルで推定した ARR は，用量盲検期（投与開始後 2 年間）の BAF 2/2 mg 群で 0.18，非盲検期（BAF 2 mg を 3 年間投与）の全被験者で 0.13 であり，投与期を通じて低値が維持された（Table 3-33）。Kaplan-Meier 法で推定した再

発がみられなかった被験者の割合（95%信頼区間）は，用量盲検期終了時点（投与 2 年後）の BAF 2/2 mg 群で 70.3%（52.9%, 87.7%），非盲検期終了時点（投与 5 年後）の全被験者で 51.1%（30.7%，71.6%）であった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-2.2）。炎症性の疾患活動性を示す MRI 病変（Gd 造影病変，新規又は拡大 T2 病変）の数は，試験期間を通じて少なかった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.3a）。各投与群の EDSS スコア（平均値）は，試験期間を通して安定しており，Kaplan-Meier 法で推定した 6mCDP が認められなかった被験者の割合（95%信頼区間）は，投与 2 年後の BAF 2/2 mg 群で 92.0%（81.3%, 100%），投与 5 年後の全被験者で 79.7%（73.2%，86.1%）と期間を通じて高かった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.2-3.1，Table 14.2-3.1a，Table 14.2-3.2，Figure 14.2-3.1）。

以上，BAF の長期投与時の RRMS 患者に対する有効性も維持されていた。

## 5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

安全性に関連した離脱症状及び反跳現象は，2.7.4-5.7 項に示す。

### 5.2.1 追跡調査データ：A2304 試験 CP

A2304 試験 CP では，二重盲検投与中止後に得られた BAF 無治療下での疾患活動性（再発，Gd 造影病変数，EDSS スコア）の追跡調査データを，二重盲検投与時のデータと比較した。

#### 被験者の内訳

A2304 試験 CP の二重盲検投与終了（又は中止）後に，BAF 無治療下での追跡調査データを有する 952 名（BAF 群 648 名，プラセボ群 304 名，以下同順）が追跡調査対象集団に組み入れられた。このうち，二重盲検下で治験薬が 1 ヵ月以上投与された被験者の割合は BAF 群が 96.9%，プラセボ群が 98.4%であった（5.3.5.3-1-Table 5.2-1）。追跡調査対象集団での追跡調査期間の中央値（最大値）は BAF 群で 0.83（29.9）ヵ月，プラセボ群 0.85（26.0）ヵ月であり，追跡調査期間が 7 日間以上，1 ヵ月以上の被験者は，それぞれ全被験者の 81.1%（772 名），43.9%（418 名）であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-1.1.6）。

#### ARR

追跡調査対象集団の二重盲検投与中止後の追跡調査期間（Day 1～Day 360）に再発がみられた被験者は BAF 群が 3 名，プラセボ群が 2 名と少なく，各投与群の ARR は，それぞれ 0.027, 0.040 であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-11.8）。一方，A2304 試験 CP の FAS での各投与群の ARR は，それぞれ 0.071，0.152 であり，投与終了後の反跳現象（臨床的な疾患活動性のレベルが高くなる現象）はみられなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-11.1）。

**Gd 造影病変数**

追跡調査対象集団の Gd 造影病変数の平均値（n = 各評価時点の追跡調査対象集団の被験者数）は，CP のベースライン，二重盲検投与終了時，二重盲検投与中止後の追跡調査期間（Month 1，3，6）でそれぞれ，BAF 群で 0.9（n = 620），0.1（n = 480），0.2（n = 280），0.8（n = 65），0.2（n = 37），プラセボ群で 0.8（n = 296），1.0（n = 220），0.9（n = 135），1.4（n = 30），0（n = 11）であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-6.4）。追跡調査期が経過するにつれて被験者数が少なく評価は困難であるが，BAF 群で追跡調査期間にみられた Gd 造影病変数の平均値の増加は，CP のベースラインを超えるものではなく反跳現象（脳内の疾患活動性のレベルが高くなる現象）はみられなかった。

なお，探索的解析として，治験薬最終投与終了 2 週後以上の評価を有し，かつ MS 修飾治療薬を投与されていない被験者集団を対象に，Gd 造影病変数の要約統計量を評価時点別に算出した結果，追跡調査対象集団と同様の傾向がみられた（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-6.4a）。

**EDSS スコア**

追跡調査対象集団の二重盲検投与終了時，及び二重盲検投与中止後の追跡調査期間（Month 12）の EDSS スコアの平均値（標準偏差）は，BAF 群でそれぞれ 5.65（1.11），5.66（1.09），プラセボ群で 5.70（1.11），5.96（1.03）であった。BAF 群での追跡調査期間の EDSS スコア（平均値）に，二重盲検投与終了時からの明らかな変化はみられなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.2-1.14）。

なお，EDSS に基づく障害進行は，個々の被験者の追跡調査期間が短く，評価困難とみなし解析しなかった。

## 5.2.2 追跡調査データ：A2201E1 試験

A2201E1 試験では，追跡調査時（治験薬の投与中止後 3 ヵ月）に疾患活動性（再発，Gd 造影病変数，EDSS スコア）の追跡調査データを収集した。本項では，全被験者に対し BAF 2 mg を投与した A2201E1 試験の非盲検期の結果を BAF 投与時データとして示し，追跡調査データと比較した。追跡調査データは Gd 造影病変数，EDSS スコアに対しては，非盲検期での投与中止 46 日後から 135 日後までのデータを対象とし，ARR に対しては，非盲検期での投与中止 15 日後から試験終了まで，又は治験薬中止 135 日後までのいずれか早い時点までのデータを対象とした。

**被験者の内訳**

A2201E1 試験の用量盲検期を完了し，非盲検期に組み入れられた 159 名のうち，治験薬中止 15 日以降の追跡調査の評価がある 131 名が追跡調査対象集団に組み入れられた（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.1-1.1，5.3.5.3-1-Table 5.1-2）。非盲検投与に組み入れられた 159 名の非盲検期投与期間の中央値は 41.07 ヵ月（最長 45.4 ヵ月）であった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 14.3-1.1）。

**ARR**

追跡調査対象集団全体での，ARR は非盲検期間（0.145）に比べ，追跡調査時（0.470）に増加した（5.3.5.3-1-Table 5.1-2）。しかしながら，追跡調査時の ARR は，A2201 試験のプラセボ群（0.58）に比べて低く，投与中止後の反跳現象（臨床的な疾患活動性のレベルが高くなる現象）を示すものではなかった（Table 3-28）。

**Gd 造影病変数**

追跡調査対象集団全体での，Gd 造影病変数（平均値 ± 標準偏差）は非盲検期の最終評価時点（0.9 ± 6.38）に比べ，追跡調査時点（1.5 ± 5.30）で増加した。しかしながら，追跡調査時点の Gd 造影病変数は，A2201 試験のベースライン値（1.9 ± 4.00）を超えるものではく，投与中止後の反跳現象（脳内の疾患活動性のレベルが高くなる現象）を示すものではなかった（5.3.5.3-1-Table 5.1-1）。

**EDSS スコア**

追跡調査対象集団全体での，EDSS スコア（平均値 ± 標準偏差）は非盲検期の最終評価時点（2.2 ± 1.36）と追跡調査時点（2.3 ± 1.43）で同程度であり，A2201 試験のベースライン値（2.0 ± 1.02）とも同程度であった（5.3.5.3-1-Table 5.1-3）

## 5.2.3 離脱症状及び反跳現象のまとめ

追跡調査対象集団として，BAF 2 mg/日を中止した SPMS 患者 952 名及び RRMS 患者 131 名のデータを収集した。その追跡調査期間（最長）はそれぞれ 29.9 ヵ月及び 4.5 ヵ月であった。このデータにより，BAF の有効性に関する離脱症状及び反跳現象を評価した。

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。

# 6 付録

## 6.1 選択除外基準一覧

**Table 6-1 選択基準の一覧**

| A2304 試験 | A2201 試験 | A2201E1 試験 |
|---|---|---|
| 1. 本試験開始前に，文書により同意が得られた患者。 | 1. 本試験開始前に，文書により同意が得られた患者。 | 1. A2201 試験を完了した被験者。<br>2. 本試験開始前に，文書により同意が得られた患者。 |
| 2. スクリーニング時点で 18 歳以上 60 歳以下の男性又は女性患者。 | 2. 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性患者。<br>妊娠可能な女性は：<br>• 二重盲検投与期組入れ前のベースライン時に，妊娠検査の結果が陰性でなければならない。<br>• 治験薬の投与期間中及び治験薬投与中止後 1 ヵ月間，又は月経 1 周期のいずれか長い期間，2 種類の有効な避妊法（パートナーのいずれか）を使用しなければならない。<br>• ランダム化前 12 ヵ月間閉経状態であった，又は外科的な避妊手術（子宮摘出又は両側卵巣摘出術）を受けた女性は，避妊法を使用しなくてもよい。 | 3. 妊娠可能な女性は，血清妊娠検査の結果が陰性，かつ治験薬の投与期間中及び投与終了後 30 日間，2 種類の有効な避妊法を使用できること。 |
| 3. McDonald 診断基準の 2010 年改訂版による RRMS の既往歴を有する患者。 | 3. McDonald 診断基準の 2005 年改訂版により MS と診断された患者。 | — |
| 4. SPMS の患者。SPMS は，再発の有無にかかわらず，6 ヵ月以上持続する障害進行性の増悪がみられた MS と定義する。<br>• 治験担当医師は，試験登録の 6 ヵ月以上前に当該疾患が進行期に入ったこと（本試験での SPMS の定義）を文書で証明する。 | 4. 以下のいずれかの再発寛解が認められた患者。<br>• 直近 1 年間に 1 回以上の再発<br>• 直近 2 年間に 2 回以上の再発<br>• スクリーニング時に Gd 造影病変が 1 個以上（スクリーニング時の MRI 検査で Gd 造影病変が認められない場合，1 ヵ月後に再検査を実施してもよい） | — |

| A2304 試験 | A2201 試験 | A2201E1 試験 |
|---|---|---|
| 5. スクリーニング時の障害度が EDSS スコアで 3.0 以上 6.5 以下の患者。 | 5. ランダム化時の障害度が EDSS スコアで 0 以上 5.0 以下の患者。 | — |
| 7. ランダム化前 3 ヵ月以内に再発が認められず，副腎皮質ステロイド治療のない患者。 | 6. ランダム化前 30 日以内に再発や副腎皮質ステロイド治療のない神経学的に安定している患者。 | — |
| 6. 試験開始前 2 年間に EDSS に基づく障害進行（スクリーニング時の EDSS スコアが 6.0 未満の患者では 1 ポイント以上，スクリーニング時の EDSS スコアが 6.0 以上の患者では 0.5 ポイント以上の進行）が記録されている患者。EDSS スコアの記録がない場合は，過去 2 年間の障害進行を裏付ける臨床所見を要約した記録用紙（disability progression form）を作成し，集中判定機関の審査を受けるためにスクリーニング前 2 年間のデータに基づく EDSS スコアの後向き評価も実施した上で提出する*。 | 7. 治験担当医師から関連するベネフィット及び有害事象の説明を受けた後，理由の如何を問わず，MS に対する疾患修飾薬を開始又は継続を中止した患者。 | — |
| *試験前の EDSS 評価の記録がない患者では，障害進行を裏付ける利用可能な臨床所見の集中判定機関の審査を受ける必要がある。これは，集中判定機関の審査用に障害進行の disability progression form を提出することにより行う。 | 8. 用量漸増の間，携帯型心電図遠隔装置を装着中は水に浸かること（入浴又は水泳）を控えることに同意した患者。 | — |

選択基準：上記の基準をすべて満たす必要がある。

**Table 6-2 除外基準の一覧**

| A2304 試験 | A2201 試験 | A2201E1 試験 |
|---|---|---|
| 1. MS 以外の免疫系の活動性慢性疾患（例：関節リウマチ，強皮症，シェーグレン症候群，クローン病，潰瘍性大腸炎等）の合併がある又は病態は安定していても免疫療法を受けている患者，若しくは免疫不全症候群（AIDS，先天性免疫不全症，薬剤誘発性免疫不全症）の合併がある患者。 | 1. RRMS 以外の MS 患者<br>2. MS 以外の免疫系の慢性疾患又は免疫不全症候群の既往がある患者。 | 1. 治験実施計画書不遵守又は早期中止基準に該当したため A2201 試験の治験薬投与を中止した患者。<br>2. 免疫抑制療法を要する可能性のある MS 以外の全身性疾患と新たに診断された患者。 |
| 2. 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，hCG 検査「陽性」で確認する。<br>3. 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，BAF312 の投与期間中及び投与終了後 30 日間，極めて有効な避妊法を使用する場合は除く。 | 3. 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，hCG 検査「陽性」で確認する。 | 3. 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，hCG 検査「陽性」で確認する。 |
| 4. 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発，又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌を除く | 4. 悪性腫瘍を合併している又は既往歴がある患者。ただし，治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮細胞癌は除く。 | 4. 悪性腫瘍を合併している患者。ただし，治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮細胞癌は除く。 |
| 5. 糖尿病を有する患者。ただし，コントロール良好で，腎機能低下，重大な網膜病変又は神経障害等の臓器合併症がない場合を除く。 | 5. 糖尿病を有する患者又は新たに糖尿病と診断された患者（スクリーニング時の空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上又は 7 mmol/L 以上，随時血糖値が 200 mg/dL 以上又は 11.1 mmol/L 以上の場合には，さらに検査をすること）。 | 5. 新たに糖尿病と診断された患者，又はスクリーニング時の血中グルコース値に糖尿病の疑いがある患者（空腹時 126 mg/dL 以上又は 7 mmol/L 以上，随時 200 mg/dL 以上又は 11.1 mmol/L 以上）。<br>当該基準は，本試験への組入れ前にスクリーニングを受ける患者のみ該当する。 |
| 6. スクリーニング期の眼科検査で黄斑浮腫と診断された患者（黄斑浮腫の既往がある患者でもスクリーニング時の眼科検査で黄斑浮腫が認められなければ本試験に参加してもよい）。 | 6. ランダム化前に眼科検査で黄斑浮腫と診断された患者（黄斑浮腫の既往がある患者でもスクリーニング時の眼科検査で黄斑浮腫が認められなければ本試験に参加してもよい）。 | 6. 眼科検査で黄斑浮腫と診断された患者。黄斑浮腫の既往がある患者でも A2201 試験期間中又は本試験のスクリーニング時の眼科検査で黄斑浮腫が認められなければ本試験に参加してもよい。 |
| 7. 細菌，ウイルス又は真菌による全身性の活動性感染症を有する患者。AIDS を合併する患者又は HIV 抗体陽性の患者。 | 7. 細菌，ウイルス又は真菌による全身性の活動性感染症を有する患者。HIV 抗体，HBs 抗原，又は C 型肝炎抗体検査で，それぞれ陽性と定義された | 7. 細菌，ウイルス又は真菌による全身性の活動性感染症を有する患者。HIV 抗体，HBs 抗原，又は C 型肝炎抗体検査で，それぞれ陽性と定義された |

| A2304 試験 | A2201 試験 | A2201E1 試験 |
|---|---|---|
| 8. スクリーニング期に実施した A 型，B 型，C 型，及び E 型肝炎の血清学的マーカーの検査で急性又は慢性感染症を示す陽性結果が認められた患者：<br>• IgM 型抗 HAV 抗体<br>• HBs 抗原，及び／又は IgM 型抗 HBc 抗体<br>• IgG 型又は IgM 型抗 HCV 抗体<br>• IgM 型抗 HEV 抗体（IgG 又は IgM 陽性の場合は HEV-RNA PCR を実施し，陰性であればランダム化することができる）<br>注：急性肝炎感染症を示す抗体パターンが認められるものの，それに対応する肝酵素上昇がみられず，肝疾患の徴候及び症状も認められない場合等，肝炎の血清検査の結果が偽陽性であることが治験担当医師により疑われた場合には，感染症専門医と相談してもよい。感染症専門医により急性及び慢性肝炎感染症の証拠が認められず，血清検査の結果が偽陽性で臨床的に重要ではないとみなされた場合，治験担当医師は血清検査の結果が偽陽性とみなされることを（原データ及び CRF のコメント内に）記録した上で，当該患者をランダム化してもよい。 | AIDS，B 型肝炎感染，C 型肝炎感染を有する患者。 | AIDS，B 型肝炎感染，C 型肝炎感染を有する患者。当該基準は，本試験への組入れ前にスクリーニングを受ける患者のみ該当する。 |
| 9. スクリーニング時に水痘帯状疱疹ウイルスに対する IgG 抗体価が陰性であった患者。 | 8. スクリーニング時に水痘帯状疱疹ウイルスに対する IgG 抗体価が陰性であった患者。 | — |
| 10. ランダム化前 2 ヵ月以内に生ワクチン又は弱毒生ワクチン（水痘帯状疱疹ウイルス又は麻疹ウイルスに対するワクチンを含む）の接種を受けた患者。 | 9. ランダム化前 2 ヵ月以内に生ワクチン又は弱毒生ワクチン（水痘帯状疱疹ウイルス又は麻疹ウイルスに対するワクチンを含む）の接種を受けた患者。 | 8. 本試験の初回投与 2 ヵ月以内に生ワクチン又は弱毒生ワクチン（水痘帯状疱疹ウイルス又は麻疹ウイルスに対するワクチンを含む）の接種を受けた患者。 |
| 11. 以下に示すいずれかの薬剤の投与を受けた患者：<br>• 時期を問わず BAF312 の投与を受けたことがある患者<br>• ランダム化前 2 ヵ月以内にフィンゴリモドの投与を受けたか，6 ヵ月を超えるフィンゴリモド投与を受けたことがある患者 | 10. 以下に示すいずれかの薬剤の投与を受けた患者：<br>• ランダム化前 1 ヵ月以内に副腎皮質ステロイド，又は副腎皮質刺激ホルモンの投与を受けた患者<br>• ランダム化前 3 ヵ月以内に IFN β 及び酢酸グラチラマーの投与を受けた患者 | 9. 以下に示す薬剤の投与を受けた患者：<br>• 本試験の初回投与前 1 週間以内に副腎皮質刺激ホルモン，又は経口／注射によるに副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者<br>• 本試験の初回投与前 6 ヵ月以内に免疫抑制剤（例：アザチオプリン，メトトレキサート），免 |

| A2304 試験 | A2201 試験 | A2201E1 試験 |
|---|---|---|
| • ランダム化前 2 ヵ月以内に静脈内免疫グロブリンの投与を受けた患者<br>• ランダム化前 2 ヵ月以内に dimethyl fumarate の投与を受けた患者<br>• ランダム化前 6 ヵ月以内にナタリズマブの投与を受けた患者<br>• ランダム化前 6 ヵ月以内に免疫抑制剤／化学療法剤（アザチオプリン，メトトレキサート等）の投与を受けた患者<br>• ランダム化前 1 年以内にシクロホスファミドの投与を受けた患者<br>• ランダム化前 2 年以内にリツキシマブ，オファツムマブ，ocrelizumab 又はクラドリビンの投与を受けた患者<br>• 時期を問わず alemtuzumab の投与を受けたことがある患者<br>• ランダム化前の 2 年間にミトキサントロンの投与を受けたか，ミトキサントロン投与後の心毒性の証拠があるか，ミトキサントロンの生涯累積投与量が 60 mg/m$^2$ を超える患者<br>• ランダム化前 2 年以内に teriflunomide の投与を受けた患者（teriflunomide の血漿中濃度がゼロであるか，あるいは生物学的に問題とはならない場合は除く）。ただし，製品の添付文書記載の除去促進法により薬物除去されている場合は，ランダム化前 2 週間以内に同剤の投与を受けた患者のみを除外対象とする。<br>• 時期を問わず，リンパ節照射，骨髄移植，又は効果が 6 ヵ月間持続する可能性のあるその他の免疫抑制療法を受けたことがある患者 | • ランダム化前 6 ヵ月以内に免疫抑制剤（アザチオプリン，メトトレキサート等）の投与を受けた患者<br>• ランダム化前 6 ヵ月以内に免疫グロブリン又はモノクロナール抗体（ナタリズマブを含む）の投与を受けた患者<br>• 時期を問わず alemtuzumab，リツキシマブ，クラドリビン，シクロホスファミド，ミトキサントロン，又は効果が 6 ヵ月間持続する可能性のあるその他の免疫抑制療法を受けたことがある患者<br>• 全身リンパ節照射，又は骨髄移植を受けたことのある患者 | 疫グロブリン及び／又はモノクローナル抗体（ナタリズマブを含む）の投与を受けた患者（本基準は，alemtuzumab 及びリツキシマブには該当しない）<br>• 時期を問わず alemtuzumab，リツキシマブ，クラドリビン，シクロホスファミド，ミトキサントロン，又は効果が 6 ヵ月以上持続する可能性のあるその他の免疫抑制剤の投与を受けた患者<br>10. 全身リンパ節照射，骨髄移植を受けたことがある患者 |

| A2304 試験 | A2201 試験 | A2201E1 試験 |
|---|---|---|
| 12. 治験担当医師により医学的に不安定な状態と判断された患者。 | 11. 治験担当医師により医学的に不安定な状態と判断された患者。 | 11. 治験担当医師により試験実施手順への協力や遵守を妨げる可能性のある医学的に不安定な状態と判断された患者。 |
| 13. 心血管機能に影響を及ぼすおそれのある，以下のいずれかの項目（病態又は治療）に該当する患者：<br>• 心不全（NYHA 機能分類クラス II～IV），心筋炎，心筋症，狭心症又は心筋梗塞（6 ヵ月以内），不安定狭心症（6 ヵ月以内），脳卒中（6 ヵ月以内），TIA（6 ヵ月以内），入院を要する非代償性心不全（6 ヵ月以内），又はコントロール不良な動脈性高血圧を含む重大な心疾患の既往又は合併がある患者。<br>• 有効なペースメーカーがなければ，完全左脚ブロック，洞停止又は洞房ブロック，症候性徐脈，洞不全症候群，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（既往歴又はスクリーニング時に観察されたもの）を含む心伝導又はリズム障害がみられる患者。<br>• 治療を要する不整脈を有するか，心原性失神の既往歴がある患者。<br>• クラス Ia 又は III の抗不整脈薬（キニジン，ジソピラミド，アミオダロン，ブレチリウム，ソタロール，イブチリド，アジミリド，ドフェチリド，アジマリン，プロカインアミド等）の投与を受けている患者。<br>• 房室ブロックを生じる，又は房室伝導を抑制する可能性のある，β 遮断薬以外の薬剤（カルバマゼピン，非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬，強心配糖体等）の投与が必要な病態を有する患者。<br>• ランダム化時（投与開始時）に心拍数減少作用を有するカルシウム拮抗薬（ivabradine，ベラパミ | 12. 心血管機能に影響を及ぼすおそれのある，以下のいずれかの項目（病態又は治療）に該当する患者：<br>• 安定又は不安定虚血性心疾患，心筋梗塞，心筋炎，心筋症の既往又は合併がある患者。<br>• レイノー病の既往歴がある患者<br>• 心停止の既往歴がある患者<br>• 症候性徐脈の既往がある患者。<br>• スクリーニング時又はベースライン時の心不全（NYHA 機能分類クラス II～IV）又は治験担当医師により判断された高度の心疾患の合併がある患者。<br>• ランダム化前の安静時脈拍数が 55 bpm 未満の患者<br>• 洞不全症候群，洞房ブロックを含む心伝導の重大な機能障害がみられる患者，又はその既往歴がある患者<br>• 臨床的に重大な房室ブロック，脚ブロック，又はランダム化前のスクリーニング時の心電図で 440 msec 超の QTc 間隔延長が認められる患者。<br>• 症状性不整脈，又は治療を要するか，臨床的に重大な不整脈の既往又は合併がある患者。<br>• 治療薬によるコントロール不良な動脈性高血圧を有する患者。<br>• 心伝導を阻害する薬剤（例：β 遮断薬，ベラパミル系及びジルチアゼム系カルシウム拮抗薬，強心配糖体）の投与が必要な患者。<br>• 心原性が疑われる失神の既往歴がある患者。 | 12. 心血管機能に影響を及ぼすおそれのある，以下のいずれかの項目（病態又は治療）に該当する患者：<br>• 安定又は不安定虚血性心疾患，心筋梗塞，心筋炎，心筋症の既往又は合併のある患者。<br>• 心不全（NYHA 機能分類クラス II～IV）又は治験担当医師により判断された高度の心疾患の合併がある患者<br>• 症状性不整脈，又は治療を要するか，臨床的に重大な不整脈を有する患者，又はその既往歴がある患者<br>• 洞不全症候群，洞房ブロックを含む心伝導の重大な機能障害を有する患者，又はその既往歴がある患者<br>• 臨床的に重大な房室ブロック，脚ブロック，又はランダム化前のスクリーニング時の心電図で 440 msec 超の QTc 間隔延長が認められる患者<br>• 治療薬によるコントロール不良な動脈性高血圧を有する患者<br>• 新たにレイノー症候群と診断された患者<br>• 症候性除脈の既往歴がある患者<br>• β 遮断薬以外の薬剤（例：ベラパミル系及びジルチアゼム系カルシウム拮抗薬，強心配糖体）の投与が必要な病態を有する患者。<br>• 心原性が疑われる失神の既往歴がある患者<br>• カテーテルアブレーションの既往歴がある患者。 |

| A2304 試験 | A2201 試験 | A2201E1 試験 |
|---|---|---|
| ル，又はジルチアゼム），又は心拍数を減少させる可能性のあるその他の薬剤（ジゴキシン，抗コリンエステラーゼ薬，ピロカルピン等）の投与を受けている患者。<br>• PR 間隔が 230 msec を超える患者。スクリーニング時の心電図検査で QT 延長症候群，若しくは 450 msec 超（男性）又は 470 msec 超（女性）の QTcF 延長が認められる患者<br>• 高度の自律神経機能障害を有する患者。<br>• カテーテルアブレーションを要する心臓の状態を有する患者。<br>• 患者の安全に重大な影響を及ぼす可能性があると治療担当医師が判断したその他の心血管系疾患を有するか，そのような治療を受けている患者。 | • カテーテルアブレーションの既往歴がある患者。 | |
| 14. 肺の状態が以下のいずれかに該当する患者：<br>• 慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は肺線維症を含む高度の呼吸器疾患の既往又は合併がある患者。<br>• 結核を有する患者（治療済みの結核の既往又は PPD 皮膚反応陽性後の予防治療の既往がある患者は除く）。<br>• 高度の喘息又は経口ステロイドの定期的な投与を要する喘息を有する患者。 | 13. 肺の状態が以下のいずれかに該当する患者：<br>• 高度の呼吸器疾患又は肺線維症を有する患者。<br>• 結核を有する患者（治療済みの結核の既往又は PPD 皮膚反応陽性後の予防治療の既往がある患者は除く）。<br>• 喘息に対して長期（連日）治療を受けている患者。<br>• 活動性肺疾患を示唆する胸部高解能 CT（HRCT），胸部 X 線，又は胸部 MRI の異常を有する患者<br>• 肺機能検査の異常：努力性呼気 1 秒量（FEV1）又は努力性肺活量（FVC）の値が予測値の 70%以下の患者。 | 13. 肺の状態が以下のいずれかに該当する患者：<br>• A2201 試験で高度の呼吸器疾患又は肺線維症と診断された患者。<br>• 結核を有する患者（治療済みの結核の既往又は PPD 皮膚反応陽性後の予防治療の既往がある患者は除く）。<br>• A2201 試験又は本試験のスクリーニング時（必要な場合）に，活動性肺疾患を示唆する胸部高解能 CT（HRCT），胸部 X 線，又は胸部 MRI の異常を有する患者。当該基準は，本試験への組入れ前にスクリーニングを受ける患者のみ該当する。<br>• 肺機能検査の異常：努力性呼気 1 秒量（FEV1）又は努力性肺活量（FVC）の値が予測値の 70%以下の患者。<br>• 喘息に対して長期（連日）治療を受けている患者。 |

| A2304 試験 | A2201 試験 | A2201E1 試験 |
|---|---|---|
| 15. ランダム化前の肝臓の状態が以下のいずれかに該当する患者：<br>• アルコール乱用や慢性の肝又は胆道疾患の既往がある患者。<br>• 総ビリルビン又は直接ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍を超える患者（ジルベール症候群を除く）。<br>• アルカリホスファターゼが正常値上限の 1.5 倍を超える患者。<br>• AST（SGOT），ALT（SGPT）又は γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）が正常値上限の 3 倍を超える患者。<br>16. ランダム化前に以下のいずれかの臨床検査値が認められた患者：<br>• 血清クレアチニンが 1.7 mg/dL（150 µmol/L）を超える患者。<br>• 白血球数が 3500/mm$^3$（3.5 × 10$^9$/L）未満の患者。<br>• リンパ球数が 800/mm$^3$（0.8 × 10$^9$/L）未満の患者。<br>• 血清カリウムが正常値上限を超える患者。<br>• その他の臨床的に重要な臨床検査値（低マグネシウム血症又は低カリウム血症）が認められた患者。 | 14. 肝臓の状態が以下のいずれかに該当する患者：<br>• 慢性の肝又は胆道疾患を有する患者。<br>• 総ビリルビン又は直接ビリルビンが正常値上限を超える患者（ジルベール症候群を除く）。<br>• アルカリホスファターゼが正常値上限の 1.5 倍を超える患者。<br>• AST（SGOT），ALT（SGPT）又は γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）が正常値上限の 2 倍を超える患者。<br>• γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）が正常値上限の 3 倍を超える患者。<br>15. 以下のいずれかの臨床検査値が認められた患者：<br>• 血清クレアチニンが 1.7 mg/dL（150 µmol/L）を超える患者。<br>• 白血球数が 3500/mm$^3$（3.5 × 10$^9$/L）未満の患者。<br>• リンパ球数が 800/mm$^3$（0.8 × 10$^9$/L）未満の患者。<br>• 血清カリウムが正常値上限を超える患者。 | 14. 本試験組入れ時に以下のいずれかの臨床検査値が認められた患者（当基準は，本試験組入れ前にスクリーニングを受ける患者のみ該当する）：<br>• 総ビリルビンが正常値上限を超える患者（ジルベール症候群を除く）。<br>• 直接ビリルビンが正常値上限を超える患者<br>• アルカリホスファターゼが正常値上限の 1.5 倍を超える患者。<br>• AST（SGOT），ALT（SGPT）が正常値上限の 2 倍を超える患者。<br>• γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）が正常値上限の 3 倍を超える患者。<br>• 血清クレアチニンが 1.7 mg/dL（150 µmol/L）を超える患者。<br>• 白血球数が 3500/mm$^3$（3.5 × 10$^9$/L）未満の患者。<br>• リンパ球数が 800/mm$^3$（0.8 × 10$^9$/L）未満の患者。<br>• 血清カリウムが正常値上限を超える患者。 |
| 17. ランダム化前に以下のいずれかの神経／精神障害を有する患者：<br>• eC-SSRS の「自殺念慮」の章の 4 項目又は 5 項目で「はい」と回答した患者（ただし，同念慮が過去 6 ヵ月以内にみられた場合），若しくは「自殺行動」の章に含まれている「非自殺的自傷行動」以外のいずれかの項目で「はい」と回答した患者（ただし，同行動が過去 2 年以内にみられた場合）（この基準に該当する患者は，さらなる評価 | 16. 以下のいずれかの神経／精神障害を有する患者：<br>• 薬物乱用歴（違法又は処方薬物の使用又は治験担当医師の判断で乱用パターンに該当するアルコール）の既往がある又は薬物を現在乱用している患者。<br>• MS 以外の進行性の神経学的障害を有する患者。 | 15. 薬物乱用歴（違法又は処方薬物の使用又は治療責任医師の判断で乱用パターンに該当するアルコールの使用）の既往がある又は薬物を現在乱用している患者。 |

| A2304 試験 | A2201 試験 | A2201E1 試験 |
|---|---|---|
| 及び治療のため，直ちに精神科医に紹介すること）。<br>• 薬物乱用歴（麻薬又はアルコール）あるいは治験実施手順への協力や遵守の妨げになると考えられるその他の要因（重篤な精神状態等）の既往がある患者。<br>• 治験参加に影響を及ぼす，又は治験実施計画書で禁止されている薬剤の使用を要する可能性がある，MS 以外の進行性の神経学的障害を有する患者。 | | |
| 18. MRI 検査を受けることができない患者。 | 17. 閉所恐怖症又は MRI 検査に不適格な金属製インプラントを有するため，MRI 検査を受けることができない患者。<br>18. ガドリニウムをベースとする造影剤に対して過敏症の既往がある，又は高度の腎機能不全を有するため，ガドリニウムをベースとする MRI 造影剤の投与を受けることができない患者。 | 16. A2201 試験完了後に発症した閉所恐怖症又は MRI の実施に不適格な金属製インプラントを新たに有するため，MRI 検査を受けることができない患者。<br>17. ガドリニウムをベースとする造影剤に対して過敏症を新たに発症した，又は高度の腎機能不全を有するため，ガドリニウムをベースとする MRI 造影剤の投与を受けることができない患者。 |
| 19. 本治験の組入れ時に他の治験薬を使用している患者，又は本治験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：その治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内，又は 30 日以内，若しくは予測される薬力学的効果がベースラインのレベルに戻るまでの期間内。 | 19. ランダム化前 3 ヵ月以内に他の治験薬を評価する臨床試験に参加した患者。 | 18. 試験中に他の治験薬を使用する患者。 |
| 20. 本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤に対して過敏性の既往歴がある患者。 | 20. 本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤に対して過敏性の既往歴がある患者。 | — |
| 21. CYP2C9*3 をホモ接合体として有するか（スクリーニング時に検査），CYP2C9*3 のハプロタイプの検査を拒否した患者。 | 21. CYP2C9*3 をホモ接合体として有するか（スクリーニング時に検査），CYP2C9*3 のハプロタイプの検査を拒否した患者。 | — |

| A2304 試験 | A2201 試験 | A2201E1 試験 |
|---|---|---|
| 22. CYP2C9 誘導薬を使用している患者，又はこれらの薬剤を初回投与前 4 週間以内に使用している患者。 | 22. 強力又は中等度の CYP2C9 阻害薬又は誘導薬を使用した患者，又はこれらの薬剤を初回投与前 4 週間以内，又は半減期の 5 倍の期間のいずれか長い期間，使用した患者。 | 19. 強力な CYP2C9 誘導薬を使用している患者，又はこれらの薬剤を初回投与前 4 週間以内，又は半減期の 5 倍の期間のいずれか長い期間，使用した患者。 |
| — | 23. 能動型分時換気センサー又は能動型マグネット機能を有する埋め込み機器を使用している患者。 | 20. 携帯心電図遠隔測定装置を使用する際に以下に該当する患者；<br>• 能動型分時換気センサー又は能動型マグネット機能を有する埋め込み機器を使用している患者。<br>• 粘着剤又はヒドロゲルに対してアレルギー又は過敏症を有する患者<br>• スクリーニング及び用量漸増の間，携帯心電図遠隔測定器を装着中は水に浸かること（入浴又は水泳）を控えることに同意しない患者。 |
| — | 24. 粘着剤又はヒドロゲルに対してアレルギー又は過敏症を有する患者 | 21. 携帯心電図遠隔測定装置を使用する際に以下に該当する患者；<br>• 能動型分時換気センサー又は能動型マグネット機能を有する埋め込み機器を使用している患者。<br>• 粘着剤又はヒドロゲルに対してアレルギー又は過敏症を有する患者<br>• スクリーニング及び用量漸増の間，スクリーニング及び用量漸増の間，携帯心電図遠隔装置を装着中は水に浸かること（入浴又は水泳）を控えることに同意しない患者。 |
| 23. 治験実施計画書に従った治験参加，又は治験実施手順への協力や遵守を妨げる可能性のあるその他の疾患又は病態を有する患者。 | 25. 治験実施計画書に従った治験参加，又は治験実施手順への協力や遵守を妨げる可能性のあるその他の疾患又は病態を有する患者。 | — |

除外基準：上記の基準に 1 項目でも該当する患者は，当該試験に参加できない。

## 6.2 部分集団解析

### Table 6-3 前治療歴の一覧

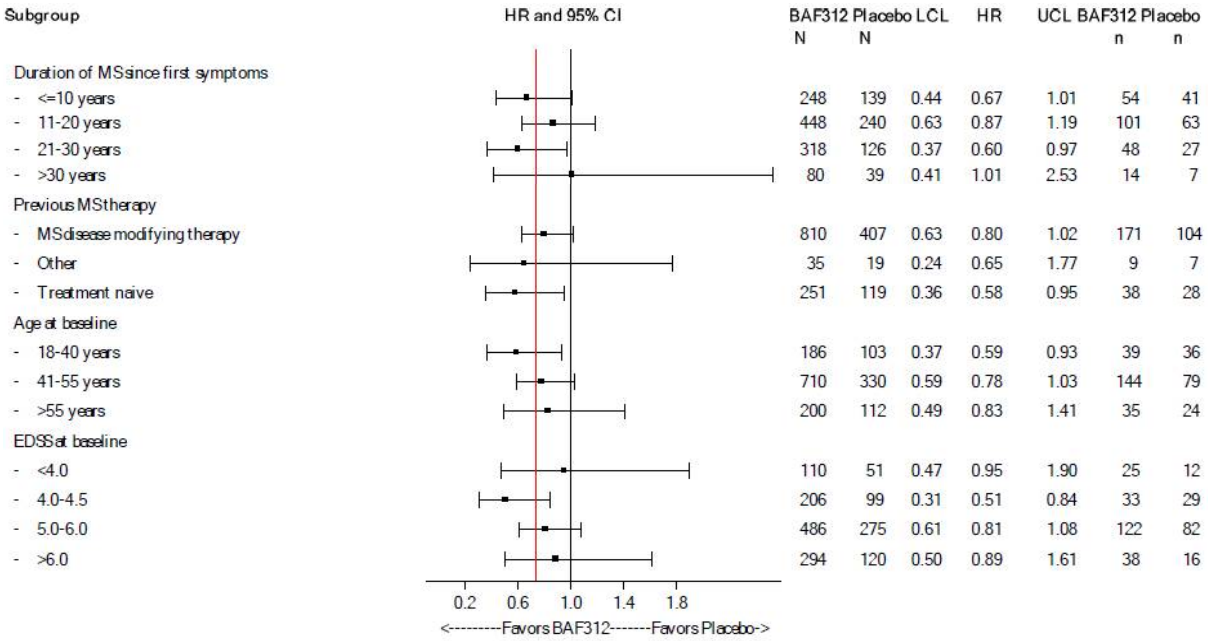
＜事前に計画した部分集団：IFN β-1b の前治療歴，MS の疾患修飾薬の前治療歴＞

| カテゴリー | Novartis Drug/Therapy Dictionary（PT） |
|---|---|
| IFN β-1b | “interferon beta-1b”, “interferons” |
| 疾患修飾薬 | “interferon beta”, “interferon”, “interferons”, “interferon beta-1a”, “interferon beta-1b”, “dimethyl fumarate”, “fingolimod”, “fingolimod hydrochloride”, “fumaric acid”, “glatiramer acetate”, “mitoxantrone”, “mitoxantrone hydrochloride”, “natalizumab”, “peginterferon beta-1a”, “teriflunomide”, “alemtuzumab”, “immunoglobulin G human”, “immunoglobulins NOS”, “immunoglobulins”, “immunoglobulin human normal”, “cladribine”, “daclizumab”, “firategrast”, “investigational drug”, “laquinimod”, “masitinib”, “mycophenolate mofetil”, “polypeptide”, “rituximab”, “roquinimex”, “azathioprine”, “ciclosporin”, “cyclophosphamide”, “methotrexate”, “paclitaxel”, “temsirolimus” |

＜事後解析の部分集団：MS の前治療歴＞

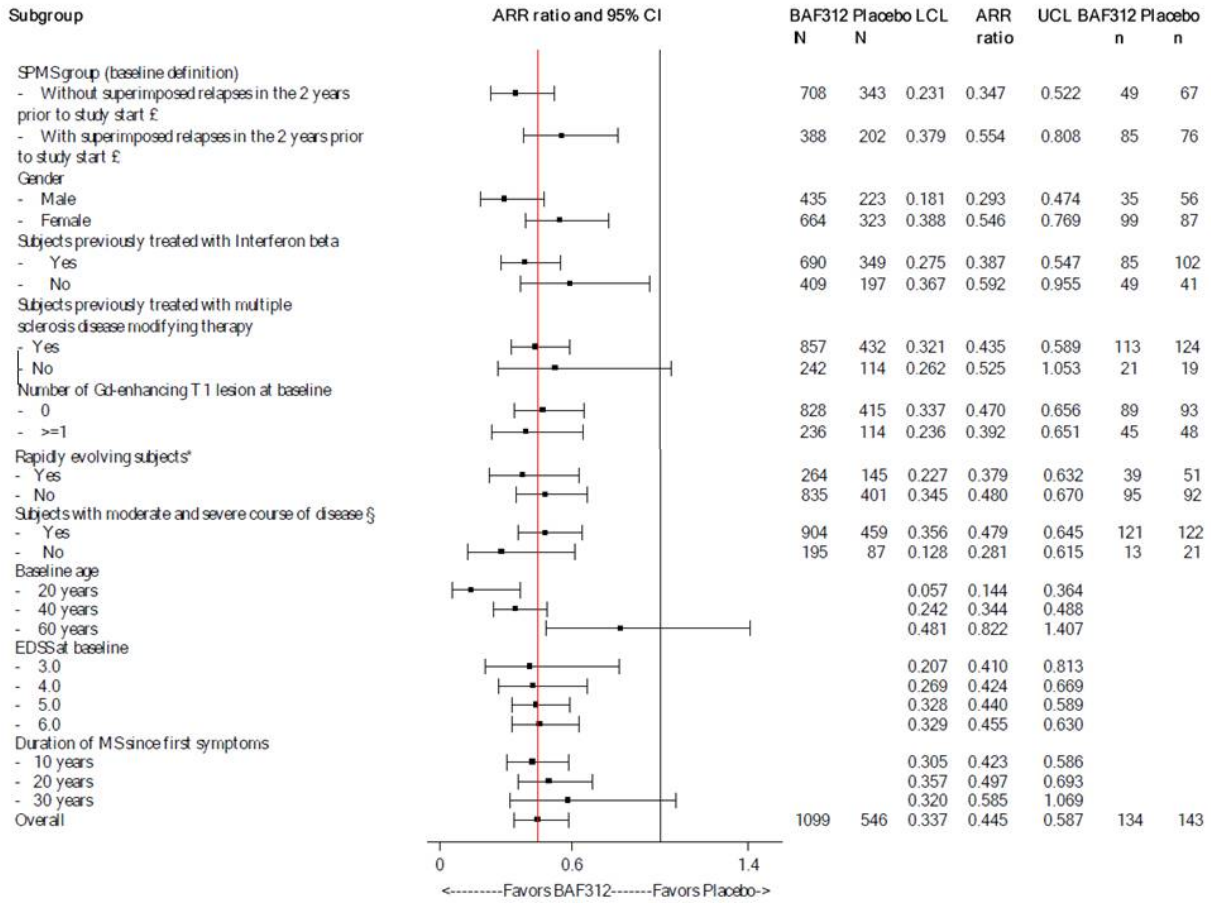
| カテゴリー | Novartis Drug/Therapy Dictionary（PT） |
|---|---|
| MS の前治療歴 | **疾患修飾薬：**<br>“interferon beta-1a”, “interferon beta-1b”, “interferon beta”, “interferon”, “peginterferon beta-1a”, “glatiramer acetate”, “natalizumab”, “mitoxantrone”, “mitoxantrone hydrochloride”, “dimethyl fumarate”, “fumaric acid”, “teriflunomide”, “fingolimod hydrochloride”, “fingolimod”, “daclizumab”<br>**その他 MS 治療薬：**<br>“azathioprine”, “cyclophosphamide”, “ciclosporin”, “rituximab”, “methotrexate”, “mycophenolatemofetil”<br>“paclitaxel”, “polypeptide”, “roquinimex”, “temsirolimus”, “firategrast”, “laquinimod”, “masitinib”, “naltrexone”, “cladribine”, “investigational drug”<br>“immunoglobulin human normal”, “immunoglobulins NOS”, “immunoglobulins”, “immunoglobulin G human”<br>**前治療薬なし：**<br>上記以外<br><br>疾患修飾薬，その他 MS 治療薬の両方の前治療歴がある被験者は，疾患修飾薬のカテゴリーに含めた。 |

**Figure 6-1 6mCDP：補助的部分集団解析のフォレストプロット（A2304 試験 CP, FAS）**




Source：5.3.5.3-1-Figure 3.2.3-2.11
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。

**Figure 6-2 ARR：部分集団解析のフォレストプロット（A2304 試験 CP，FAS）**




Source：5.3.5.3-1-Figure 3.2.3-1.1

N = 各部分集団の被験者数，n = 確定再発が認められた被験者数

ARR ratio = Annualized relapse rate ratio，LCL/UCL = Lower/Upper limit of the ARR ratio 95% confidence interval.

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，ベースラインの Gd 造影病変数，及び検討対象の部分集団（スクリーニング前 2 年間の再発有無別の部分集団以外の場合）を共変量，CP 参加年数の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いた。

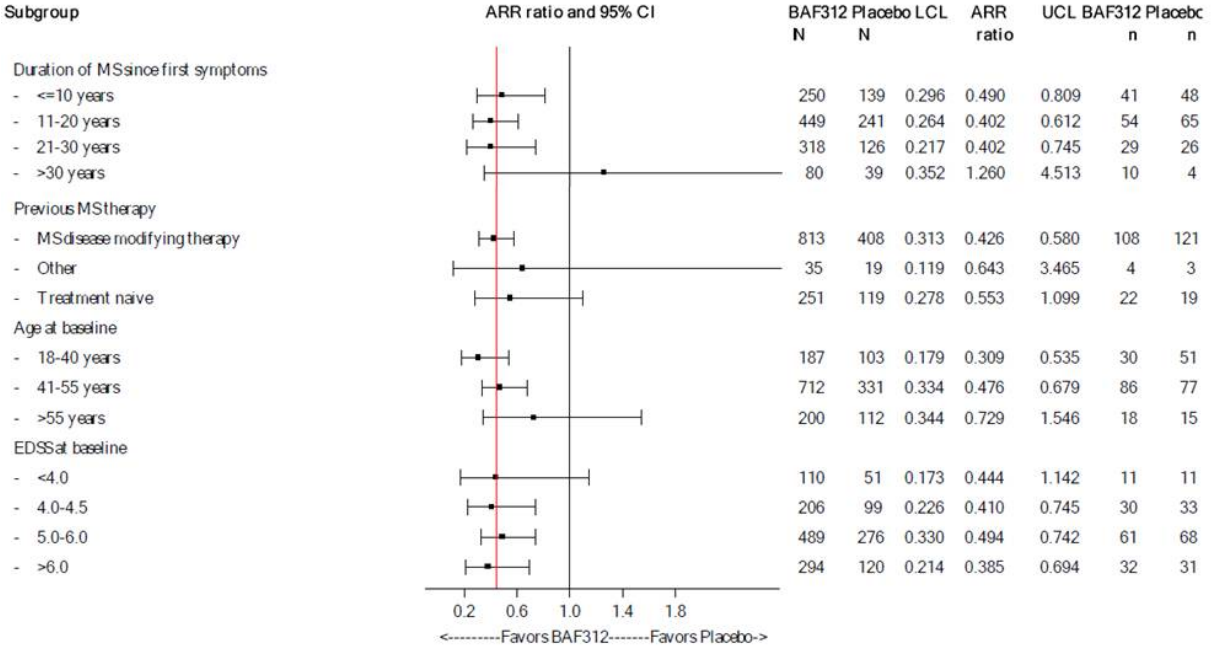
£ 試験開始日はスクリーニング来院日と同日である。

§ 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 IFN β-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 IFN β 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。

**Figure 6-3 ARR：補助的部分集団解析のフォレストプロット（A2304 試験 CP，FAS）**




Source：5.3.5.3-1-Figure 3.2.3-1.5

N = 各部分集団の被験者数，n = 確定再発が認められた被験者数

ARR ratio = Annualized relapse rate ratio，LCL/UCL = Lower/Upper limit of the ARR ratio 95% confidence interval.

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，ベースラインの Gd 造影病変数，及び検討対象の部分集団（スクリーニング前 2 年間の再発有無別の部分集団以外の場合）を共変量，CP 参加年数の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いた。

再発回数の少ない部分集団では，信頼区間の算出が不可能又は上限値が表示困難な程高いため，LCL/UCL は数値で提示しているが，図示困難な場合あり。

Treatment naive は，過去に MS 治療（MS 疾患修飾薬又はその他の治療を含む）を受けていない被験者を示す。

## 6.3 事後解析_感度分析

### Table 6-4 盲検性が担保されていない可能性のある被験者の理由及びその被験数（A2304 試験 CP，FAS）

| 本来のアクセス権 | 盲検性が担保されていないと考えられる理由 | 被験者数（重複あり） |
|---|---|---|
| NESC database：EDSS 評価者 | C1：EDSS 評価者が First dose database にアクセスした | 7 a) |
| | C2：Main database 使用者が EDSS を評価した | 3 |
| | C3：EDSS 評価者が Main database にアクセスした | 52 |
| | C4：EDSS 評価者が Main database に入力・修正した | 5 |
| Main database：治療担当医師及びその補助スタッフ | C5：Main database 使用者が First dose database にアクセスした | 92 |
| | C6：Main database 使用者が First dose database に入力・修正した | 10 |
| | C7：Main database 使用者の盲検性に関連する逸脱被験者 | 50 |
| | C8：有害事象又は重篤な有害事象 | 63 |
| First dose database：初回担当者及びその補助スタッフ | C9：First dose database 使用者が Main database にアクセスした | 133 |
| | C10：First dose database 使用者が Main database に入力・修正した | 9 |

a) First dose database のアクセス権が付与された 3 名の EDSS 評価者が，13 名の被験者の EDSS を評価した。3 名の EDSS 評価者は，First dose database へのアクセス権を付与された期間内に，13 名中 7 名の被験者の EDSS を評価した。なお，First dose database のアクセス権解除後に，当該施設に 6 名の被験者がランダム化され，当該 EDSS 評価者により EDSS が評価された。よって，この 6 名は不適切なアクセス権付与の影響を受けていないものの，保守的に，この 6 名の被験者にも逸脱コード（PROC47）を付与した。

### Table 6-5 盲検性が担保されていない可能性のある被験者での 3mCDP が認められるまでの期間の評価の比較

| | | イベント発現割合（n/ N'） | リスク減少率 a) | ハザード比 b) (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| FAS | BAF312 | 26.3% (288/1096) | 21.2% | 0.79 (0.65～0.95) |
| | Placebo | 31.7% (173/545) | | |
| ①C1，C3，C4 の集団 | BAF312 | 20.0% (8/40) | 45.6% | 0.54 (0.18～1.60) |
| | Placebo | 27.3% (6/22) | | |
| ①以外の集団 | BAF312 | 26.5% (280/1056) | 20.7% | 0.79 (0.65～0.96) |
| | Placebo | 31.9% (167/523) | | |
| ②C1～C7 及び C10 の集団 | BAF312 | 23.8% (34/143) | 50.6% | 0.49 (0.30～0.81) |
| | Placebo | 40.5% (30/74) | | |
| ②以外の集団 | BAF312 | 26.7% (254/953) | 15.3% | 0.85 (0.69～1.04) |
| | Placebo | 30.4% (143/471) | | |

Source: 5.3.5.1-1-Table 14.2-1.1，5.3.5.3-6-HAQ_PMDA_Table 13.2.1-1.1，HAQ_PMDA Table 13.2.5-1.1

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に基づく。リスク減少率は（1 − ハザード比）× 100 で算出した。

**Table 6-6 盲検性が担保されていない可能性のある被験者での ARR の比較**

| | | N | ARR (95%信頼区間) | ARR 低下率 | ARR 比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|---|---|
| FAS | BAF312 | 1099 | 0.071 (0.055～0.092) | 55.5% | 0.445 (0.337～0.587) |
| | Placebo | 546 | 0.160 (0.123～0.207) | | |
| ③C1，C3，C4，C5，C6 の集団 | BAF312 | 105 | 0.158 (0.107～0.233) | 32.6% | 0.674 (0.366～1.239) |
| | Placebo | 57 | 0.234 (0.146～0.374) | | |
| ③以外の集団 | BAF312 | 994 | 0.060 (0.049～0.075) | 58.6% | 0.414 (0.303～0.566) |
| | Placebo | 489 | 0.146 (0.116～0.182) | | |
| ②C1～C7，C10 の集団 | BAF312 | 143 | 0.150 (0.103～0.217) | 40.4% | 0.596 (0.330～1.076) |
| | Placebo | 74 | 0.251 (0.158～0.398) | | |
| ②以外の集団 | BAF312 | 956 | 0.058 (0.046～0.072) | 59.0% | 0.410 (0.299～0.563) |
| | Placebo | 472 | 0.141 (0.112～0.176) | | |

Source：5.3.5.1-1-Table 14.2-11.2，5.3.5.3-6- HAQ_PMDA_Table 13.2.2-1.1，HAQ_PMDA Table 13.2.5-4.1
負の二項回帰モデルを用いた解析。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ガドリニウム造影病変数を共変量とし，CP 参加年数の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。