2.7.4 臨床的安全性

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 9
略号一覧 10
用語の定義一覧 14
1 医薬品への曝露 15
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 15
1.1.2 安全性の評価方法 23
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 29
1.1.4 安全性の解析方法 32
1.1.5 安全性データの提示 37
1.2 全般的な曝露状況 38
1.2.1 被験者の内訳 38
1.2.2 総合的な曝露の程度 41
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 45
2 有害事象 48
2.1 有害事象の解析 48
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 48
2.1.2 死亡 65
2.1.3 その他の重篤な有害事象 68
2.1.4 その他の重要な有害事象 72
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 75
2.2 個別有害事象の文章による説明 118
3 臨床検査値の評価 119
3.1 血液学的検査 119
3.2 血液生化学的検査 121
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 123
4.1 バイタルサイン 123
4.2 心電図 124
4.3 投与開始時の心臓モニタリング 130
4.3.1 被験者の内訳 131
4.3.2 バイタルサイン（脈拍数・血圧） 132
4.3.3 心電図 142
4.3.4 有害事象 152

4.3.5 投与開始時の心臓モニタリングの結論 161
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 164
5.1 内因性要因 164
5.1.1 性別 164
5.1.2 年齢 166
5.1.3 CYP 遺伝子型別 168
5.2 日本人部分集団 171
5.2.1 被験者の内訳 171
5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性 171
5.2.3 曝露状況 172
5.2.4 比較的よくみられた有害事象 173
5.2.5 死亡，重篤な有害事象，その他の重要な有害事象 180
5.2.6 器官別又は症候群別の有害事象 181
5.2.7 投与開始時の心臓モニタリング 190
5.3 薬物相互作用 192
5.4 妊娠及び授乳時の使用 195
5.5 過量投与 196
5.6 薬物乱用 196
5.7 離脱症状及び反跳現象 196
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 197
6 市販後データ 198
6.1 公表論文 198
6.2 進行中の試験 198
6.3 市販後の経験 198
7 付録 199

表 一 覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧 16
Table 1-2 安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略 16
Table 1-3 漸増投与スケジュール（A2304 試験） 18
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 漸増投与スケジュール：用量盲検期（A2201E1 試験） 22
Table 1-6 漸増投与スケジュール：非盲検期（A2201E1 試験） 23
Table 1-7 臨床検査項目 26
Table 1-8 広範囲な心臓モニタリングを実施する被験者の基準（A2304 試験） 28
Table 1-9 退院基準（A2304 試験） 29
Table 1-10 安全性データを併合した試験 30
Table 1-11 本書で評価対象とした器官別又は症候群別有害事象の定義 33
Table 1-12 臨床検査異常の CTCAE グレードに基づく判定基準 34
Table 1-13 肝機能検査値異常の基準 34
Table 1-14 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準 35
Table 1-15 心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値の基準 36
Table 1-16 本書に提示した安全性データの一覧 37
Table 1-17 被験者の内訳（A2304 試験 CP，RAN） 39
Table 1-18 被験者の内訳（A2304 試験 EP，SAF） 40
Table 1-19 被験者の内訳（プラセボ対照併合，SAF） 41
Table 1-20 治験薬投与期間（A2304 試験 CP，SAF，二重盲検投与期間） 42
Table 1-21 治験薬投与期間（A2304 試験 CP + EP，SAF） 42
Table 1-22 治験薬投与期間（プラセボ対照併合，SAF，二重盲検投与期間） 43
Table 1-23 治験薬投与期間（長期投与併合，SAF） 44
Table 1-24 主な人口統計学的特性（A2304 試験 CP，RAN） 46
Table 1-25 主な人口統計学的特性及び他の基準値の特性（プラセボ対照併合，SAF） 47
Table 2-1 SOC 別有害事象発現率（A2304 試験 CP，SAF） 48
Table 2-2 SOC 別有害事象発現率（A2304 試験 CP + EP，SAF） 49
Table 2-3 PT 別有害事象発現率（いずれかの群で発現率 5%以上）（A2304 試験 CP，SAF） 51
Table 2-4 PT 別有害事象発現率（全体で発現率 5%以上）（A2304 試験 CP + EP，SAF） 52
Table 2-5 PT 別副作用発現率（いずれかの群で発現率 1%以上）（A2304 試験 CP，SAF） 53
Table 2-6 PT 別副作用発現率（全体で発現率 1%以上）（A2304 試験 CP + EP，SAF） 54

Table 2-7 SOC 別有害事象発現率（プラセボ群と比べていずれかの BAF 群で発現率が 10%以上高い）（A2201 試験，SAF） 56
Table 2-8 PT 別有害事象発現率（プラセボ群と比べていずれかの BAF 群で発現率が 10%以上高い）（A2201 試験，SAF） 56
Table 2-9 初回発現時期別有害事象発現率（PT 別比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で CP の二重盲検投与の発現率が 5%以上）（A2304 試験 CP，SAF） 57
Table 2-10 Month 6 までの初回発現時期別有害事象発現率（PT 別比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で CP の二重盲検投与の発現率が 5%以上）（A2304 試験 CP，SAF） 58
Table 2-11 Month 60 までの初回発現時期別有害事象発現率（PT 別比較的よくみられる有害事象：全体で発現率 5%以上）（A2304 試験 CP + EP，SAF） 59
Table 2-12 初回発現時期別注目すべき有害事象発現率（プラセボ対照併合，SAF） 61
Table 2-13 Month 72 までの初回発現時期別注目すべき有害事象発現率（長期投与併合，SAF） 64
Table 2-14 死亡例一覧（プラセボ対照併合及び長期投与併合，SAF） 65
Table 2-15 重篤な有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上）（A2304 試験 CP，SAF） 69
Table 2-16 重篤な有害事象発現率（全体で 3 名以上）（A2304 試験 CP + EP，SAF） 70
Table 2-17 投与中止に至った有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上）（A2304 試験 CP，SAF） 73
Table 2-18 投与中止に至った有害事象発現率（全体で 2 名以上）（A2304 試験 CP + EP，SAF） 74
Table 2-19 休薬を要した有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上）（A2304 試験 CP，SAF） 75
Table 2-20 「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 10 名以上）（プラセボ対照併合，SAF） 77
Table 2-21 血中リンパ球数（最低値）別の器官関連の HLT 別「感染症および寄生虫症」有害事象発現率（いずれかの部分集団で 1.0%以上）（プラセボ対照併合，SAF） 79
Table 2-22 「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率（全体で 15 名以上）（長期投与併合，SAF） 80
Table 2-23 「水痘帯状疱疹ウイルス感染」の有害事象発現率（プラセボ対照併合，SAF） 81
Table 2-24 「水痘帯状疱疹ウイルス感染」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF） 82
Table 2-25 「血栓塞栓症」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 1 名以上）（プラセボ対照併合，SAF） 84

Table 2-26 「血栓塞栓症」の有害事象発現率（全体で 3 名以上）（長期投与併合，SAF） 85
Table 2-27 「痙攣発作」の有害事象発現率（プラセボ対照併合，SAF） 86
Table 2-28 「痙攣発作」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF） 87
Table 2-29 「黄斑浮腫」の有害事象発現率（プラセボ対照併合，SAF） 88
Table 2-30 「黄斑浮腫」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF） 89
Table 2-31 「気管支収縮」の有害事象発現率（プラセボ対照併合，SAF） 90
Table 2-32 「気管支収縮」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF） 91
Table 2-33 「悪性腫瘍」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 1 名以上）（プラセボ対照併合，SAF） 93
Table 2-34 「悪性腫瘍」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF） 94
Table 2-35 「自殺傾向」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 5 名以上）（プラセボ対照併合，SAF） 95
Table 2-36 「自殺傾向」の有害事象発現率（全体で 5 名以上）（長期投与併合，SAF） 96
Table 2-37 血液学的検査の Month 24 までのベースラインからの変化量（プラセボ対照併合，SAF） 98
Table 2-38 CTCAE グレードに基づくリンパ球数低値に該当した被験者の割合（プラセボ対照併合，SAF） 101
Table 2-39 「リンパ球減少症」の有害事象発現率（プラセボ対照併合，SAF） 102
Table 2-40 CTCAE グレードに基づくリンパ球数低値に該当した被験者の割合（長期投与併合，SAF） 103
Table 2-41 「リンパ球減少症」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF） 103
Table 2-42 肝機能検査値異常に該当した被験者の割合（プラセボ対照併合，SAF） 106
Table 2-43 「肝機能検査値上昇」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 10 名以上）（プラセボ対照併合，SAF） 109
Table 2-44 肝機能検査値異常に該当した被験者の割合（長期投与併合，SAF） 110
Table 2-45 「肝機能検査値上昇」の有害事象発現率（全体で 10 名以上）（長期投与併合，SAF） 111
Table 2-46 収縮期血圧及び拡張期血圧の Month 24 までのベースラインからの平均変化量（プラセボ対照併合，SAF） 113
Table 2-47 収縮期血圧及び拡張期血圧の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合（プラセボ対照併合，SAF） 114
Table 2-48 「高血圧」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 1 名以上）（プラセボ対照併合，SAF） 115
Table 2-49 収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量（長期投与併合併合，SAF） 116
Table 2-50 収縮期血圧及び拡張期血圧の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合（長期投与併合，SAF） 117

Table 2-51 「高血圧」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF） 118
Table 3-1 CTCAE グレードに基づく血液学的検査値の異常に該当した被験者の割合（A2304 試験 CP，SAF） 120
Table 3-2 CTCAE グレードに基づく血液生化学的検査値の異常に該当した被験者の割合（A2304 試験 CP，SAF） 122
Table 4-1 維持用量投与期間中に脈拍数の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合（A2304 試験 CP，SAF） 123
Table 4-2 QTcF 間隔のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，SAF） 125
Table 4-3 維持用量投与期間中に心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合（A2304 試験 CP，SAF） 127
Table 4-4 ベースライン後に認められた心電図所見（漸増投与期間を除く）（A2304 試験 CP，SAF） 128
Table 4-5 心臓モニタリンググループの内訳（A2304 試験 CP，SAF） 131
Table 4-6 Day 1 及び Day 7 の心臓モニタリングの概要（広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者集団）（A2304 試験 CP，SAF） 132
Table 4-7 Day 1 及び Day 7 の脈拍数の投与前からの平均変化量（A2304 試験 CP，SAF） 133
Table 4-8 心臓モニタリンググループ別の Day 1 及び Day 7 の脈拍数の投与前からの平均変化量（A2304 試験 CP，SAF） 134
Table 4-9 Day 1 及び Day 7 の収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前からの平均変化量（A2304 試験 CP，SAF） 135
Table 4-10 Day 1 及び Day 7 のバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値（広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者集団）（A2304 試験 CP，SAF） 137
Table 4-11 Day 1 及び Day 7 に心臓モニタリンググループ別のバイタルサインの異常値に該当した被験者の割合（広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者集団）（A2304 試験 CP，SAF） 138
Table 4-12 Day 1，Day 7，及び Day 8 の脈拍数の投与前からの平均変化量（漸増投与併合，SAF） 139
Table 4-13 Day 1，Day 7，及び Day 8 の収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前からの平均変化量（漸増投与併合，SAF） 140
Table 4-14 投与開始時，投与再開時別のバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値（漸増投与併合，SAF） 142
Table 4-15 Day 1～Day 7 に心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合（広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者集団）（A2304 試験 CP，SAF） 143
Table 4-16 ベースライン後に認められた心電図所見（漸増投与期間）（広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者集団）（A2304 試験 CP，SAF） 144

Table 4-17 心臓モニタリンググループ別の心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合（広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者集団）（A2304 試験 CP，SAF） 145
Table 4-18 投与開始時，投与再開時別の心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合（漸増投与併合，SAF） 146
Table 4-19 投与開始時，投与再開時別の注目すべき MCT 所見（漸増投与併合，SAF） 149
Table 4-20 投与開始時，投与再開時別のホルター心電図所見及び時間平均した心拍数の最低値（50 bpm 未満）の被験者の割合（ホルター心電図を測定した被験者集団）（漸増投与併合，SAF） 151
Table 4-21 「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）（broad）の有害事象発現率（A2304 試験 CP，SAF） 153
Table 4-22 「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）（broad）の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象一覧（A2304 試験 CP，SAF） 155
Table 4-23 初回発現時期別「徐脈性不整脈及び徐脈」有害事象発現率（Day 1～Day 28）（A2304 試験 CP，SAF） 157
Table 4-24 初回発現時期別有害事象発現率（Day 1～Day 7）（心臓関連事象）（A2304 試験 CP，SAF） 158
Table 4-25 PT 別比較的よくみられる有害事象発現率（漸増投与期間で発現率 1%以上）（漸増投与併合，SAF） 159
Table 4-26 PT 別初回発現時期別有害事象発現率（比較的よくみられる有害事象：漸増投与期間で発現率 1%以上）（漸増投与併合，SAF） 160
Table 4-27 「投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）」の有害事象発現率（全体で 2 名以上）（漸増投与併合，SAF） 161
Table 5-1 性別の肝機能検査に関連する有害事象発現頻度（プラセボ対照併合，SAF） 165
Table 5-2 年齢別の治験薬投与期間（プラセボ対照併合，SAF） 166
Table 5-3 年齢別の治験薬平均投与期間（長期投与併合，SAF） 167
Table 5-4 心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合（A2304 試験 CP，SAF） 171
Table 5-5 治験薬投与期間（A2304 試験 CP，SAF，二重盲検投与期間，日本人部分集団） 172
Table 5-6 治験薬投与期間（A2304 試験 CP + EP，SAF，日本人部分集団） 173
Table 5-7 SOC 別の有害事象発現率（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団） ... 174
Table 5-8 PT 別の有害事象発現率（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団） 174
Table 5-9 PT 別の副作用発現率（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団） 176
Table 5-10 SOC 別の有害事象発現率（A2304 試験 CP + EP，SAF，日本人部分集団） 177
Table 5-11 PT 別の有害事象発現率（A2304 試験 CP + EP，SAF，日本人部分集団） 178

Table 5-12 PT 別の副作用発現率（A2304 試験 CP + EP，SAF，日本人部分集団） . 180
Table 5-13 重篤な有害事象一覧（A2304 試験 CP + EP，SAF，日本人部分集団） ... 181
Table 5-14 器官別又は症候群別有害事象の要約（A2304 試験，SAF，日本人部分集団） ... 182
Table 5-15 「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団） ... 183
Table 5-16 「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率（A2304 試験 CP + EP，SAF，日本人部分集団） ... 183
Table 5-17 血中リンパ球数のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団） ... 186
Table 5-18 リンパ球数の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団） ... 188
Table 5-19 投与開始時，投与再開時別の心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値（漸増投与併合，SAF，日本人部分集団） ... 191
Table 5-20 投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）関連有害事象一覧（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団） ... 192

図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（A2304 試験） ... 19
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） ... 23
Figure 1-4 投与開始時の心臓モニタリング（A2304 試験） ... 28
Figure 1-5 被験者の内訳（A2304 試験 CP） ... 39
Figure 2-1 血中リンパ球数（平均値）の推移（A2304 試験 CP，SAF） ... 99
Figure 2-2 Box plot：追跡調査時の血中リンパ球数（平均値）の推移（プラセボ対照併合，SAF） ... 100
Figure 2-3 ALT と総ビリルビンの eDISH plot（A2304 試験 CP，SAF） ... 105
Figure 4-1 心臓モニタリンググループ別，心拍数（時間平均）の日内最低値の平均値の推移（A2304 試験 CP，SAF） ... 147
Figure 5-1 血中リンパ球数（平均値）の推移（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団） ... 187

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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
NESC	Neurostatus eScoring	—
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
TVUS	transvaginal ultrasound	経膣超音波
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。 • JAN を取得している薬剤はカタカナ表記，未取得の薬剤は英語表記とした。
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。

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

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。

臨床的安全性（以下，本書）では，SPMS 患者に対する BAF の安全性を，SPMS 患者を対象とした第 III 相検証試験（A2304 試験），RRMS 患者を対象とした第 II 相用量設定試験（A2201 試験），及び A2201 試験からの継続投与試験（A2201E1 試験）の 3 試験の成績に基づき評価した。本書では，これら 3 試験をすべて評価資料とした。

安全性評価に使用した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

A2304 試験は，SPMS 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，event-driven，並行群間比較であり，日本を含む国際共同試験として実施した。A2304 試験は，2 期から構成され，コアパート（core part，CP）では，二重盲検下でプラセボに対する BAF の有効性，安全性，及び忍容性を評価し，継続投与パート（extension part，EP）では，非盲検下で BAF を長期投与した際の安全性，忍容性，及び有効性を評価した。

本書では，主に，SPMS 患者に対する安全性を A2304 試験のプラセボ対照の主要評価時点である CP 完了までの結果に基づき評価し，長期投与時の安全性を A2304 試験の主要評価時点である CP 完了までの集計結果に，A2304 試験の FDA Day 120 safety update 用のデータカットオフ日（2017 年 12 月 31 日）までに得られた A2304 試験の継続投与パート（extension part，EP）の集計結果を追加したデータ（以下，A2304 試験 CP + EP）に基づき評価した。日本人 SPMS 患者に対する BAF の安全性は，日本が参加した A2304 試験の結果に基づき評価した。また，試験ごとでは評価が難しい安全性の傾向を評価するために，MS 患者を対象とした 3 試験（A2201 試験，A2201E1 試験，A2304 試験）の安全性データを併合し，BAF の安全性を包括的に評価した。

安全性を評価した 3 試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示す。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）までに得られた安全性の結果については，本書，5.3.5.1-1-A2304 Japan specific interim report，及び 5.3.5.3-2 に示す。

その他，健康被験者及び特別な患者集団を対象とした臨床薬理試験 20 試験で安全性を評価した結果の詳細は，「2.7.2 臨床薬理試験」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，及び各試験総括報告書に示す。

Table 1-1 安全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。

1.1.1.1 安全性の評価資料とした臨床試験の概略

安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略を Table 1-2 に示す。

安全性の評価資料とした 3 試験について，A2304 試験，A2201 試験，A2201E1 試験の順に試験デザインの概略を示す。

Table 1-2 安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略

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	A2304 (国際共同)	SPMS	有効性，安全性，忍容性	第 III 相 多施設共同 CP：ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較 EP：非対照，非盲検	CP：BAF312 2 mg 又はプラセボ/1 日 1 回/経口 EP：BAF312 2 mg/1 日 1 回/経口	1651/1327 BAF: 1105/903* [15/11*] プラセボ: 546/424* [8/5*] [ ]は日本人被験者数 * CP 完了被験者数	CP：可変投与期間 (37 ヵ月) EP：7 年進行中	評価
用量設定	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： BAF312 10 mg, 2 mg，0.5 mg，又はプラセボ/1 日 1 回/経口 第 2 期： BAF312 1.25 mg, 0.25 mg，又はプラセボ/1 日 1 回/経口	297/263（第 1 期＋第 2 期） 第 1 期：188/157 10 mg：50/35 2 mg：49/44 0.5 mg：43/36 プラセボ：46/42 第 2 期：109/106 1.25 mg：42/40 0.25 mg：51/50 プラセボ：16/16	第 1 期：6 ヵ月間 第 2 期：3 ヵ月間	評価
長期投与	A2201E1 (外国)	RRMS	長期投与，安全性，忍容性 有効性	第 II 相 多施設共同 用量盲検期：ランダム化，用量盲検，実薬対照，並行群間比較 非盲検期：非盲検，非対照	用量盲検期： BAF312 10 mg, 2 mg，1.25 mg, 0.5 mg，又は 0.25 mg/1 日 1 回/経口 非盲検期： BAF312 2 mg/1 日 1 回/経口	184/128 10/2 mg：33/26 2/2 mg：29/20 1.25/2 mg：43/33 0.5/2 mg：29/23 0.25/2 mg：50/26 XX/YY mg：XX は用量盲検期の用量，YY は非盲検期の用量	用量盲検期：2 年 非盲検期：3 年超	評価

1.1.1.1.1 比較対照試験：A2304 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 dsiability 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（$< 0.2 \times 10^9$/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 dsiability 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 comittee，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

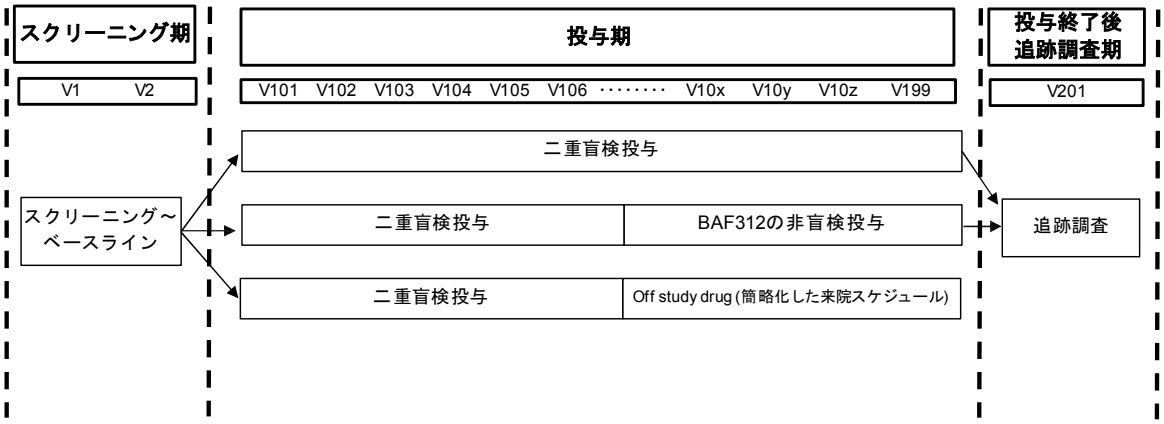
EP の目的は，CP を完了した被験者に対し，BAF の非盲検下投与を継続する機会を提供するとともに，BAF を長期投与した際の安全性，忍容性，及び有効性を評価することである。EP は，継続投与期及び追跡調査期の 2 期で構成される。継続投与期では，CP の試験終了来院時の評価を完了した被験者に対し，文書同意を取得の上，EP の初日（Day 1E）から非盲検下で BAF を投与した。ただし，CP を完了した被験者のうち BAF に関連する有害事象又は重篤な有害事象の発現を理由に CP の二重盲検投与から簡略化した来院スケジュールへ移行した被験者に対しては，EP への組入れを不可とした。EP 移行時の投与量は，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）



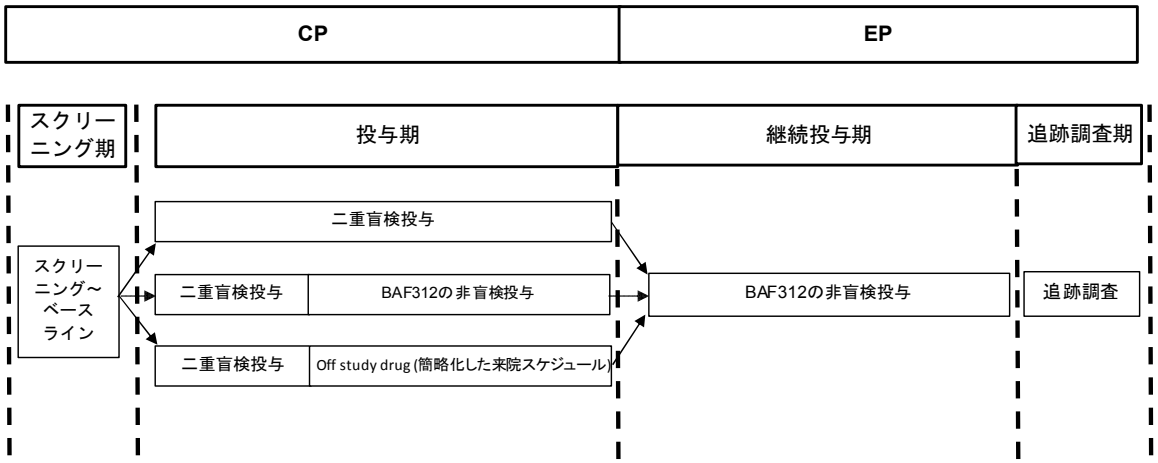
Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Figure 9-1

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。

1.1.1.1.2 比較対照試験：A2201 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。

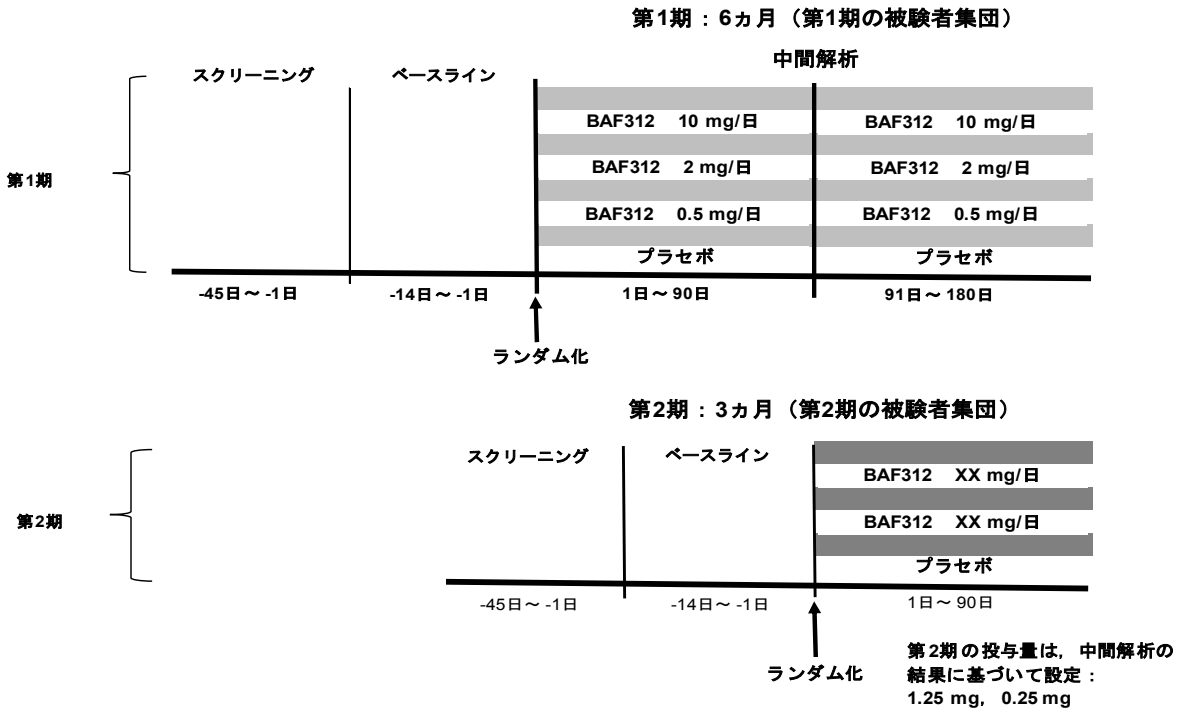
なお，ランダム化の層別因子は，いずれの投与期も年齢及び性別とした。二重盲検投与期（第 1 期又は第 2 期）を完了した被験者は，A2201E1 試験に移行できることとした。

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

1.1.1.1.3 非対照試験：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 1-5），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 1-5 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，すべての被験者に対し 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 1-6）。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 1-6 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 1-5　　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

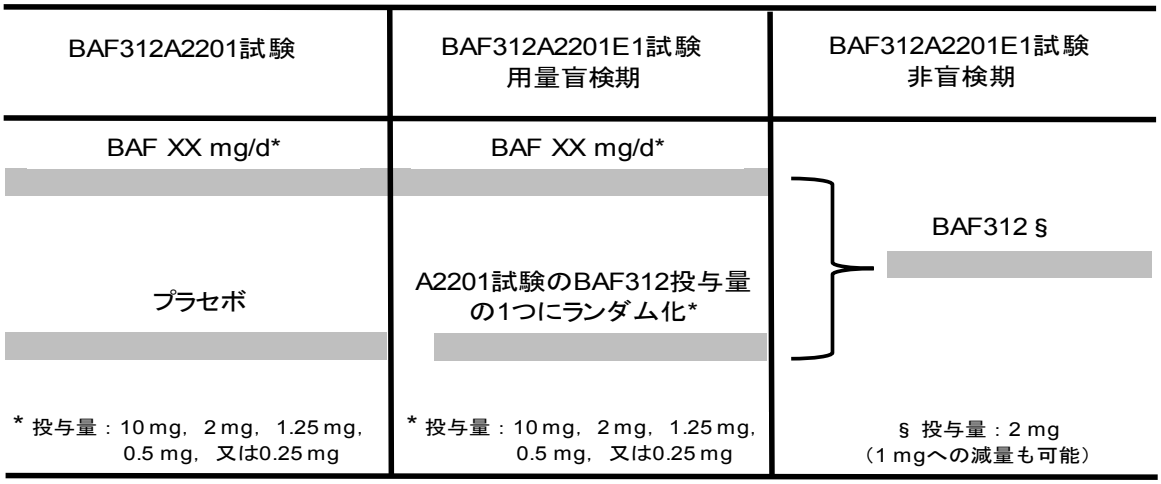
Source：5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 9-2
単位：mg

Table 1-6 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。

1.1.1.2 臨床薬理試験の概略

本書には，健康被験者及び特別な患者集団を対象とした臨床薬理試験 20 試験の中で安全性及び薬力学作用の観点から主要な試験結果を要約する。その他，個々の臨床薬理試験の安全性の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示す。

1.1.2 安全性の評価方法

本項では，BAF の安全性を評価する上で主として用いた A2304 試験の安全性評価項目及び評価方法を示す。A2201 試験及び A2201E1 試験の安全性評価項目及び評価方法の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

1.1.2.1 安全性の評価項目

本書で評価した安全性評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び投与開始時の心臓モニタリングとした。心臓モニタリングは，試験実施の全般（被験者の有害事象，MS 再発，及び日常の治療を管理）を担う治療担当医師とは別の医師又は医療従事者（以下，初

回投与担当者）が担当した。初回投与担当者は，CP 及び EP の投与開始時（投与再開時含む）の心臓モニタリングとして，バイタルサイン，12 誘導心電図，MCT（利用できない場合はホルター心電図），投与開始時及び投与再開時に伴う有害事象を評価した。盲検性を維持するため，治療担当医師は，心臓モニタリングの測定結果にアクセスできないこととした。

1.1.2.1.1 有害事象

有害事象の定義

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

有害事象の収集方法

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

有害事象の判定基準

1）重症度

有害事象の重症度は，有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse events，CTCAE）を用いて評価した。CTCAE グレードは有害事象ごとに基準が設定されている。CTCAE グレード 1～4 の 4 段階で評価し，グレード 5（死亡）は使用しなかった。CTCAE に該当する有害事象がない場合，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 重度，4 = 生命を脅かす，で評価した。

2）治験薬との関連

治験薬との関連は 2 段階（no：なし，yes：あり）で判定した。「yes（あり）」と判定された有害事象を副作用とした。

3）重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

- 死に至るもの又は生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし，次の場合を除く：
    - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合

- 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画されていた治療のための入院であって，同意取得以降に悪化していない場合
- 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合
- 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院

- 医学的に重要なもの，すなわち被験者を危険にさらすか，又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの

すべての悪性腫瘍は，「医学的に重要なもの」以外の重篤の定義を満たさない場合，「医学的に重要なもの」として重篤と評価した。

MS 再発は，医学的に重要と考えられ，入院に至ることも多いため，重篤な有害事象の定義を満たすと考えられ，また，MS による障害進行は，重篤な有害事象の定義「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」を満たすと考えられるが，MS 再発及び障害進行はともに，A2304 試験の有効性評価項目の 1 つであるため，重篤な有害事象としての報告は求めなかった。ただし，いずれの場合でも，重症度が極端に高いか，又は医学的に予測できない MS 再発又は障害進行であって，特別な報告が必要と治療担当医師が判断した場合は，重篤な有害事象としての報告を求めた。

使用した有害事象の辞書

いずれの事象も，有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

重要な有害事象

「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「治験薬の休薬を要した有害事象」をその他の重要な有害事象として定義した。

1.1.2.1.2 臨床検査

（1）評価項目

本書で評価した臨床検査項目を Table 1-7 に示す。いずれの項目も中央検査機関で分析した。

A2304 試験 CP では，盲検性を維持するため，ベースライン以降の白血球数，好中球数，及びリンパ球数は，治験依頼者及び実施医療機関には報告されず，用量変更に至る可能性のある場合のみ，実施医療機関に報告した。EP では，初回来院の測定時を除き，実施医療機関及び治験依頼者にすべての臨床検査結果が報告された。

Table 1-7 臨床検査項目

血液学的検査	：	白血球数，白血球分画（好中球，リンパ球），血小板数
血液生化学的検査	：	クレアチニン，総ビリルビン，総コレステロール，AST，ALT，γ-GTP，ALP，トリグリセリド

（2）ベースライン

臨床検査のベースラインは，Day 1 又は Day 1 以前の治験薬投与開始前の直近に測定した値とした。

1.1.2.1.3 バイタルサイン

（1）評価項目

坐位安静時の脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧を評価した。

（2）ベースライン

バイタルサインのベースラインは，Day 1 の治験薬投与開始前に 3 回測定した値の平均値とした。なお，ベースラインが欠測の場合は，治験薬投与開始前の評価時点（規定外を含む）に測定した値の平均値とした。

1.1.2.1.4 心電図

（1）評価項目

12 誘導心電図，携帯型心電図遠隔測定（mobile cardiac telemetry，MCT），MCT が利用できない場合はホルター心電図を用い評価した。MCT 及びホルター心電図は，A2304 試験 CP 及び EP の投与開始時（投与再開時含む）の漸増投与期間中のみ評価した（1.1.2.1.5 項）。

（2）ベースライン

12 誘導心電図のベースラインは，Day 1 の治験薬投与開始前に測定した値及び時間とした。なお，ベースラインが欠測の場合は，治験薬投与開始前の直近に測定した値及び時間（規定外を含む）とした。

MCT 及びホルター心電図のベースラインは，1.1.2.1.5 項に示す。

1.1.2.1.5 投与開始時の心臓モニタリング

（1）評価項目

BAF の投与開始時又は投与再開時の心伝導への影響を評価する目的で，Day 1～Day 7 にバイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧），12 誘導心電図，MCT，及びホルター心電図（MCT が利用できない場合のみ）を，Figure 1-4 に示す検査スケジュールに基づき評価した。加えて，投与開始時に発現した有害事象（徐脈関連事象）も評価した（1.1.4.2 項）。

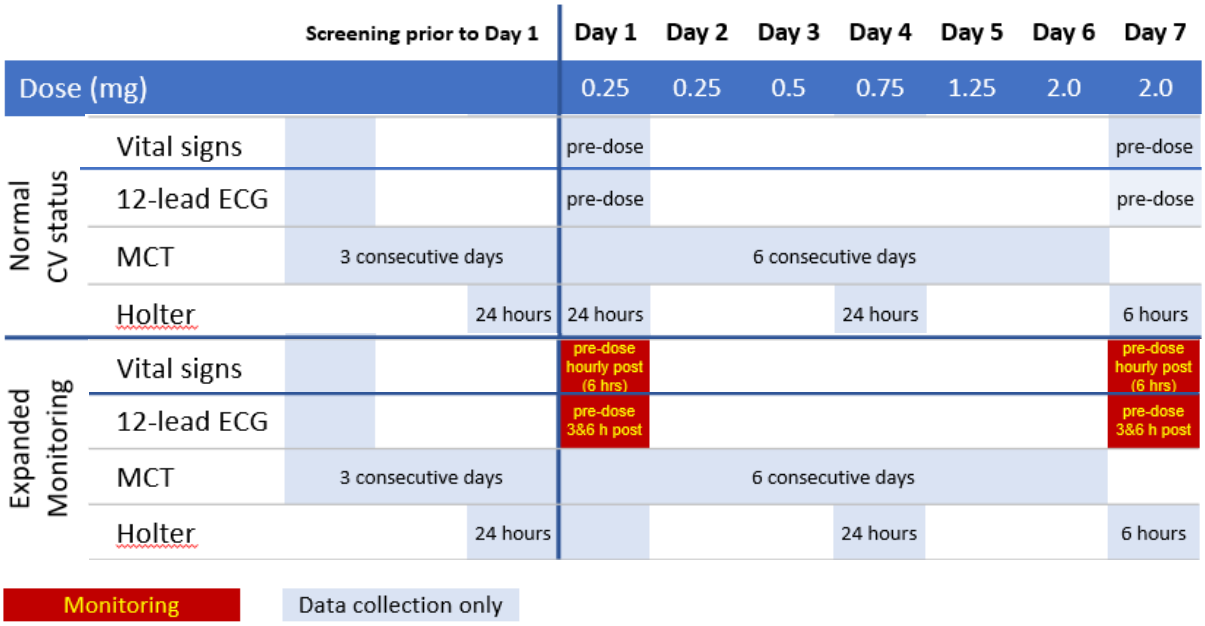
（2）検査スケジュール・モニタリング要件

A2304 試験では，重篤な徐脈性不整脈のリスクがあるか徐脈に対し忍容性が不良の可能性がある被験者（Table 1-8 のいずれかの基準を満たす）（以下，広範囲な心臓モニタリンググループ）に対して，Figure 1-4 の検査スケジュールに基づき広範囲な心臓モニタリングを計画した。本試験の試験開始時は，すべての被験者に対して，実施医療機関の下，Day 1 及び Day 7 の治験薬投与後 6 時間の広範囲な心臓モニタリングを実施した。本試験の目標被験者数の約半数が組み入れられた時点で，安全性データモニタリング委員会（data monitoring committee，DMC）による心臓モニタリングデータのレビュー結果に基づく提言を受け，治験実施計画書を改訂し，治験薬投与後 6 時間のバイタルサイン及び 12 誘導心電図測定による心臓モニタリングは広範囲な心臓モニタリンググループに該当する被験者のみとし，心血管系の状態が正常な被験者（以下，標準的な心臓モニタリンググループ）に対しては不要とした。ただし，MCT 又はホルター心電図によるデータの収集は，今後生じる可能性のある重要な事象の評価を容易にするために，すべての被験者で継続することとし，MCT を Day 1～Day 6 まで 24 時間装着し（ホルター心電図の場合，Day 1 及び Day 4 は 24 時間，Day 7 は 6 時間装着），漸増投与期間中の心臓モニタリングを実施した。

これらの心臓モニタリングは，試験開始時に加え，4 日以上の休薬を経て投与を再開する場合及び BAF の非盲検投与へ変更し，BAF の投与を開始する場合も，原則，Figure 1-4 の検査スケジュールに基づき実施した。また，EP 移行時の心臓モニタリングは，CP で二重盲検投与中又は簡略化した来院スケジュールで追跡調査中であった被験者に対し実施し，CP で BAF の非盲検投与から移行した被験者に対しては，4 日以上治験薬を休薬した場合のみ実施した。

広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者は，Day 1 及び Day 7 の投与後 6 時間時点で，事前に規定した退院基準（Table 1-9）を満たした場合，初回投与担当者の判断の下，退院できることとした。退院基準を満たさなかった場合，基準を満たすまで心臓モニタリングを継続した。

Figure 1-4　　投与開始時の心臓モニタリング（A2304 試験）



Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Figure 12-3

Table 1-8　　広範囲な心臓モニタリングを実施する被験者の基準（A2304 試験）

スクリーニング時に心拍数が 55 bpm 未満の被験者
不完全左脚ブロックやモビッツ I 型第 2 度房室ブロック等の心伝導障害の既往を有するかスクリーニング時に認められる被験者
スクリーニング時に軽微な心電図検査所見が認められる被験者：PR 間隔 > 200 msec かつ ≤ 230 msec；QRS 間隔 ≥ 120 msec；QTcF > 430 msec かつ ≤ 50 msec（男性）；QTcF > 450 msec かつ ≤ 470 msec（女性）
NYHA 機能分類クラス I の心不全等の心疾患の既往又は合併，試験組入れ前に心筋梗塞の既往を有する被験者
β 遮断薬による治療を受けている被験者
治療担当医師により，房室伝導抑制の可能性があると考えられたその他の病態，又は広範囲な心臓モニタリングが必要と考えられるその他の危険因子を有する被験者
本試験の CP に組み入れるためのスクリーニング来院時，又は治験実施期間中に右脚ブロックと診断された被験者に対しては，広範囲な心臓モニタリングを必要とする部分集団に属するものとして EP に移行させ，広範囲な心臓モニタリングで求められるすべての評価を実施する。

Table 1-9 退院基準（A2304 試験）

- 心拍数が 50 bpm 以上，又はベースライン値からの心拍数の減少が最大 10 bpm 未満。被験者はこの 2 つの基準のうち少なくとも 1 つを満たさなければならない。以下に例を示す

投与前（ベースライン）	6 時間後	帰宅の可否
75 bpm	66 bpm	帰宅可（50 bpm 以上）
75 bpm	55 bpm	帰宅可（50 bpm 以上）
75 bpm	45 bpm	50 bpm 以上になるまでモニタリングを継続
62 bpm	50 bpm	帰宅可（50 bpm 以上）
55 bpm	50 bpm	帰宅可（50 bpm 以上）
55 bpm	46 bpm	帰宅可（低下が 10 bpm 未満）
55 bpm	42 bpm	45 bpm 以上になるまでモニタリングを継続

- 心拍数が観察期間中に測定された最小値ではない
- 心拍数減少に伴う症状がない
- 6 時間後の心電図検査で，投与前の心電図検査では認められなかった（治験薬投与により発現した）新規の重大な心電図異常（洞性徐脈を除く）が認められない

（3）ベースライン

バイタルサイン及び 12 誘導心電図のベースラインは，1.1.2.1.3 項及び 1.1.2.1.4 項に示した。

MCT のベースラインは，Day 1 の治験薬投与開始日より前に 3 日連続測定した値とした。ホルター心電図のベースラインは，Day 1 の治験薬投与開始日より前に測定した値とした。

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1 安全性評価対象集団

安全性解析対象集団（safety set，SAF）は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。被験者は，実際に投与された治験薬の投与群に従って解析した。A2304 試験の被験者の取扱いは 1.1.4 項に，各併合データセットでの被験者の取扱いは 1.1.3.2 項に示す。本書では，特に記載のない限り，SAF の結果を示す。

1.1.3.2 安全性データの併合

本書では，BAF の薬理作用から予測される安全性への影響，試験ごとでは評価が難しい安全性の傾向やまれであるものの重要な有害事象を包括的に評価することが必要であると考え，MS 患者を対象とした 3 試験（A2201 試験，A2201E1 試験，A2304 試験）の安全性データを併合し，これらの結果に基づき評価した。

安全性データを併合した試験を Table 1-10 に示す。

プラセボに対する BAF の安全性を評価するプラセボ対照併合，BAF の長期投与時の安全性を評価する長期投与併合，BAF の投与開始時及び投与再開時の漸増投与期間中の安全性を評価する漸増投与併合の 3 種類の併合データセットを作成した。

Table 1-10 安全性データを併合した試験

併合データセット	対象患者	試験	併合した投与群	被験者数 (安全性解析対象集団)
プラセボ対照	SPMS RRMS	A2304CP A2201	BAF 0.25 mg BAF 0.5 mg BAF 1.25 mg BAF 2 mg BAF 10 mg プラセボ	N = 51 N = 43 N = 42 N = 1148 N = 50 N = 607
長期投与	SPMS RRMS	A2304CP A2304EP（カットオフ日：2017 年 12 月 31 日） A2201 A2201E1	BAF ≥ 2 mg[a)]	N = 1737
漸増投与	SPMS RRMS	A2304CP A2304EP（カットオフ日：2017 年 12 月 31 日） A2201 A2201E1	BAF 2 mg	N = 1544

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

3 種類の併合解析の概要を以下に示す。

プラセボ対照併合

- 併合解析に含めた被験者
  プラセボ対照の A2201 試験及び A2304 試験 CP で SAF に含まれた被験者
- 併合解析に含めたデータ（集計期間）
  二重盲検期間及び追跡調査期間（30 日間）の安全性データ。ただし，A2304 試験 CP での BAF の非盲検投与のデータは集計に含めなかった。
- 本書に提示した安全性評価項目
  曝露期間，死亡，器官別及び症候群別有害事象（1.1.4.2 項），部分集団解析（1.1.4.7 項）

長期投与併合

- 併合解析に含めた被験者
  BAF 2 mg 又は 10 mg が 1 回以上投与された被験者
- 併合解析に含めたデータ（集計期間）
  用量にかかわらず BAF を投与した期間の安全性データ
  - BAF 2 mg を投与する前に A2201 試験で BAF 0.25 mg，0.5 mg，1.25 mg，又は 10 mg が投与された期間の安全性データも集計に含めた。
  - 二重盲検下，非盲検下，及び長期投与時の安全性データも集計に含めた。
- 本書に提示した安全性評価項目
  曝露期間，死亡，器官別及び症候群別有害事象（1.1.4.2 項），部分集団解析（1.1.4.7 項）

漸増投与併合

- 併合解析に含めた被験者
  - A2304 試験，A2201 試験，又は A2201E1 試験で投与開始時又は 4 日以上の休薬を経た投与再開時に，BAF 0 mg（未治療又はプラセボ）から 2 mg まで漸増投与した被験者
  - A2201 試験の第 1 期（非漸増）に 2 mg が投与され，A2201E1 試験の投与開始時（又は再開時）に 2 mg まで漸増投与した被験者は，漸増投与期間の安全性データのみを含めた。
  - 漸増投与期間中に 2 mg へ漸増する途中で中止した被験者
- 併合解析に含めたデータ（集計期間）
  投与開始時及び 4 日以上の休薬を経た 1 回目の投与再開時の漸増投与期間（投与開始又は投与再開時を起点とし，投与後 15 日まで）の安全性データ
- 投与開始の定義
  過去に，2 mg を除く用量まで漸増投与した場合でも，A2201 試験，A2201E1 試験，A2304 試験の CP，又は EP のいずれかで，初めて BAF の 2 mg まで漸増投与した場合のみを投与開始と定義した。漸増投与せず初回投与で 2 mg が投与された場合は投与開始の定義に含めなかった。
- 投与再開時の定義
  4 日以上の休薬を経て投与を再開し，BAF の 2 mg まで漸増投与した場合を投与再開と定義した。
- 本書に提示した安全性評価項目
  器官別及び症候群別有害事象（1.1.4.2 項），投与開始時の心臓モニタリング（1.1.4.6 項）

各併合解析のベースライン

特に記載のない限り，各併合解析のベースラインは以下のとおりとした。

- プラセボ対照併合
  A2201 試験及び A2304 試験 CP で，治験薬投与開始前の直近に測定した値（規定外を含む）とした。
- 長期投与併合
  BAF 2 mg を初回投与する 90 日前までに測定した投与前の直近の値（規定外含む）とし，2 mg 又は 10 mg を投与する前の BAF の投与期間に測定した値は考慮しなかった。
- 漸増投与併合
  投与開始時と投与再開時でそれぞれ設定し，投与開始時又は投与再開時（Day 1）の投与前又は 2 mg 投与前の直近に測定した値とした。

1.1.4 安全性の解析方法

本項では，A2304 試験及び併合解析の安全性解析方法を示す。A2304 試験，併合解析で取扱いが異なる場合は，それぞれの解析方法を示す。A2304 試験 CP の安全性データ（有害事象），A2304 試験 CP + EP の安全性データ（有害事象，臨床検査，バイタルサイン）は，それぞれプラセボ対照併合データ，長期投与併合データから抽出し，解析した（1.1.3.2 項）。すなわち，A2304 試験 CP の解析では，二重盲検期間及び追跡調査期間（30 日間）の有害事象を集計した。A2304 試験 CP + EP の解析では，A2304 試験で BAF 2 mg が 1 回以上投与されたすべての被験者を含め，安全性データの集計には，CP（二重盲検下又は非盲検下）又は EP で BAF 2 mg まで漸増投与した期間，2 mg が投与された期間，2 mg から 1 mg へ減量した後の期間，30 日の追跡調査期間の安全性データを含めた。

A2201 試験及び A2201E1 試験の解析方法は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

1.1.4.1 曝露期間

A2304 試験 CP の曝露期間は，治験薬の初回投与日から二重盲検下での最終投与日までとした。A2304 試験 CP + EP の曝露期間は，治験薬の初回投与日から EP のデータカットオフ時点の最終投与日とした。

プラセボ対照併合の曝露期間は，ランダム化された治験薬の初回投与日から最終投与日までとした。長期投与併合の曝露期間は，用量にかかわらず，BAF の初回投与日から最終投与日（カットオフ日）までの期間とした。治験薬を休薬した場合は，その期間を集計に含めなかった。なお，漸増投与併合では，曝露期間は集計しなかった。

1.1.4.2 有害事象

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

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

有害事象の集計期間は 1.1.3.2 項及び 1.1.4 項に示した。有害事象の標準化には MedDRA version 20.1 を用いた。

器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別又は症候群別の有害事象の解析では，S1P 受容体調節薬の薬理作用，既承認の S1P 受容体調節薬（フィンゴリモド塩酸塩，以下，フィンゴリモド）の安全性データ，及び一般的に新規薬剤で懸念される安全性の問題について，MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries，

SMQ）等を用いて関連する事象を定義し（Table 1-11），3 種類の併合データを対象に解析を実施した。定義の詳細は 5.3.5.3-2-Listing 2.1-9 に示した。

評価対象とした事象のうち，投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）に限り，漸増投与併合データを用い，それ以外の事象は，プラセボ対照併合及び長期投与併合データを用い解析した。なお，投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）では，A2304 試験で注目すべき有害事象として解析した「徐脈及び徐脈性不整脈」（NMQ）（broad）も併せて評価した。

有害事象の集計に際し，同一の投与群で同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名とカウントし，また，同一のカテゴリー（NMQ，SMQ，CMQ，HLT，又は HLGT）の中で複数の有害事象を発現した被験者は，同一のカテゴリーの合計で 1 名とカウントした。

Table 1-11　本書で評価対象とした器官別又は症候群別有害事象の定義

Category	定義
感染症（水痘帯状疱疹ウイルス以外の慢性ウイルス感染再活性化を含む） Infections (including reactivation of chronic viral infections other than VZV)	感染症および寄生虫症（SOC） 真菌感染症（HLGT） 下気道および肺感染（HLT） 日和見感染（CMQ） 肝炎（CMQ） 尿路感染（HLT） 単純ヘルペスウイルス感染（NMQ）（broad）
水痘帯状疱疹ウイルス再活性化 Varicella zoster virus (VZV) reactivation	水痘帯状疱疹ウイルス感染（NMQ）（broad）
可逆性後白質脳症症候群 [a] Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)	—
血栓塞栓症 Thromboembolic events	出血性中枢神経系血管障害（SMQ）（broad） 虚血性中枢神経系血管障害（SMQ）（broad） 動脈の塞栓および血栓（SMQ） 虚血性心疾患（SMQ）（broad）
痙攣発作 Seizures	痙攣（SMQ）（broad）
黄斑浮腫 Macular edema	黄斑浮腫（NMQ）（narrow）
気管支収縮 Bronchoconstriction	喘息／気管支痙攣（SMQ）（broad）
悪性腫瘍 Malignancies	悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）
生殖発生毒性 Reproductive toxicity	妊娠と新生児のトピック（SMQ）（broad）
自殺傾向 Suicidality	うつ病および自殺／自傷（SMQ）（broad）
リンパ球減少症 Lymphopenia	リンパ球減少症（NMQ）

Category	定義
肝機能検査値上昇 Liver function tests elevated	肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）（broad） 薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（SMQ）（broad） 肝臓関連臨床検査，徴候および症状（SMQ）（broad）
高血圧 Hypertension	高血圧（SMQ）（narrow）
投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む） Bradyarrhythmia, including conduction defects, during treatment initiation	徐脈性不整脈及び徐脈（NMQ）（broad）

Source：5.3.5.3-2-Listing 2.1-9
CMQ：customized MedDRA queries，HLGT：high level group term，HLT：high level term，NMQ：Novartis MedDRA queries，SMQ：standardised MedDRA queries
MedDRA version 20.1 を使用
a) PT 名

1.1.4.3 臨床検査

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

Table 1-12 臨床検査異常の CTCAE グレードに基づく判定基準

臨床検査値異常	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血小板数低値	< LLN～75.0 × 10^9/L	< 75.0～50.0 × 10^9/L	< 50.0～25.0 × 10^9/L	< 25.0 × 10^9/L
白血球数低値	< LLN～3.0 × 10^9/L	< 3.0～2.0 × 10^9/L	< 2.0～1.0 × 10^9/L	< 1.0 × 10^9/L
好中球数低値	< LLN～1.5 × 10^9/L	< 1.5～1.0 × 10^9/L	< 1.0～0.5 × 10^9/L	< 0.5 × 10^9/L
リンパ球数低値	< LLN～0.8 × 10^9/L	< 0.8～0.5 × 10^9/L	< 0.5～0.2 × 10^9/L	< 0.2 × 10^9/L
ALT 高値	> ULN～3.0 × ULN	> 3.0～5.0 × ULN	> 5.0～20.0 × ULN	> 20.0 × ULN
ALP 高値	> ULN～2.5 × ULN	> 2.5～5.0 × ULN	> 5.0～20.0 × ULN	> 20.0 × ULN
AST 高値	> ULN～3.0 × ULN	> 3.0～5.0 × ULN	> 5.0～20.0 × ULN	> 20.0 × ULN
ビリルビン高値	> ULN～1.5 × ULN	> 1.5～3.0 × ULN	> 3.0～10.0 × ULN	> 10.0 × ULN
クレアチニン高値	> ULN～1.5 × ULN 又は > 1～1.5 × BL	> 1.5～3.0 × ULN 又は > 1.5～3.0 × BL	> 3.0～6.0 × ULN 又は > 3.0 × BL	> 6.0 × ULN
コレステロール高値	> ULN～7.75 mmol/L	> 7.75～10.34 mmol/L	> 10.34～12.92 mmol/L	> 12.92 mmol/L
トリグリセリド高値	1.71～3.42 mmol/L	> 3.42～5.7 mmol/L	> 5.7～11.4 mmol/L	> 11.4 mmol/L

LLN：基準値下限（lower limit normal），ULN：基準値上限（upper limit normal），BL：ベースライン

Table 1-13 肝機能検査値異常の基準

項目	基準
ALT 又は AST	> 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN > 3 × ULN 及び全身倦怠，疲労，腹痛，悪心又は嘔吐，又は好酸球増加症を伴う発疹
TBL	> 1.5 × ULN，> 2 × ULN，> 3 × ULN

項目	基準
ALP	> 1.5 × ULN，> 2 × ULN，> 3 × ULN，> 5 × ULN
ALT 又は AST 及び TBL	ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 1.5 × ULN ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN ALT 又は AST > 5 × ULN 及び TBL > 2 × ULN ALT 又は AST > 8 × ULN 及び TBL > 2 × ULN ALT 又は AST > 10 × ULN 及び TBL > 2 × ULN ALT 又は AST > 20 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
ALP 及び TBL	ALP > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN ALP > 5 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
ALT 又は AST 及び TBL 及び ALP	ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN 及び ALP < 2 × ULN (Hy's Law の基準)

ULN：基準値上限（upper limit normal）

1.1.4.4 バイタルサイン

バイタルサインは，各評価時点の実測値及びベースライン（投与前）からの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。また，ベースライン後（治験薬投与開始後）に新たに発現又は悪化した臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-14）に該当した被験者数とその割合を投与群別に集計した。

Table 1-14 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準

項目	試験/併合解析	基準
脈拍数	A2304 試験	高値：> 120 bpm, 低値：< 50 bpm，< 40 bpm*
	併合解析	高値：> 120 bpm，> 100 bpm, 低値：< 60 bpm，< 50 bpm，< 40 bpm
収縮期血圧	A2304 試験	高値：> 180 mmHg*，> 160 mmHg，> 140 mmHg*, 低値：≤ 90 mmHg
	併合解析	高値：≥ 180 mmHg，≥ 160 mmHg，≥ 140 mmHg, 低値：≤ 90 mmHg
拡張期血圧	A2304 試験	高値：≥ 110 mmHg*，≥ 100 mmHg，≥ 90 mmHg* 低値：≤ 50 mmHg
	併合解析	高値：> 110 mmHg，> 100 mmHg，> 90 mmHg* 低値：< 50 mmHg

*：A2304 試験の治験実施計画書では，臨床的に注目すべき異常値に含めていなかったが，心臓モニタリングに関連する基準であるため，集計した。

1.1.4.5 心電図

12 誘導心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，Table 1-15 に示した心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値の基準に基づき，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常値の発現率を投与群別に集計した。さらに，ベースライン後又はベースライン後に新たに認められた心電図所見を投与群別に集計した。MCT 及びホルター心電図の解析手法は 1.1.4.6 項に示す。

Table 1-15　　心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値の基準

項目	基準
QTcF	> 500 msec
	> 480 msec [a)]
	> 450 msec（男），> 470 msec（女）
	> 430 msec（男），> 450 msec（女）
QTcF のベースラインからの変化量	> 30 msec
	> 60 msec
PR 間隔	≥ 300 msec，≥ 230 msec，≥ 200 msec（A2304 試験）
	≥ 300 msec，≥ 230 msec，> 200 msec（併合解析）

a) 併合解析のみ

1.1.4.6　投与開始時の心臓モニタリング

投与開始時の心臓モニタリングは，A2304 試験 CP と漸増投与併合の 2 種類のデータを対象に，漸増投与期間中の有害事象，バイタルサイン，及び心電図（12 誘導心電図，MCT，ホルター心電図）を評価した（1.1.2 項）。

A2304 試験 CP では，プラセボに対する BAF の投与開始時の安全性を評価し，心臓モニタリンググループ別（広範囲，標準）に解析した結果から心臓疾患の背景因子の違いによる投与開始時の心伝導への影響を評価した。漸増投与併合データでは，3 試験（A2304 試験，A2201 試験，A2201E1 試験）の BAF の投与開始時及び投与再開時の安全性データを併合し（非対照），BAF の漸増投与時の安全性を包括的に評価し，さらに，投与開始時，投与再開時別に集計し，BAF の投与開始時と投与再開時の安全性を比較した（1.1.3 項参照）。なお，A2304 試験 CP では，投与開始時及び投与再開時の安全性データは個別に集計し，本書では，特に記載のない限り投与開始時の結果を提示した。

以下に，MCT 及びホルター心電図の解析方法を示す。

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

ホルター心電図では，ベースライン後に新たに認められたホルター心電図所見を集計した。

1.1.4.7　部分集団

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

- 年齢（45 歳以下，45 歳超）
- 性別（男性，女性）

- CYP2C9 遺伝子型別（extensive metabolizer：*1*1，*1*2，*2*2，vs. poor metabolizer：*1*3，*2*3）

日本人部分集団

プラセボ対照併合データ，長期投与併合データ，漸増投与併合データを対象に，A2304 試験 CP 及び CP + EP の日本人被験者の有害事象，重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図の解析を実施した。日本人部分集団の結果は 5 章に示す。

1.1.5 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-16 に示す。

Table 1-16 本書に提示した安全性データの一覧

	試験			併合データ		
	A2304 試験 CP（比較対照）	A2304 試験 CP + EP（長期投与）	A2201 試験（比較対照，用量設定）	比較対照	長期投与	漸増投与
曝露情報	○	○	—	○	○	—
人口統計学的データ	○	—	—	○	○	—
有害事象						
有害事象	○	○	—	—	—	○
副作用	○	○	—	—	—	—
重症度別	○	○	—	—	—	—
用量別	—	—	○	—	—	—
初回発現時期別	○	○	—	○	○	○
死亡	—	—	—	○	○	—
重篤な有害事象	○	○	—	—	—	—
重要な有害事象						
投与中止に至った有害事象	○	○	—	—	—	—
休薬を要した有害事象	○	—	—	—	—	—
器官別又は症候群別有害事象	—	—	—	○	○	○
臨床検査	○	—	—	—	—	—
バイタルサイン	○	—	—	—	—	—
心電図	○	—	—	—	—	—
投与開始時の安全性モニタリング						
バイタルサイン	○	—	—	—	—	○
心電図	○	—	—	—	—	○
有害事象	○	—	—	—	—	○
部分集団解析						
年齢	—	—	—	○	○	—
性別	—	—	—	○	○	—
CYP2C9 遺伝子（EM，PM）	○	—	—	○	○	—

—：本書に提示なし

EM：extensive metabolizer，PM：poor metabolizer

1.2 全般的な曝露状況

本項では，A2304 試験，プラセボ対照併合，長期投与併合の順に被験者の内訳，曝露期間を示す。なお，プラセボ対照併合では，BAF の臨床用量である 2 mg 群とプラセボ群の結果を中心に記載する。

1.2.1 被験者の内訳

A2304 試験

CP

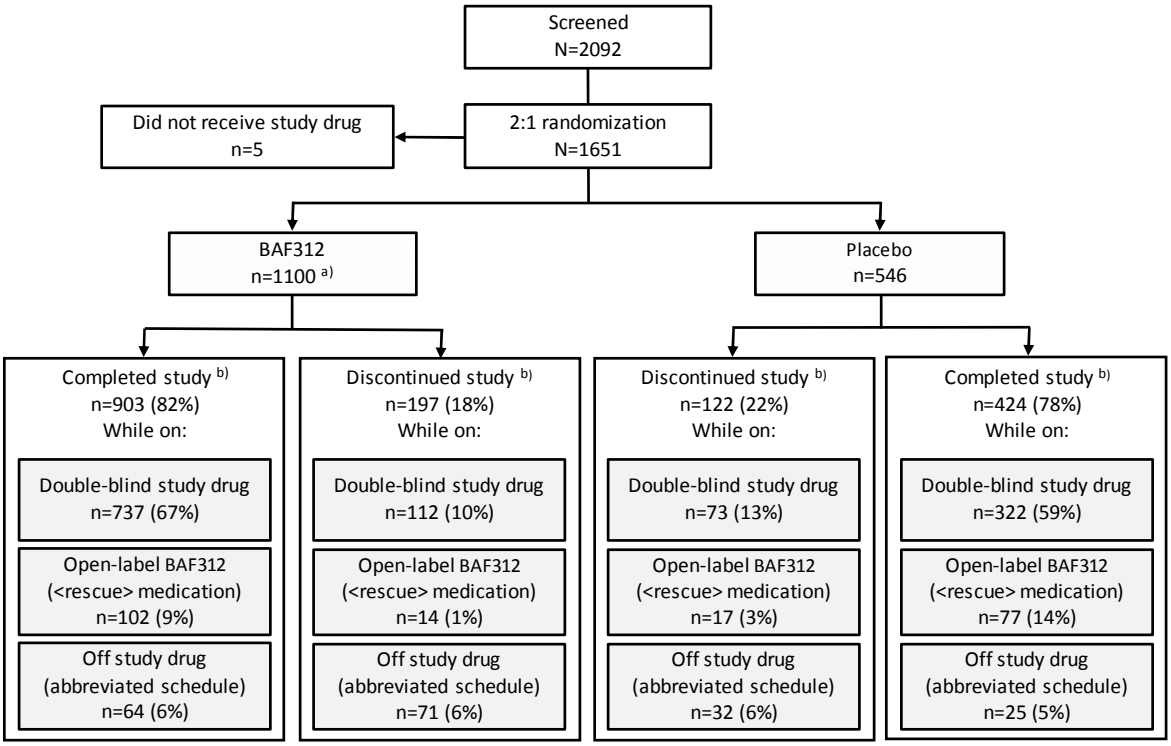
被験者の内訳を Figure 1-5 及び Table 1-17 に示す。

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）。6mCDP を発現した被験者の半数以上（113 名，90 名）が，3 つの治療オプション（1.1.1.1.1 項）のうち BAF の非盲検投与に治療変更した（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 SAF に含まれた（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-2.1）。

Figure 1-5 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 1-17 被験者の内訳（A2304 試験 CP，RAN）

	BAF312 N = 1105 n (%)	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1651 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)
投与期に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

被験者の内訳を Table 1-18 に示す。

データカットオフ（2017 年 12 月 31 日）時点で，計 1220 名が A2304 試験 EP に移行し，治験薬を投与された。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 SAF に含まれた。

Table 1-18 被験者の内訳（A2304 試験 EP，SAF）

	Only BAF312 2 mg n (%)	Switched from Placebo to BAF312 2 mg n (%)	Total BAF312 2 mg n (%)
EP に移行した被験者	824	400	1224
治験薬が投与された被験者	821	399	1220
EP を継続中の被験者	692 (84.3)	319 (79.9)	1011 (82.9)
治験薬の投与を中止した被験者	129 (15.7)	80 (20.1)	209 (17.1)

Source：5.3.5.3-2-Table 1.2-4.2

プラセボ対照併合

被験者の内訳を Table 1-19 に示す。

A2304 試験及び A2201 試験では，計 1942 名に割り付けられた治験薬が投与され，1311 名（約 2/3）が二重盲検投与を完了した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-1.4，5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2）。二重盲検投与を完了した被験者の割合は，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かった（BAF 2 mg 群 67.9%，プラセボ群 62.3%，以下同順）。

プラセボ対照併合の BAF 2 mg 群（1148 名），プラセボ群（607 名）のほとんどが A2304 試験の被験者（BAF 2 mg 群 1099 名，プラセボ群 546 名，以下同順）である。A2304 試験では，ランダム化された被験者に 6mCDP が確認された場合，治験薬の投与中止を含む 3 つの治療オプションを提示していた（1.1.1.1.1 項）。プラセボ対照併合での二重盲検投与の主な中止理由は，被験者又は法的保護者の判断（11.0%，14.0%），効果不十分（11.8%，17.8%）であった。有害事象により二重盲検投与を中止した被験者の割合は，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かった（8.7%，4.9%）。

Table 1-19 被験者の内訳（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51 n (%)	BAF312 0.5 mg N = 43 n (%)	BAF312 1.25 mg N = 42 n (%)	BAF312 2 mg N = 1148 n (%)	BAF312 10 mg N = 50 n (%)	Placebo N = 607 n (%)
二重盲検投与完了	49 (96.1)	33 (76.7)	40 (95.2)	779 (67.9)	32 (64.0)	378 (62.3)
二重盲検投与中止	2 (3.9)	10 (23.3)	2 (4.8)	369 (32.1)	18 (36.0)	229 (37.7)
中止理由						
効果不十分	0	2 (4.7)	0	136 (11.8)	1 (2.0)	108 (17.8)
医師，被験者，又は法的保護者の判断	1 (2.0)	2 (4.7)	0	126 (11.0)	2 (4.0)	85 (14.0)
有害事象	0	4 (9.3)	1 (2.4)	100 (8.7)	11 (22.0)	30 (4.9)
治験実施計画書の規定による中止	0	0	0	3 (0.3)	0	2 (0.3)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	3 (0.3)	1 (2.0)	1 (0.2)
技術的な問題	1 (2.0)	2 (4.7)	0	1 (0.1)	3 (6.0)	3 (0.5)
追跡不能	0	0	1 (2.4)	0	0	0

Source：5.3.5.3-2-Table 1.2-4.1
A2304 試験で二重盲検投与の中止理由が投薬過誤，治験薬の投与不遵守，妊娠，又は対象疾患の新規治療と報告された被験者は治験実施計画書からの逸脱として集計した。
A2201 試験で二重盲検投与の中止理由が死亡と報告された被験者は有害事象として集計した。

長期投与併合

A2304 試験 EP の被験者の内訳は上述した。A2201 試験から A2201E1 試験へ移行した被験者の内訳は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

1.2.2 総合的な曝露の程度

A2304 試験

CP

二重盲検投与の治験薬投与期間を Table 1-20 に示す。

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

Table 1-20 治験薬投与期間（A2304 試験 CP，SAF，二重盲検投与期間）

	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546
投与期間- n (%)		
≥ 1 day	1099 (100)	546 (100)
≥ 7 days	1089 (99.1)	545 (99.8)
≥ 1 month	1073 (97.6)	540 (98.9)
≥ 3 months	1043 (94.9)	529 (96.9)
≥ 6 months	1007 (91.6)	511 (93.6)
≥ 12 months	884 (80.4)	430 (78.8)
≥ 24 months	322 (29.3)	142 (26.0)
≥ 36 months	6 (0.5)	1 (0.2)
投与期間（月）		
Mean (SD)	18.54 (8.386)	18.04 (7.766)
Median	18.07	17.67
Min-Max	0.0-36.8	0.2-36.1
Patient-years	1673.8	809.1

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-1.1.1
治験薬投与期間は，CP の二重盲検投与の最終投与日 − 初回投与日 + 1 で算出した。1 ヵ月は 30 日と定義した。
Patient-years = 各被験者の治験薬投与期間の合計／365.25

CP + EP

CP + EP の治験薬投与期間を Table 1-21 に示す。

CP + EP の BAF の投与期間［平均値（標準偏差）］は 29.70（15.30）ヵ月であった。被験者の 8 割以上が 12 ヵ月以上，4 割以上が 36 ヵ月以上 BAF を投与された。総曝露期間は 3754.1 人年であった。

Table 1-21 治験薬投与期間（A2304 試験 CP + EP，SAF）

	All BAF312 treated N = 1517
投与期間- n (%)	
≥ 1 day	1517 (100)
≥ 7 days	1503 (99.1)
≥ 1 month	1485 (97.9)
≥ 3 months	1444 (95.2)
≥ 6 months	1399 (92.2)
≥ 9 months	1351 (89.1)
≥ 12 months	1287 (84.8)
≥ 18 months	1169 (77.1)
≥ 24 months	866 (57.1)
≥ 30 months	764 (50.4)
≥ 36 months	627 (41.3)
≥ 42 months	396 (26.1)

	All BAF312 treated N = 1517
≥ 48 months	205 (13.5)
≥ 54 months	54 (3.6)
投与期間（月）	
Mean (SD)	29.6966 (15.29850)
Median	30.1600
Min-Max	0.033-58.842
Patient-years	3754.144

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-1.3a
治験薬投与期間は，用量にかかわらず，BAF の最終投与日（カットオフ日）－初回投与日＋1 で算出した。1 ヵ月は 365.25／12 と定義した。CP 及び EP の両パートで BAF を投与された場合，治験薬投与期間には，EP 移行時の BAF 投与中断期間を含めなかった。
Patient-years = 各被験者の BAF 投与期間の合計／365.25

プラセボ対照併合

二重盲検投与の治験薬投与期間を Table 1-22 に示す。

二重盲検投与の治験薬投与期間の平均値は，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べやや長かった（BAF 2 mg 群 17.73 ヵ月，プラセボ群 16.51 ヵ月，以下同順）。いずれの群も約 7 割の被験者が 12 ヵ月以上，約 4～5 割が 18 ヵ月以上，約 2 割が 24 ヵ月以上，二重盲検下で治験薬を投与された。A2304 試験 CP と同様，総曝露期間は BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べて長かった（1696.1 人年，835.3 人年）。

Table 1-22 治験薬投与期間（プラセボ対照併合，SAF，二重盲検投与期間）

	BAF312 0.25 mg N = 51	BAF312 0.5 mg N = 43	BAF312 1.25 mg N = 42	BAF312 2 mg N = 1148	BAF312 10 mg N = 50	Placebo N = 607
投与期間- n (%)						
≥ 1 day	51 (100)	43 (100)	42 (100)	1148 (100)	50 (100)	607 (100)
≥ 7 days	50 (98.0)	43 (100)	42 (100)	1135 (98.9)	46 (92.0)	606 (99.8)
≥ 1 month	50 (98.0)	42 (97.7)	42 (100)	1117 (97.3)	42 (84.0)	601 (99.0)
≥ 3 months	38 (74.5)	39 (90.7)	32 (76.2)	1083 (94.3)	38 (76.0)	586 (96.5)
≥ 6 months	0 (0)	16 (37.2)	0 (0)	1032 (89.9)	23 (46.0)	530 (87.3)
≥ 9 months	0 (0)	0 (0)	0 (0)	962 (83.8)	0 (0)	482 (79.4)
≥ 12 months	0 (0)	0 (0)	0 (0)	865 (75.3)	0 (0)	418 (68.9)
≥ 18 months	0 (0)	0 (0)	0 (0)	542 (47.2)	0 (0)	252 (41.5)
≥ 24 months	0 (0)	0 (0)	0 (0)	277 (24.1)	0 (0)	116 (19.1)
≥ 30 months	0 (0)	0 (0)	0 (0)	81 (7.1)	0 (0)	30 (4.9)
≥ 36 months	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)
投与期間（月）						
Mean	3.0459	5.5210	3.0578	17.7296	4.6285	16.5130
SD	0.51033	1.38992	0.39777	8.49818	2.32910	8.20316
Min	0.033	0.394	1.216	0.033	0.033	0.197
Median	3.1540	5.9470	3.1540	17.3635	5.9140	16.0990

	BAF312 0.25 mg N = 51	BAF312 0.5 mg N = 43	BAF312 1.25 mg N = 42	BAF312 2 mg N = 1148	BAF312 10 mg N = 50	Placebo N = 607
Max	3.778	6.604	3.581	36.238	6.867	35.581
Patient-years	12.942	19.783	10.700	1696.107	19.285	835.278

Source：5.3.5.3-2-Table 1.2-1.1
治験薬投与期間は，ランダム化された治験薬の最終投与日 − 初回投与日 + 1 で算出した。1 ヵ月は 365.25/12 と定義した。
Patient-years = 各被験者の治験薬投与期間の合計／365.25

長期投与併合

治験薬投与期間を Table 1-23 に示す。

治験薬投与期間の平均値は，31.92 ヵ月であった。総曝露期間は，4619.8 人年であった。

Table 1-23 治験薬投与期間（長期投与併合，SAF）

	BAF312 2-10 mg N = 1737
投与期間- n (%)	
≥ 1 day	1737 (100)
≥ 7 days	1716 (98.8)
≥ 1 month	1692 (97.4)
≥ 3 months	1648 (94.9)
≥ 6 months	1588 (91.4)
≥ 9 months	1515 (87.2)
≥ 12 months	1449 (83.4)
≥ 18 months	1330 (76.6)
≥ 24 months	1024 (59.0)
≥ 30 months	916 (52.7)
≥ 36 months	776 (44.7)
≥ 4 years	348 (20.0)
≥ 5 years	127 (7.3)
≥ 6 years	18 (1.0)
投与期間（月）	
Mean (SD)	31.9161 (18.34882)
Median	32.3940
Min-Max	0.033-75.006
Patient-years	4619.837

Source：5.3.5.3-2-Table 1.2-1.2
治験薬投与期間は，用量にかかわらず，BAF の最終投与日（カットオフ日）− 初回投与日 + 1 で算出した。1 ヵ月は 365.25／12 と定義した。A2304 試験で CP 及び EP の両パートで BAF を投与された場合，並びに，A2201 試験及び A2201E1 試験の両試験で BAF を投与された場合，治験薬投与期間には，移行時の BAF 投与中断期間を含めなかった。
Patient-years = 各被験者の治験薬投与期間の合計／365.25

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

A2304 試験では，18 歳以上 60 歳以下の SPMS 患者を対象とし，スクリーニング時の EDSS スコアが 3.0～6.5 で，試験開始前 2 年間に EDSS に基づく障害進行が認められ，かつ，ランダム化前 3 ヵ月以内に再発を伴わない患者を組み入れた。A2201 試験では，18 歳以上 55 歳以下の RRMS 患者を対象とし，スクリーニング時の EDSS スコアが 0～5.0 で，試験開始前に再発寛解が認められた患者を組み入れた。3 試験（A2304 試験，A2201 試験，A2201E1 試験）のいずれでも，試験の組入れからスクリーニング時に眼科検査で黄斑浮腫と診断された患者，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，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，呼吸機能又は肝機能の状態が悪化している患者，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（2.7.3-3.1.1 項）。

A2304 試験

主な人口統計学的特性を Table 1-24 に示す。

ランダム化された対象集団（randomized set，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。

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 以上の被験者の割合は約 6 割（55.6%）であった。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（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2）。

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 1-24 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。

プラセボ対照併合

プラセボ対照併合の SAF の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 1-25 に示す。

いずれの投与群でも，白人が 9 割以上，女性が 6 割以上を占めた。平均年齢は，BAF 2 mg 群及びプラセボ群で大きな違いはなかった（BAF 2 mg 群 47.5 歳，プラセボ群 46.8 歳）。

CYP2C9 遺伝子型は，いずれの投与群も 8 割以上の被験者が CYP2C9*1*1，*1*2，又は*2*2 を保有していた。全体で 3 名が CYP2C9*3*3 を保有し［BAF 0.5 mg 群 1 名（A2201 試験），2 mg 群 2 名（A2201 試験，A2304 試験各 1 名）］，3 名が遺伝子型を確認できなかった（5.3.5.3-2-Listing 1.2-2.1）。

Table 1-25 主な人口統計学的特性及び他の基準値の特性（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51	BAF312 0.5 mg N = 43	BAF312 1.25 mg N = 42	BAF312 2 mg N = 1148	BAF312 10 mg N = 50	Placebo N = 607
性別 - n (%)						
女性	42 (82.4)	30 (69.8)	31 (73.8)	698 (60.8)	30 (60.0)	368 (60.6)
男性	9 (17.6)	13 (30.2)	11 (26.2)	450 (39.2)	20 (40.0)	239 (39.4)
年齢（歳）[a)]						
n	51	43	42	1148	50	607
Mean (SD)	37.4 (8.39)	36.0 (8.79)	35.4 (8.87)	47.5 (8.17)	36.4 (8.43)	46.8 (8.86)
Median	36.0	35.0	35.0	48.0	37.0	48.0
Min-Max	23-53	21-55	19-55	19-61	20-53	19-61
年齢（歳）[a)] - n (%)						
18-30	10 (19.6)	10 (23.3)	12 (28.6)	38 (3.3)	13 (26.0)	32 (5.3)
31-45	33 (64.7)	26 (60.5)	26 (61.9)	391 (34.1)	31 (62.0)	219 (36.1)
46-55	8 (15.7)	7 (16.3)	4 (9.5)	519 (45.2)	6 (12.0)	244 (40.2)
> 55	0	0	0	200 (17.4)	0	112 (18.5)
人種 - n (%)						
White	50 (98.0)	42 (97.7)	41 (97.6)	1093 (95.2)	48 (96.0)	572 (94.2)
Asian	0	0	0	30 (2.6)	0	18 (3.0)
Black or African American	1 (2.0)	0	1 (2.4)	8 (0.7)	0	4 (0.7)
Other	0	1 (2.3)	0	12 (1.0)	2 (4.0)	8 (1.3)
Unknown	0	0	0	5 (0.4)	0	5 (0.8)
CYP2C9 遺伝子型 -n (%)						
*1*1, *1*2, *2*2	47 (92.2)	35 (81.4)	36 (85.7)	968 (84.3)	41 (82.0)	523 (86.2)
*1*3, *2*3	4 (7.8)	7 (16.3)	6 (14.3)	176 (15.3)	9 (18.0)	83 (13.7)
その他	0	1 (2.3)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)
BMI (kg/m^2)						
n	50	42	40	1115	48	586
Mean (SD)	24.27 (5.157)	24.91 (5.825)	25.75 (7.427)	24.95 (4.903)	23.93 (3.218)	24.70 (4.790)
Median	22.54	23.75	23.82	24.15	23.87	24.03
Min-Max	17.1-40.2	16.4-46.6	17.8-52.4	15.1-52.2	16.8-30.9	15.5-53.3

Source：5.3.5.3-2-Table 1.3-1.1
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。

長期投与併合

プラセボ対照併合と同様に，白人が 9 割以上，女性が 6 割以上を占めた。平均年齢は 46.6 歳であり，18～30 歳が 5.2%，31～45 歳が 36.5%，46～55 歳が 41.4%，55 歳超が 16.9%を占めた。CYP2C9 遺伝子型は，8 割以上の被験者が CYP2C9*1*1，*1*2，又は*2*2 を保有していた（5.3.5.3-2-Table 1.3-1.2）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は，1.1.2 項及び 1.1.3 項に示した。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

A2304 試験では，いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象，1%以上に認められた副作用を「比較的よくみられる有害事象・副作用」と定義した。

2.1.1.1 有害事象

2.1.1.1.1 SOC 別

A2304 試験

CP

A2304 試験 CP の二重盲検投与の SOC 別有害事象発現率を Table 2-1 に示す。

有害事象発現率は，BAF 群でプラセボ群と比べて高かった［BAF 群 89.3%（981/1099 名），プラセボ群 81.7%（446/546 名），以下同順］。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，いずれの群でも「感染症および寄生虫症」（49.3%，49.3%）であり，次いで「神経系障害」（38.1%，33.3%），「筋骨格系および結合組織障害」（26.7%，27.7%）であった。BAF 群でプラセボ群と比べて発現率が 5%以上高い事象は，「臨床検査」（24.3%，14.8%）であった。

Table 2-1 SOC 別有害事象発現率（A2304 試験 CP，SAF）

	BAF312 N = 1099		Placebo N = 546	
SOC	n	(%)	n	(%)
合計	981	(89.3)	446	(81.7)
感染症および寄生虫症	542	(49.3)	269	(49.3)
神経系障害	419	(38.1)	182	(33.3)
筋骨格系および結合組織障害	293	(26.7)	151	(27.7)
胃腸障害	272	(24.7)	111	(20.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	270	(24.6)	111	(20.3)
臨床検査	267	(24.3)	81	(14.8)
傷害，中毒および処置合併症	238	(21.7)	114	(20.9)
皮膚および皮下組織障害	190	(17.3)	96	(17.6)
精神障害	169	(15.4)	83	(15.2)
血管障害	167	(15.2)	62	(11.4)

SOC	BAF312 N = 1099 n	(%)	Placebo N = 546 n	(%)
心臓障害	134	(12.2)	55	(10.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	119	(10.8)	73	(13.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	116	(10.6)	44	(8.1)
眼障害	113	(10.3)	54	(9.9)
腎および尿路障害	89	(8.1)	37	(6.8)
代謝および栄養障害	87	(7.9)	29	(5.3)
耳および迷路障害	55	(5.0)	39	(7.1)
血液およびリンパ系障害	48	(4.4)	10	(1.8)
生殖系および乳房障害	39	(3.5)	28	(5.1)
肝胆道系障害	28	(2.5)	4	(0.7)
内分泌障害	11	(1.0)	4	(0.7)
免疫系障害	8	(0.7)	8	(1.5)
先天性，家族性および遺伝性障害	5	(0.5)	0	(0.0)
社会環境	3	(0.3)	5	(0.9)
製品の問題	1	(0.1)	1	(0.2)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.4-1.1
BAF 群の発現率の降順

CP + EP

A2304 試験 CP + EP の SOC 別の有害事象発現率を Table 2-2 に示す。

有害事象発現率は 90.6%，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現頻度は 193.5 であった。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」（56.2%）であり，次いで「神経系障害」（40.7%），「筋骨格系および結合組織障害」（30.3%）であった。総曝露期間で調整した発現頻度（名/100 人年）が最も高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」（39.5）であり，次いで「神経系障害」（23.9），「筋骨格系および結合組織障害」（15.8）であった。

Table 2-2 SOC 別有害事象発現率（A2304 試験 CP + EP，SAF）

SOC	All BAF312 treated N = 1517 n	(%)	IR	(95% CI)
合計	1375	(90.6)	193.5	(183.4, 204.0)
感染症および寄生虫症	853	(56.2)	39.5	(36.9, 42.2)
神経系障害	617	(40.7)	23.9	(22.1, 25.9)
筋骨格系および結合組織障害	460	(30.3)	15.8	(14.4, 17.4)
臨床検査	431	(28.4)	14.3	(13.0, 15.7)
胃腸障害	408	(26.9)	13.5	(12.3, 14.9)

SOC	All BAF312 treated N = 1517 n	(%)	IR	(95% CI)
一般・全身障害および投与部位の状態	407	(26.8)	13.5	(12.2, 14.8)
傷害，中毒および処置合併症	399	(26.3)	13.0	(11.8, 14.4)
皮膚および皮下組織障害	290	(19.1)	8.8	(7.8, 9.9)
精神障害	281	(18.5)	8.5	(7.5, 9.5)
血管障害	249	(16.4)	7.6	(6.7, 8.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	220	(14.5)	6.3	(5.5, 7.2)
心臓障害	209	(13.8)	6.2	(5.3, 7.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	191	(12.6)	5.5	(4.7, 6.3)
眼障害	182	(12.0)	5.2	(4.4, 6.0)
代謝および栄養障害	173	(11.4)	4.9	(4.2, 5.7)
血液およびリンパ系障害	165	(10.9)	4.6	(3.9, 5.4)
腎および尿路障害	163	(10.7)	4.6	(3.9, 5.3)
耳および迷路障害	94	(6.2)	2.6	(2.1, 3.2)
生殖系および乳房障害	79	(5.2)	2.1	(1.7, 2.7)
肝胆道系障害	50	(3.3)	1.3	(1.0, 1.8)
内分泌障害	21	(1.4)	0.6	(0.3, 0.8)
免疫系障害	18	(1.2)	0.5	(0.3, 0.8)
先天性，家族性および遺伝性障害	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
社会環境	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
妊娠，産褥および周産期の状態	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
製品の問題	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
外科および内科処置	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
Uncoded	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-4.1b
発現率の降順
IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

2.1.1.1.2 PT 別

A2304 試験

CP

A2304 試験 CP の二重盲検投与の PT 別の有害事象発現率を Table 2-3 に示す。

PT 別で発現率が最も高かった有害事象は，BAF 群では，頭痛（BAF 群 14.4%，プラセボ群 13.0%，以下同順）であり，次いで上咽頭炎（13.6%，14.5%），尿路感染（12.1%，14.8%），転倒（11.6%，11.2%）の順であった。これらの事象はいずれも群間で発現率が同程度であった。BAF 群でプラセボ群と比べて発現率が 2%以上高い事象は，高血圧（10.9%，7.9%），浮動性めまい（6.8%，4.8%），悪心（6.8%，3.5%），下痢（6.4%，4.2%），アラニンアミノトランスフ

ェラーゼ増加（5.9%，1.5%），及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（4.1%，1.1%）であった。

Table 2-3 PT 別有害事象発現率（いずれかの群で発現率 5%以上）（A2304 試験 CP，SAF）

	BAF312 N = 1099		Placebo N = 546	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	981	(89.3)	446	(81.7)
頭痛	158	(14.4)	71	(13.0)
上咽頭炎	149	(13.6)	79	(14.5)
尿路感染	133	(12.1)	81	(14.8)
転倒	128	(11.6)	61	(11.2)
高血圧	120	(10.9)	43	(7.9)
疲労	101	(9.2)	51	(9.3)
上気道感染	91	(8.3)	41	(7.5)
悪心	75	(6.8)	19	(3.5)
浮動性めまい	75	(6.8)	26	(4.8)
インフルエンザ	74	(6.7)	40	(7.3)
下痢	70	(6.4)	23	(4.2)
背部痛	68	(6.2)	44	(8.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	65	(5.9)	8	(1.5)
四肢痛	61	(5.6)	21	(3.8)
関節痛	52	(4.7)	35	(6.4)
うつ病	51	(4.6)	30	(5.5)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.4-1.1
BAF 群の発現率の降順

CP + EP

A2304 試験 CP + EP の PT 別の有害事象発現率を Table 2-4 に示す。

PT 別で発現率が最も高かった有害事象は尿路感染（17.0%）であり，次いで上咽頭炎（16.9%），転倒（14.3%），頭痛（14.2%），高血圧（11.7%）であった。総曝露期間で調整した発現頻度（名/100 人年）が最も高かった有害事象は上咽頭炎（7.7）であり，次いで尿路感染（7.6），頭痛（6.4），転倒（6.3），高血圧（5.2）であった。

Table 2-4 PT 別有害事象発現率（全体で発現率 5%以上）（A2304 試験 CP + EP, SAF）

	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
合計	1375	(90.6)	193.5	(183.4, 204.0)
尿路感染	258	(17.0)	7.6	(6.7, 8.5)
上咽頭炎	257	(16.9)	7.7	(6.8, 8.7)
転倒	217	(14.3)	6.3	(5.5, 7.2)
頭痛	215	(14.2)	6.4	(5.6, 7.4)
高血圧	177	(11.7)	5.2	(4.4, 6.0)
疲労	146	(9.6)	4.1	(3.5, 4.8)
背部痛	125	(8.2)	3.5	(2.9, 4.2)
上気道感染	123	(8.1)	3.4	(2.9, 4.1)
浮動性めまい	118	(7.8)	3.3	(2.7, 3.9)
インフルエンザ	117	(7.7)	3.3	(2.7, 3.9)
リンパ球減少症	108	(7.1)	2.9	(2.4, 3.6)
悪心	108	(7.1)	3.0	(2.5, 3.6)
下痢	95	(6.3)	2.6	(2.1, 3.2)
関節痛	93	(6.1)	2.5	(2.1, 3.1)
うつ病	93	(6.1)	2.5	(2.0, 3.1)
四肢痛	85	(5.6)	2.3	(1.9, 2.9)
末梢性浮腫	84	(5.5)	2.3	(1.8, 2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	83	(5.5)	2.3	(1.8, 2.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	77	(5.1)	2.1	(1.7, 2.6)
メラノサイト性母斑	77	(5.1)	2.1	(1.6, 2.6)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-4.1b
発現率の降順
IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

2.1.1.2 治験薬との関連ありと判定された有害事象（副作用）

A2304 試験

CP

A2304 試験 CP の二重盲検投与の PT 別の副作用発現率を Table 2-5 に示す。

副作用発現率は，BAF 群でプラセボ群と比べて高かった［BAF 群 47.7%（524/1099 名），プラセボ群 36.3%（198/546 名），以下同順］。

PT 別で発現率が最も高かった副作用は，いずれの群も頭痛（5.3%，5.5%）であり，次いで BAF 群では高血圧及び徐脈（各 4.5%），プラセボ群では高血圧（4.0%），疲労（3.5%）の順であった。プラセボ群と比べて BAF 群で発現率が 2%以上高い事象は，アラニンアミノトランスフ

ェラーゼ増加（3.8%，0.5%），悪心（3.2%，1.1%）であった。徐脈の発現率に群間で 2%以上の差はみられなかったものの，BAF 群でプラセボ群と比べて高かった（4.5%，2.6%）。

Table 2-5 PT 別副作用発現率（いずれかの群で発現率 1%以上）（A2304 試験 CP，SAF）

	BAF312 N = 1099		Placebo N = 546	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	524	(47.7)	198	(36.3)
頭痛	58	(5.3)	30	(5.5)
高血圧	50	(4.5)	22	(4.0)
徐脈	49	(4.5)	14	(2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42	(3.8)	3	(0.5)
疲労	36	(3.3)	19	(3.5)
悪心	35	(3.2)	6	(1.1)
浮動性めまい	32	(2.9)	15	(2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	26	(2.4)	5	(0.9)
尿路感染	25	(2.3)	17	(3.1)
上咽頭炎	21	(1.9)	10	(1.8)
下痢	18	(1.6)	5	(0.9)
帯状疱疹	17	(1.5)	1	(0.2)
第一度房室ブロック	15	(1.4)	3	(0.5)
黄斑浮腫	15	(1.4)	0	(0.0)
末梢性浮腫	14	(1.3)	3	(0.5)
上気道感染	14	(1.3)	16	(2.9)
血圧上昇	14	(1.3)	3	(0.5)
洞性徐脈	13	(1.2)	4	(0.7)
肝酵素上昇	13	(1.2)	1	(0.2)
動悸	11	(1.0)	4	(0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	(1.0)	2	(0.4)
メラノサイト性母斑	8	(0.7)	9	(1.6)
インフルエンザ	7	(0.6)	7	(1.3)
発疹	5	(0.5)	7	(1.3)
体重増加	4	(0.4)	6	(1.1)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.4-4
BAF 群の発現率の降順

CP + EP

A2304 試験 CP + EP の PT 別の副作用発現率を Table 2-6 に示す。

副作用発現率は 52.9%であった。

PT 別で発現率が最も高かった副作用はリンパ球減少症（6.7%）であり，次いで頭痛（4.5%），高血圧（4.2%），徐脈（4.0%）であった。

Table 2-6 PT 別副作用発現率（全体で発現率 1%以上）（A2304 試験 CP + EP, SAF）

	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
合計	802	(52.9)	36.1	(33.6, 38.7)
リンパ球減少症	102	(6.7)	2.8	(2.3, 3.4)
頭痛	69	(4.5)	1.9	(1.5, 2.4)
高血圧	64	(4.2)	1.7	(1.3, 2.2)
徐脈	61	(4.0)	1.7	(1.3, 2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53	(3.5)	1.4	(1.1, 1.9)
浮動性めまい	49	(3.2)	1.3	(1.0, 1.7)
尿路感染	47	(3.1)	1.2	(0.9, 1.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	47	(3.1)	1.3	(0.9, 1.7)
疲労	46	(3.0)	1.2	(0.9, 1.6)
リンパ球数減少	44	(2.9)	1.2	(0.8, 1.6)
悪心	42	(2.8)	1.1	(0.8, 1.5)
上咽頭炎	41	(2.7)	1.1	(0.8, 1.5)
帯状疱疹	35	(2.3)	0.9	(0.6, 1.3)
上気道感染	23	(1.5)	0.6	(0.4, 0.9)
CD4 リンパ球減少	23	(1.5)	0.6	(0.4, 0.9)
洞性徐脈	22	(1.5)	0.6	(0.4, 0.9)
第一度房室ブロック	21	(1.4)	0.6	(0.3, 0.9)
下痢	21	(1.4)	0.6	(0.3, 0.8)
肝酵素上昇	19	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
黄斑浮腫	18	(1.2)	0.5	(0.3, 0.7)
末梢性浮腫	18	(1.2)	0.5	(0.3, 0.7)
動悸	16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
気管支炎	16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
血圧上昇	16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
白血球減少症	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
高コレステロール血症	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-6.6a

発現率の降順

IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

2.1.1.3 有害事象の重症度

A2304 試験

CP

A2304 試験 CP の二重盲検投与で，いずれの群も有害事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の有害事象発現率は BAF 群で 10.6%（117/1099 名），プラセボ群で 10.1%（55/546 名），グレード 4 の有害事象発現率は BAF 群で 2.1%（23/1099 名），プラセボ群で 1.3%（7/546 名）と，いずれも群間で同程度であった。

PT 別のグレード 3 の有害事象発現率は各群 1%未満と低かった。いずれかの群で発現率が 0.5%以上であったグレード 3 の有害事象は，尿路感染［BAF 群 0.8%（9 名），プラセボ群 0.5%（3 名），以下同順］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.7%（8 名），0.4%（2 名）］，転倒［0.5%（5 名），0%］，多発性硬化症再発［0.1%（1 名），0.7%（4 名）］，中枢神経系病変［0%，0.7%（4 名）］であった。PT 別のグレード 4 の有害事象発現率は各群 0.2%以下と低かった（5.3.5.3-7-Table 4.4-3）。

CP + EP

A2304 試験 CP + EP で，有害事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の有害事象発現率は 16.5%（251/1517 名），グレード 4 の有害事象発現率は 3.4%（52/1517 名）であった。

PT 別のグレード 3 及びグレード 4 の有害事象発現率は，それぞれ 1.5%以下及び 0.2%以下と低かった。発現率が 0.5%以上であったグレード 3 の有害事象は，リンパ球減少症［1.5%（23 名）］，尿路感染［1.5%（22 名）］，転倒［0.7%（10 名）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，多発性硬化症［各 0.5%（8 名）］，基底細胞癌，うつ病［各 0.5%（7 名）］であった（5.3.5.3-7-Table 4.3-8.1b）。

2.1.1.4 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

2.1.1.4.1 用量別の検討

SPMS 患者対象の A2304 試験は固定用量によるプラセボ対照，ランダム化比較試験であることから，BAF の用量と安全性の関連は，RRMS 患者対象の用量設定試験（A2201 試験）の第 1 期の結果を用いて，臨床用量の 2 mg，高用量の 10 mg，低用量の 0.5 mg の BAF 群とプラセボ群の安全性を評価した。なお，A2201 試験では，第 1 期では漸増投与法を適用しなかったため，結果の解釈には注意を要する。A2201 試験の試験概要は 1.1.1.1 項，A2201 試験の安全性の結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

SOC 別でプラセボ群と比べていずれかの BAF 群で発現率が 10%以上高かった有害事象を Table 2-7 に示す。このうち，BAF の用量増加に伴い発現率が上昇した事象は，「血液およびリンパ系障害」，「心臓障害」，「神経系障害」，「臨床検査」，「眼障害」であった。

Table 2-7 SOC 別有害事象発現率（プラセボ群と比べていずれかの BAF 群で発現率が 10%以上高い）（A2201 試験，SAF）

	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 0.5 mg N = 43		Placebo N = 61	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	48	(96.0)	48	(98.0)	37	(86.0)	49	(80.3)
神経系障害	32	(64.0)	24	(49.0)	15	(34.9)	13	(21.3)
感染症および寄生虫症	20	(40.0)	16	(32.7)	27	(62.8)	32	(52.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9	(18.0)	13	(26.5)	6	(14.0)	4	(6.6)
心臓障害	17	(34.0)	11	(22.4)	5	(11.6)	7	(11.5)
胃腸障害	14	(28.0)	8	(16.3)	11	(25.6)	10	(16.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(30.0)	7	(14.3)	10	(23.3)	12	(19.7)
臨床検査	9	(18.0)	7	(14.3)	5	(11.6)	4	(6.6)
眼障害	11	(22.0)	5	(10.2)	4	(9.3)	4	(6.6)
筋骨格系および結合組織障害	6	(12.0)	4	(8.2)	11	(25.6)	7	(11.5)
血液およびリンパ系障害	6	(12.0)	2	(4.1)	1	(2.3)	0	(0.0)

Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.3.1-1.1
BAF 2 mg 群の発現率の降順

PT 別でプラセボ群と比べていずれかの BAF 群で発現率が 10%以上高かった有害事象を Table 2-8 に示す。BAF の用量増加に伴い発現率が上昇した事象は，リンパ球減少症，徐脈，頭痛，浮動性めまいであった。

Table 2-8 PT 別有害事象発現率（プラセボ群と比べていずれかの BAF 群で発現率が 10%以上高い）（A2201 試験，SAF）

	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 0.5 mg N = 43		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	48	(96.0)	48	(98.0)	37	(86.0)	49	(80.3)
頭痛	23	(46.0)	15	(30.6)	8	(18.6)	5	(8.2)
鼻咽頭炎	9	(18.0)	6	(12.2)	11	(25.6)	8	(13.1)
浮動性めまい	13	(26.0)	5	(10.2)	5	(11.6)	6	(9.8)
徐脈	14	(28.0)	3	(6.1)	2	(4.7)	2	(3.3)
悪心	8	(16.0)	2	(4.1)	2	(4.7)	2	(3.3)
リンパ球減少症	5	(10.0)	2	(4.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.3.1-1.1
BAF 2 mg 群の発現率の降順

2.1.1.4.2 投与期間別の検討

A2304 試験

CP

A2304 試験 CP の二重盲検投与で，投与開始から Month 18 までの期間を 6 ヵ月ごとに区切った初回発現時期別（Day 1 以上 Month 6 以下，Month 6 超 Month 12 以下，Month 12 超 Month 18 以下，Month 18 超）有害事象発現率を Table 2-9 に，投与開始から Month 6 までの期間を Month 1，Month 2 及び Month 3，Month 4 以上 Month 6 に区切った初回発現時期別有害事象発現率を Table 2-10 に示す。なお，漸増投与期間の初回発現時期別有害事象の結果は，4.3.4 項に示す。

- Day 1 以上 Month 6 以下，Month 6 超 Month 12 以下，Month 12 超 Month 18 以下，Month 18 超の初回発現時期別有害事象発現率

いずれの群も，初回発現時期別の有害事象発現率は，Day 1 から Month 6 までが最も高く，投与期間の延長に伴って高くなる傾向はなかった。

PT 別比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で CP の二重盲検投与の発現率が 5%以上）のうち，Day 1 から Month 6 で他の時期よりも発現率が 2%以上高かった事象は，BAF 群では，頭痛，上咽頭炎，高血圧，疲労，悪心，浮動性めまい，関節痛であり，プラセボ群では，頭痛，尿路感染，高血圧，疲労，悪心，浮腫性めまい，下痢であった。これらの事象は，投与期間の延長に伴って低下する傾向であった。その他の事象の発現率は，いずれの群でも時期により大きく変わることはなかった。比較的よくみられる有害事象の Day 1 から Month 6 での発現率は，悪心及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が BAF 群でプラセボ群に比べて 2%以上高く，その他の事象は群間で同程度であった。

Table 2-9 初回発現時期別有害事象発現率（PT 別比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で CP の二重盲検投与の発現率が 5%以上）（A2304 試験 CP，SAF）

	BAF312A (N = 1099)								Placebo (N = 546)							
	D 1-≤ M 6		M 6-≤ M 12		M 12-≤ M 18		> M 18		D 1-≤ M 6		M 6-≤ M 12		M 12-≤ M 18		> M 18	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	828	(75.3)	558	(55.1)	449	(49.5)	313	(51.8)	369	(67.6)	271	(52.0)	200	(45.7)	130	(46.3)
頭痛	119	(10.8)	34	(3.4)	18	(2.0)	13	(2.2)	57	(10.4)	6	(1.2)	5	(1.1)	10	(3.6)
上咽頭炎	90	(8.2)	30	(3.0)	35	(3.9)	34	(5.6)	37	(6.8)	31	(6.0)	26	(5.9)	11	(3.9)
尿路感染	65	(5.9)	48	(4.7)	36	(4.0)	28	(4.6)	47	(8.6)	34	(6.5)	16	(3.7)	15	(5.3)
転倒	64	(5.8)	40	(3.9)	42	(4.6)	18	(3.0)	26	(4.8)	15	(2.9)	11	(2.5)	19	(6.8)
高血圧	62	(5.6)	30	(3.0)	23	(2.5)	12	(2.0)	28	(5.1)	7	(1.3)	3	(0.7)	6	(2.1)
疲労	71	(6.5)	19	(1.9)	12	(1.3)	5	(0.8)	34	(6.2)	8	(1.5)	4	(0.9)	6	(2.1)
上気道感染	34	(3.1)	25	(2.5)	20	(2.2)	21	(3.5)	21	(3.8)	12	(2.3)	10	(2.3)	9	(3.2)
悪心	62	(5.6)	11	(1.1)	3	(0.3)	4	(0.7)	14	(2.6)	3	(0.6)	2	(0.5)	1	(0.4)
浮動性めまい	57	(5.2)	15	(1.5)	2	(0.2)	4	(0.7)	21	(3.8)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.7)
インフルエンザ	36	(3.3)	17	(1.7)	18	(2.0)	12	(2.0)	19	(3.5)	9	(1.7)	7	(1.6)	9	(3.2)
下痢	38	(3.5)	17	(1.7)	11	(1.2)	9	(1.5)	18	(3.3)	4	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.4)

	BAF312A (N = 1099)								Placebo (N = 546)							
	D 1-≤ M 6		M 6-≤ M 12		M 12-≤ M 18		> M 18		D 1-≤ M 6		M 6-≤ M 12		M 12-≤ M 18		> M 18	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
背部痛	31	(2.8)	23	(2.3)	12	(1.3)	10	(1.7)	23	(4.2)	7	(1.3)	8	(1.8)	9	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	35	(3.2)	11	(1.1)	14	(1.5)	14	(2.3)	4	(0.7)	5	(1.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
四肢痛	31	(2.8)	10	(1.0)	13	(1.4)	11	(1.8)	7	(1.3)	10	(1.9)	2	(0.5)	3	(1.1)
関節痛	34	(3.1)	9	(0.9)	8	(0.9)	6	(1.0)	15	(2.7)	12	(2.3)	8	(1.8)	5	(1.8)
うつ病	22	(2.0)	16	(1.6)	7	(0.8)	6	(1.0)	9	(1.6)	14	(2.7)	4	(0.9)	6	(2.1)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.4-2.1

- Month 1，Month 2 及び Month 3，Month 4 以上 Month 6 の初回発現時期別有害事象発現率

いずれの群も，初回発現時期別の有害事象発現率は，Day 1 から Month 1 までが最も高く，投与期間の延長に伴って高くなる傾向はなかった。

PT 別比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で CP の二重盲検投与の発現率が 5%以上）のうち，Day 1 から Month 1 で他の時期よりも発現率が 1%以上高かった事象は，BAF 群では，頭痛，疲労，悪心，浮動性めまいであり，プラセボ群では，頭痛，高血圧，悪心，浮動性めまいであった。これらの事象は，投与期間の延長に伴って低下する傾向であった。その他の事象の発現率は，いずれの群でも時期により大きく変わることはなかった。比較的よくみられる有害事象の Day 1 から Month 1 での発現率は，悪心が BAF 群でプラセボ群に比べて 2%以上高く，その他の事象は群間で同程度であった。

Table 2-10 Month 6 までの初回発現時期別有害事象発現率（PT 別比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で CP の二重盲検投与の発現率が 5%以上）（A2304 試験 CP，SAF）

	BAF312A (N = 1099)						Placebo (N = 546)					
	M 1		M 2-M 3		M 4-M 6		M 1		M 2-M 3		M 4-M 6	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	562	(51.1)	420	(38.2)	444	(42.0)	239	(43.8)	201	(36.8)	211	(39.7)
頭痛	79	(7.2)	25	(2.3)	26	(2.5)	38	(7.0)	11	(2.0)	12	(2.3)
上咽頭炎	27	(2.5)	32	(2.9)	38	(3.6)	13	(2.4)	13	(2.4)	16	(3.0)
尿路感染	22	(2.0)	21	(1.9)	32	(3.0)	11	(2.0)	20	(3.7)	21	(4.0)
転倒	22	(2.0)	17	(1.5)	32	(3.0)	9	(1.6)	11	(2.0)	11	(2.1)
高血圧	24	(2.2)	16	(1.5)	23	(2.2)	14	(2.6)	7	(1.3)	7	(1.3)
疲労	51	(4.6)	12	(1.1)	11	(1.0)	15	(2.7)	12	(2.2)	7	(1.3)
上気道感染	11	(1.0)	10	(0.9)	16	(1.5)	1	(0.2)	10	(1.8)	11	(2.1)
悪心	47	(4.3)	7	(0.6)	9	(0.9)	10	(1.8)	3	(0.5)	3	(0.6)
浮動性めまい	45	(4.1)	8	(0.7)	6	(0.6)	16	(2.9)	4	(0.7)	1	(0.2)
インフルエンザ	12	(1.1)	14	(1.3)	12	(1.1)	5	(0.9)	7	(1.3)	7	(1.3)
下痢	20	(1.8)	14	(1.3)	6	(0.6)	9	(1.6)	10	(1.8)	0	(0.0)
背部痛	11	(1.0)	16	(1.5)	5	(0.5)	6	(1.1)	10	(1.8)	7	(1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(1.0)	7	(0.6)	17	(1.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)
四肢痛	16	(1.5)	7	(0.6)	10	(0.9)	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.8)

	BAF312A (N = 1099)						Placebo (N = 546)					
	M 1		M 2-M 3		M 4-M 6		M 1		M 2-M 3		M 4-M 6	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
関節痛	12	(1.1)	14	(1.3)	8	(0.8)	4	(0.7)	5	(0.9)	6	(1.1)
うつ病	7	(0.6)	6	(0.5)	10	(0.9)	1	(0.2)	5	(0.9)	3	(0.6)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.4-2.2

CP + EP

A2304 試験 CP + EP で，投与開始から Month 60 までの期間を 6 ヵ月ごと又は 12 ヵ月ごとに区切った初回発現時期別（Day 1 以上 Month 6 以下，Month 6 超 Month 12 以下，Month 12 超 Month 24 以下，Month 24 超 Month 36 以下，Month 36 超 Month 48 以下，Month 48 超 Month 60 以下）有害事象発現率を Table 2-11 に示す。

初回発現時期別の有害事象発現率は，Day 1 以上 Month 6 以下が最も高かった。Month 24 超の評価可能被験者数はそれ以前に比べ低く，解釈に留意する必要があるが，投与期間の延長に伴って発現率が高くなる傾向はなかった。

PT 別比較的よくみられる有害事象（全体で発現率 5%以上）のうち，尿路感染，上咽頭炎，転倒，頭痛，高血圧，疲労，浮動性めまい，悪心が Day 1 以上 Month 6 以下で最も高かった。その他の事象の発現率は，時期により大きく変わることはなかった。

Table 2-11 Month 60 までの初回発現時期別有害事象発現率（PT 別比較的よくみられる有害事象：全体で発現率 5%以上）（A2304 試験 CP + EP，SAF）

	All BAF312 treated (N = 1517)											
	D 1- ≤ M 6 (m = 1517)		M 6- ≤ M 12 (m = 1412)		M 12- ≤ M 24 (m = 1327)		M 24- ≤ M 36 (m = 895)		M 36- ≤ M 48 (m = 684)		M 48- ≤ M 60 (m = 220)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	1094	(72.1)	751	(53.2)	805	(60.7)	531	(59.3)	261	(38.2)	40	(18.2)
尿路感染	95	(6.3)	49	(3.5)	62	(4.7)	33	(3.7)	17	(2.5)	2	(0.9)
上咽頭炎	107	(7.1)	38	(2.7)	61	(4.6)	39	(4.4)	11	(1.6)	1	(0.5)
転倒	86	(5.7)	36	(2.5)	53	(4.0)	30	(3.4)	11	(1.6)	1	(0.5)
頭痛	139	(9.2)	26	(1.8)	33	(2.5)	13	(1.5)	3	(0.4)	1	(0.5)
高血圧	74	(4.9)	36	(2.5)	35	(2.6)	20	(2.2)	11	(1.6)	1	(0.5)
疲労	85	(5.6)	18	(1.3)	27	(2.0)	12	(1.3)	4	(0.6)	0	(0.0)
背部痛	47	(3.1)	23	(1.6)	36	(2.7)	13	(1.5)	5	(0.7)	1	(0.5)
上気道感染	39	(2.6)	33	(2.3)	35	(2.6)	16	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	74	(4.9)	16	(1.1)	16	(1.2)	11	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
インフルエンザ	44	(2.9)	26	(1.8)	24	(1.8)	15	(1.7)	7	(1.0)	1	(0.5)
リンパ球減少症	26	(1.7)	10	(0.7)	35	(2.6)	32	(3.6)	5	(0.7)	0	(0.0)
悪心	74	(4.9)	11	(0.8)	11	(0.8)	12	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	44	(2.9)	20	(1.4)	18	(1.4)	11	(1.2)	2	(0.3)	0	(0.0)
関節痛	39	(2.6)	12	(0.8)	17	(1.3)	15	(1.7)	10	(1.5)	0	(0.0)
うつ病	34	(2.2)	20	(1.4)	25	(1.9)	7	(0.8)	5	(0.7)	2	(0.9)
四肢痛	35	(2.3)	12	(0.8)	25	(1.9)	10	(1.1)	2	(0.3)	1	(0.5)

	All BAF312 treated (N = 1517)											
	D 1- ≤ M 6 (m = 1517)		M 6- ≤ M 12 (m = 1412)		M 12- ≤ M 24 (m = 1327)		M 24- ≤ M 36 (m = 895)		M 36- ≤ M 48 (m = 684)		M 48- ≤ M 60 (m = 220)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
末梢性浮腫	40	(2.6)	9	(0.6)	15	(1.1)	14	(1.6)	6	(0.9)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	39	(2.6)	13	(0.9)	24	(1.8)	6	(0.7)	1	(0.1)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	29	(1.9)	20	(1.4)	16	(1.2)	8	(0.9)	2	(0.3)	2	(0.9)
メラノサイト性母斑	10	(0.7)	22	(1.6)	27	(2.0)	10	(1.1)	7	(1.0)	1	(0.5)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-5.4a
m = 各時期開始時に評価が可能であった被験者数

プラセボ対照併合

プラセボ対照併合データを対象に，器官別又は症候群別有害事象の解析で評価対象とした事象のうち，注目すべき有害事象を対象に初回発現時期別に評価した（1.1.4 項参照）。初回発現時期別の期間区分は，Day 1 以上 Month 3 以下，Month 3 超 Month 6 以下，Month 6 超 Month 12 以下，Month 12 超，Month 12 超 Month 18 以下，Month 18 超とした。なお，初回発現時期別の器官別又は症候群別有害事象の評価は本項に示し，その他の評価は 2.1.5 項及び 4.3 項（投与開始時の徐脈性不整脈のみ）に示す。

初回発現時期別注目すべき有害事象発現率を Table 2-12 に示す。

徐脈及び洞性徐脈の発現率は，BAF 群で，Day 1 から Month 3 でそれぞれ 4.4%，1.4%であったが，Month 3 以降の期間区分ではいずれの事象も発現率が 1.0%以下と低くなった。Day 1 から Month 3 の徐脈及び洞性徐脈の発現率はプラセボ群に比べ BAF 群で高かった。A2304 試験では，BAF 群で，徐脈及び洞性徐脈が Day 1 から Day 7 のみに発現し（それぞれ 4.4%，1.3%），Day 8 から Day 28 では発現しなかった（Table 4-23）。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現率は，BAF 群で Day 1 から Month 3 で最も高く，Month 3 以降の期間区分で投与期間の延長に伴って高くなる傾向はなかった。いずれの期間区分も，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現率は，プラセボ群に比べ BAF 群で高かった。

高血圧の発現率は，いずれの群も Day 1 から Month 3 で最も高く，群間で同程度であった（BAF 群 3.6%，プラセボ群 3.8%）。Month 3 以降の期間区分では高血圧の発現率は BAF 群でプラセボ群に比べ高かった。

黄斑浮腫の発現率は，BAF 群で Day 1 から Month 3 で最も高く（0.8%，9 名），プラセボ群では発現しなかった。BAF 群での黄斑浮腫の発現率は，投与期間の延長に伴って高くなる傾向はなかった（0.1%～0.5%，1～5 名）。

その他の事象の発現率は，いずれの群でも時期により大きく変わることはなかった。

Table 2-12 初回発現時期別注目すべき有害事象発現率（プラセボ対照併合，SAF）

Risk PT	D 1 - ≤ M 3 n (%) m = 1148	M 3 - ≤ M 6 n (%) m = 1099	M 6 - ≤ M 12 n (%) m = 1057	> M 12 n (%) m = 897	M 12 - ≤ M 18 n (%) m = 897	> M 18 n (%) m = 556
BAF312 2 mg (N = 1148)						
徐脈性不整脈						
徐脈	51 (4.4)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
洞性徐脈	16 (1.4)	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	11 (1.0)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
第二度房室ブロック	8 (0.7)	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (2.3)	13 (1.2)	12 (1.1)	18 (1.6)	11 (1.2)	7 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	17 (1.5)	7 (0.6)	11 (1.0)	11 (1.0)	7 (0.8)	4 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.5)
肝機能検査値上昇	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0	0
リンパ球減少症						
リンパ球減少症	4 (0.3)	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	0
リンパ球数減少	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
黄斑浮腫						
黄斑浮腫	9 (0.8)	5 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	2 (0.2)	0	0	0
ヘルペス感染						
口腔ヘルペス	7 (0.6)	6 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	3 (0.5)
帯状疱疹	5 (0.4)	7 (0.6)	7 (0.7)	6 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.4)
高血圧						
高血圧	41 (3.6)	23 (2.1)	29 (2.7)	28 (2.4)	17 (1.9)	11 (2.0)

Risk PT	D 1 - ≤ M 3 n (%) m = 1148	M 3 - ≤ M 6 n (%) m = 1099	M 6 - ≤ M 12 n (%) m = 1057	> M 12 n (%) m = 897	M 12 - ≤ M 18 n (%) m = 897	> M 18 n (%) m = 556
Placebo (N = 607)						
徐脈性不整脈						
徐脈	16 (2.6)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	3 (0.5)	0	0	2 (0.3)	2 (0.5)	0
第一度房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
第二度房室ブロック	2 (0.3)	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.2)	0	0	0
リンパ球減少症						
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0
黄斑浮腫						
黄斑浮腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	0	0	0	0
ヘルペス感染						
口腔ヘルペス	7 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.4)
帯状疱疹	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	3 (0.7)	0
高血圧						
高血圧	23 (3.8)	6 (1.0)	6 (1.1)	9 (1.5)	3 (0.7)	6 (2.3)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-6.1
m = 各時期開始時に評価が可能であった被験者数
各器官別又は症候群別有害事象内で，BAF 群の Day 1 以上 Month 3 以下の有害事象（PT）発現率の降順
有害事象を複数回発現した被験者は，初めて有害事象が発現した期間で 1 名と集計した。

長期投与併合

長期投与併合データを対象に，器官別又は症候群別有害事象の解析で評価対象とした事象のうち，注目すべき有害事象を対象に初回発現時期別に評価した（1.1.4 項参照）。初回発現時期別の期間区分は，Day 1 以上 Month 6 以下，Month 6 超 Month 12 以下，Month 12 超 Month 24 以下，Month 24 超 Month 36 以下，Month 36 超 Month 48 以下，Month 48 超 Month 60 以下，Month 60 超 Month 72 以下とした。

初回発現時期別注目すべき有害事象発現率を Table 2-13 に示す。

徐脈，黄斑浮腫，及び高血圧の発現率は Day 1 以上 Month 6 以下で最も高く，Month 6 以降の期間区分では発現率が時期により大きく変わることはなかった。

Table 2-13 Month 72 までの初回発現時期別注目すべき有害事象発現率（長期投与併合，SAF）

	BAF312 2-10 mg (N = 1737)						
Risk PT	D 1 - ≤ M 6 n (%) m = 1737	M 6 - ≤ M 12 n (%) m = 1611	M 12 - ≤ M 24 n (%) m = 1494	M 24 - ≤ M 36 n (%) m = 1056	M 36 - ≤ M 48 n (%) m = 836	M 48 - ≤ M 60 n (%) m = 365	M 60 - ≤ M 72 n (%) m = 133
徐脈性不整脈							
徐脈	73 (4.2)	0	3 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0
洞性徐脈	21 (1.2)	0	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)	0
第一度房室ブロック	20 (1.2)	3 (0.2)	3 (0.2)	4 (0.4)	0	0	1 (0.8)
第二度房室ブロック [a)]	10 (0.6)	0	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇							
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	49 (2.8)	15 (0.9)	27 (1.8)	8 (0.8)	4 (0.5)	1 (0.3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	35 (2.0)	20 (1.2)	19 (1.3)	15 (1.4)	3 (0.4)	3 (0.8)	0
肝機能検査値上昇	7 (0.4)	3 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
リンパ球数減少症							
リンパ球減少症	34 (2.0)	10 (0.6)	41 (2.7)	43 (4.1)	7 (0.8)	1 (0.3)	3 (2.3)
リンパ球数減少	17 (1.0)	2 (0.1)	18 (1.2)	13 (1.2)	12 (1.4)	4 (1.1)	2 (1.5)
黄斑浮腫							
黄斑浮腫	17 (1.0)	1 (0.1)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
嚢胞様黄斑浮腫	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
ヘルペス感染							
口腔ヘルペス	20 (1.2)	6 (0.4)	10 (0.7)	5 (0.5)	3 (0.4)	4 (1.1)	0
帯状疱疹	18 (1.0)	11 (0.7)	15 (1.0)	12 (1.1)	6 (0.7)	1 (0.3)	2 (1.5)
高血圧							
高血圧	79 (4.5)	36 (2.2)	38 (2.5)	25 (2.4)	13 (1.6)	3 (0.8)	1 (0.8)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-6.2
m = 各時期開始時に評価が可能であった被験者数
各器官別又は症候群別有害事象内で，Day 1 以上 Month 6 以下の有害事象（PT）発現率の降順
有害事象を複数回発現した被験者は，初めて有害事象が発現した期間で 1 名と集計した。
a) 初回発現時の第二度房室ブロックのブロックタイプは mobitz type 1，2:1

2.1.2 死亡

MS 患者を対象とした 3 試験（A2201 試験，A2201E1 試験，A2304 試験）でプラセボ対照併合及び長期投与併合に含まれた被験者のうち，15 名に死亡が報告され，1 名を除き，すべて治験薬の投与中止後の死亡であった。

死亡例一覧を Table 2-14 に示す。

プラセボ対照併合では，計 8 名に死亡が報告された（BAF 群 4 名，プラセボ群 4 名）（5.3.5.3-2-Table 2.1-14.1）。主たる死因は，BAF 群で死亡（心停止），自殺既遂，尿路性敗血症，悪性黒色腫であり，プラセボ群で出血性卒中，肺腺癌，胃癌，死亡（原因不明）であった。治験薬との関連ありと判断された事象は，BAF 群の死亡（心停止）及び悪性黒色腫，プラセボ群の肺腺癌であった。

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

Table 2-14 死亡例一覧（プラセボ対照併合及び長期投与併合，SAF）

試験/国/被験者番号 年齢/性別/人種 投与群	主な死因（PT / 医師記載） ［その他の死因（PT / 医師記載）］	投与開始日から死亡日までの日数	最終投与日から死亡日までの日数	治験薬との関連
プラセボ対照併合				
A2201/CAN/01040000843/M/Ca BAF 1.25 mg 群	死亡 / cause unknown [a)]	79	27	あり
A2304/DEU/4015009 54/M/WH BAF 2 mg 群	自殺既遂 / suicide (hang), but no autopsy [a)]	257	2	なし
A2304/USA/5021001 46/F/WH BAF 2 mg 群	尿路性敗血症 / sepsis from acute urinary tract infection [b)]	347	72	なし
A2304/ESP/9011007 52/F/WH BAF 2 mg 群	悪性黒色腫 / malignant melanoma ［多臓器機能不全症候群 / multi-organ failure］	278	31	あり
A2304/ARG/1004001 47/M/WH プラセボ群	出血性卒中 / haemorrhagic stroke [a)] ［心肺停止 / non-traumatic cardio-respiratory arrest］	151	15	なし
A2304/CAN/2028003 60/F/WH プラセボ群	肺腺癌 / primary pulmonary adenocarcinoma	785	50	あり
A2304/DEU/4040003 57/M/WH プラセボ群	死亡 / unknown	825	232	なし
A2304/TUR/9055001 34/F/WH プラセボ群	胃癌 / gastric malignancy	672	204	なし
長期投与併合				
A2201/USA/050400003 35/M/Bl	頭蓋脳損傷 / traumatic brain injury [a)]	1859	17	なし

試験/国/被験者番号 年齢/性別/人種 投与群	主な死因（PT / 医師記載） ［その他の死因（PT / 医師記載）］	投与開始日から死亡日までの日数	最終投与日から死亡日までの日数	治験薬との関連
A2304/DEU/4036004 61/F/WH	筋萎縮性側索硬化症 / ALS (motoneuro disease)	1155	105	なし
A2304/DEU/4036017 45/F/WH	呼吸麻痺 / respiratory paralysis	865	267	なし
A2304/RUS/8046008 49/M/WH	死亡 / unknow reason [c)]	— [c)]	— [c)]	なし
A2304/ESP/9004006 51/M/WH	心突然死 / Sudden Cardiac death [a), d)]	1035	0	なし
A2304/ESP/9007003 44/F/WH	敗血症性ショック / septic shock [e)] ［結腸癌第 4 期 / colon cancer stage IV］	716	5	あり
A2304/TUR/9053001 46/M/WH	肺炎 / Pnemonia	1352	12	あり

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 14.3.2-2.1，14.3.3 項，Table 14.3.1-2.2，5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.3，Listing 2.1-8.1，Listing 2.1-8.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4
a) 死亡は二重盲検投与期間から安全性データカットオフ日までに報告された。
b) 本事象は MS 疾患修飾薬の投与を開始した後，発現し，BAF の投与中止から約 10 週間後に死亡した。
c) 本被験者は BAF の非盲検投与開始から約 8 ヵ月後に精巣癌と診断され，BAF の投与中止から約 4 ヵ月後に死亡した。
d) 治験薬投与開始から約 3 年後に死亡した。治験担当医師は，治験薬との関連なしと判断した。
e) 本事象は BAF の非盲検投与を中止後 3 日目に発現し，投与中止から 5 日後に死亡した。

BAF 群に発現した治験薬との関連ありと判断された死亡例を以下に要約する。なお，A2304 試験（CP 完了時），A2201 試験，及び A2201E1 試験で報告されたすべての死亡の叙述は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示した。

- A2201 試験，被験者番号 010400008，43 歳，男性，白人［死因：死亡（原因不明）］

本被験者の MS の罹病期間は 6.8 年であり，ベースライン時の EDSS スコアは 2.5 であった。本被験者は喫煙者であり（喫煙歴 30 年，煙草の平均喫煙本数 22 本/日），若年性冠動脈疾患の家族歴を有していた（5.3.5.1-2-A2201 試験-Listing 16.2.4-1.3，Listing 16.2.9-1.10）。

本被験者は，第 2 期で BAF 1.25 mg 群にランダム化され，Day 1 に治験薬の投与が開始された。被験者は Day 29 に胸痛（重症度：高度）を発現し，本事象により Day 52 に治験薬の投与を中止した。本被験者は Day 79 に疲労を訴えており，8 時間後に自宅で死亡している状態で発見された。治験薬の投与中止から 27 日後であった。検視官は，死因を急性心筋不全と判定した。本報告のデータベースロック時点では，死亡の原因は不明とされ，治験担当医師は死亡と治験薬との関連ありと判断した。

治験担当医師は，死亡の原因として心停止の可能性を挙げた（5.3.5.1-2-A2201 試験-14.3.3 項）。

- A2304 試験，被験者番号 9011007，52 歳，女性，白人（死因：悪性黒色腫）

本被験者は，1989 年 8 月に MS を発症し，1995 年 11 月 22 日に MS と診断され，2008 年 6 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。ベースライン時（2013 年 12 月 17 日）の EDSS スコアは 5.0 であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.6-1）。

本被験者は，Day 1 に BAF 群にランダム化され，治験薬の投与が開始された（2013 年 12 月 17 日）。2014 年 4 月（日付不明），被験者は肛門にそう痒感があり家庭医の診察を受けた。隆起性

の腫瘤が見つかったが，当初は外痔核によるものとされた。Day 120 に肛門の悪性黒色腫（消化器黒色腫）と診断され，Day 217 に直腸腫瘤の切除生検が行われ，悪性黒色腫（非血行性，非リンパ行性）と確定した（病期：第 4 期）。全身の CT 撮影が行われ，肺及び肝に複数の転移を認めた。悪性黒色腫により治験薬の投与を中止し（最終投与日：Day 248），同日に試験終了時の診察を受けた。その後，化学療法を開始したものの，全身に進行性の全般機能悪化を認め，治験薬の投与中止から 31 日後に死亡した。部検は行われなかった。皮膚癌及び黒色腫は過去に $S1P_1$ アンタゴニスト治療で報告されていることから，治験担当医師は消化器黒色腫と治験薬との関連をありと判断した（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項）。

- A2304 試験，被験者番号 9007003，44 歳，女性，白人（死因：敗血症性ショック）

本被験者は，2010 年 11 月に MS を発症し，2011 年 4 月に MS と診断され，2011 年 7 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。ベースライン時（2013 年 10 月 22 日）の EDSS スコアは 5.5 であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.6-1）。

本被験者は，Day 1 に BAF 群にランダム化され，治験薬の投与が開始された。Day 493 に CP の二重盲検投与の最終投与を受け，Day 500 に BAF の非盲検投与に治療変更した。Day 709 に持続する高度の便秘によって入院し，同日に結腸癌第 4 期と診断された。Day 713 に腹部 CT で結腸内の腫瘤及び悪性腫瘍を示唆する肝病変を数箇所認め，画像結果は S 状結腸肥厚に伴う腸閉塞と一致していた。生検の結果，大腸粘膜組織片に低分化型腸型腺癌の浸潤を認めた。入院中，被験者は呼吸器症状（詳細不明）を発現し，Day 714 に胸部 X 線で両側性の誤嚥性肺炎を認めた。同日に，両側性誤嚥性肺炎及び狭窄性結腸癌第 4 期に伴う敗血症性ショックと診断された。本被験者は，これらの事象により治験薬の投与を中止し（最終投与日：Day 711），治験薬の投与中止から 5 日後に，結腸癌第 4 期，誤嚥性肺炎，及び敗血症性ショックにより被験者は死亡した。剖検は行われなかった。治験担当医師は結腸癌第 4 期，誤嚥性肺炎，及び敗血症性ショックと治験薬との関連をありと判断した。

- A2304 試験，被験者番号 9053001，46 歳，男性，白人（死因：肺炎）

本被験者は，1999 年に MS を発症し，2000 年 11 月に MS と診断され，2013 年 8 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。ベースライン時の EDSS スコアは 6.5 であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.6-1）。

本被験者は，CP の Day 1 に BAF 群にランダム化され，治験薬の投与が開始された。Day 757（2016 年 2 月 26 日）に治験薬の最終投与を受け，Day 768 に CP を完了した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.1-2）。本被験者は，試験を継続し，EP の Day 1（2016 年 4 月 22 日）に治験薬の投与が開始された。本被験者は，EP の Day 405 に肺炎（1 回目）と診断され，入院に至った。本事象により治験薬を休薬し，Day 407 に治験薬の投与を再開した。本事象は Day 412 に薬物治療及び理学療法により消失し，本被験者は退院した（日付不明）。本被験者は，Day 526 に発熱，咳嗽，喀痰のため再入院し，胸部検査で両側肺低音性連続性ラ音が認められた。胸部の CT 検査で左肺の肺浸潤が認められ，肺炎（2 回目）と診断された。本事象（2 回目の肺炎）に対し，薬

物治療が行われ，本被験者は治験薬の投与を中止した（最終投与日 Day 528）。本被験者は，治験薬の最終投与 12 日後に状態が悪化し，肺炎（2 回目）により死亡した。剖検は行われなかった。治験担当医師は 2 回の肺炎と治験薬との関連をありと判断した。また，その他に考えられる要因として，家族によるサポート不足を挙げた。

進行中の A2304 試験 EP で，データカットオフ日（2017 年 12 月 31 日）以降に 3 名の死亡が報告された。1 名（被験者番号 5112001，54 歳，女性，白人）は試験中止後（最終投与日：2017 年 11 月 20 日），血栓症により 2018 年 2 月 27 日に死亡した。1 名（被験者番号 7062001，57 歳，女性，白人）は，2018 年 5 月 5 日，試験期間中に心筋梗塞により死亡した。部検の結果，心室壁破裂及び心臓タンポナーデが確認された。残りの 1 名（被験者番号 2052001，50 歳，男性，白人）は，2018 年 1 月 24 日に試験を中止し，3 月 23 日に MS 進行により死亡した。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

A2304 試験

CP

A2304 試験 CP の二重盲検投与の重篤な有害事象発現率を Table 2-15 に示す。

重篤な有害事象発現率は，BAF 群でプラセボ群と比べ高かった［BAF 群 17.2%（189/1099 名），プラセボ群 13.6%（74/546 名），以下同順］。

PT 別では，いずれかの群で発現率が 1%以上であった重篤な有害事象は，尿路感染（1.2%，1.1%），基底細胞癌（1.1%，1.1%），多発性硬化症再発（0.2%，1.3%）であり，尿路感染及び基底細胞癌の発現率は群間で同程度であった。

BAF 群でプラセボ群と比べ発現率が 0.5%以上高かった重篤な有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.9%（10 名），0.4%（2 名）］，脳振盪［0.5%（5 名），0.0%］であった。このうち，BAF 群では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9 名）が治験薬との関連ありと判断された。本事象により 3 名が治験薬の投与を中止し，3 名が休薬した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は，1 名（BAF 群）を除き試験期間中に消失した。肝機能検査値上昇の詳細は 2.1.5 項に示す。脳振盪は，いずれも無処置又は加療により 10 日以内に消失し，治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

重篤な有害事象の多くが，治験薬の休薬，薬物治療又はその他処置により消失した（5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

Table 2-15 重篤な有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上）（A2304 試験 CP, SAF）

	BAF312 N = 1099		Placebo N = 546	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	189	(17.2)	74	(13.6)
尿路感染	13	(1.2)	6	(1.1)
基底細胞癌	12	(1.1)	6	(1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	(0.9)	2	(0.4)
うつ病	5	(0.5)	2	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(0.5)	1	(0.2)
脳振盪	5	(0.5)	0	(0.0)
自殺企図	4	(0.4)	3	(0.5)
失神	4	(0.4)	1	(0.2)
裂傷	4	(0.4)	0	(0.0)
てんかん	4	(0.4)	0	(0.0)
自殺行為	4	(0.4)	0	(0.0)
尿閉	3	(0.3)	2	(0.4)
大腿骨頚部骨折	3	(0.3)	1	(0.2)
自殺念慮	3	(0.3)	1	(0.2)
徐脈	3	(0.3)	0	(0.0)
黄斑浮腫	3	(0.3)	0	(0.0)
虫垂炎	3	(0.3)	0	(0.0)
上気道感染	3	(0.3)	0	(0.0)
不全片麻痺	3	(0.3)	0	(0.0)
多発性硬化症	3	(0.3)	0	(0.0)
三叉神経痛	3	(0.3)	0	(0.0)
多発性硬化症再発	2	(0.2)	7	(1.3)
便秘	2	(0.2)	1	(0.2)
胃腸炎	2	(0.2)	1	(0.2)
尿路性敗血症	2	(0.2)	1	(0.2)
水腎症	2	(0.2)	1	(0.2)
第二度房室ブロック	2	(0.2)	0	(0.0)
無力症	2	(0.2)	0	(0.0)
発熱	2	(0.2)	0	(0.0)
転倒	2	(0.2)	0	(0.0)
コロンビア自殺評価スケール異常	2	(0.2)	0	(0.0)
脱水	2	(0.2)	0	(0.0)
筋力低下	2	(0.2)	0	(0.0)
表皮内悪性黒色腫	2	(0.2)	0	(0.0)
セミノーマ	2	(0.2)	0	(0.0)
脳血管発作	2	(0.2)	0	(0.0)

	BAF312 N = 1099		Placebo N = 546	
PT	n	(%)	n	(%)
筋痙直	2	(0.2)	0	(0.0)
部分発作	2	(0.2)	0	(0.0)
痙攣発作	2	(0.2)	0	(0.0)
膀胱機能障害	2	(0.2)	0	(0.0)
尿失禁	2	(0.2)	0	(0.0)
月経過多	2	(0.2)	0	(0.0)
歩行障害	1	(0.1)	3	(0.5)
肺炎	1	(0.1)	2	(0.4)
不全対麻痺	0	(0.0)	3	(0.5)
貧血	0	(0.0)	2	(0.4)
股関節部骨折	0	(0.0)	2	(0.4)
前立腺癌	0	(0.0)	2	(0.4)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.4-5.2
BAF 群の発現率の降順

CP + EP

A2304 試験 CP + EP の重篤な有害事象発現率を Table 2-16 に示す。

重篤な有害事象発現率は 24.3%（369/1517 名），総曝露期間で調整した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現頻度は 11.1 であった。

PT 別で発現率が 1%以上であった重篤な有害事象は，尿路感染［2.0%（31/1517 名）］，基底細胞癌［1.6%（24/1517 名）］，てんかん［1.0%（15/1517 名）］であった。このうち，尿路感染（7 名）及び基底細胞癌（11 名）が治験薬との関連ありと判断された。そのうち，治験薬の投与中止に至った事象はなく，ほとんどが休薬，無処置，又は加療により最終評価時点までに消失した（5.3.5.3-7-Listing 4.3-2a）。

Table 2-16　重篤な有害事象発現率（全体で 3 名以上）（A2304 試験 CP + EP，SAF）

	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
合計	369	(24.3)	11.1	(10.0, 12.3)
尿路感染	31	(2.0)	0.8	(0.6, 1.2)
基底細胞癌	24	(1.6)	0.6	(0.4, 0.9)
てんかん	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
多発性硬化症	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
多発性硬化症再発	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
肺炎	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
脳振盪	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)

	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
大腿骨頚部骨折	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
裂傷	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
自殺企図	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
徐脈	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
鼠径ヘルニア	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
尿路性敗血症	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
転倒	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
失神	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
うつ病	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
尿閉	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
筋力低下	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
変形性関節症	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
筋痙直	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
部分発作	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
痙攣発作	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
三叉神経痛	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
自殺念慮	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
無力症	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
発熱	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
虫垂炎	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
敗血症	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
足関節部骨折	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
肋骨骨折	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
脱水	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
乳癌	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
脳血管発作	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
自殺行為	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
黄斑浮腫	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
便秘	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
胆嚢炎	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
急性胆嚢炎	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
膀胱炎	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
胃腸炎	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
帯状疱疹	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
インフルエンザ	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
上気道感染	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
硬膜下血腫	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
肝酵素上昇	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
脊椎すべり症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)

PT	n	All BAF312 treated N = 1517 (%)	IR	(95% CI)
子宮平滑筋腫	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
不全片麻痺	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
一過性脳虚血発作	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
錯乱状態	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
急性腎障害	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
膀胱機能障害	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
尿失禁	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
褥瘡性潰瘍	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
深部静脈血栓症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-6.4a
発現率の降順
IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

2.1.4 その他の重要な有害事象

A2304 試験では，被験者の安全確保のため，医学的に重要な肝機能検査値上昇が確認された場合，必要に応じて治験薬の投与を中止した。また，試験期間中に黄斑浮腫と診断された場合，治験薬の投与を中断した。黄斑浮腫が完全に消失した場合に限り，治療担当医師及び治験依頼者が協議の上，投与再開を考慮することとした。

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

A2304 試験

CP

A2304 試験 CP の二重盲検投与の投与中止に至った有害事象発現率を Table 2-17 に示す。

投与中止に至った有害事象発現率は BAF 群（7.8%）でプラセボ群（5.1%）に比べ高かった。

PT 別の投与中止に至った有害事象発現率は，黄斑浮腫［BAF 群 1.0%（11 名），プラセボ群 0.2%（1 名），以下同順］を除き各群 1%未満と低かった。

BAF 群でプラセボ群と比べ発現率が 0.5%以上高かった投与中止に至った有害事象は，黄斑浮腫，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.5%（5 名），0.0%］であった。このうち，BAF 群では，黄斑浮腫（9 名）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 名）が治験薬との関連ありと判断された。投与中止に至った黄斑浮腫及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のうち，黄斑浮腫の 3 名（いずれも BAF 群）が最終評価時点で未回復であった（5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。黄斑浮腫及び肝機能検査値上昇の詳細は，2.1.5 項に示す。

Table 2-17 投与中止に至った有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上）（A2304 試験 CP，SAF）

	BAF312 N = 1099		Placebo N = 546	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	86	(7.8)	28	(5.1)
黄斑浮腫	11	(1.0)	1	(0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(0.5)	0	(0.0)
徐脈	4	(0.4)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(0.4)	0	(0.0)
疲労	3	(0.3)	4	(0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.3)	0	(0.0)
肺機能検査値低下	3	(0.3)	0	(0.0)
浮動性めまい	3	(0.3)	0	(0.0)
うつ病	3	(0.3)	1	(0.2)
狭心症	2	(0.2)	0	(0.0)
第一度房室ブロック	2	(0.2)	0	(0.0)
第二度房室ブロック	2	(0.2)	0	(0.0)
ぶどう膜炎	2	(0.2)	0	(0.0)
末梢性浮腫	2	(0.2)	0	(0.0)
一酸化炭素拡散能減少	2	(0.2)	0	(0.0)
肝酵素上昇	2	(0.2)	0	(0.0)
表皮内悪性黒色腫	2	(0.2)	0	(0.0)
セミノーマ	2	(0.2)	0	(0.0)
尿路感染	1	(0.1)	2	(0.4)
頭痛	1	(0.1)	2	(0.4)
多発性硬化症再発	1	(0.1)	2	(0.4)
不眠症	0	(0.0)	3	(0.5)
前立腺癌	0	(0.0)	2	(0.4)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.4-6.1
BAF 群の発現率の降順

CP + EP

A2304 試験 CP + EP の投与中止に至った有害事象発現率を Table 2-18 に示す。

投与中止に至った有害事象発現率は 9.8%であった。

PT 別の投与中止に至った有害事象発現率は，いずれの事象も 1%未満と低かった。ほとんどの事象が無処置又は加療により最終評価時点までに消失した（5.3.5.3-7-Listing 4.3-2a）。

Table 2-18 投与中止に至った有害事象発現率（全体で 2 名以上）（A2304 試験 CP + EP，SAF）

		All BAF312 treated N = 1517		
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
合計	149	(9.8)	3.9	(3.3, 4.6)
黄斑浮腫	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
疲労	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
徐脈	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
乳癌	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
浮動性めまい	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
多発性硬化症	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
うつ病	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
呼吸困難	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
第一度房室ブロック	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
末梢性浮腫	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
尿路感染	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
一酸化炭素拡散能減少	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
肝酵素上昇	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
肺機能検査値低下	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
リンパ球減少症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
狭心症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
第二度房室ブロック	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
動悸	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
洞性徐脈	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
上室性頻脈	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
ぶどう膜炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
悪心	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
肺炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
CD4 リンパ球減少	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
筋力低下	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
ボーエン病	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
表皮内悪性黒色腫	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
セミノーマ	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
てんかん	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
咳嗽	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-6.5a
発現率の降順
IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

2.1.4.2 休薬を要した有害事象

A2304 試験

CP

A2304 試験 CP の二重盲検投与の休薬を要した有害事象発現率を Table 2-19 に示す。

休薬を要した有害事象発現率は BAF 群（7.0%）でプラセボ群（2.9%）に比べ高かった。

PT 別の休薬を要した有害事象発現率は，各群 1%未満と低かった。

0.5%以上に発現した休薬を要した有害事象はいずれも BAF 群に発現し，その内訳は，黄斑浮腫［0.8%（9 名）］，帯状疱疹［0.5%（5 名）］であった。このうち，黄斑浮腫の 1 名を除き，すべての被験者が試験期間中に回復した。黄斑浮腫の 1 名は最終評価時点で未回復であった。黄斑浮腫（8 名）及び帯状疱疹（4 名）が，治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

Table 2-19 休薬を要した有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上）（A2304 試験 CP，SAF）

	BAF312 N = 1099		Placebo N = 546	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	77	(7.0)	16	(2.9)
黄斑浮腫	9	(0.8)	0	(0.0)
帯状疱疹	5	(0.5)	0	(0.0)
嘔吐	4	(0.4)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.4)	0	(0.0)
一酸化炭素拡散能減少	4	(0.4)	0	(0.0)
尿路感染	3	(0.3)	0	(0.0)
悪心	2	(0.2)	0	(0.0)
倦怠感	2	(0.2)	0	(0.0)
虫垂炎	2	(0.2)	0	(0.0)
胃腸炎	2	(0.2)	0	(0.0)
頭痛	2	(0.2)	0	(0.0)
痙攣発作	2	(0.2)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.4-7

BAF 群の発現率の降順

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，BAF 投与に関連する安全性の問題やリスクを検討するため，プラセボ対照併合，長期投与併合，及び漸増投与併合データを対象に，有害事象，臨床検査，バイタルサインを包括的に評価した。

以下の事象を評価対象とし，評価対象とした事象の定義は Table 1-11 に示した。

- 感染症（水痘帯状疱疹ウイルス以外の慢性ウイルス感染再活性化を含む）
- 水痘帯状疱疹ウイルス再活性化
- 可逆性後白質脳症症候群
- 血栓塞栓症
- 痙攣発作
- 黄斑浮腫
- 気管支収縮
- 悪性腫瘍
- 生殖発生毒性
- 自殺傾向
- リンパ球減少症
- 肝機能検査値上昇
- 高血圧
- 投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）（本事象のみ 4.3 項参照）

可逆性後白質脳症症候群は評価対象としていたものの，いずれの臨床試験でも認められなかった。投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）は，投与開始時の心臓モニタリングの結果も含め 4.3 項に，それ以外の事象は 2.1.5.1 項～2.1.5.12 項に示す。

プラセボ対照併合では，BAF 2 mg 群が他の用量群に比べ被験者数が最も多く（1148 名），かつ投与期間が最も長い。これらを考慮し，プラセボ対照併合では，BAF の臨床用量である 2 mg 群とプラセボ群（607 名）を中心に記載する。なお，プラセボ対照併合では，A2304 試験の被験者（BAF 2 mg 群 1099 名，プラセボ群 546 名）が約 9 割を占める。

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

BAF の免疫機能に対する作用により，感染症のリスクが増大する可能性がある。そこで，感染症，水痘帯状疱疹ウイルス以外の慢性ウイルス感染再活性化，水痘帯状疱疹ウイルス再活性化に関連する有害事象を Table 1-11 のとおり定義し，本項では感染症，水痘帯状疱疹ウイルス以外の慢性ウイルス感染再活性化を評価し，水痘帯状疱疹ウイルス再活性化は 2.1.5.2 項で評価した。プラセボ対照併合及び長期投与併合のデータカットオフ時点（2017 年 12 月 31 日）で進行性多巣性白質脳症及びクリプトコッカス感染症は報告されなかった。なお，2017 年 12 月 31 日以降，A2304 試験 EP で 1 名［62 歳（発現時），女性，白人］にクリプトコッカス性髄膜炎が報告された。本事象は治験薬投与から約 2.5 年後に発現し，本被験者は，投与中止及び入院加療により回復した。本事象は治験薬との関連ありと判断された。

プラセボ対照併合

感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象の要約を Table 2-20 に示す。

感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群とプラセボ群で同程度であった（BAF 2 mg 群 48.9%，プラセボ群 49.8%，以下同順）。CTCAE グレード 3 又は 4 の有害事象発現率（グレード 3：2.0%，1.6%，グレード 4：0.1%，0.2%），重篤な有害事象発現率（2.9%，2.5%），投与中止に至った有害事象発現率（0.2%，0.7%）も群間で同程度であった。休薬を要した有害事象発現率は，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かった（1.9%，0.5%）。

PT 別で発現率が最も高かった有害事象は，いずれの群も上咽頭炎（13.4%，14.3%）であり，次いで尿路感染（11.8%，13.7%），上気道感染（8.3%，7.9%），インフルエンザ（6.8%，7.2%）の順であり，いずれの事象も発現率は群間で同程度であった。BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ 1%以上高かった有害事象は，帯状疱疹（2.2%，0.7%）のみであった。

有害事象の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-4.1）。

重篤な有害事象発現率（PT 別）は，いずれの群も尿路感染を除き，すべて 1%未満と低かった。重篤な尿路感染の発現率は群間で同程度であった［1.1%（13 名），1.0%（6 名）］（5.3.5.3-2-Table 2.1-8.1.2）。投与中止に至った有害事象（PT 別）及び休薬を要した有害事象（PT 別）の発現率は，いずれの群もすべて 1%未満と低かった（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1a，Table 2.1-13.1.1b）。

Table 2-20 「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 10 名以上）（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症（SOC）[a)]	20	(39.2)	24	(55.8)	18	(42.9)	561	(48.9)	18	(36.0)	302	(49.8)
CTCAE グレード 4 の有害事象 [b)]	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)
CTCAE グレード 3 の有害事象 [b)]	0	(0.0)	2	(4.7)	0	(0.0)	23	(2.0)	1	(2.0)	10	(1.6)
重篤な有害事象 [b)]	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.4)	33	(2.9)	0	(0.0)	15	(2.5)
投与中止に至った有害事象 [a)]	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.7)
休薬を要した有害事象 [a)]	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	22	(1.9)	0	(0.0)	3	(0.5)
PT 別有害事象												
上咽頭炎	8	(15.7)	8	(18.6)	9	(21.4)	154	(13.4)	7	(14.0)	87	(14.3)
尿路感染	2	(3.9)	2	(4.7)	3	(7.1)	135	(11.8)	2	(4.0)	83	(13.7)
上気道感染	0	(0.0)	3	(7.0)	1	(2.4)	95	(8.3)	2	(4.0)	48	(7.9)
インフルエンザ	4	(7.8)	1	(2.3)	1	(2.4)	78	(6.8)	2	(4.0)	44	(7.2)
気管支炎	0	(0.0)	3	(7.0)	1	(2.4)	37	(3.2)	0	(0.0)	16	(2.6)
膀胱炎	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	29	(2.5)	1	(2.0)	16	(2.6)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	25	(2.2)	1	(2.0)	4	(0.7)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(2.3)	3	(7.1)	24	(2.1)	4	(8.0)	10	(1.6)
咽頭炎	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(2.4)	21	(1.8)	1	(2.0)	14	(2.3)
口腔ヘルペス	1	(2.0)	1	(2.3)	2	(4.8)	19	(1.7)	2	(4.0)	13	(2.1)
胃腸炎	1	(2.0)	1	(2.3)	1	(2.4)	17	(1.5)	1	(2.0)	10	(1.6)
鼻炎	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(1.3)	0	(0.0)	10	(1.6)

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(1.0)	1	(2.0)	6	(1.0)
皮膚真菌感染	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.2)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-4.1，Table 2.1-8.1.2，Table 2.1-13.1.1，Table 2.1-13.1.1a，Table 2.1-13.1.1b
BAF 2 mg 群の発現率の降順
a) Table 1-11 の定義に基づく集計
b) primary SOC 感染症および寄生虫症の集計

真菌感染症（HLGT），下気道および肺感染（HLT），尿路感染（HLT）の有害事象発現率は，いずれも群間で同程度であった［真菌感染症：BAF 2 mg 群 3.7%，プラセボ群 3.1%（以下同順），下気道および肺感染：4.2%，4.0%，尿路感染：14.0%，16.1%］（Table 7-3）。全身性の真菌感染症は報告されなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-12.3.3.3.1 項，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

水痘帯状疱疹ウイルス以外の慢性ウイルス感染再活性化に関連する有害事象として，単純ヘルペスウイルス感染（NMQ）（broad）を評価した。単純ヘルペスウイルス感染（NMQ）の有害事象発現率は，群間で同じであった（各群 2.3%）（Table 7-6）。

その他の感染症に関連する有害事象として，日和見感染（CMQ）及び肝炎（CMQ）を評価したが，いずれの群も，日和見感染（CMQ）及び肝炎（CMQ）の有害事象発現率が 0.1%未満と極めて低かった（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.3）。

感染症とリンパ球数の関連性

BAF の薬力学作用から予測される血中リンパ球数の減少と感染症の発現リスクとの関連を探索する目的で，プラセボ対照併合のすべての BAF 群を併合し，BAF が投与された被験者で発現した器官関連の HLT 別「感染症および寄生虫症」有害事象を投与期間中の血中リンパ球数の最低値別（血中リンパ球数のカテゴリー：$< 0.4 \times 10^9$/L，0.4～0.6× 10^9/L，$> 0.6 \times 10^9$/L）に集計した。

血中リンパ球数（最低値）別での，器官関連の HLT 別「感染症および寄生虫症」有害事象発現率（いずれかの部分集団で 1.0%以上）を Table 2-21 に示す。

感染症および寄生虫症（HLT）の有害事象は，血中リンパ球数が低い部分集団（$< 0.4 \times 10^9$/L）での発現率（52.9%）が，他の集団と比べ高かった（0.4～0.6×10^9/L：45.0%，$> 0.6 \times 10^9$/L：42.3%）。HLT 別では，上気道感染症，尿路感染，インフルエンザウイルス感染が血中リンパ球数が低い部分集団（$< 0.4 \times 10^9$/L）で，他の集団と比べ高い傾向を示したが，その他の HLT 別有害事象では同様の傾向はみられなかった。しかしながら，血中リンパ球数が低い部分集団（$< 0.4 \times 10^9$/L）での感染症発現率は，プラセボ群（49.8%）と比べ高かったものの大きく異なるものではなく，他の 2 つの部分集団での感染症発現率は，プラセボ群と比べ低く（Table 2-20），感染症発現と血中リンパ球数に直接的な関連性は示唆されなかった。

SPMS 患者を対象とした血中薬物濃度及びリンパ球数の関連性は，2.7.2-3.4 項で検討した。

Table 2-21 血中リンパ球数（最低値）別の器官関連の HLT 別「感染症および寄生虫症」有害事象発現率（いずれかの部分集団で 1.0%以上）（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 groups combined					
	< 0.4 × 10^9/L		0.4-0.6 × 10^9/L		> 0.6 × 10^9/L	
	N = 636		N = 506		N = 175	
HLT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	337	(52.9)	227	(45.0)	74	(42.3)
上気道感染	178	(27.9)	121	(24.0)	37	(21.1)
尿路感染	106	(16.6)	53	(10.5)	14	(8.0)
インフルエンザウイルス感染	44	(6.9)	33	(6.5)	9	(5.1)
ヘルペスウイルス感染	34	(5.3)	19	(3.8)	10	(5.7)
下気道および肺感染	27	(4.2)	22	(4.4)	3	(1.7)
真菌感染 NEC	18	(2.8)	4	(0.8)	6	(3.4)
腹部および消化管感染	17	(2.7)	13	(2.6)	5	(2.9)
歯牙および口腔内軟部組織感染	14	(2.5)	8	(1.6)	5	(2.9)
眼部および眼瞼感染	13	(2.0)	7	(1.4)	2	(1.1)
ウイルス感染 NEC	14	(2.2)	5	(1.0)	4	(2.3)
白癬感染	12	(1.9)	1	(0.2)	1	(0.6)
耳部感染	11	(1.7)	7	(1.4)	0	(0)
感染 NEC	7	(1.1)	4	(0.8)	3	(1.7)
皮膚組織および軟部組織感染	5	(0.8)	8	(1.6)	3	(1.7)
細菌感染 NEC	4	(0.6)	9	(1.8)	2	(1.1)
カンジダ感染	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(1.1)

Source：5.3.5.3-2-Table 3.3-3.1

長期投与併合

感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象の要約を Table 2-22 に示す。

感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象発現率は 58.2%であった。総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（41.4）は，プラセボ対照併合での BAF 群（49.4），プラセボ群（54.1）に比べ低かった（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.2）。

CTCAE グレード 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，休薬を要した有害事象発現率は，いずれもプラセボ対照併合の発現率と大きく異なることはなかった（Table 2-20）。

PT 別で最も発現率が高かった有害事象は，上咽頭炎（18.9%）であり，次いで尿路感染（16.4%），上気道感染（9.0%），インフルエンザ（8.8%）の順であった。感染症および寄生虫症の有害事象（全体で 15 名以上）はプラセボ対照併合でみられた事象と大きく異ならなかった（Table 2-20）。

Table 2-22 「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率（全体で 15 名以上）（長期投与併合，SAF）

	長期投与併合 BAF312 2-10 mg N = 1737				プラセボ対照併合 BAF 2 mg N = 1148
	n	(%)	IR	(95% CI)	IR
感染症および寄生虫症（SOC）[a]	1011	(58.2)	41.4	(38.9, 44.1)	49.4
CTCAE グレード 4 の有害事象 [b]	7	(0.4)	0.1	(0.1, 0.3)	—
CTCAE グレード 3 の有害事象 [b]	60	(3.5)	1.3	(1.0, 1.7)	—
重篤な有害事象 [b]	84	(4.8)	1.8	(1.5, 2.3)	—
投与中止に至った有害事象 [b]	13	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)	—
休薬を要した有害事象 [b]	42	(2.4)	0.9	(0.7, 1.2)	—
PT 別有害事象					
上咽頭炎	329	(18.9)	8.4	(7.5, 9.3)	9.7
尿路感染	285	(16.4)	6.7	(6.0, 7.6)	8.3
上気道感染	156	(9.0)	3.6	(3.0, 4.2)	5.7
インフルエンザ	152	(8.8)	3.5	(2.9, 4.0)	4.7
気管支炎	80	(4.6)	1.8	(1.4, 2.2)	2.2
帯状疱疹	65	(3.7)	1.4	(1.1, 1.8)	1.5
副鼻腔炎	61	(3.5)	1.3	(1.0, 1.7)	1.4
膀胱炎	60	(3.5)	1.3	(1.0, 1.7)	1.7
胃腸炎	49	(2.8)	1.1	(0.8, 1.4)	1.0
口腔ヘルペス	48	(2.8)	1.0	(0.8, 1.4)	1.1
咽頭炎	47	(2.7)	1.0	(0.8, 1.4)	1.2
鼻炎	35	(2.0)	0.8	(0.5, 1.0)	0.9
結膜炎	29	(1.7)	0.6	(0.4, 0.9)	0.6
爪真菌症	23	(1.3)	0.5	(0.3, 0.7)	0.3
気道感染	22	(1.3)	0.5	(0.3, 0.7)	0.5
皮膚真菌感染	21	(1.2)	0.4	(0.3, 0.7)	0.6
ウイルス性胃腸炎	21	(1.2)	0.4	(0.3, 0.7)	0.2
扁桃炎	20	(1.2)	0.4	(0.3, 0.7)	0.1
下気道感染	18	(1.0)	0.4	(0.2, 0.6)	0.4
歯膿瘍	17	(1.0)	0.4	(0.2, 0.6)	0.4
歯感染	17	(1.0)	0.4	(0.2, 0.6)	0.3
ウイルス感染	17	(1.0)	0.4	(0.2, 0.6)	0.3
肺炎	16	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)	0.2
癜風	15	(0.9)	0.3	(0.2, 0.5)	0.3

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-4.2，Table 2.1-8.2.2，Table 2.1-10.2，Table 2.1-11.2，Table 2.1-13.1.2，Table 2.1-13.2a

IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

BAF 2-10 mg 群の有害事象発現率の降順

a) Table 1-11 の定義に基づく集計

b) primary SOC 感染症および寄生虫症の集計

単純ヘルペスウイルス感染（NMQ）の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（プラセボ対照併合 1.5，長期投与併合 1.3，以下同順）。

長期投与併合で新たに報告された日和見感染（CMQ）及び肝炎（CMQ）の有害事象はなかった（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.2.3）。

2.1.5.2 水痘帯状疱疹ウイルス再活性化

プラセボ対照併合

水痘帯状疱疹ウイルス感染（NMQ）（broad）の有害事象発現率を Table 2-23 に示す。

水痘帯状疱疹ウイルス感染（NMQ）（broad）の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群でプラセボ群と比べて高かった（BAF 2 mg 群 3.0%，プラセボ群 0.7%，以下同順）。

PT 別の有害事象発現率は，いずれの群も帯状疱疹を除きすべて 1%未満であった。帯状疱疹の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群でプラセボ群と比べて高かった（2.2%，0.7%）。

有害事象の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であり，グレード 3 の有害事象は，帯状疱疹のみであった（BAF 2 mg 群 3 名）。

重篤な有害事象として，帯状疱疹，帯状疱疹性髄膜炎（各 1 名，いずれも BAF 2 mg 群）が報告された。帯状疱疹性髄膜炎を発現した被験者（試験/被験者番号 A2304/7031001，56 歳，女性，白人）は，水痘の既往歴を有していた。治験薬投与から約 17 ヵ月後に発現した耳帯状疱疹により本事象（水痘の再燃）が発現した（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。いずれの重篤な有害事象も治験薬の休薬及び薬物治療により消失し，治験薬との関連ありと判断された。

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

Table 2-23 「水痘帯状疱疹ウイルス感染」の有害事象発現率（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
水痘帯状疱疹ウイルス感染 (NMQ) (broad)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	34	(3.0)	1	(2.0)	4	(0.7)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	25	(2.2)	1	(2.0)	4	(0.7)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘルペス後神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
帯状疱疹性髄膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
陰部ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1
BAF 2 mg 群の発現率の降順

長期投与併合

水痘帯状疱疹ウイルス感染（NMQ）（broad）の有害事象発現率を Table 2-24 に示す。

水痘帯状疱疹ウイルス感染（NMQ）（broad）の有害事象発現率は 4.5%であった。

水痘帯状疱疹ウイルス感染（NMQ）（broad）の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（プラセボ対照併合 2.0，長期投与併合 1.7，以下同順）（Table 2-24）。

PT 別の有害事象発現率は，帯状疱疹を除きすべて 1%未満であった。帯状疱疹の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（1.5，1.4）（Table 2-24）。

有害事象の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

重篤な有害事象のうち，長期投与併合で新たに報告された事象は，帯状疱疹（2 名），眼帯状疱疹（1 名）であった。治験薬の投与中止に至った事象は，眼帯状疱疹（1 名），治験薬の休薬を要した事象は帯状疱疹（2 名）であった。いずれの事象も薬物治療により消失し，治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

投与中止に至った有害事象は重篤な有害事象として報告された眼帯状疱疹（1 名）のみであった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

Table 2-24　「水痘帯状疱疹ウイルス感染」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF）

		長期投与併合 BAF312 2-10 mg N = 1737			プラセボ対照併合 BAF 2 mg N = 1148
PT	n	(%)	IR	(95% CI)	IR
水痘帯状疱疹ウイルス感染 (NMQ) (broad)	79	(4.5)	1.7	(1.4, 2.2)	2.0
帯状疱疹	65	(3.7)	1.4	(1.1, 1.8)	1.5
ヘルペスウイルス感染	6	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)	0.3
ヘルペス後神経痛	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
眼帯状疱疹	4	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
陰部ヘルペス	2	(0.1)	0.0	(0.0, 0.2)	0.1
耳帯状疱疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
帯状疱疹性髄膜炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	—

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.2，Table 2.1-13.2a
IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）
BAF 2-10 mg 群の有害事象発現率の降順

2.1.5.3　血栓塞栓症

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

プラセボ対照併合

血栓塞栓症の有害事象発現率を Table 2-25 に示す。

血栓塞栓症の有害事象発現率は，群間で同程度であった（BAF 2 mg 群 2.9%，プラセボ群 2.5%，以下同順）。

出血性中枢神経系血管障害（SMQ）（broad）の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群とプラセボ群のいずれも 0.3%であった。PT 別で BAF 2 mg 群で発現した有害事象は，いずれも重篤な有害事象として報告され，その内訳は，脳血管発作（2 名），くも膜下血腫及び硬膜下血腫（同一被験者 1 名）であった。このうち，1 名（試験/被験者番号 A2304/1042025，55 歳，女性，白人）は，MS による転倒に伴い，硬膜下血腫及び腰椎にくも膜下血腫が発現した（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項）。いずれの事象も，治験薬の休薬，無処置，又は薬物治療により消失し，治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

虚血性中枢神経系血管障害（SMQ）（broad）の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群で 0.6%（7 名），プラセボ群ではみられなかった。PT 別の有害事象は，いずれも 1 名又は 2 名の発現であり，初回発現時期（Day 5～Day 899）に一定の傾向はみられなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。重篤な有害事象は 5 名に発現し，その内訳は脳血管発作（2 名），一過性脳虚血発作（1 名），虚血性脳卒中（1 名），脳幹梗塞（1 名）であった。5 名中 2 名（脳幹梗塞 1 名，脳血管発作 1 名）は，リスク因子である高血圧，糖尿病，又は心房中核欠損症（卵円孔開存）を有していた（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.4-6）。また，一過性脳虚血発作の 1 名（試験/被験者番号 A2304/3010001，56 歳，女性，白人）では，CT で異常所見は認められなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項）。いずれの重篤な有害事象も治験薬の投与中止，休薬，又は薬物治療により消失，消失中，又は後遺症を残して消失した。虚血性脳卒中（1 名）を除き治験薬との関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は，重篤な有害事象として報告された虚血性脳卒中（1 名）のみであった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

動脈の塞栓および血栓（SMQ）の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群で 0.6%（7 名），プラセボ群で 0.2%（1 名）であった。PT 別で 3 名以上に発現した有害事象は，末梢動脈閉塞性疾患（BAF 群 3 名，いずれも非重篤）であった。本事象は，無処置又は薬物治療により，最終評価時点で継続中であった。いずれも治験薬との関連なしと判断され，治験薬に対する処置は行われなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

虚血性心疾患（SMQ）（broad）の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群で 0.7%（8 名），プラセボ群で 0.8%（5 名）であった。PT 別で 3 名以上に発現した有害事象は，BAF 群の狭心症（6 名）であった。重篤な有害事象は，いずれの群も 2 名以上に発現した事象はなかった。

BAF 群に発現した重篤な有害事象は，冠動脈疾患（1 名）を除きいずれも無処置，投与中止又は薬物治療により消失した。狭心症（1 名）を除き治験薬との関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象は BAF 群で重篤な有害事象として報告された狭心症，急性冠動脈症候群，心筋虚血（各 1 名）であった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

Table 2-25 「血栓塞栓症」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 1 名以上）（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg		BAF312 0.5 mg		BAF312 1.25 mg		BAF312 2 mg		BAF312 10 mg		Placebo	
	N = 51		N = 43		N = 42		N = 1148		N = 50		N = 607	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血栓塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	33	(2.9)	0	(0.0)	15	(2.5)
出血性中枢神経系血管障害 (SMQ) (broad)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
くも膜下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
硬膜下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
虚血性中枢神経系血管障害 (SMQ) (broad)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳幹梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
虚血性脳卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
動脈の塞栓および血栓 (SMQ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
虚血性脳卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
虚血性心疾患 (SMQ) (broad)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.8)
狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)
急性冠動脈症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
冠動脈疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)
心筋虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1
SMQ 別，BAF 2 mg 群の発現率の降順
複数の SMQ で同一の PT がある場合，同一の PT を除外せず SMQ ごとに提示した。

長期投与併合

血栓塞栓症の有害事象発現率を Table 2-26 に示す。

血栓塞栓症の有害事象発現率は 3.9%であった。

血栓塞栓症の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（プラセボ対照併合 1.9，長期投与併合 1.5）。いずれの SMQ 別，PT 別有害事象も，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.2）。

Table 2-26 「血栓塞栓症」の有害事象発現率（全体で 3 名以上）（長期投与併合，SAF）

		長期投与併合 BAF312 2-10 mg N = 1737			プラセボ対照併合 BAF 2 mg N = 1148
PT	n	(%)	IR	(95% CI)	IR
血栓塞栓症	68	(3.9)	1.5	(1.1, 1.9)	1.9
出血性中枢神経系血管障害 (SMQ) (broad)	12	(0.7)	0.3	(0.1, 0.4)	0.2
脳血管発作	4	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
硬膜下血腫	4	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
虚血性中枢神経系血管障害 (SMQ) (broad)	16	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)	0.4
一過性脳虚血発作	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
脳血管発作	4	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
動脈の塞栓および血栓 (SMQ)	15	(0.9)	0.3	(0.2, 0.5)	0.4
一過性脳虚血発作	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
心筋梗塞	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
末梢動脈閉塞性疾患	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.2
虚血性心疾患 (SMQ) (broad)	19	(1.1)	0.4	(0.2, 0.6)	0.5
狭心症	9	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)	0.3
心筋梗塞	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
心電図 ST 部分下降	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	—

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.2，Table 2.1-13.2a
IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）
SMQ 別，BAF 2-10 mg 群の有害事象発現率の降順

2.1.5.4 痙攣発作

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

プラセボ対照併合

痙攣（SMQ）（broad）の有害事象発現率を Table 2-27 に示す。

痙攣（SMQ）（broad）の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群で 1.7%（19 名），プラセボ群で 0.5%（3 名）あった。しかしながら，BAF 群で 5 名中 2 名（試験/被験者番号 A2304/4036003，A2304/7064002）に発現した痙攣発作（PT）が，治験担当医師によって足のこむら返りと確認され（医師報告用語：convulsion left and right lower leg，convulsion of legs），これを考慮すると BAF 群の有害事象発現率は 1.5%（17/1148 名）となる（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。以下，これら 2 名を除く「痙攣発作」を発現した 17 名を評価した。

PT 別の有害事象発現率は，いずれの群もすべて 1%未満であった。BAF 群で 3 名以上に報告された事象は，てんかん（10 名），痙攣発作（5 名），部分発作（3 名）であった。「痙攣発作」の初回発現時期（Day 5～Day 963）に一定の傾向はみられなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

有害事象の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であり，グレード 3 の有害事象は，いずれも BAF 群で発現し，内訳は，痙攣発作（2 名），てんかん（2 名）であった。グレード 4 の有害事象は BAF 群の全身性強直性間代性発作（1 名）のみであった。

BAF 群で「痙攣発作」を発現した 17 名中 6 名にてんかん又は痙攣発作の既往があり，6 名中 5 名が試験期間中に抗てんかん薬を服用していた（試験/被験者番号 A2304/5018005，7008034，7042007，7089022，9053006）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.4-6，Listing 16.2.5-1，Listing 16.2.5-2）。17 名のうち，半数以上の被験者がてんかん又は痙攣発作の既往はなく，多くが抗てんかん薬により数日以内に回復した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.4-6，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。ミオクロニーてんかんを発現した被験者（試験/被験者番号 A2304/4037003）は，本事象の前に下肢静止不能症候群及び低カルシウム血症を発現した（5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.1）。

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

投与中止に至った有害事象は重篤な有害事象として報告された全身性強直性間代性発作（1 名）のみであった。本被験者は，歩行改善のために fampridine を併用しており，治験薬及び fampridine の投与中止後，本事象は消失した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.5-2，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

Table 2-27 「痙攣発作」の有害事象発現率（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
痙攣 (SMQ) (broad)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	19	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.5)
てんかん	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.3)
痙攣発作	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	5 a)	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
部分発作	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身性強直性間代性発作	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
ミオクロニーてんかん	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1

BAF 2 mg 群の発現率の降順

a) 5 名中 2 名の痙攣発作は，治験担当医師によって足のこむら返りと確認された。

長期投与併合

痙攣（SMQ）（broad）の有害事象発現率を Table 2-28 に示す。

痙攣（SMQ）（broad）の有害事象発現率は 2.4%であり，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（プラセボ対照併合 1.1，長期投与併合 0.9）。いずれの PT 別有害事象も，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった。約半数が重篤な有害事象として報告され，多くの重篤な有害事象が無処置及び薬物治療で消失した。長期投与併合で新たに報告された重篤な有害事象のうち，治験薬との関連ありと判断された事象はなかった。長期投与併合で新たに報告された投与中止に至った有害事象は，てんかん（2 名）のみであった。いずれの事象も治験薬の投与中止及び薬物治療により数日以内に消失し，治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

Table 2-28 「痙攣発作」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF）

		長期投与併合 BAF312 2-10 mg N = 1737			プラセボ対照併合 BAF 2 mg N = 1148
PT	n	(%)	IR	(95% CI)	IR
痙攣 (SMQ) (broad)	42	(2.4)	0.9	(0.7, 1.2)	1.1
てんかん	22	(1.3)	0.5	(0.3, 0.7)	0.6
痙攣発作	13	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)	0.3
部分発作	6	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)	0.2
全身性強直性間代性発作	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
前兆	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	—
認知障害発作	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	—
ミオクロニーてんかん	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
てんかん重積状態	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	—

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.2，Table 2.1-13.2a
IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）
BAF 2-10 mg 群の有害事象発現率の降順

2.1.5.5 黄斑浮腫

S1P 受容体調節薬では，血管透過性の亢進により黄斑浮腫を引き起こすことがある。そこで，本項では，黄斑浮腫に関連する有害事象を黄斑浮腫（NMQ）（narrow）と定義し評価した。なお，3 試験（A2201 試験，A2201E1 試験，A2304 試験）のいずれでも，コントロール良好な糖尿病患者，黄斑浮腫又はブドウ膜炎の既往を有する患者，ブドウ膜炎を合併している患者を試験に組み入れることができた。これらの患者に対しては，試験期間を通して広範囲な眼科検査を行った。また，試験期間中に黄斑浮腫と診断された場合，治験薬の投与を休薬した。

プラセボ対照併合

黄斑浮腫（NMQ）（narrow）の有害事象発現率を Table 2-29 に示す。

黄斑浮腫（NMQ）（narrow）の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群でプラセボ群と比べて高かった（BAF 2 mg 群 1.7%，プラセボ群 0.2%，以下同順）。

PT 別では，黄斑浮腫の有害事象発現率は BAF 2 mg 群でプラセボ群と比べて高かった（1.6%，0.2%）。BAF 群の黄斑浮腫（PT）（20 名）のほとんどが片眼に発現し，20 名中 9 名に新たに視力障害がみられた（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 12-15）。

有害事象の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であり，グレード 3 の有害事象が，黄斑浮腫（PT）（計 4 名，BAF 2 mg 群 3 名，プラセボ群 1 名），嚢胞様黄斑浮腫（BAF 群 1 名），グレード 4 の有害事象が黄斑浮腫（BAF 2 mg 群 1 名）であった。

BAF 2 mg 群の黄斑浮腫（PT）の発現率は Day 1 から Month 3 までが最も高かったが（0.8%，9 名），投与期間の延長に伴って低下する傾向であった（Month 4～Month 6 まで 0.5%，Month 7～Month 12 まで 0.1%，Month 13 以降 0.2%～0.3%）（Table 2-12）。

重篤な有害事象として，黄斑浮腫（PT）（BAF 2 mg 群 3 名）が報告された。本事象により，2 名が治験薬の投与を中止し，1 名が休薬した。投与中止の 2 名に対し薬物治療が実施され，いずれの被験者も最終評価時点で未回復であり，休薬した 1 名は回復した（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。3 名中 2 名の黄斑浮腫（PT）は，治験薬との関連なしと判断された。

上述したとおり，試験期間中に黄斑浮腫（PT）と診断された場合，治験薬の投与を中止した。投与中止に至った有害事象は，黄斑浮腫（PT）［1.0%（11 名），0.2%（1 名）］，嚢胞様黄斑浮腫［0.1%（1 名），0.0%］であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1a）。

Table 2-29 「黄斑浮腫」の有害事象発現率（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
黄斑浮腫(NMQ) (narrow)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	20	(1.7)	1	(2.0)	1	(0.2)
黄斑浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	18	(1.6)	1	(2.0)	1	(0.2)
嚢胞様黄斑浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1
BAF 2 mg 群の有害事象発現率の降順

長期投与併合

黄斑浮腫 （NMQ) （narrow) の有害事象発現率を Table 2-30 に示す。

黄斑浮腫 （NMQ) （narrow) の有害事象発現率は 1.5%であり，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（プラセボ対照併合 1.2，長期投与併合 0.6）。

PT 別で 3 名以上に発現した有害事象は，黄斑浮腫（PT）（23 名）であった。いずれの有害事象も，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった。

長期投与併合で新たに報告された重篤な有害事象はなかった。長期投与併合で新たに報告された投与中止に至った有害事象は黄斑浮腫（2 名）であり，いずれの被験者も治験薬の投与中止及び薬物治療により回復した（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

Table 2-30 「黄斑浮腫」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF）

		長期投与併合 BAF312 2-10 mg N = 1737			プラセボ対照併合 BAF 2 mg N = 1148
PT	n	(%)	IR	(95% CI)	IR
黄斑浮腫(NMQ) (narrow)	26	(1.5)	0.6	(0.4, 0.8)	1.2
黄斑浮腫	23	(1.3)	0.5	(0.3, 0.7)	1.0
嚢胞様黄斑浮腫	2	(0.1)	0.0	(0.0, 0.2)	0.1
網膜浮腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	—

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.2，Table 2.1-13.2a
IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）
BAF 2-10 mg 群の有害事象発現率の降順

2.1.5.6 気管支収縮

S1P 受容体調節薬は気管支平滑筋収縮作用を有することから，本項では，気管支収縮に関連する有害事象を喘息／気管支痙攣（SMQ）（broad）と定義し評価した。また，SPMS 患者を対象とした A2304 試験の肺機能検査の結果も併せて評価した。肺機能検査では，1 秒量（forced expiratory volume in 1 second，FEV_1），努力肺活量（forced vital capacity，FVC）及び一酸化炭素肺拡散能（carbon monoxide diffusing capacity，D_LCO）を測定した。なお，A2201 試験及び A2201E1 試験の肺機能検査の結果は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示した。

以下に，肺機能検査，有害事象の順に結果を記載する。

プラセボ対照併合

- 肺機能検査

A2304 試験の FEV_1, FVC，D_LCO の結果を以下に示す。

FEV_1 及び FVC のベースラインからの平均変化量はいずれの群も小さく，大きな変動はなかった。Month 3 及び Month 6 の FEV_1 のベースラインからの平均変化量は，BAF 群ではいずれの評価時点も−0.1 L，プラセボ群ではいずれの評価時点も 0.0 L であった。FVC のベースラインからの平均変化量も FEV_1 と同様の結果であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-5.1.1）。

FEV_1 がいずれかの評価時点で 80%未満の被験者の割合は BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べやや高かったものの［BAF 2 mg 群 9.2%（96/1043 名），プラセボ群 6.4%（34/528 名），以下同順］，次の評価時点（3 ヵ月後）でも連続して 80%未満の被験者の割合は，群間で同程度であった

［（3.0%（28/932 名），2.4%（11/468 名）］。FVC の 80%未満の被験者の割合も FEV_1 と同様の結果であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-5.1.3）。

D_LCO のベースラインからの平均変化量はいずれの群も小さく，大きな変動はなかった。Month 3 の D_LCO のベースラインからの平均変化量は，BAF 2 mg 群で−0.9 ml/min/mmHg，プラセボ群で 0.3 ml/min/mmHg であり，Month 12 でも同様に大きな変動はなかった（−1.5 ml/min/mmHg, 0.1 ml/min/mmHg）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-5.1.1.b）。

D_LCO がいずれかの評価時点で 80%未満の被験者の割合は BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かったが［21.7%（217/1001 名），10.9%（56/512 名）］，60%未満の被験者の割合は，群間で同程度であった［3.6%（36/1001 名），1.8%（9/512 名）］。D_LCO が次の評価時点でも連続して 80%未満の被験者の割合は，それぞれ 7.8%（69/880 名），2.5%（11/446 名）と低かった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-5.1.3）。

- 有害事象

喘息／気管支痙攣（SMQ）（broad）の有害事象発現率を Table 2-31 に示す。

喘息／気管支痙攣（SMQ）の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群 0.9%，プラセボ群 0.3%であった。

PT 別の有害事象発現率は，いずれの群もすべて 1%未満であった。いずれかの群で 3 名以上に発現した有害事象は，喘息［BAF 2 mg 群 5 名（0.4%），プラセボ群 1 名（0.2%），以下同順］であった。

有害事象の重症度はすべて CTCAE グレード 1 又は 2 であった。すべての有害事象が治験薬の投与中止に至らず，非重篤であった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

Table 2-31 「気管支収縮」の有害事象発現率（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
喘息／気管支痙攣 (SMQ) (broad)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.3)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
閉塞性気道障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
努力呼気量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)
低酸素症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
喘鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1
BAF 2 mg 群の有害事象発現率の降順

長期投与併合

喘息／気管支痙攣（SMQ）（broad）の有害事象発現率を Table 2-32 に示す。

喘息／気管支痙攣（SMQ）（broad）の有害事象発現率は 1.2%であり，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（プラセボ対照併合 0.6，長期投与併合 0.5）。

PT 別で 3 名以上に発現した有害事象は，喘息（8 名），閉塞性気道障害，喘鳴（各 4 名）であった。いずれの有害事象も，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった。

有害事象の重症度は，過換気（1 名）を除き CTCAE グレード 1 又は 2 であった。過換気はグレード 3 であり，重篤な有害事象として報告された（試験/被験者番号 A2304/6058001，[redacted]歳，女性，日本人）。本事象は薬物治療により消失した。本事象は治験薬との関連ありと判断された。本被験者は，治験薬の投与を継続した。その他に，重篤な有害事象として報告された事象はなく，投与中止に至った有害事象もなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）（5.2.6 項）。

Table 2-32 「気管支収縮」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF）

		長期投与併合 BAF312 2-10 mg N = 1737			プラセボ対照併合 BAF 2 mg N = 1148
PT	n	(%)	IR	(95% CI)	IR
喘息／気管支痙攣 (SMQ) (broad)	21	(1.2)	0.5	(0.3, 0.7)	0.6
喘息	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.3)	0.3
閉塞性気道障害	4	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
喘鳴	4	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
努力呼気量減少	2	(0.1)	0.0	(0.0, 0.2)	0.1
低酸素症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
アレルギー性胞隔炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	—
過換気	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	—

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.2，Table 2.1-13.2a
IR＝総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）
BAF 2-10 mg 群の有害事象発現率の降順

2.1.5.7 悪性腫瘍

一般的に，免疫抑制剤や免疫調節剤を投与すると過剰な免疫抑制が生じる可能性があり，それに関連して感染症，ウイルス誘発性のリンパ増殖性障害又はその他の悪性腫瘍が発現する場合がある。そのリスクは免疫抑制の強度及び持続期間に関連すると考えられる。S1P 受容体調節薬は典型的な免疫抑制剤ではなく，エフェクターメモリーT（TEM）リンパ球の機能は損なわずに主としてリンパ球再分布を介して作用する。しかし，免疫抑制療法の一部として BAF を投与された患者ではリンパ腫や特に皮膚におけるその他の悪性腫瘍を発症するリスクが増大する可能性が

ある。そこで，本項では，悪性腫瘍に関連する有害事象を悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）と定義し，評価した。

プラセボ対照併合

悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）の有害事象発現率を Table 2-33 に示す。

悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）の有害事象発現率は，いずれも群間で同程度であった（BAF 2 mg 群 1.8%，プラセボ群 2.3%，以下同順）（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1）。

PT 別で発現率が最も高かった有害事象は，いずれの群も基底細胞癌（1.0%，1.2%）であり，発現率は群間で同程度であった。皮膚癌と診断された BAF 群の 1 名（試験/被験者番号 A2304/7002012）は，後に治験担当医師によって基底細胞癌と診断された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。皮膚の悪性腫瘍に関連する事象がほとんどであり（各群 1.3%）（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1），BAF 群に発現した皮膚の悪性腫瘍 15 名中，治験薬との関連ありと判断された事象は基底細胞癌（6 名），表皮内悪性黒色腫（1 名）であった。15 名中半数以上がリスク因子として，スクリーニング時に皮膚病変が認められているか，紫外線の高曝露，喫煙歴が認められた（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.4-6）。乳癌は，いずれの群も各 1 名に発現し，BAF 群の 1 名（試験/被験者番号 A2304/7081020，57 歳，女性，白人）は，治験薬投与開始から約 7 ヵ月後，プラセボ群の 1 名（試験/被験者番号 A2304/5099001，47 歳，女性，白人）は，治験薬投与開始から約 5 ヵ月後に発現した。いずれも，本事象により投与を中止し，BAF 群の乳癌は治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

有害事象の重症度は CTCAE グレード 1 又は 2 が多かった。

BAF 2 mg 群では，ほとんどの事象が重篤として報告された。重篤な有害事象は，多くが薬物治療により消失し，試験期間中に転帰が継続中又は不明であった事象は，基底細胞癌（2 名），ボーエン病，肺腺癌，セミノーマ，乳癌（各 1 名）であった。BAF 2 mg 群で，死亡に至った事象は消化器黒色腫（1 名，試験/被験者番号 A2304/9011007，死因：悪性黒色腫）のみであった（Table 2-14）。治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は，基底細胞癌（6 名），子宮内膜癌，肺腺癌，セミノーマ，表皮内悪性黒色腫，乳癌，消化器黒色腫（各 1 名）であった。

BAF 2 mg 群で投与中止に至った有害事象は，いずれも重篤な有害事象として報告された表内悪性黒色腫（2 名），セミノーマ（2 名），子宮内膜癌，ボーエン病，肺腺癌，扁平上皮癌，口唇扁平上皮癌，乳癌，消化器黒色腫，悪性黒色腫（各 1 名）であった。ボーエン病，肺腺癌，セミノーマ，乳癌，消化器黒色腫（各 1 名）を除き，投与中止又は薬物治療により消失した（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

Table 2-33 「悪性腫瘍」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 1 名以上）（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
悪性または詳細不明の腫瘍 (SMQ)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	21	(1.8)	0	(0.0)	14	(2.3)
基底細胞癌	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	12	(1.0)	0	(0.0)	7	(1.2)
表皮内悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
セミノーマ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
ボーエン病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)
子宮内膜癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化器黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
ケラトアカントーマ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
口唇扁平上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
扁平上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1
BAF 2 mg 群の有害事象発現率の降順

長期投与併合

悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）の有害事象発現率を Table 2-34 に示す。

悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）の有害事象発現率は 3.2%であり，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同じであった（プラセボ対照併合 1.2，長期投与併合 1.2，以下同順）（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.2，Table 2.1-13.2a）。

PT 別では，プラセボ対照併合と同様に皮膚の悪性腫瘍に関連する事象が多く，ほとんどが 1 名又は 2 名の発現であった。最も発現率が高かった事象は，基底細胞癌であったが（1.7%，29 名），総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（0.7，0.6）。その他の有害事象でも，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度はプラセボ対照併合と同程度であった。

長期投与併合で新たに報告された死亡に至った事象は結腸癌第 4 期（1 名，試験/被験者番号 A2304/9007003，死因：敗血症性ショック）のみであった（Table 2-14）。また，長期投与併合では，中枢神経系リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）が 1 名（試験/被験者番号 A2304/4028005，55 歳，男性，白人）に報告された。A2304 試験でプラセボ群にランダム化され，BAF の非盲検投与へ変更した約 16 ヵ月後に発現した。本事象に対し治験薬の投与を中止し，薬物治療が行われたが，最終評価時点で継続中であった。本事象と治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.5-1，5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.3）。

Table 2-34 「悪性腫瘍」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF）

		長期投与併合 BAF312 2-10 mg N = 1737			プラセボ対照併合 BAF 2 mg N = 1148
PT	n	(%)	IR	(95% CI)	IR
悪性または詳細不明の腫瘍 (SMQ)	56	(3.2)	1.2	(0.9, 1.6)	1.2
基底細胞癌	29	(1.7)	0.6	(0.4, 0.9)	0.7
乳癌	6	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)	0.1
ボーエン病	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
遠隔転移を伴う結腸癌	2	(0.1)	0.0	(0.0, 0.2)	-
表皮内悪性黒色腫	2	(0.1)	0.0	(0.0, 0.2)	0.1
セミノーマ	2	(0.1)	0.0	(0.0, 0.2)	0.1
扁平上皮癌	2	(0.1)	0.0	(0.0, 0.2)	0.1
中枢神経系リンパ腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	-
結腸癌第 4 期	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	-
結腸直腸癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	-
子宮内膜癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
消化器黒色腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
神経膠腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	-
乳管内増殖性病変	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	-
浸潤性乳管癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	-
ケラトアカントーマ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
口唇扁平上皮癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
肺腺癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
腎細胞癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	-
皮膚癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
腟扁平上皮癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	-
精巣癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	-

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.2，Table 2.1-13.2a
IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）
BAF 2-10 mg 群の有害事象発現率の降順

2.1.5.8 生殖発生毒性

動物を用いた生殖発生毒性試験において，胚・胎児毒性（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット）が認められた。そこで，本項では，生殖発生毒性に関連する有害事象を妊娠と新生児のトピック（SMQ）（broad）と定義し，評価した。プラセボ対照併合では，妊娠時又は新生児に発現した事象はなく，長期投与併合では，自然流産，流産（各 2 名），分娩過程合併症，妊娠（各 1 名）が報告された（詳細は 5.4 項参照）（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1，Table 2.1-13.2a）。なお，妊娠及び授乳時の使用については，5.4 項で検討した。

2.1.5.9 自殺傾向

MS 患者では，認知機能障害や精神症状（抑うつ症状等）を合併している患者が多く，人種や地域によって差はあるものの，自殺による死亡リスクが一般の人に比べ約 2 倍高いとの報告がある[Marrie et al. 2015b，Manouchehrinia et al. 2016]。そこで，本項では，自殺傾向に関連する有害事象をうつ病および自殺／自傷 （SMQ）（broad）と定義し評価した。

プラセボ対照併合

プラセボ対照併合でベースライン時に精神障害（SOC）の既往又は合併を有した被験者の割合は，いずれの群も約 30%であり，群間で同程度であった［BAF 2 mg 群 31.9%（366/1148 名），プラセボ群 32.0%（194/607 名），以下同順］。PT 別既往歴又は合併症で最も高かったものは，うつ病であった［20.6%（236/1148 名），21.7%（132/607 名）］（5.3.5.3-2-Table 1.3-4.1）。

うつ病および自殺／自傷（SMQ）（broad）の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 2 名以上）を Table 2-35 に示す。

うつ病および自殺／自傷（SMQ）（broad）の有害事象発現率は，群間で同程度であった（BAF 2 mg 群 8.2%，プラセボ群 8.7%）。

PT 別で，最も発現率が高かった有害事象はいずれの群もうつ病であり，発現率はプラセボ群と同程度であった（4.4%，5.3%）。

うつ病および自殺／自傷（SMQ）（broad）の有害事象のうち，自殺既遂（転帰：死亡）は，BAF 群に 1 名報告された（Table 2-14）。本被験者（試験/被験者番号 A2304/4015009，55 歳，男性，白人）は，長期にわたりうつ病を患っており，試験開始時に抗うつ薬を服用していた。Day 242 にうつ病の悪化が認められ，Day 257 に被験者が縊死を遂げたとの報告があった（最終投与日 Day 255）。治験担当医師はうつ病及び自殺既遂と治験薬との関連なしと判断し，おそらく被験者が自身の仕事（会社勤務）で強いプレッシャーを受けていたことが原因であると判断した（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項）。

Table 2-35 「自殺傾向」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 5 名以上）（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
うつ病および自殺／自傷 (SMQ) (broad)	3	(5.9)	1	(2.3)	2	(4.8)	94	(8.2)	0	(0.0)	53	(8.7)
うつ病	3	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.4)	51	(4.4)	0	(0.0)	32	(5.3)
抑うつ気分	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(1.3)	0	(0.0)	8	(1.3)
自殺企図	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)
自殺念慮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1

BAF 2 mg 群の有害事象発現率の降順

長期投与併合

長期投与併合でもプラセボ対照併合と同様にベースライン時に精神障害（SOC）の既往又は合併を有した被験者の割合は，約 30%［30.1%（523/1737 名）］であり，PT 別既往歴又は合併症で最も高かったものは，うつ病であった［19.7%（342/1737 名）］（5.3.5.3-2-Table 1.3-4.2）。

うつ病および自殺／自傷（SMQ）（broad）の有害事象発現率（全体で 5 名以上）を Table 2-36 に示す。

うつ病および自殺／自傷（SMQ）（broad）の有害事象発現率は 10.5%であり，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった（プラセボ対照併合 5.7，長期投与併合 4.2）。

自殺傾向に関連したいずれの PT 別有害事象も，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であり，長期投与併合で自殺既遂は新たに報告されなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

Table 2-36 「自殺傾向」の有害事象発現率（全体で 5 名以上）（長期投与併合，SAF）

		長期投与併合 BAF312 2-10 mg N = 1737			プラセボ対照併合 BAF 2 mg N = 1148
PT	n	(%)	IR	(95% CI)	IR
うつ病および自殺／自傷 (SMQ) (broad)	182	(10.5)	4.2	(3.6, 4.8)	5.7
うつ病	110	(6.3)	2.4	(2.0, 2.9)	3.0
抑うつ気分	22	(1.3)	0.5	(0.3, 0.7)	0.9
自殺企図	9	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)	0.3
自殺念慮	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.3)	0.3
抑うつ気分を伴う適応障害	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.2)	0.2
大うつ病	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.2)	0.2

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.2，Table 2.1-13.2a
IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）
BAF 2-10 mg 群の有害事象発現率の降順

2.1.5.10 リンパ球減少症

BAF はリンパ球上の $S1P_1$ 受容体を内在化させることで，S1P と $S1P_1$ 受容体との反応を阻害し，リンパ球の二次リンパ組織からリンパ液への移出が抑制され，その結果として，血中リンパ球数が減少する。よって，BAF 投与中は，血中リンパ球数が減少することが予測される。なお，BAF による血中リンパ球数減少作用には回復性が認められており，BAF 休薬後にはベースラインまで戻ることが確認されている。

A2304 試験 CP では，盲検性を維持するため，ベースライン以降の白血球数，好中球数，及びリンパ球数の結果は，治験依頼者及び実施医療機関には報告されず，注目すべき異常値（0.2×10^9/L 未満）の基準に該当した場合に限り，実施医療機関に報告された。A2304 試験 EP

では，CP とは異なり，初回来院の測定時を除き，実施医療機関及び治験依頼者にすべての臨床検査結果が報告された（1.1.2.1.2 項）。

本項では，リンパ球減少症に関連する有害事象をリンパ球減少症 （NMQ)と定義し，評価した。また，臨床検査値のベースラインからの変化量及び CTCAE グレード別臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合も併せて評価した。なお，リンパ球数減少と感染症との関連性は 2.1.5.1 項に示した。

以下に，臨床検査，有害事象の順に結果を記載する。

プラセボ対照併合

- 臨床検査

健康被験者を対象としたいずれの臨床薬理試験でも，Day 1 に BAF を投与開始後，リンパ球数の減少が認められた（2.7.2-3.3 項）。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く母集団 PK/PD 解析で，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，非日本人）及び共変量として選択された因子（RRMS 患者，SPMS 患者，健康被験者，性別，日本人）に関連する集団ごとに，血中リンパ球数のトラフ値を BAF 2 mg 1 日 1 回 40 日間投与後（つまりは定常状態時），投与を中止する条件下でシミュレーションした結果（各群 500 名），いずれの集団でも血中リンパ球数は，投与開始後速やかに減少し，投与中はプラトーを維持し，投与中止後，速やかにベースラインへ回復した（2.7.2-Figure 3-7）。

プラセボ対照併合での血液学的検査の Month 24 までのベースラインからの変化量を Table 2-37 に示す。

ベースラインの血中リンパ球数（平均値）は基準値範囲内（1.786×10^9/L）であった。BAF 2 mg 群では，血中リンパ球数（平均値）が治験薬投与開始後，グレード 3（$< 0.5 \sim 0.2 \times 10^9$/L）まで速やかに減少し（Day 28 ： 0.552×10^9/L），その後 Month 24 まで一定に推移した（0.499×10^9/L）（5.3.5.3-2-Table 3.5-1.1）。プラセボ群では，大きな変動はなかった。

BAF 2 mg 群の血中リンパ球数のベースラインからの変化量（平均値）は，Day 28 で -1.227×10^9/L，Month 12 で -1.258×10^9/L，Month 24 で -1.261×10^9/L であった。

Table 2-37 血液学的検査の Month 24 までのベースラインからの変化量（プラセボ対照併合，SAF）

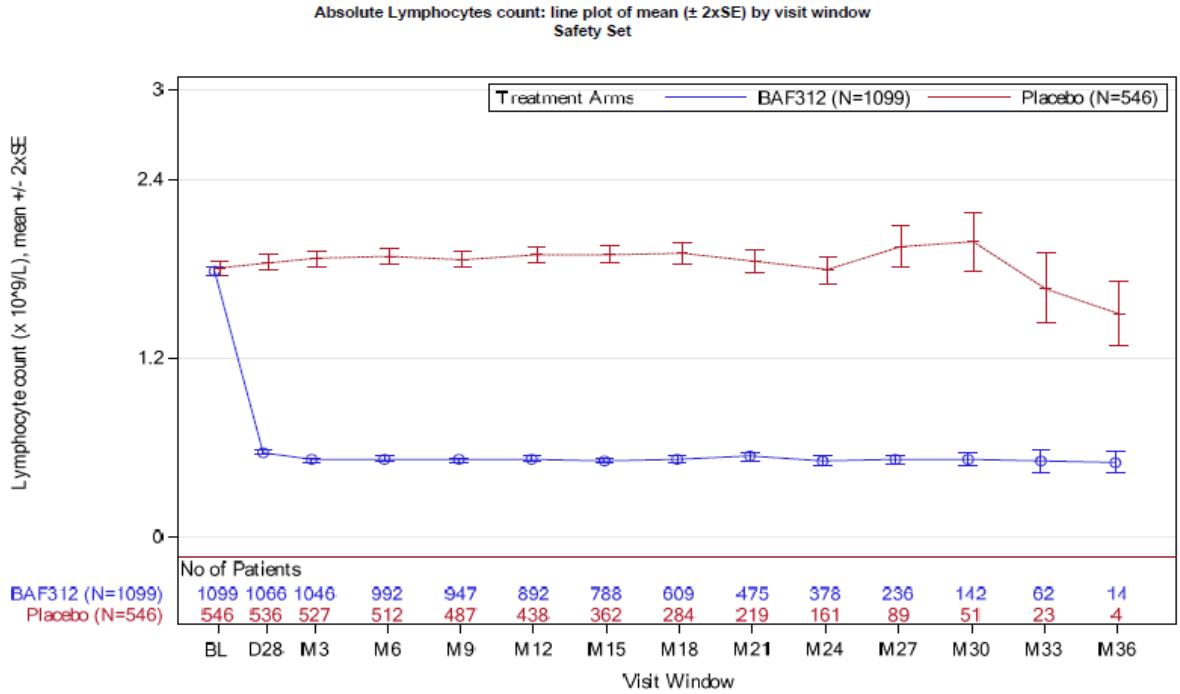
	BAF312 0.25 mg N = 51	BAF312 0.5 mg N = 43	BAF312 1.25 mg N = 42	BAF312 2 mg N = 1148	BAF312 10 mg N = 50	Placebo N = 607
白血球数(10^9/L)						
Change from baseline to Day 28 (n)	49	43	42	1115	47	600
Mean (SD)	−1.076 (1.5264)	−1.051 (1.4332)	−1.517 (1.8343)	−1.648 (1.5101)	−0.97 (1.7198)	0.045 (1.779)
Change from baseline to Month 6 (n)	0	33	0	1035	27	549
Mean (SD)		−1.439 (1.5409)		−1.701 (1.6674)	−1.541 (1.3630)	0.264 (1.8078)
Change from baseline to Month 12 (n)	0	0	0	892	0	431
Mean (SD)				−1.711 (1.5583)		0.305 (1.9669)
Change from baseline to Month 18 (n)	0	0	0	583	0	274
Mean (SD)				−1.571 (1.8194)		0.343 (1.9258)
Change from baseline to Month 24 (n)	0	0	0	357	0	152
Mean (SD)				−1.703 (1.7008)		0.182 (1.9272)
リンパ球数(10^9/L)						
Change from baseline to Day 28 (n)	49	43	42	1100	45	593
Mean (SD)	−0.498 (0.4400)	−0.871 (0.4412)	−1.109 (0.3666)	−1.227 (0.5167)	−1.401 (0.5619)	0.043 (0.4033)
Change from baseline to Month 6 (n)	0	14	0	1005	16	523
Mean (SD)		−0.956 (0.5431)		−1.261 (0.5536)	−1.623 (0.6136)	0.079 (0.4386)
Change from baseline to Month 12 (n)	0	0	0	856	0	412
Mean (SD)				−1.258 (0.5390)		0.094 (0.4666)
Change from baseline to Month 18 (n)	0	0	0	533	0	251
Mean (SD)				−1.27 (0.5160)		0.106 (0.4351)
Change from baseline to Month 24 (n)	0	0	0	299	0	121
Mean (SD)				−1.261 (0.5345)		0.057 (0.4672)

Source：5.3.5.3-2-Table 3.5-1.1

A2304 試験の血中リンパ球数（平均値）の推移を Figure 2-1 に示す。

A2304 試験でも同様に，BAF 群では治験薬投与開始後，速やかに血中リンパ球数が減少し，治験薬投与期間（二重盲検投与期間）中，最終評価時点まで一定の傾向で推移した。

Figure 2-1　　血中リンパ球数（平均値）の推移（A2304 試験 CP，SAF）

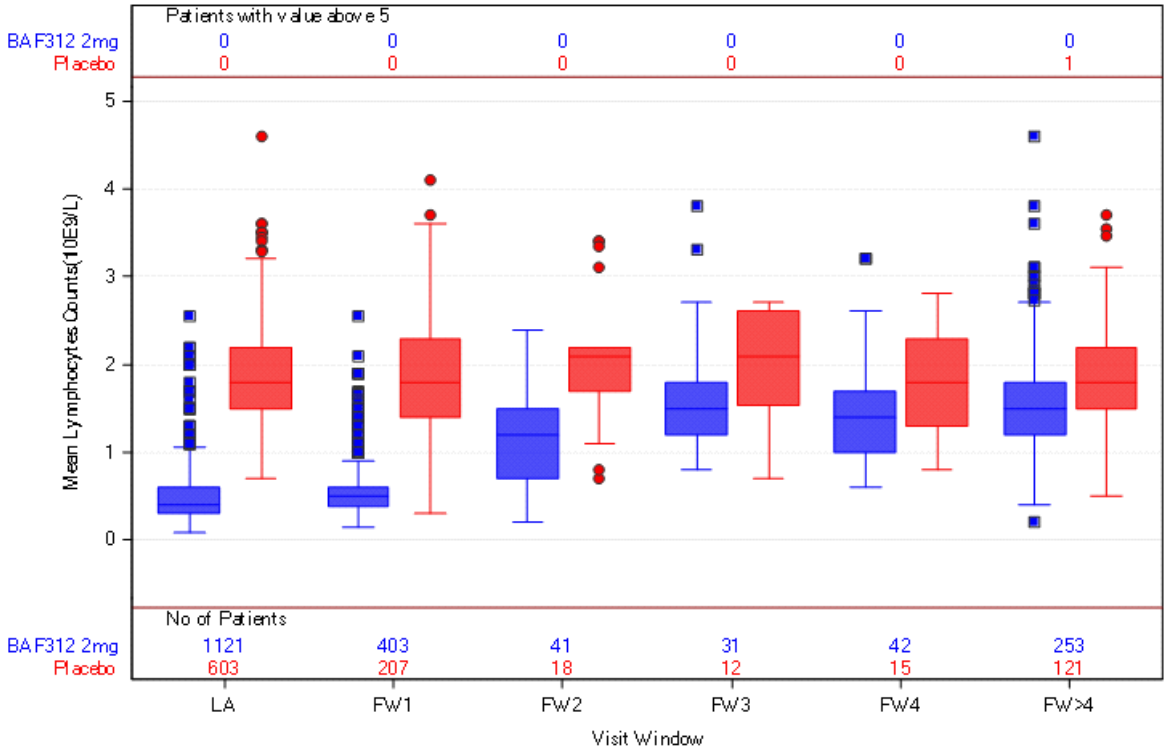


Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Figure 14.3-2.1

プラセボ対照併合での BAF 2 mg 群及びプラセボ群の追跡調査時の血中リンパ球数（平均値）の推移を Figure 2-2 に示す。

BAF 2 mg 群では，治験薬の投与中止後，追跡調査 2 週目から血中リンパ球数が上昇する傾向を示した。しかしながら，追跡調査 2～4 週以降の評価可能被験者数が少ないため，解釈には留意する必要がある。

Figure 2-2 Box plot：追跡調査時の血中リンパ球数（平均値）の推移（プラセボ対照併合，SAF）



Source：5.3.5.3-2-Figure 3.3-1.1
LA = 最終評価日，FW = 追跡調査日（週）

CTCAE に基づくグレード別に，ベースライン後に新たに発現又は悪化したリンパ球数の異常値を評価した。CTCAE グレードに基づくリンパ球数低値に該当した被験者の割合を Table 2-38 に示す。

プラセボ対照併合での BAF 2 mg 群のほぼすべての被験者がリンパ球数低値に該当した（BAF 2 mg 群 98.6%，プラセボ群 8.4%，以下同順）。グレード 3（< 0.5～0.2 × 10^9/L）に該当した被験者の割合は，BAF 2 mg 群で約 7 割（72.0%）を占めた（プラセボ群 0.5%）。グレード 4（< 0.2 × 10^9/L）に該当した被験者の割合は，いずれの群も低く，それぞれ 3.3%，0.2%であった。

Table 2-38 CTCAE グレードに基づくリンパ球数低値に該当した被験者の割合（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51 n/m (%)	BAF312 0.5 mg N = 43 n/m (%)	BAF312 1.25 mg N = 42 n/m (%)	BAF312 2 mg N = 1148 n/m (%)	BAF312 10 mg N = 50 n/m (%)	Placebo N = 607 n/m (%)
リンパ球数低値						
Gr1: < LLN～0.8 × 10^9/L	7/48 (14.6)	10/42 (23.8)	2/41 (4.9)	28/1009 (2.5)	1/47 (2.1)	29/584 (5.0)
Gr2: < 0.8～0.5 × 10^9/L	12/49 (24.5)	15/43 (34.9)	9/42 (21.4)	237/1132 (20.9)	0/47 (0)	18/603 (3.0)
Gr3: < 0.5～0.2 × 10^9/L	1/50 (2.0)	11/43 (25.6)	28/42 (66.7)	817/1135 (72.0)	27/47 (57.4)	3/606 (0.5)
Gr4: < 0.2 × 10^9/L	0/50 (0)	0/43 (0)	1/42 (2.4)	37/1135 (3.3)	17/47 (36.2)	1/607 (0.2)
All grades	20/50 (40.0)	36/43 (83.7)	40/42 (95.2)	1119/1135 (98.6)	45/47 (95.7)	51/607 (8.4)

Source：5.3.5.3-2-Table 3.3-1.1
Gr = グレード
ベースライン後の最も高いグレード（最悪値）のみ集計した。
m = ベースライン値が欠測かグレード x 未満でベースライン後に 1 回以上の測定値がある被験者数
n = ベースライン後にグレード x に新たに発現又は悪化した被験者数

- 有害事象

リンパ球減少症（NMQ）の有害事象発現率を Table 2-39 に示す。

リンパ球減少症（NMQ）の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群 1.6%，プラセボ群 0%であった。なお，BAF 10 mg 群では 16.0%と高かった。

PT 別では，BAF 2 mg 群で 2 名以上に発現した有害事象は，リンパ球減少症（12 名，1.0%），リンパ球数減少（5 名，0.4%）であった。

有害事象の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の有害事象は，リンパ球減少症（BAF 2 mg 群 2 名），リンパ球数減少（BAF 2 mg 群 1 名），CD8 リンパ球数減少及び CD4 リンパ球数減少（BAF 2 mg 群 1 名，同一被験者，試験/被験者番号 A2304/3072003），グレード 4 の有害事象はリンパ球減少症（BAF 2 mg 群 1 名）であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-4.1，Listing 2.1-3.1）。

グレード 4（非重篤）のリンパ球減少症を発現した被験者（試験/被験者番号 A2304/9072008，41 歳，女性，白人）のベースラインのリンパ球数は，1.3 × 10^9/L であった。リンパ球数は，Day 28 にグレード 3（0.4 × 10^9/L）に低下し，その後低値で推移し，Day 366 にグレード 4（0.1 × 10^9/L）に低下した。本被験者は，治験薬の投与を継続し，本有害事象に対し無処置で回復した（最終評価時点：0.2 × 10^9/L）。本事象と治験薬との関連ありと判断された。本被験者は試験期間中に感染症の有害事象を発現しなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.8-1，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

重篤な有害事象の報告はなく，投与中止に至った有害事象は BAF 2 mg 群でリンパ球数減少，リンパ球減少症，CD4 リンパ球減少（各 1 名）であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1a）。1 名を除きすべての被験者が投与中止後に回復した。いずれの事象も治験薬との関連ありと判断された

（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。いずれの被験者も試験期間中に感染症を発現したものの，ベースライン時に感染症のリスク因子（間欠自己導尿）を有しているか，非重篤で薬物治療により管理可能な感染症であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.4-6，Listing 16.2.8-1，5.3.5.1-2-A2201 試験-Listing 16.2.8-1.1，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

休薬を要した有害事象は，BAF 2 mg 群でリンパ球数異常（1 名），CD8 リンパ球減少（1 名），リンパ球減少症（1 名）であった。いずれの事象も，休薬により消失した。リンパ球数異常及びリンパ球減少症（各 1 名）は，治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

Table 2-39 「リンパ球減少症」の有害事象発現率（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
リンパ球減少症 (NMQ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	18	(1.6)	8	(16.0)	0	(0.0)
リンパ球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(1.0)	5	(10.0)	0	(0.0)
リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	5	(0.4)	4	(8.0)	0	(0.0)
リンパ球数異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
CD8 リンパ球減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
CD4 リンパ球減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1
BAF 2 mg 群の有害事象発現率の降順

長期投与併合

- 臨床検査

血中リンパ球数（平均値）は，プラセボ対照併合と同様に，治験薬投与開始後，速やかに減少し，最終評価時点までその減少が維持された。血中リンパ球数のベースラインからの変化量（平均値）は，Day 28 で-1.200×10^9/L，Month 12 で-1.250×10^9/L，Month 24 で-1.238×10^9/L，Month 36 で-1.275×10^9/L であった（5.3.5.3-2-Table 3.5-1.2a）。

CTCAE グレードに基づくリンパ球数低値に該当した被験者の割合を Table 2-40 に示す。

CTCAE グレード別の臨床的に注目すべき異常値では，プラセボ対照併合と同様に，ほぼすべての被験者がリンパ球数低値に該当した（98.7%）。プラセボ対照併合と同様に，グレード 3（$< 0.5 \sim 0.2 \times 10^9$/L）に該当した被験者の割合は，約 7 割（73.2%）を占めた。グレード 4（$< 0.2 \times 10^9$/L）に該当した被験者の割合は，プラセボ対照併合に比べ高かった（プラセボ対照 3.3%，長期投与 10.4%）（Table 2-38）。

Table 2-40 CTCAE グレードに基づくリンパ球数低値に該当した被験者の割合（長期投与併合，SAF）

	BAF312 2-10 mg N = 1737 n/m (%)
リンパ球数低値	
Gr1: < LLN～0.8 × 10^9/L	20/1660 (1.2)
Gr2: < 0.8～0.5 × 10^9/L	239/1702 (14.0)
Gr3: < 0.5～0.2 × 10^9/L	1252/1710 (73.2)
Gr4: < 0.2 × 10^9/L	177/1710 (10.4)
All grades	1688/1710 (98.7)

Source：5.3.5.3-2-Table 3.3-1.2a
Gr = グレード
ベースライン後の最も高いグレード（最悪値）のみ集計した。
m = ベースライン値が欠測かグレード x 未満でベースラインに 1 回以上の測定値がある被験者数
n = ベースライン後にグレード x に新たに発現又は悪化した被験者数

- 有害事象

リンパ球減少症（NMQ）の有害事象発現率を Table 2-41 に示す。

リンパ球減少症（NMQ）の有害事象発現率は，11.6%であり，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と比べ長期投与併合で高かった（プラセボ対照併合 1.0，長期投与併合 4.6）。上述したとおり，A2304 試験 CP では，盲検性維持のため，リンパ球数の測定結果を実施医療機関に開示しなかったことが影響していると考えられた。

1.0%以上に発現した有害事象は，リンパ球減少症（8.0%），リンパ球数減少（3.9%），CD4 リンパ球減少（1.5%）であった。

Table 2-41 「リンパ球減少症」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF）

		長期投与併合 BAF312 2-10 mg N = 1737			プラセボ対照併合 BAF 2 mg N = 1148
PT	n	(%)	IR	(95% CI)	IR
リンパ球減少症 (NMQ)	202	(11.6)	4.6	(4.0, 5.3)	1.0
リンパ球減少症	139	(8.0)	3.1	(2.6, 3.7)	0.7
リンパ球数減少	68	(3.9)	1.5	(1.1, 1.9)	0.3
CD4 リンパ球減少	26	(1.5)	0.6	(0.4, 0.8)	0.1
CD8 リンパ球減少	15	(0.9)	0.3	(0.2, 0.5)	0.1
CD4/CD8 比減少	4	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	—
リンパ球数異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
T リンパ球数減少	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	—

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.2，Table 2.1-13.2a
IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）
BAF 2-10 mg 群の有害事象発現率の降順

2.1.5.11 肝機能検査値上昇

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

本項では，肝機能検査値上昇に関連する有害事象（Table 1-11）を定義し評価した。また，臨床検査結果から肝機能検査値の推移及びベースライン後に肝機能検査値の異常に該当した被験者の割合も併せて評価した。

以下に，臨床検査，有害事象の順に結果を記載する。

プラセボ対照併合

- 臨床検査

BAF 2 mg 群のベースラインの ALT（平均値）及び AST（平均値）はそれぞれ 20.184 U/L，18.875 U/L であった。ALT 及び AST（平均値）は，いずれも治験薬投与開始後 Day 28（最初の評価時点）までにわずかに上昇し（ALT：30.632 U/L，AST：23.209 U/L，以下同順），試験期間を通してプラセボ群よりも高く推移したものの，ALT（平均値）は 40 U/L を，AST（平均値）は 30 U/L を超えることはなかった。ALT 及び AST（平均値）は BAF の投与を中止した後，1～3 ヵ月以内にベースラインに復した（22.106 U/L，19.714 U/L）（Figure 7-1，Figure 7-2，5.3.5.3-2-Table 3.5-1.1）。

肝機能検査値の異常に該当した被験者の割合を Table 2-42 に示す。

BAF 2 mg 群では，軽度な肝機能検査値の上昇（ALT 及び AST の基準値上限超）が認められたものの，ALT，AST で基準値上限の 5 倍を超える被験者の割合は低く，また，Hy's law の基準に合致した被験者はいなかった。

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

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

ALT 又は AST > 10 × ULN に該当した BAF 2 mg 群の 2 名を詳述する。

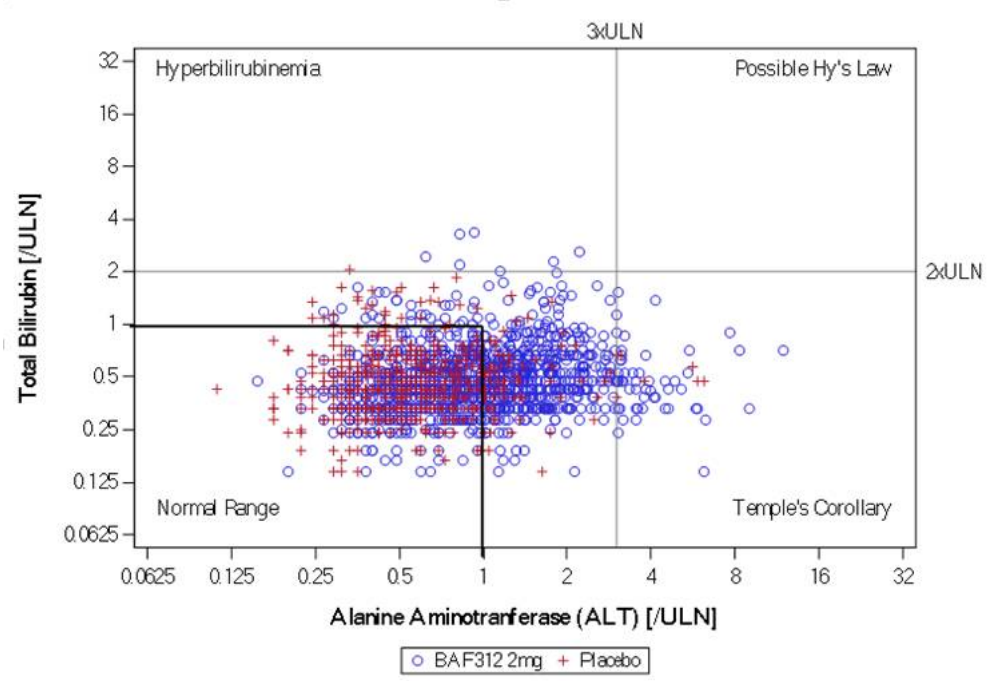
- A2304 試験，被験者番号 1005002，59 歳，女性，白人
  本被験者のベースラインの ALT，AST は基準値範囲内（ALT：0～45 U/L，AST：0～41 U/L）であった。本被験者は Day 1 に BAF 2 mg 群に割り付けられた。本被験者は，Day 169 及び Day 260 にヘモクロマトーシス（重篤）を発現し，Day 274 に治験薬の投与を中止した。Day 316 に ALT がグレード 4（901 U/L），AST がグレード 3（751 U/L）に上昇し，追跡調査（Day 385）で ALT 及び AST が基準値範囲内に復した。ヘモクロマト

ーシスと治験薬との関連はなしと判断された（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.5-1，Listing 16.2-8.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

- A2304 試験，被験者番号 9065007，45 歳，男性，白人
  本被験者のベースラインの ALT，AST は基準値範囲内であり，スクリーニング時の E 型肝炎ウイルス IgG 抗体及び IgM 抗体は陰性であった。本被験者は Day 1 に BAF 2 mg 群に割り付けられた。本被験者は，Day 52 に E 型肝炎（重篤）を発現し，治験薬を休薬した。同日に AST がグレード 3（577 U/L），Day 58 に ALT がグレード 3（365 U/L）に上昇したが，Day 85 に ALT，AST ともに基準値範囲内に復した。E 型肝炎と治験薬との関連はなしと判断された。本被験者は Day 190 に治験薬の投与を再開した。投与再開後，Day 457～Day 664 に ALT がグレード 1（48～54 U/L）に上昇したが，肝障害に関連する有害事象は発現しなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.5-1，Listing 16.2-8.2，Listing 16.2-8.4，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

いずれの群でも肝毒性を示唆する事象はなかった（Figure 2-3）。

Figure 2-3　　ALT と総ビリルビンの eDISH plot（A2304 試験 CP，SAF）



Source：5.3.5.3-2-Figure 3.4-5

X 軸：ベースライン後の ALT（最高値），Y 軸：ベースライン後の TBL（最高値）

Table 2-42 肝機能検査値異常に該当した被験者の割合（プラセボ対照併合，SAF）

Parameters	Criterion	BAF312 0.25 mg N = 51 n/m (%)	BAF312 0.5 mg N = 43 n/m (%)	BAF312 1.25 mg N = 42 n/m (%)	BAF312 2 mg N = 1148 n/m (%)	BAF312 10 mg N = 50 n/m (%)	Placebo N = 607 n/m (%)
いずれかの異常値に合致した被験者		11/50 (22.0)	11/43 (25.6)	14/42 (33.3)	541/1134 (47.7)	22/47 (46.8)	89/607 (14.7)
ALT	> 1 × ULN	10/50 (20.0)	11/43 (25.6)	13/42 (31.0)	520/1134 (45.9)	21/47 (44.7)	75/607 (12.4)
	> 3 × ULN	2/50 (4.0)	0/43 (0)	1/42 (2.4)	63/1134 (5.6)	3/47 (6.4)	8/607 (1.3)
	> 5 × ULN	1/50 (2.0)	0/43 (0)	0/42 (0)	14/1134 (1.2)	1/47 (2.1)	4/607 (0.7)
	> 8 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	5/1134 (0.4)	1/47 (2.1)	1/607 (0.2)
	> 10 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	1/1134 (0.1)	0/47 (0)	1/607 (0.2)
	> 20 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	0/1134 (0)	0/47 (0)	0/607 (0)
AST	> 1 × ULN	7/50 (14.0)	3/43 (7.0)	4/42 (9.5)	236/1134 (20.8)	14/47 (29.8)	28/607 (4.6)
	> 3 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	12/1134 (1.1)	0/47 (0)	5/607 (0.8)
	> 5 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	5/1134 (0.4)	0/47 (0)	1/607 (0.2)
	> 8 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	2/1134 (0.2)	0/47 (0)	0/607 (0)
	> 10 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	1/1134 (0.1)	0/47 (0)	0/607 (0)
	> 20 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	0/1134 (0)	0/47 (0)	0/607 (0)
ALT 又は AST	> 3 × ULN	2/50 (4.0)	0/43 (0)	1/42 (2.4)	63/1134 (5.6)	3/47 (6.4)	9/607 (1.5)
	> 5 × ULN	1/50 (2.0)	0/43 (0)	0/42 (0)	15/1134 (1.3)	1/47 (2.1)	4/607 (0.7)
	> 8 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	5/1134 (0.4)	1/47 (2.1)	1/607 (0.2)
	> 10 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	2/1134 (0.2)	0/47 (0)	0/607 (0)
	> 20 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	0/1134 (0)	0/47 (0)	0/607 (0)
	> 3 × ULN [a)]	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	3/1134 (0.3)	0/47 (0)	0/607 (0)
ALP	> 1.5 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	46/1134 (4.1)	0/47 (0)	4/607 (0.7)
	> 2 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	16/1134 (1.4)	0/47 (0)	1/607 (0.2)
	> 3 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	4/1134 (0.4)	0/47 (0)	0/607 (0)
	> 5 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	0/1134 (0)	0/47 (0)	0/607 (0)

Parameters	Criterion	BAF312 0.25 mg N = 51 n/m (%)	BAF312 0.5 mg N = 43 n/m (%)	BAF312 1.25 mg N = 42 n/m (%)	BAF312 2 mg N = 1148 n/m (%)	BAF312 10 mg N = 50 n/m (%)	Placebo N = 607 n/m (%)
Total bilirubin	> 1.5 × ULN	1/50 (2.0)	0/43 (0)	0/42 (0)	22/1134 (1.9)	0/47 (0)	8/607 (1.3)
	> 2 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/ 42(0)	8/1134 (0.7)	0/47 (0)	1/607 (0.2)
	> 3 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	2/1134 (0.2)	0/47 (0)	0/607 (0)
ALT 又は AST 及び TBL	ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 1.5 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	2/1134 (0.2)	0/47 (0)	0/607 (0)
ALP 及び TBL	ALP > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	0/1134 (0)	0/47 (0)	0/607 (0)
Hy's Law	ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP < 2 × ULN	0/50 (0)	0/43 (0)	0/42 (0)	0/1134 (0)	0/47 (0)	0/607 (0)

Source：5.3.5.3-2-Table 3.4-1.1

ULN：基準値上限（upper limit normal）

m = ベースライン後に 1 回以上の測定値がある被験者数

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

a) > 3 × ULN 及び全身倦怠，疲労，腹痛，悪心又は嘔吐，又は好酸球増加症を伴う発疹

- 有害事象

肝機能検査値上昇の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 10 名以上）を Table 2-43 に示す。

肝機能検査値上昇の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かった（BAF 2 mg 群 13.2%，プラセボ群 4.0%，以下同順）。黄疸を発現した被験者はいなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.1）。

肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）（broad）の有害事象発現率は群間で同程度（0.1%，0.2%）であり，PT 別でもいずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象はなかった（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1）。

薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（SMQ）（broad）の有害事象発現率は群間で同程度（1.4%，0.2%）であり，PT 別の有害事象発現率は，いずれの群もすべて 1%未満であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1）。

肝臓関連臨床検査，徴候および症状（SMQ）（broad）の有害事象発現率は BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かった（12.4%，3.8%）。BAF 2 mg 群で発現率が最も高かった事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（以下，ALT 増加）（6.0%，1.3%）であり，次いで γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（以下，γ-GTP 増加）（4.0%，1.0%）であった。いずれの事象も BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ発現率が高かった。

有害事象の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

いずれかの群で 2 名以上に報告された重篤な有害事象は，ALT 増加（10 名，2 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（以下，AST 増加）（5 名，1 名）であった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。これらの被験者のうち，BAF 2 mg 群の 3 名が投与中止に至った。3 名中 2 名は，ALT 増加及び AST 増加を同日に発現し，残りの 1 名は，ALT 増加を発現した。3 名ともに，薬物治療を実施せず回復した。BAF 2 mg 群の重篤な有害事象は，ALT 増加，AST 増加，肝毒性（各 1 名）を除き，治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

投与中止に至った有害事象は，すべて BAF 群に報告された。PT 別の投与中止に至った有害事象は，いずれも 1%未満であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1a）。ほとんどの被験者が薬物治療を要さず回復した。ALP 増加，ALT 増加，γ-GTP 増加（各 1 名）を除き，すべての投与中止に至った有害事象が治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

Table 2-43 「肝機能検査値上昇」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 10 名以上）（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝機能検査値上昇	5	(9.8)	3	(7.0)	1	(2.4)	151	(13.2)	5	(10.0)	24	(4.0)
肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (SMQ) (broad)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)
薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ (SMQ) (broad)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
肝臓関連臨床検査，徴候および症状 (SMQ) (broad)	5	(9.8)	3	(7.0)	1	(2.4)	142	(12.4)	5	(10.0)	23	(3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	69	(6.0)	4	(8.0)	8	(1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	46	(4.0)	3	(6.0)	6	(1.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	18	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(1.4)	2	(4.0)	4	(0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(1.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	11	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1
各 SMQ 内の BAF 2 mg 群の有害事象発現率の降順

長期投与併合

- 臨床検査

ベースラインの ALT（平均値）及び AST（平均値）はそれぞれ 20.237 U/L，18.889 U/L であった。AST 及び ALT（平均値）はプラセボ対照併合の BAF 2 mg 群と同様の傾向を示し，いずれも治験薬投与開始後 Day 28（最初の評価時点）までにわずかに上昇し（ALT：29.816 U/L，AST：22.865 U/L，以下同順），試験期間を通し ALT（平均値）は 40 U/L を，AST（平均値）は 30 U/L を超えることはなく推移した（Figure 7-3，Figure 7-4，5.3.5.3-2-Table 3.5-1.2a）。

肝機能検査値の異常に該当した被験者の割合を Table 2-44 に示す。

プラセボ対照併合と同様に，軽度な肝機能検査値の上昇（ALT 及び AST の基準値上限超）が認められたものの，AST，ALT で基準値上限の 5 倍を超える被験者の割合は 2%以下と低く，また，Hy's law の基準に合致した被験者はいなかった。

肝機能検査値の異常に該当した被験者の割合は，いずれの基準もプラセボ対照併合の BAF 2 mg 群と発現率に大きな違いはなかった（Table 2-42）。

長期投与併合で新たに ALT 又は AST > 10 × ULN に該当した 1 名を以下に記載する。

本被験者（試験/被験者番号 A2201E1/030300036，44 歳，女性，白人）は，A2201 試験で BAF 0.25 mg に割り付けられ，3 ヵ月間治験薬が投与された。本被験者は，A2201 試験を完了後，A2201E1 試験へ移行し，A2201E1 試験では，用量盲検期で 2 mg 群に割り付けられた。本被験者の A2201E1 試験の Day 9（ベースラインの直近の値）の AST は基準値範囲内（32 U/L，基準値：

10～36 U/L），ALT は高値（41 U/L，基準値 6～37 U/L）であった。Day 457 に AST 及び ALT がそれぞれ 276 U/L，373 U/L に上昇した。これらは，同日に肝酵素上昇の有害事象として報告された。本被験者は本事象の発現のため治験薬を休薬し，Day 491 に AST 及び ALT は基準値範囲内に復した（それぞれ，26 U/L，21 U/L）。肝酵素上昇と治験薬との関連なしと判断された。Day 512 に投与を再開後，肝酵素上昇はみられなかった（5.3.5.1-2-A2201 試験-Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.5-1.1，5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.5-1.1a，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-1.1）。

Table 2-44　　肝機能検査値異常に該当した被験者の割合（長期投与併合，SAF）

		BAF312 2-10 mg N = 1737 n (%)
いずれかの異常値に合致した被験者		909/1714 (53.0)
ALT	> 1 × ULN	869/1714 (50.7)
	> 3 × ULN	106/1714 (6.2)
	> 5 × ULN	23/1714 (1.3)
	> 8 × ULN	7/1714 (0.4)
	> 10 × ULN	2/1714 (0.1)
	> 20 × ULN	0/1714 (0)
AST	> 1 × ULN	425/1714 (24.8)
	> 3 × ULN	18/1714 (1.1)
	> 5 × ULN	8/1714 (0.5)
	> 8 × ULN	2/1714 (0.1)
	> 10 × ULN	1/1714 (0.1)
	> 20 × ULN	0/1714 (0)
ALT 又は AST	> 3 × ULN	106/1714 (6.2)
	> 5 × ULN	24/1714 (1.4)
	> 8 × ULN	7/1714 (0.4)
	> 10 × ULN	3/1714 (0.2)
	> 20 × ULN	0/1714 (0)
	> 3 × ULN [a)]	3/1714 (0.2)
ALP	> 1.5 × ULN	77/1714 (4.5)
	> 2 × ULN	26/1714 (1.5)
	> 3 × ULN	6/1714 (0.4)
	> 5 × ULN	0/1714 (0)
Total bilirubin	> 1.5 × ULN	38/1714 (2.2)
	> 2 × ULN	12/1714 (0.7)
	> 3 × ULN	3/1714 (0.2)
ALT 又は AST 及び TBL	ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 1.5 × ULN	2/1714 (0.1)
	ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN	0/1714 (0)
ALP 及び TBL	ALP > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN	0/1714 (0)
Hy's Law	ALT or AST > 3 × ULN & BILI > 2 × ULN & ALP < 2 × ULN	0/1714 (0)

Source：5.3.5.3-2-Table 3.4-1.2a
m = ベースライン後の評価時点で測定値のある被験者数
n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数
a) > 3 × ULN，及び全身倦怠，疲労，腹痛，悪心又は嘔吐，又は好酸球増加症を伴う発疹

- 有害事象

肝機能検査値上昇の有害事象発現率（全体で 10 名以上）を Table 2-45 に示す。

肝機能検査値上昇の有害事象発現率は 14.7%であり，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と比べ高くなる傾向はなかった（プラセボ対照併合 9.5，長期投与併合 6.1）。同様に，SMQ 別のいずれでも，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と比べ高くなる傾向はなかった。

PT 別で，5%以上に発現した有害事象は，ALP 増加（6.0%），γ-GTP 増加（5.5%）であった。いずれの肝機能検査値上昇の有害事象も，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と同程度であった。黄疸を発現した被験者はいなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.3）。

Table 2-45 「肝機能検査値上昇」の有害事象発現率（全体で 10 名以上）（長期投与併合，SAF）

		長期投与併合 BAF312 2-10 mg N = 1737			プラセボ対照併合 BAF 2 mg N = 1148
PT	n	(%)	IR	(95% CI)	IR
肝機能検査値上昇	255	(14.7)	6.1	(5.4, 6.9)	9.5
肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（SMQ）	26	(1.5)	0.6	(0.4, 0.8)	0.9
脂肪肝	10	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)	0.4
肝臓関連臨床検査，徴候および症状（SMQ）	239	(13.8)	5.7	(5.0, 6.4)	8.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	104	(6.0)	2.3	(1.9, 2.8)	4.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	95	(5.5)	2.1	(1.7, 2.6)	2.7
肝酵素上昇	32	(1.8)	0.7	(0.5, 1.0)	1.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24	(1.4)	0.5	(0.3, 0.8)	0.9
血中アルカリホスファターゼ増加	18	(1.0)	0.4	(0.2, 0.6)	0.7
血中ビリルビン増加	17	(1.0)	0.4	(0.2, 0.6)	0.6
肝機能検査値上昇	12	(0.7)	0.3	(0.1, 0.4)	0.4

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

IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

BAF 2-10 mg 群の有害事象発現率の降順

2.1.5.12 高血圧

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

本項では，高血圧に関連する有害事象を高血圧（SMQ）（narrow）と定義し評価した。また，バイタルサインのベースラインからの変化量及び臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合も併せて評価した。

以下に，臨床検査，有害事象の順に結果を記載する。

プラセボ対照併合

- 臨床検査

収縮期血圧及び拡張期血圧の Month 24 までのベースラインからの変化量を Table 2-46 に示す。

BAF 2 mg 群のベースラインの収縮期血圧（平均値）は，122.67 mmHg であった。収縮期血圧（平均値）は，治験薬投与開始後，わずかに上昇する傾向がみられ（124.12～128.12 mmHg），プラセボ群では，試験期間を通して大きな変動はみられなかった（5.3.5.3-2-Table 4.1-1.1）。

BAF 2 mg 群の収縮期血圧のベースラインからの変化量（平均値）は，Month 12 で最も大きくなり（3.73 mmHg），Month 18 から最終評価時点まで 2.98～3.47 mmHg で推移した。

拡張期血圧（平均値）は，治験薬投与開始後，わずかに上昇する傾向がみられ，プラセボ群では，試験期間を通して大きな変動はみられなかった（5.3.5.3-2-Table 4.1-1.1）。

BAF 2 mg 群の拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均値）は，最終評価時点まで 0.60～1.36 mmHg で推移した。

収縮期血圧及び拡張期血圧の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合を Table 2-47 に示す。

収縮期血圧高値（> 140 mmHg）に該当した被験者の割合は BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かったものの（BAF 2 mg 群 29.6%，プラセボ群 24.1%，以下同順），収縮期血圧高値（> 160 mmHg）及び収縮期血圧高値（> 180 mmHg）に該当した被験者の割合は群間で同程度であった（> 160 mmHg：5.5%，5.3%，> 180 mmHg：0.4%，0.3%）。

拡張期血圧の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合は，群間で同程度であった。

Table 2-46 収縮期血圧及び拡張期血圧の Month 24 までのベースラインからの平均変化量（プラセボ対照併合，SAF）

Variable	BAF312 0.25 mg (N = 51)		BAF312 0.5 mg (N = 43)		BAF312 1.25 mg (N = 42)		BAF312 2 mg (N = 1148)		BAF312 10 mg (N = 50)		Placebo (N = 607)	
Visit	n	Change from baseline Mean (SD)	n	Change from baseline Mean (SD)	n	Change from baseline Mean (SD)	n	Change from baseline Mean (SD)	n	Change from baseline Mean (SD)	n	Change from baseline Mean (SD)
収縮期血圧 (mmHg)												
Month 1	51	−0.49 (9.010)	43	0.08 (8.556)	42	0.73 (9.148)	1126	1.48 (11.754)	49	0.41 (9.995)	607	−1.12 (11.836)
Month 3	49	2.29 (12.647)	41	4.55 (7.916)	41	3.75 (10.424)	1093	2.47 (12.646)	42	1.96 (11.722)	593	−0.99 (12.875)
Month 6			37	1.11 (6.766)			1042	3.01 (12.437)	35	1.56 (8.939)	557	−0.84 (13.122)
Month 12							896	3.73 (12.957)			435	−0.61 (13.378)
Month 18							583	2.98 (13.314)			274	−0.65 (14.080)
Month 24							357	3.02 (13.462)			151	0.80 (14.940)
最終評価時点	51	1.99 (11.529)	43	2.76 (8.029)	42	4.26 (10.145)	1122	3.47 (12.946)	50	1.06 (10.301)	602	−0.48 (13.468)
拡張期血圧 (mmHg)												
Month 1	51	−0.75 (7.744)	43	−0.40 (7.037)	42	−0.10 (7.143)	1126	0.60 (8.812)	49	1.22 (7.620)	607	−0.27 (8.001)
Month 3	49	1.11 (8.777)	41	3.63 (8.437)	41	2.34 (7.978)	1093	0.77 (9.085)	42	1.90 (6.840)	593	−0.21 (8.563)
Month 6			37	0.47 (7.752)			1042	1.27 (9.408)	35	−0.10 (6.925)	557	−0.30 (8.835)
Month 12							896	1.36 (9.748)			435	−0.78 (8.857)
Month 18							583	0.45 (9.275)			274	−0.06 (9.092)
Month 24							357	0.11 (9.896)			151	0.08 (9.203)
最終評価時点	51	0.92 (8.177)	43	1.20 (6.685)	42	1.95 (7.830)	1122	0.96 (9.667)	50	−0.81 (7.859)	602	−0.47 (9.110)

Source：5.3.5.3-2-Table 4.1-1.1

Month 1 = Day 28

Table 2-47 収縮期血圧及び拡張期血圧の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合（プラセボ対照併合，SAF）

Vital sign parameter (mmHg)	New clinically notable criteria	BAF312 0.25 mg N = 51 n/m (%)	BAF312 0.5 mg N = 43 n/m (%)	BAF312 1.25 mg N = 42 n/m (%)	BAF312 2 mg N = 1148 n/m (%)	BAF312 10 mg N = 50 n/m (%)	Placebo N = 607 n/m (%)
収縮期血圧	Low: new < 90	4/51 (7.8)	3/43 (7.0)	2/42 (4.8)	15/1135 (1.3)	2/50 (4.0)	16/604 (2.6)
	High: new > 140	15/48 (31.3)	10/42 (23.8)	9/42 (21.4)	300/1012 (29.6)	3/46 (6.5)	129/535 (24.1)
	new > 160	3/51 (5.9)	1/43 (2.3)	1/42 (2.4)	62/1125 (5.5)	3/50 (6.0)	32/600 (5.3)
	new > 180	0/51	0/43	0/42	4/1133 (0.4)	2/50 (4.0)	2/603 (0.3)
拡張期血圧	Low: new < 50	0/51	0/43	4/42 (9.5)	6/1137 (0.5)	2/50 (4.0)	7/606 (1.2)
	High: new > 90	16/49 (32.7)	10/41 (24.4)	8/40 (20.0)	246/1006 (24.5)	6/47 (12.8)	133/541 (24.6)
	new > 100	2/49 (4.1)	2/43 (4.7)	1/42 (2.4)	76/1118 (6.8)	2/48 (4.2)	41/599 (6.8)
	new > 110	1/51 (2.0)	0/43	0/42	10/1133 (0.9)	1/50 (2.0)	3/606 (0.5)

Source：5.3.5.3-2-Table 4.1-2.1

m = 評価可能被験者数。すなわち，ベースライン値が基準に該当しないか欠測で，ベースライン後に 1 回以上測定値がある被験者数

n = ベースライン後に新たに基準に該当した被験者数

ベースライン値は Day 1 の投与前の測定値とし，欠測の場合，初回投与前に直近に測定した値を用いた。

治験薬投与開始後（投与開始時，投与再開時，規定外含む）の測定値に基づき評価した。

- 有害事象

高血圧（SMQ）（narrow）の有害事象発現率を Table 2-48 に示す。

高血圧（SMQ）（narrow）の有害事象発現率は，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べ高かった（BAF 2 mg 群 12.2%，プラセボ群 8.7%，以下同順）。

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

有害事象の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の有害事象は，高血圧（各群 1 名），拡張期血圧上昇（プラセボ群 1 名）であり，グレード 4 の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

重篤な有害事象として高血圧（BAF 群 1 名）が報告された。本事象に対し薬物治療が行われ，最終評価時点で継続中であった。治験薬の投与は継続した。本事象と治験薬との関連はありと判断された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

投与中止に至った有害事象は，拡張期血圧上昇（プラセボ群 1 名）のみであった（5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1a）。

Table 2-48 「高血圧」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 1 名以上）（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高血圧 (SMQ) (narrow)	1	(2.0)	1	(2.3)	1	(2.4)	140	(12.2)	1	(2.0)	53	(8.7)
高血圧	1	(2.0)	1	(2.3)	1	(2.4)	121	(10.5)	1	(2.0)	44	(7.2)
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	19	(1.7)	0	(0.0)	7	(1.2)
収縮期血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
本態性高血圧症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)
高血圧性網膜症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
拡張期血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.3)
高血圧クリーゼ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1
BAF 2 mg 群の発現率の降順

2.1.1.4.2 項に示したとおり，高血圧は，いずれの群も，治験薬の投与初期に発現し，投与期間の延長に伴って高くなる傾向はみられなかった。

長期投与併合

- 臨床検査

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量を Table 2-49 に示す。

収縮期血圧（平均値）は，治験薬投与開始後，Month 12 までわずかに上昇する傾向がみられたが（Month 12 の 126.42 mmHg で最大），Month 12 以降は大きな変動なく，試験期間を通して 130 mmHg 以下で推移した。

収縮期血圧のベースラインからの変化量（平均値）は，Month 12 までで最も大きく（3.52 mmHg），Month 24 から Month 72 は約 3～5 mmHg で推移した。

拡張期血圧（平均値）は，いずれの群も試験期間を通して大きな変動はみられなかった。BAF 2 mg 群の拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均値）は，Month 72 まで 2 mmHg 未満を維持した。

Table 2-49 収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量（長期投与併合併合，SAF）

		BAF312 2-10 mg N = 1737
Visit window	n	Change from baseline Mean (SD)
収縮期血圧 (mmHg)		
Month 1	1658	1.50 (11.402)
Month 3	1662	2.64 (12.399)
Month 6	1589	2.76 (12.262)
Month 12	1383	3.52 (12.781)
Month 24	943	3.07 (12.577)
Month 36	663	2.98 (13.008)
Month 48	248	2.89 (13.139)
Month 60	125	3.97 (14.059)
Month 72	60	4.54 (11.500)
Month 84	7	5.76 (14.321)
拡張期血圧 (mmHg)		
Month 1	1658	0.60 (8.555)
Month 3	1662	1.10 (8.762)
Month 6	1589	1.17 (9.074)
Month 12	1383	1.35 (9.553)
Month 24	943	0.85 (9.781)
Month 36	663	0.34 (10.068)
Month 48	248	0.77 (10.252)
Month 60	125	1.83 (10.064)
Month 72	60	1.63 (8.901)
Month 84	7	5.90 (4.779)

Source：5.3.5.3-2-Table 4.1-1.2a
ベースラインは，用量にかかわらず BAF の投与開始前に測定した直近の値（90 日以内）とした。

収縮期血圧及び拡張期血圧の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合を Table 2-50 に示す。

収縮期血圧の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合が 5%以上のものは，収縮期血圧高値（> 140 mmHg）及び収縮期血圧高値（> 160 mmHg）であった。いずれの割合も，プラセボ対照併合の BAF 2 mg 群と比べ高い傾向であった（> 140 mmHg：プラセボ対照 29.6%，長期投与併合 35.5%，> 160 mmHg：5.5%，7.9%）。

拡張期血圧の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合が 5%以上のものは，拡張期血圧高値（> 90 mmHg）及び拡張期血圧高値（> 100 mmHg）であった。いずれの割合も，プラセボ対照併合の BAF 2 mg 群と比べ高い傾向であった（> 90 mmHg：24.5%，32.7%，> 100 mmHg：6.8%，8.8%）。

Table 2-50 収縮期血圧及び拡張期血圧の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合（長期投与併合，SAF）

Vital sign parameter (unit)	New clinically notable criteria	BAF312 2-10 mg N = 1737 n/m (%)
収縮期血圧(mmHg)	Low: new < 90	44/1718 (2.6)
	High: new > 140	546/1536 (35.5)
	new > 160	135/1699 (7.9)
	new > 180	18/1715 (1.0)
拡張期血圧 (mmHg)	Low: new < 50	19/1720 (1.1)
	High: new > 90	503/1538 (32.7)
	new > 100	148/1689 (8.8)
	new > 110	26/1716 (1.5)

Source：5.3.5.3-2-Table 4.1-2.2
m = 評価可能被験者数。すなわち，ベースライン値が基準に該当しないか欠測で，ベースライン後に 1 回以上測定値がある被験者数
n = ベースライン後に新たに基準に該当した被験者数
ベースラインは，用量にかかわらず BAF の投与開始前に測定した直近の値（90 日以内）とした。
治験薬投与開始後（投与開始時，投与再開時，規定外含む）の測定値に基づき評価した。

- 有害事象

高血圧（SMQ）（narrow）の有害事象発現率を Table 2-51 に示す。

高血圧（SMQ）（narrow）の有害事象発現率は 13.2%であり，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と比べ高くなる傾向はなかった（プラセボ対照併合 8.8，長期投与併合 5.5）。

PT 別で，1%以上に発現した有害事象は，高血圧（11.3%），血圧上昇（1.8%）であった。いずれの有害事象も，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は，プラセボ対照併合と比べ高くなる傾向はなかった。

有害事象の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であった。長期投与併合で新たに報告されたグレード 3 の有害事象は高血圧（1 名），グレード 4 の有害事象は高血圧緊急症（1 名）であった。高血圧緊急症は重篤として報告された。本被験者（試験/被験者番号

A2304/5004004，45 歳，女性，白人）は，同日に急性腎障害（重篤）を発現していた。高血圧緊急症は，治験薬の投与中止及び薬物治療により消失した。高血圧緊急症と治験薬との関連はなしと判断された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.3，Listing 2.1-3.3）。

長期投与で新たに報告された重篤な有害事象は，本態性高血圧症（1 名）及び高血圧緊急症（1 名，試験/被験者番号 A2304/5004004）であった。本態性高血圧症に対しては薬物治療が行われ（転帰不明），治験薬に対する処置は行われなかった。本事象治験薬との関連はなしと判断された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

投与中止に至った有害事象は，重篤な有害事象として報告された高血圧緊急症（1 名）のみであった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

Table 2-51　「高血圧」の有害事象発現率（長期投与併合，SAF）

		長期投与併合 BAF312 2-10 mg N = 1737			プラセボ対照併合 BAF 2 mg N = 1148
PT	n	(%)	IR	(95% CI)	IR
高血圧 (SMQ) (narrow)	229	(13.2)	5.5	(4.8, 6.2)	8.8
高血圧	196	(11.3)	4.6	(4.0, 5.3)	7.5
血圧上昇	32	(1.8)	0.7	(0.5, 1.0)	1.1
本態性高血圧症	4	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
拡張期血圧上昇	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.1
収縮期血圧上昇	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)	0.2
高血圧性網膜症	2	(0.1)	0.0	(0.0, 0.2)	0.1
高血圧クリーゼ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	0.1
高血圧緊急症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)	—

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

IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

BAF 2-10 mg 群の有害事象発現率の降順

2.2　個別有害事象の文章による説明

安全性の評価対象とした試験（A2304 試験は CP 完了時まで）で報告された死亡及び重篤な有害事象の叙述を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。また，すべての死亡，その他の重篤な有害事象並びに他の重要な有害事象の叙述は，すべて各試験報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

臨床検査値の異常値の定義，解析方法，解析データの提示方法は 1 章に示した。臨床検査値は CTCAE に基づくグレード別に，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常値を評価した。なお，リンパ球数及び肝機能検査値の結果は，2.1.5 項に示し，本項ではこれらの項目以外を評価した。

3.1 血液学的検査

A2304 試験

CP

CTCAE グレードに基づく血液学的検査値の異常に該当した被験者の割合を Table 3-1 に示す。

- 好中球数

好中球数低値に該当した被験者の割合はいずれの群も低かった（BAF 群 3.9%，プラセボ群 2.0%，以下同順）。いずれの群もほとんどがグレード 1 又は 2 で，グレード 4 に該当した被験者はいなかった。また，有害事象として好中球減少症を発現した被験者はいなかった（5.3.5.3-7-Table 4.4-1.1）。

- 血小板数

血小板数低値に該当した被験者の割合はいずれの群も 10%以下であり（7.2%，5.7%），ほとんどがグレード 1 であった（7.0%，5.4%）。グレード 4 に該当した被験者数は BAF 群 2 名，プラセボ群 1 名であった。いずれの被験者も血小板数低値が認められたのは 1 評価時点のみであり，翌来院時（2～9 日後）に基準値に復した。これらの被験者で血小板減少症（有害事象）を発現しなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.8-1，5.3.5.3-7-Table 4.4-1.1，Listing 4.4-4）。

血小板減少症及び血小板数減少の有害事象発現率は，BAF 群でそれぞれ 0.5%（6 名），0.3%（3 名）であり，プラセボ群でいずれも 0%であった。重篤な有害事象は BAF 群に 1 名（血小板減少症）報告され，本被験者は治験薬の投与中止及び薬物治療により回復した。本事象と治験薬との関連はありと判断された（5.3.5.3-7-Table 4.4-1.1，Listing 4.4-4）。

- 白血球数

BAF 群の約半数の被験者がベースライン後のいずれかの時点で白血球数低値に該当し，その割合は BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（55.1%，9.0%）。グレード 1（< LLN～3.0 × 10^9/L）及びグレード 2（< 3.0～2.0 × 10^9/L）に該当した被験者の割合は BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（グレード 1：35.6%，8.6%，グレード 2：19.3%，0.7%）。BAF 群では，白血球数（平均値）が血中リンパ球数（平均値）と同様の推移を示し，治験薬投与開始後，Day 28（最初の評価時点）で減少し（ベースラインからの変化量−1.648 × 10^9/L），Month 24 までその減少が維持された

ことから（−1.703 × 10^9/L，Table 2-37），グレード 1 及び 2 の白血球数減少は，BAF の薬力学作用であるリンパ球数減少が影響していると考えられた（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-2.1.2）。

Table 3-1 CTCAE グレードに基づく血液学的検査値の異常に該当した被験者の割合（A2304 試験 CP，SAF）

Abnormality New or worsening from baseline	BAF312 N = 1099 n/m (%)	Placebo N = 546 n/m (%)
好中球数低値		
Gr1: < LLN～1.5 × 10^9/L	14/1084 (1.3)	3/546 (0.5)
Gr2: < 1.5～1.0 × 10^9/L	26/1085 (2.4)	8/546 (1.5)
Gr3: < 1.0～0.5 × 10^9/L	2/1087 (0.2)	0/546 (0.0)
Gr4: < 0.5 × 10^9/L	0/1088 (0.0)	0/546 (0.0)
All grades	42/1088 (3.9)	11/546 (2.0)
血小板数低値		
Gr1: < LLN～75.0 × 10^9/L	74/1057 (7.0)	29/ 533 (5.4)
Gr2: < 75.0～50.0 × 10^9/L	2/1088 (0.2)	1/ 546 (0.2)
Gr3: < 50.0～25.0 × 10^9/L	0/1088 (0.0)	0/ 546 (0.0)
Gr4: < 25.0 × 10^9/L	2/1088 (0.2)	1/ 546 (0.2)
All grades	78/1088 (7.2)	31/ 546 (5.7)
リンパ球数低値		
Gr1: < LLN～0.8 × 10^9/L	26/1063 (2.4)	27/526 (5.1)
Gr2: < 0.8～0.5 × 10^9/L	228/1085 (21.0)	16/542 (3.0)
Gr3: < 0.5～0.2 × 10^9/L	790/1088 (72.6)	2/545 (0.4)
Gr4: < 0.2 × 10^9/L	29/1088 (2.7)	1/546 (0.2)
All grades	1073/1088 (98.6)	46/546 (8.4)
白血球数低値		
Gr1: < LLN～3.0 × 10^9/L	374/1052 (35.6)	45/525 (8.6)
Gr2: < 3.0～2.0 × 10^9/L	210/1087 (19.3)	4/546 (0.7)
Gr3: < 2.0～1.0 × 10^9/L	15/1088 (1.4)	0/546 (0.0)
Gr4: < 1.0 × 10^9/L	0/1088 (0.0)	0/546 (0.0)
All grades	599/1088 (55.1)	49/546 (9.0)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-2.2.1

Gr = グレード
ベースライン後の最も高いグレード（最悪値）のみ集計した。
m = ベースライン値が欠測かグレード x 未満でベースライン後に 1 回以上の測定値がある被験者数
n = ベースライン後にグレード x に新たに発現又は悪化した被験者数

3.2 血液生化学的検査

A2304 試験

CP

CTCAE グレードに基づく血液生化学的検査値の異常に該当した被験者の割合を Table 3-2 に示す。

- クレアチニン

クレアチニン高値に該当した被験者の割合はいずれの群も約 8 割であった（BAF 群 76.5%，プラセボ群 79.7%，以下同順）。いずれの群もほとんどがグレード 1（78.3%，80.7%）であった。いずれの群もグレード 4 に該当した被験者はいなかった。

血中クレアチニン増加の有害事象発現率は，いずれの群も 1%未満と低く（0.1%，0.5%），すべて非重篤であった（5.3.5.3-7-Table 4.4-1.1，Table 4.4-5.2）。本事象により投与中止に至った被験者はいなかった（5.3.5.3-7-Table 4.4-6.1）。

- 総コレステロール

総コレステロール高値に該当した被験者の割合は BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（BAF 群 32.6%，プラセボ群 22.5%，以下同順）。いずれの群もほとんどがグレード 1 であり，その割合は，BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（54.0%，40.9%）。グレード 4 に該当した被験者は BAF 群で 3 名であった。

血中コレステロール増加及び高コレステロール血症の有害事象発現率は，いずれも群間で同程度であり（血中コレステロール増加：1.8%，1.1%，高コレステロール血症：2.5%，2.0%），すべての事象が非重篤であった（5.3.5.3-7-Table 4.4-1.1，Table 4.4-5.2）。本事象により投与中止に至った被験者はいなかった（5.3.5.3-7-Table 4.4-6.1）。

- トリグリセリド

トリグリセリド高値に該当した被験者の割合は BAF 群 29.1%，プラセボ群 21.5%であった。ほとんどがグレード 1 であり，その割合は BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（30.8%，20.8%）。グレード 4 に該当した被験者数は BAF 群 2 名であった。

血中トリグリセリド増加及び高トリグリセリド血症の有害事象発現率は，いずれの群も 1%未満と低く，発現率は群間で同程度であった（血中トリグリセリド増加：0.3%，0.4%，高トリグリセリド血症：0.2%，0.4%）。すべての事象が非重篤であった（5.3.5.3-7-Table 4.4-1.1，Table 4.4-5.2）。本事象により投与中止に至った被験者はいなかった（5.3.5.3-7-Table 4.4-6.1）。

Table 3-2 CTCAE グレードに基づく血液生化学的検査値の異常に該当した被験者の割合（A2304 試験 CP，SAF）

Abnormality New or worsening from baseline	BAF312 N = 1099 n/m (%)	Placebo N = 546 n/m (%)
クレアチニン高値		
Gr1: > ULN～1.5 × ULN 又は > 1～1.5 × BL	819/1046 (78.3)	422/523 (80.7)
Gr2: > 1.5～3.0 × ULN 又は > 1.5～3.0 × BL	12/1084 (1.1)	12/545 (2.2)
Gr3: > 3.0～6.0 × ULN 又は > 3.0 × BL	1/1087 (0.1)	1/546 (0.2)
Gr4: > 6.0 × ULN	0/1087 (0.0)	0/546 (0.0)
All grades	832/1087 (76.5)	435/546 (79.7)
総コレステロール高値 a)		
Gr1: > ULN～7.75 mmol/L	263/487 (54.0)	104/254 (40.9)
Gr2: > 7.75～10.34 mmol/L	61/990 (6.2)	11/508 (2.2)
Gr3: > 10.34～12.92 mmol/L	2/1010 (0.2)	0/512 (0.0)
Gr4: > 12.92 mmol/L	3/1010 (0.3)	0/512 (0.0)
All grades	329/1010 (32.6)	115/512 (22.5)
トリグリセリド高値 a)		
Gr1: 1.71～3.42 mmol/L	250/811 (30.8)	92/404 (22.8)
Gr2: > 3.42～5.7 mmol/L	34/992 (3.4)	14/502 (2.8)
Gr3: > 5.7～11.4 mmol/L	8/1006 (0.8)	4/510 (0.8)
Gr4: > 11.4 mmol/L	2/1010 (0.2)	0/512 (0.0)
All grades	294/1010 (29.1)	110/512 (21.5)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-2.2.2，Table 14.3-2.2.2b

Gr = グレード

ベースライン後の最も高いグレード（最悪値）のみ集計した。

m = ベースライン値が欠測かグレード x 未満でベースライン後に 1 回以上の測定値がある被験者数

n = 治験薬投与開始後にグレード x に新たに合致した又は悪化した被験者数

a) 空腹時の測定値

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン（血圧，脈拍数）及び心電図の異常値の定義，解析方法，解析データの提示方法は 1 章に示した。バイタルサイン及び心電図では，ベースラインからの変化量及び臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合を評価した。また，心電図では，ベースライン後に認められた心電図所見も評価した。

維持用量投与時の脈拍数及び心電図の結果を，それぞれ 4.1 項及び 4.2 項に示し，投与開始時の心臓モニタリングとして評価した投与開始時又は再開時のバイタルサイン，心電図，及び有害事象の結果を 4.3 項に示す。なお，維持用量投与時の収縮期血圧及び拡張期血圧の結果は，2.1.5 項に示した。

4.1 バイタルサイン

A2304 試験

CP

維持用量投与時の脈拍数（平均値）は，いずれの群も試験期間を通して大きな変動はみられなかった。

BAF 群の脈拍数のベースラインからの変化量（平均値）は，Day 28（維持用量投与時の初回測定時）で 0.3 bpm，Month 3 から Month 24 まで−1.2～−0.1 bpm で推移した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-3.1.1）。

維持用量投与期間中の脈拍数の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合を Table 4-1 に示す。

脈拍数低値又は高値に該当した被験者の割合はいずれの群も 1%未満であった。いずれの群も脈拍数が 40 bpm 未満に該当した被験者はいなかった。

Table 4-1 維持用量投与期間中に脈拍数の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合（A2304 試験 CP，SAF）

Vital Signs (unit) Clinically notable criteria	BAF312 N = 1099 n/m (%)	Placebo N = 546 n/m (%)
脈拍数 (bpm)		
Low: < 40	0/1092	0/546
< 50	9/1088 (0.8)	1/545 (0.2)
High: > 120	2/1091 (0.2)	1/546 (0.2)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-3.1.3

m：ベースライン値が基準に該当しないか欠測で，ベースライン後に 1 回以上測定値がある被験者数

n：注目すべき異常の基準に該当した被験者数

投与開始時又は投与再開時の測定値は含まれていない。

4.2 心電図

臨床薬理試験

BAF 投与時の QT/QTc 間隔への影響を検討した Thorough QT/QTc 試験（A2118 試験）では，外国人健康被験者 304 名を対象に，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，陽性対照として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。

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 BAF 群の QTcF 変化量（平均値）（以下，ΔΔQTcF）及び両側 90%信頼区間を評価した結果，投与 3 時間後の ΔΔQTcF（最大値）は 2 mg で 7.8 msec，10 mg で 7.2 msec であった。ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間）の上限値はいずれの評価時点でも閾値である 10 ms を下回った（2 mg：9.86 msec，10 mg：9.69 msec）（2.7.2-2.2 項）。QTc のカテゴリカル解析（以下，心電図パラメータの異常値）では，QTcF 間隔が 450 msec 超の基準に該当した被験者及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超の基準に該当した被験者の割合は BAF 群とプラセボ群で同程度であり，モキシフロキサシン群で最も高かった。BAF 群で QTcF 間隔が 480 msec 超の基準に該当した被験者及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 超の基準に該当した被験者はいなかった（5.3.4.1-1-A2118 試験-Table 14.2-2.6.4）。これらのことから，BAF による臨床的に重要な QT 延長は認められず，BAF は QT 延長に関連する催不整脈作用はないと考えられた（2.7.2-3.3 項）。

健康被験者を対象とした反復投与試験 10 試験の安全性データを併合し，心電図パラメータの異常値を評価した結果，A2118 試験と同様に，BAF 群で QTcF 間隔が 450 msec 超の基準に該当した被験者及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超の基準に該当した被験者は BAF 群とプラセボ群で同程度であった（2.7.2-3.3 項）。

A2304 試験 CP

PR 間隔（平均値）は，いずれの群も試験期間を通じて大きな変動はなかった。PR 間隔のベースラインからの変化量（平均値）は，Month 3（維持用量投与時の初回測定時）から Month 24 まで BAF 群では−0.1～1.4 msec，プラセボ群では−1.2～−0.6 msec で推移した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.1.1）。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量を Table 4-2 に示す。

BAF 群の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）は，治験薬投与 3～24 ヵ月後に 4.5～4.8 msec の範囲内で増加（延長）した。プラセボ群の QTcF 間隔のベースラインからの変化量は試験期間を通じて大きな変動はなかった。

Table 4-2 QTcF 間隔のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，SAF）

	Visit window		BAF312 N = 1099 Base	Post	Change	Placebo N = 546 Base	Post	Change
QTcF 間隔 (msec)	Baseline	n	1099			546		
		Mean	407.5			408.4		
		SD	18.91			18.33		
		Min	342			363		
		Q1	395.0			395.0		
		Median	407.0			407.0		
		Q3	419.0			421.0		
		Max	487			486		
	Month 3	n	1041	1041	1041	523	523	523
		Mean	407.3	411.8	4.5	408.6	410.0	1.4
		SD	18.94	18.01	14.70	18.40	18.54	14.94
		Min	342	355	−42	363	354	−47
		Q1	395.0	400.0	−5.0	396.0	397.0	−8.0
		Median	406.0	411.0	4.0	407.0	410.0	1.0
		Q3	419.0	423.0	14.0	421.0	422.0	12.0
		Max	487	471	69	486	487	48
	Month 12	n	914	914	914	459	459	459
		Mean	407.3	412.1	4.8	408.8	409.5	0.7
		SD	18.54	18.66	14.95	18.64	18.08	15.17
		Min	347	359	−60	363	365	−82
		Q1	395.0	400.0	−5.0	396.0	397.0	−9.0
		Median	407.0	411.0	5.0	407.0	409.0	0.0
		Q3	418.0	425.0	14.0	421.0	422.0	10.0
		Max	478	467	50	486	462	44
	Month 24	n	501	501	501	225	225	225
		Mean	406.2	410.8	4.6	409.0	410.0	1.0
		SD	18.12	17.87	14.33	18.25	18.60	14.61
		Min	347	360	−64	372	372	−47
		Q1	394.0	398.0	−4.0	396.0	396.0	−8.0
		Median	406.0	409.0	5.0	407.0	410.0	1.0
		Q3	417.0	422.0	14.0	422.0	420.0	10.0
		Max	478	465	50	486	474	57
	Month 36	n	96	96	96	38	38	38
		Mean	405.9	413.0	7.2	408.4	407.4	−1.0
		SD	18.52	18.18	15.08	18.58	17.66	14.72
		Min	356	365	−29	378	379	−50
		Q1	396.0	404.5	−3.0	396.0	395.0	−7.0
		Median	404.0	414.0	6.5	409.5	405.0	−2.0
		Q3	418.0	424.5	15.5	422.0	415.0	12.0
		Max	478	460	43	465	472	22

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.1.1

Base = ベースライン，Post = ベースライン後，Change = ベースライン後の測定値 – ベースラインの測定値

n = ベースライン及びベースライン後の測定値がある被験者

投与開始時又は投与再開時の測定値は含まれていない。

維持用量投与期間中の心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合を Table 4-3 に示す。

維持用量投与期間中に PR 間隔が 200 msec 超に該当した被験者の割合は，いずれの群も 5%以下と低く（BAF 群 3.0%，プラセボ群 2.3%，以下同順），PR 間隔が 230 msec 超に該当した被験者は BAF 群の 2 名のみであった。

維持用量投与期間中に，QTcF 間隔（男性 430 ms 超，女性 450 ms 超）の基準に該当した被験者の割合（9.5%，4.9%），QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms 超の基準に該当した被験者の割合（10.2%，5.8%）が BAF 群でプラセボ群に比べ高かったが，その他の心電図の異常値の基準では，群間で大きな差は認められなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.1.2）。

BAF 群で維持用量投与期間中に，QTcF 間隔（男性 450 ms 超，女性 470 ms 超），QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超又は 60 msec 超の基準に該当した被験者で，維持用量投与時に QT 延長の有害事象の報告はなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.9-2.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）

BAF 群で維持用量投与時に QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 超の基準に該当した 3 名を詳述する。

- 被験者番号 4046001，58 歳，男性，白人，広範囲な心臓モニタリンググループ

本被験者のスクリーニング時とベースラインの QTcF はそれぞれ 424.0 msec，386.0 msec であった。本被験者は，Day 463（最終評価日）に QTcF が 448.0 msec を示したが，QT 延長の有害事象の報告はなく，試験を終了した。なお，本被験者は，漸増投与期間中，Day 7 に QTcF が 455.0 msec となったが，投与後 3 時間及び投与後 6 時間に 406.0 msec，404.0 msec へ復した。Day 1，Day 5，Day 7 に有害事象として徐脈が発現したが，いずれの重症度もグレード 1 であり，無処置で消失した。漸増投与期間中に QT 延長の有害事象の報告はなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.1-2，Listing 16.2.9-2.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

- 被験者番号 3058007，52 歳，男性，白人，標準的な心臓モニタリンググループ

本被験者のスクリーニング時とベースラインの QTcF はそれぞれ 425.0 msec，410.0 msec であった。本被験者は，Day 457（最終評価日）に QTcF が 471.0 msec を示したが，QT 延長の有害事象の報告はなく，試験を終了した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.1-2，Listing 16.2.9-2.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

- 被験者番号 8023007，36 歳，女性，白人，標準的な心臓モニタリンググループ

本被験者のスクリーニング時とベースラインの QTcF はそれぞれ 392.0 msec，376.0 msec であった。本被験者は，Day 1，Day 7 に QTcF がそれぞれ 442.0 msec，441.0 msec を示し，Day 113 に 445.0 msec，Day 351（投与再開後 7 日目）に 451.0 msec（投与前測定値）を示した。投与後 6 時間（Day 351 の最終評価時点）の QTcF は 415.0 msec であった。本被験者は Day 380 に被験者の判断により投与を中止し，翌日試験を中止した。試験期間を通し，QT 延長の有害事象の報告はなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.1-2，Listing 16.2.9-2.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

Table 4-3 維持用量投与期間中に心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合（A2304 試験 CP，SAF）

ECG parameter (unit) Clinically notable criteria	BAF312 N = 1099 n/m (%)	Placebo N = 546 n/m (%)
PR (msec)		
New ≥ 200	31/1032 (3.0)	12/525 (2.3)
New ≥ 230	2/1058 (0.2)	0/532
New ≥ 300	0/1061	0/533
QTcF (msec)		
New > 430 (male) or new > 450 (female)	97/1025 (9.5)	25/512 (4.9)
New > 450 (male) or new > 470 (female)	3/1057 (0.3)	5/531 (0.9)
New > 500	0/1061	0/533
Change from baseline > 30	108/1061 (10.2)	31/533 (5.8)
Change from baseline > 60	3/1061 (0.3)	0/533

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.1.2
m：ベースラインからの変化量の基準は，ベースライン及びベースライン後の両方の測定値がある被験者数，それ以外の基準はベースライン測定が基準に該当しないか欠測で，ベースライン後に 1 回以上測定値がある被験者数
n：注目すべき異常の基準に該当した被験者数
投与開始時又は投与再開時の測定値は含まれていない。
治験薬投与開始後（規定外含む）の測定値でベースラインからの最大変化量を評価した。

漸増投与期間を除いたベースライン後に認められた心電図所見を Table 4-4 に示す。

心電図所見の多くは，スクリーニング時及びベースラインでも認められていた（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.1.3）。

ベースライン後に心電図の異常所見が認められた被験者の割合は，BAF 群 27.7%，プラセボ群 23.8%（以下同順）であり，いずれの群も多くの被験者が各測定時点で正常所見を示した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.1.3）。

ベースライン後の心電図所見で最も多く認められたのは T 波平低（7.3%，5.2%），次いで第一度房室ブロック（4.4%，3.4%）及び T 波逆転（4.1%，2.2%）であり，いずれも BAF 群でプラセボ群に比べ発現率が高かった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.1.3）。第一度房室ブロックの有害事象発現率（漸増投与期間を含む）は，BAF 群 1.4%（15/1099 名），プラセボ群 0.7%（4/546 名）であり，BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（5.3.5.3-7-Table 4.4-1.1）。投与 18 ヵ月以降の第一度房室ブロックの発現率は，群間で同程度であった［0.3%（2/1099 名），0.4%（1/546 名）］（5.3.5.3-7-Table 4.4-2.1）。本事象の重症度は，いずれも CTCAE グレード 1 又は 2（軽度又は中等度）であった（5.3.5.3-7-Table 4.4-3）。

心房期外収縮及び心室期外収縮（異所性興奮）の発現率はいずれの群も低く，群間で同程度であった（心房期外収縮：1.7%，1.9%，心室期外収縮：1.4%，2.4%）。同様に，ST 下降の発現率はいずれの群でも低く，群間で同程度であった（3.1%，2.2%）。

心筋梗塞に関連する所見として，下壁心筋梗塞（0.4%，0.2%）及び中隔心筋梗塞（0.2%，0%）が認められたが，いずれの被験者もベースラインで同じ所見が認められていた（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.9-2.1）。有害事象として，急性心筋梗塞（各群 1 名，いずれも重篤）及び心筋梗塞（BAF 群 1 名，非重篤）が報告されたが，いずれの事象も治験薬の休薬，薬物治療により消失し，治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

Table 4-4 ベースライン後に認められた心電図所見（漸増投与期間を除く）（A2304 試験 CP，SAF）

Finding	BAF312 N = 1099 n/m (%)	Placebo N = 546 n/m (%)
Any post-baseline findings [a)]	294/1061 (27.7)	127/534 (23.8)
T waves flat	77/1061 (7.3)	28/534 (5.2)
1st degree AV block	47/1061 (4.4)	18/534 (3.4)
T wave inversion	44/1061 (4.1)	12/534 (2.2)
Left anterior fascicular block	42/1061 (4.0)	18/534 (3.4)
ST depression	33/1061 (3.1)	12/534 (2.2)
Intraventricular conduction delay, nonspecific	25/1061 (2.4)	9/534 (1.7)
Sinus bradycardia	20/1061 (1.9)	16/534 (3.0)
Premature atrial complexes	18/1061 (1.7)	10/534 (1.9)
Sinus tachycardia	18/1061 (1.7)	7/534 (1.3)
Premature ventricular complex	15/1061 (1.4)	13/534 (2.4)
Right bundle branch block	13/1061 (1.2)	6/534 (1.1)
T waves biphasic	11/1061 (1.0)	1/534 (0.2)
Ectopic supraventricular rhythm	7/1061 (0.7)	9/534 (1.7)
Inferior wall myocardial infarction	4/1061 (0.4)	1/534 (0.2)
Left bundle branch block	3/1061 (0.3)	0/534
Incomplete right bundle branch block	2/1061 (0.2)	0/534
Septal myocardial infarction	2/1061 (0.2)	0/534
Wolff-Parkinson-White syndrome	2/1061 (0.2)	1/534 (0.2)
Incomplete left bundle branch block	1/1061 (0.1)	0/534
Left atrial enlargement	1/1061 (0.1)	0/534
Low QRS voltage	1/1061 (0.1)	0/534
Other	1/1061 (0.1)	2/534 (0.4)
Right atrial abnormality	1/1061 (0.1)	0/534
Atrial fibrillation	0/1061	1/534 (0.2)
Left ventricular hypertrophy	0/1061	1/534 (0.2)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.1.3

BAF 群の発現率の降順

m = 評価可能な心電図結果が得られた被験者

同一の被験者で同一の心電図所見が複数回認められた場合，各所見で 1 名と集計した。

投与開始時又は投与再開時の測定値は含まれていない。

a) 規定外を含めベースライン後のいずれかの評価時点で認められた所見を集計した。

維持用量投与時に，BAF 群の 1 名で心電図 QT 延長の有害事象が報告された。本被験者の経過を詳述する。

- 被験者番号 4033001，44 歳，男性，白人，広範囲な心臓モニタリンググループ

本被験者のスクリーニング時とベースラインの QTcF はそれぞれ 429 msec，416 msec であった。本被験者は，Day 1 に BAF 0.25 mg の初回投与を受けた。同日の投与後 6 時間（Day 1 の最終評価時点）に QTcF が 443.0 msec を示し，心電図 QT 延長の有害事象（非重篤，重症度：グレード 1）が報告された。本事象は無処置で数日以内に消失し，本事象と治験薬との関連はありと判断された。Day 2 の QTcF は 416～429 msec で推移した。Day 7 の QTcF は，投与直前に 394.0 msec，投与後 3 時間に 450 msec 超（476.0 msec）を示したが，投与後 6 時間に 422.0 msec に復した。本被験者は，Day 29 に浮動性めまい，頭痛，医薬品副作用（医師報告名：NITRANDIPIN ADVERSE REACTION），心電図 QT 延長（Day 29 の測定値不明）が有害事象として報告された。規定外（Day 31）に測定した QTcF は 436.0 msec であった。いずれの事象も非重篤（重症度：グレード 1）であり，無処置で数日以内に消失し，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。本被験者は，Day 84 に非重篤の心電図 QT 延長（重症度：グレード 1）の有害事象が報告され，同日の QTcF はベースラインの測定値と同程度（421.0 msec）であった。本被験者は，Day 213 に被験者の申し出により治験薬の投与を中止し簡略化した来院スケジュールへ移行し，Day 274 に試験を中止した。本事象は，処置なく最終評価時点（Day 274）で継続中であった。本事象と治験薬との関連はなしと判断された（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.1-2，Listing 16.2.5-1，Listing 16.2.9-2.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

治験薬投与開始後，BAF 群の QTcF 間隔が 4.5～4.8 msec の範囲内で延長する傾向がみられ，QTcF 間隔（男性 430 ms 超，女性 450 ms 超）の基準に該当した被験者の割合が，BAF 群でプラセボ群に比べ高かったものの（BAF 群 9.5%，プラセボ群 4.9%，以下同順），QTcF 間隔（男性 450 ms 超，女性 470 ms 超）の基準に該当した被験者の割合は，群間で同程度であり（0.3%，0.9%），500 msec 超の基準に該当した被験者はいなかった。同様に，QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超の基準に該当した被験者の割合が BAF 群でプラセボ群に比べ高かったものの（10.2%，5.8%），BAF 群の QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 超の基準に該当した被験者の割合は 1%以下と低かった［0.3%（3 名），0%］。維持用量投与時に QT 延長の有害事象が報告された被験者は 1 名のみであり，重症度はグレード 1 で，報告時点の直近の QTcF の測定値はスクリーニング時又はベースラインと同程度であった。Thorough QT/QTc 試験（A2118 試験）の結果からも，BAF による臨床的に問題となる QT 延長は認められず，QT 延長に関連する催不整脈作用は示唆されなかったことから，BAF の維持用量投与時の QT/QTc 間隔に対する影響は臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

4.3 投与開始時の心臓モニタリング

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

臨床薬理試験では，外国人健康被験者を対象とした単回投与試験（A2101 試験）及び反復投与試験（A2105 試験）のいずれでも，心拍数（平均値）は，一過性かつ用量増加に伴い減少し，5 mg 以上では用量に依存せず一定になる傾向だった。また，徐脈関連の有害事象（房室ブロック及び徐脈）はプラセボ投与時に比べ BAF 投与時に高頻度で認められたが，用量増加に伴い発現率が高くなる傾向はなく，BAF 2.5 mg より低い用量では認められなかった（5.3.3.1-2-A2101 試験，5.3.3.1-4-A2105 試験）。

外国人健康被験者を対象に BAF の漸増投与法を検討した A2107 試験では，BAF（0.25 mg～10 mg）を 2 種類の漸増投与法で投与したときの変時作用を，BAF 10 mg を漸増せず投与した時（非漸増投与時）と比較した。その結果，漸増投与時の Day 1 の徐脈を軽減した。また，漸増投与時は，非漸増投与時に比べ臨床的に重要な所見である洞停止又は房室ブロックの発現頻度が軽減し，Mobitz II 型第二度房室ブロック及び完全房室ブロックは認められなかった（5.3.4.1-3-A2107 試験）。健康被験者を対象とした反復投与試験 3 試験のホルター心電図所見を併合解析した結果，房室ブロック及び洞停止のほとんどが，臨床用量（2 mg）を超える高用量投与時に認められ，これらの事象の発現率は非漸増投与時と比べて漸増投与時での方が低かった（2.7.2-3.3 項）。よって，漸増法を設定すれば，徐脈に対する影響を軽減することが示された（2.7.3-4 項）。

MS 患者を対象とした臨床試験では，A2107 試験の結果を踏まえ，心伝導への影響を軽減する目的で A2304 試験，A2201 試験（第 2 期）及び A2201E1 試験で漸増投与法を適用した（1.1.1.1 項）。A2304 試験の試験開始時は，すべての被験者に対し広範囲な心臓モニタリングを実施したが，DMC の提言を受け，治験実施計画書を改訂し，試験途中から心血管系の状態が正常な被験者に対して治験薬投与後 6 時間のバイタルサイン及び 12 誘導心電図測定による心臓モニタリングを免除することとした（治験実施計画書改訂 1）（1.1.2.1.5 項，2.7.3-1.1.1 項）。投与開始時の心臓モニタリングの解析方法は 1.1.2.1.5 項に示した。

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

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

4.3.1 被験者の内訳

A2304 試験の心臓モニタリンググループの内訳を Table 4-5 に示す。

A2304 試験の SAF のうち，広範囲な心臓モニタリンググループの割合は各群約 3 割で，その割合は群間で同程度であった（32.6%，31.9%）。標準的な心臓モニタリンググループに該当し，広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者の割合は各群約 6 割で，その割合は群間で同程度であった（57.1%，57.0%）。

Table 4-5 心臓モニタリンググループの内訳（A2304 試験 CP，SAF）

Subgroup type Patient characteristic	BAF312 N = 1099 n (%)	Placebo N = 546 n (%)
広範囲な心臓モニタリンググループ	358 (32.6)	174 (31.9)
標準的な心臓モニタリンググループ		
広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者（治験実施計画書改訂 1 の発行前）	628 (57.1)	311 (57.0)
標準的な心臓モニタリングを実施した被験者（治験実施計画書改訂 1 の発行後）	113 (10.3)	61 (11.2)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.1-5.3

A2304 試験では，広範囲な心臓モニタリングを実施する被験者に対し，Day 1 及び Day 7 に投与後 6 時間まで実施医療機関内で心臓モニタリングを実施した。投与後 6 時間時点で事前に規定した退院基準（Table 1-9）を満たさなかった被験者に対し，退院基準を満たすまで心臓モニタリングを実施した。

広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者での Day 1 及び Day 7 の心臓モニタリングの概要を Table 4-6 に示す。

Day 1 に治験薬投与後 6 時間超の心臓モニタリングを要した被験者の割合は，いずれの群も 10%以下であり，BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（BAF 群 8.9%，プラセボ群 4.0%，以下同順）。Day 7 ではその割合が 5%以下と低くなり，群間で同程度であった（4.4%，3.4%）。

Day 7 で心拍数減少に伴う症状により治験薬投与開始後 6 時間超の心臓モニタリングを要した被験者は 1 名（被験者番号 2071011）のみであった。本被験者は，Day 7 に無力症（非重篤，医師報告用語：general weakness）を発現し，同日に無処置で回復した。本事象と治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

Day 1 に退院後，追加モニタリングを要し Day 2 に来院した 4 名（BAF 群 3 名，プラセボ群 1 名）のうち，1 名のみ Day 1 に症候性事象（浮動性めまい）が認められた。本被験者（被験者番号 6056001，[redacted]歳，女性，日本人，標準的な心臓モニタリンググループ）の Day 1 の脈拍数（最低値，投与後 5 時間）は 55 bpm，PR 間隔は基準値範囲内（173 msec）であった。浮動性めまいは，無処置で翌日消失した。本事象と治験薬との関連はなしと判断された（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.9-1.1，Listing 16.2.9-2.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。Day 8 に追加モニタリングを要した被験者はいなかった。

Table 4-6 Day 1 及び Day 7 の心臓モニタリングの概要（広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者集団）（A2304 試験 CP，SAF）

Criteria	BAF 312 N = 986 n/m (%)	Placebo N = 485 n/m (%)	Total N = 1471 n/m (%)
Day 1			
6 時間超のモニタリングを要した被験者	86/962 (8.9)	19/470 (4.0)	105/1432 (7.3)
心拍数低値	58/962 (6.0)	10/470 (2.1)	68/1432 (4.7)
心拍数減少	22/ 962 (2.3)	7/470 (1.5)	29/1432 (2.0)
心拍数減少に伴う症状	0/962 (0)	0/470 (0)	0/1432 (0)
治療を要する心電図異常	6/962 (0.6)	2/470 (0.4)	8/1432 (0.6)
退院したが，症候性事象により Day 2 に追加モニタリングを要し来院	3/962 (0.3)	1/470 (0.2)	4/1432(0.3)
Day 7			
6 時間超のモニタリングを要した被験者	42/946 (4.4)	16/466 (3.4)	58/1412 (4.1)
心拍数低値	27/946 (2.9)	9/466 (1.9)	36/1412 (2.5)
心拍数減少	12/ 946 (1.3)	7/ 466 (1.5)	19/1412 (1.3)
心拍数減少に伴う症状	1/946 (0.1)	0/ 466 (0)	1/1412 (0.1)
治療を要する心電図異常	0/ 946 (0)	0/ 466 (0)	0/1412 (0)
退院したが，症候性事象により Day 8 に追加モニタリングを要し来院	0/ 946 (0)	0/ 466 (0)	0/1412 (0)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.5.1
m = 各評価時点で広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者

4.3.2 バイタルサイン（脈拍数・血圧）

4.3.2.1 A2304 試験 CP

A2304 試験では，Day 1 及び Day 7 に治験薬投与前から投与後 6 時間までの 1 時間ごとのバイタルサイン（脈拍数及び血圧）をモニタリングした（Figure 1-4）。

脈拍数の投与前からの変化量

Day 1 及び Day 7 の脈拍数の投与前からの平均変化量を Table 4-7 に示す。

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

BAF 群の Day 7（6 日間の漸増投与期間を終え，2 回目の維持用量 2 mg の投与日）の投与前の脈拍数（平均値）は，Day 1 に比べ低かった。Day 7 の治験薬投与後，BAF 群で，脈拍数（平均値）が減少したものの，脈拍数の投与前からの平均変化量（最大値）は Day 1 と比べ小さく（−3.08 bpm），投与後 6 時間の投与前からの平均変化量はわずか（0.90 bpm）であった。プラセボ群では，脈拍数に変動はなかった。

Table 4-7 Day 1 及び Day 7 の脈拍数の投与前からの平均変化量（A2304 試験 CP, SAF）

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

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-3.2.1
n = 各評価時点で投与前及び投与後の両方で測定値がある被験者数

心臓モニタリンググループ別脈拍数

広範囲な心臓モニタリンググループ及び広範囲な心臓モニタリングを実施した標準的な心臓モニタリンググループでは，Day 1 及び Day 7 に，バイタルサインを投与開始前から少なくとも投与後 6 時間まで 1 時間ごとにモニタリングした。

心臓モニタリンググループ別の Day 1 及び Day 7 の脈拍数の投与前からの平均変化量を Table 4-8 に示す。

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

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

Table 4-8 心臓モニタリンググループ別の Day 1 及び Day 7 の脈拍数の投与前からの平均変化量（A2304 試験 CP，SAF）

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

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-3.2.1
n = 各評価時点で投与前及び投与後の両方で測定値がある被験者数

収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前からの変化量

Day 1 及び Day 7 の収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前からの平均変化量を Table 4-9 に示す。

Day 1 の収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前からの平均変化量は，BAF 群で，それぞれ −3 mmHg 未満，−4 mmHg 未満であり，血圧に大きな変動はなかった。Day 7 の収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前からの平均変化量も Day 1 と同様であった（いずれも−3 mmHg 未満）。プラセボ群での Day 1 及び Day 7 の収縮期血圧及び拡張期血圧それぞれの投与前からの平均変化量は，いずれも 2 mmHg 未満であった。収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前からの平均変化量に群間で大きな違いはなかった。

Table 4-9 Day 1 及び Day 7 の収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前からの平均変化量（A2304 試験 CP，SAF）

	BAF312 N = 1099		Placebo N = 546	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
収縮期血圧 (mmHg)				
Day 1 Pre-dose value:	1099	122.92 (14.733)	546	123.32 (15.661)
1 hour post-dose	981	−0.97 (8.830)	483	−0.57 (9.480)
2 hour post-dose	976	−1.75 (9.385)	481	−1.35 (10.116)
3 hour post-dose	978	−1.71 (9.467)	481	−1.20 (10.139)
4 hour post-dose	977	−2.13 (10.172)	480	−1.44 (10.574)
5 hour post-dose	972	−1.91 (10.217)	479	−1.37 (10.490)
6 hour post-dose	968	0.78 (9.967)	477	0.59 (10.898)
Day 7 Pre-dose value:	1078	122.21 (15.160)	541	122.16 (15.332)
1 hour post-dose	954	−2.34 (9.021)	473	−1.19 (8.648)
2 hour post-dose	953	−2.82 (9.583)	470	−-1.54 (9.568)
3 hour post-dose	953	−1.91 (9.414)	472	−0.73 (9.619)
4 hour post-dose	950	−2.81 (10.011)	472	−1.54 (9.199)
5 hour post-dose	947	−2.69 (10.192)	471	−1.16 (9.737)
6 hour post-dose	945	−0.43 (10.188)	468	1.08 (9.753)
拡張期血圧 (mmHg)				
Day 1 Pre-dose value:	1099	78.19 (10.125)	546	77.71 (10.633)
1 hour post-dose	981	−0.97 (6.524)	483	−0.55 (6.767)
2 hour post-dose	976	−2.53 (7.048)	481	−1.12 (7.190)
3 hour post-dose	978	−2.94 (7.332)	481	−1.32 (6.915)
4 hour post-dose	977	−3.40 (7.502)	480	−1.75 (7.460)
5 hour post-dose	972	−3.20 (7.668)	479	−1.27 (7.444)
6 hour post-dose	968	−1.76 (7.299)	477	−0.34 (7.357)
Day 7 Pre-dose value:	1078	76.20 (10.686)	541	77.21 (9.973)
1 hour post-dose	954	−1.79 (6.606)	473	−1.15 (6.215)
2 hour post-dose	953	−2.32 (6.927)	470	−1.09 (6.235)
3 hour post-dose	953	−2.10 (6.613)	472	−1.37 (6.718)
4 hour post-dose	950	−2.62 (6.924)	472	−1.88 (6.919)
5 hour post-dose	947	−2.61 (7.162)	471	−1.62 (6.892)
6 hour post-dose	945	−1.06 (7.034)	468	−0.21 (6.641)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-3.2.1
n = 各評価時点で投与前及び投与後の両方で測定値がある被験者数

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値

心臓モニタリンググループにかかわらず，広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者の割合は，BAF 群 89.7%，プラセボ群 88.9%であった（Table 4-5）。

広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者での，Day 1 及び Day 7（投与開始時から投与後 6 時間まで）のバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値を Table 4-10 に示す。

最も多く報告されたバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値は，いずれの群も収縮期血圧高値（> 140 mmHg）で，BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（BAF 群 18.9%，プラセボ群 14.8%，以下同順）が，収縮期血圧高値（> 160 mmHg）に該当した被験者の割合は群間で同程度であった（4.1%，4.2%）。脈拍数低値（< 50 bpm）に該当した被験者の割合は，5.9%，1.2%であり，ほとんどの事象が臨床症状を伴わなかった。脈拍数低値（< 40 bpm）に該当した被験者数は，BAF 群 2 名であった。1 名（被験者番号 3090014，59 歳，男性，白人，広範囲な心臓モニタリンググループ）は，ベースラインに第一度房室ブロックの所見が認められていた（PR 間隔 267 msec，脈拍数 77 bpm）。Day 1 の投与後 3 時間に，PR 間隔 363 msec 及び第一度房室ブロックの所見を示し，投与後 5 時間に脈拍数が 35 bpm を示した。ホルター心電図では，第二度房室ブロック（Mobitz I）の所見を示した（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項）。本所見は，無症候ではあったが重篤な有害事象として報告され（医師報告名：AV block 2nd degree asymptomatic mobitz type I, bradycardia asymptomatic），投与中止により 3 日以内に消失した。残りの 1 名（被験者番号 9064003，55 歳，男性，白人，広範囲な心臓モニタリンググループ）では，Day 7 の投与後 2 時間の脈拍数が 39 bpm を示し，有害事象（徐脈）として報告された。徐脈は同日に無処置で消失した。本被験者は治験薬の投与を継続した（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.5-1，Listing 16.2.9-1.1，Listing 16.2.9-2.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

12 誘導心電図，MCT，又はホルター所見から症候性の徐脈が確認された被験者は 2 名であった。以下に 2 名を詳述する。

- 被験者番号 2036001，43 歳，女性，白人，標準的な心臓モニタリンググループ

本被験者のベースラインの脈拍数は 66 bpm，収縮期血圧/拡張期血圧は 116.7/81.7 mmHg，心電図所見は正常であった。本被験者は，Day 7 に洞性徐脈の心電図所見を示し，脈拍数（最低値，投与後 3 時間）は 48 bpm，心電図での心拍数は 46 bpm を示したことから，徐脈が有害事象として報告された。Day 8 に胸痛を訴えたため，狭心症［医師報告名：angina（chest pain）］が重篤な有害事象として報告されたが，Day 8 の心電図所見は正常，Day 9 の心筋血流画像は正常であった。徐脈は発現日の翌日に治験薬の投与中止以外の処置を要さず消失し，狭心症は治験薬の投与中止及び薬物治療により数日以内に消失した。いずれの事象も治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.9-1.1，Listing 16.2.9-2.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

- 被験者番号 5005008，43 歳，女性，黒人，標準的な心臓モニタリンググループ

本被験者のベースラインの脈拍数は 52 bpm，収縮期血圧/拡張期血圧は 135.7/75.0 mmHg，心電図所見は正常であった。本被験者の Day 7 の脈拍数は投与後 2 時間～4 時間に 50 未満（46～48 bpm）となり，同日に疲労，徐脈，頭痛，高血圧（いずれも非重篤）を発現した。MCT での心拍数（最低値）は，Day 4，5，6 で 40 bpm 未満であった（それぞれ，37，36，36 bpm）。徐脈は同日に無処置で消失し，その他の事象も疲労を除き無処置又は薬物治療により消失した。いずれの事象も治験薬との関連ありと判断された。本被験者は，治験薬の投与を継続した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.9-1.1，Listing 16.2.9-2.2，Listing 16.2.9-3.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

症候性の徐脈は確認されなかったものの，試験期間中にペースメーカーの植込みを実施した被験者 1 名を詳述する。

- 被験者番号 5042003，51 歳，男性，白人，広範囲な心臓モニタリンググループ

本被験者は，以前 Mitoxantrone の治療を受けていた。本被験者のベースラインの脈拍数は 61 bpm，収縮期血圧/拡張期血圧は 125.3/78.0 mmHg，MCT での心拍数（最低値）は 34 bpm であり，MCT 所見として洞性徐脈及び洞停止 ≥ 3 sec を示した。本被験者は，Day 1 に無症候性の洞性徐脈（医師報告名：asymptomatic sinus bradycardia）（非重篤）を発現した。Day 1～Day 3 の MCT での心拍数（最低値）はそれぞれ 40 bpm，36 bpm，33 bpm であった。Day 4 に洞停止 > 2 sec が 1 回，同日の心拍数が 2 時点で 20 bpm を示し，Day 5 に心拍数が 1 時点で 20 bpm を，Day 6 に心拍数が 1 時点で 20 bpm を示し，同日に洞停止 > 2 sec が 4 回連続して記録された。本被験者は，Day 4 に治験薬の投与を中止し，Day 24 に特発性の洞性徐脈によるペースメーカーの植込みが実施された。Day 1 に発現した洞性徐脈と治験薬との関連はありと判断された（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.9-1.1，Listing 16.2.9-2.2，Listing 16.2.9-3.1，Listing 16.2.9-3.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

Table 4-10 Day 1 及び Day 7 のバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値（広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者集団）（A2304 試験 CP，SAF）

Parameter (unit) Clinically notable criteria	BAF312 N = 986 n/m (%)	Placebo N = 485 n/m (%)
脈拍数 (bpm)		
Low: < 40	2/985 (0.2)	0/485
< 50	58/982 (5.9)	6/484 (1.2)
High: > 120	1/984 (0.1)	1/485 (0.2)
収縮期血圧 (mmHg)		
Low: ≤ 90	31/981 (3.2)	13/481 (2.7)
High: ≥ 140	164/870 (18.9)	62/418 (14.8)
≥ 160	40/974 (4.1)	20/477 (4.2)
≥ 180	4/981 (0.4)	2/481 (0.4)
拡張期血圧 (mmHg)		
Low: ≤ 50	24/985 (2.4)	5/485 (1.0)
High: ≥ 90	114/857 (13.3)	61/422 (14.5)
≥ 100	36/966 (3.7)	25/476 (5.3)
≥ 110	3/982 (0.3)	2/484 (0.4)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-3.2.2

N = 広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者（標準的な心臓モニタリンググループで広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者も含む）
m = ベースライン値が基準に該当しないか欠測で，ベースライン後に 1 回以上測定値がある被験者数
n = 注目すべき異常値の基準に該当した被験者数
治験薬投与開始後の規定外を含む評価可能なすべての測定値に基づき評価した。

広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者での，心臓モニタリンググループ別のバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値を Table 4-11 に示す。

脈拍数低値（< 50 bpm）に該当した被験者の割合は，いずれの群でも標準的な心臓モニタリンググループに比べ広範囲な心臓モニタリンググループで高かった（BAF 群：広範囲 9.3%，標準 4.0%，プラセボ群：広範囲 2.9%，標準 0.3%，以下同順）。脈拍数低値（< 40 bpm）に該当した 2 名は，いずれも BAF 群の広範囲な心臓モニタリンググループの被験者であった。

収縮期血圧高値（> 140 mmHg）に該当した被験者の割合は，BAF 群で標準的な心臓モニタリンググループに比べ広範囲な心臓モニタリンググループで高く，プラセボ群ではグループ間で同程度であった。収縮期血圧高値（> 160 mmHg，> 180 mmHg）に該当した被験者の割合は，いずれの群でも，標準的な心臓モニタリンググループに比べ広範囲な心臓モニタリンググループで高い傾向を示した。

Table 4-11 Day 1 及び Day 7 に心臓モニタリンググループ別のバイタルサインの異常値に該当した被験者の割合（広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者集団）（A2304 試験 CP，SAF）

	広範囲な心臓モニタリンググループ		標準的な心臓モニタリンググループ	
	BAF312	Placebo	BAF312	Placebo
Parameter (unit)	N = 358	N = 174	N = 628	N = 311
Clinically notable criteria	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
脈拍数 (bpm)				
Low: new < 40	2/358 (0.6)	0/174 (0.0)	0/627 (0.0)	0/311 (0.0)
new < 50	33/356 (9.3)	5/174 (2.9)	25/626 (4.0)	1/311 (0.3)
High: new > 120	0/358 (0.0)	0/174 (0.0)	1/626 (0.2)	1/311 (0.3)
収縮期血圧 (mmHg)				
Low: new ≤ 90	8/356 (2.2)	6/170 (3.5)	23/625 (3.7)	7/311 (2.3)
High: new ≥ 140	65/318 (20.4)	19/144 (13.2)	99/552 (17.9)	43/274 (15.7)
new ≥ 160	18/352 (5.1)	9/170 (5.3)	22/622 (3.5)	11/307 (3.6)
new ≥ 180	2/355 (0.6)	1/171 (0.6)	2/626 (0.3)	1/310 (0.3)
拡張期血圧 (mmHg)				
Low: new ≤ 50	11/358 (3.1)	3/174 (1.7)	13/627 (2.1)	2/311 (0.6)
High: new ≥ 90	33/310 (10.6)	22/146 (15.1)	81/547 (14.8)	39/276 (14.1)
new ≥ 100	15/351 (4.3)	11/168 (6.5)	21/615 (3.4)	14/308 (4.5)
new ≥ 110	0/357 (0.0)	2/173 (1.2)	3/625 (0.5)	0/311 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-3.2.2

m = ベースライン値が基準に該当しないか欠測で，ベースライン後に 1 回以上測定値がある被験者数
n = 注目すべき異常値の基準に該当した被験者数
治験薬投与開始後の規定外を含む評価可能なすべての測定値に基づき評価した。

4.3.2.2 漸増投与併合

脈拍数の投与前からの変化量

漸増投与併合の対象となった被験者のほとんどが Day 1 及び Day 7 に投与後 6 時間まで脈拍数を測定した。Day 8 の評価可能被験者数は Day 1 及び Day 7 に比べ少なく，結果の解釈に留意する必要がある。

Day 1，Day 7，及び Day 8 の脈拍数の投与前からの平均変化量を Table 4-12 に示す。

Day 1 では，脈拍数（平均値）が治験薬投与開始後低下した。脈拍数の投与前からの平均変化量は，投与後 1 時間で−1.63 bpm であり，投与後 4 時間で最も大きくなった（−5.14 bpm）。

Day 7 及び Day 8 では，脈拍数の投与前からの平均変化量が投与後 3 時間で最も大きくなったが（それぞれ−3.01 bpm，−3.80 bpm），Day 1 に比べ各投与日の投与前からの平均変化量は小さくなった。また，Day 7 では，脈拍数の投与前からの平均変化量が投与後 6 時間で投与前の値と同程度に復した（−0.78 bpm）。

Table 4-12 Day 1，Day 7，及び Day 8 の脈拍数の投与前からの平均変化量（漸増投与併合，SAF）

脈拍数（bpm）		BAF312 2 mg (N = 1544)								
		Day 1			Day 7			Day 8		
Time-point		Pre	Post	Change	Pre	Post	Change	Pre	Post	Change
Pre-dose	n	1519			1349			130		
	Mean	72.88			68.38			71.28		
	SD	10.368			9.500			11.462		
1 hour post dose	n	1133	1133	1133	1016	1016	1016	74	74	74
	Mean	72.50	70.87	−1.63	67.84	66.27	−1.57	70.36	68.37	−1.99
	SD	10.436	10.455	7.118	9.505	9.372	5.506	12.058	11.164	6.471
2 hours post dose	n	1126	1126	1126	1015	1015	1015	74	74	74
	Mean	72.47	69.01	−3.46	67.84	64.97	−2.86	70.36	66.64	−3.73
	SD	10.437	9.934	7.515	9.508	9.128	6.353	12.058	10.783	7.405
3 hours post dose	n	1128	1128	1128	1015	1015	1015	74	74	74
	Mean	72.48	67.44	−5.05	67.84	64.83	−3.01	70.36	66.56	−3.80
	SD	10.448	9.782	7.746	9.508	9.391	6.572	12.058	10.366	10.013
4 hours post dose	n	1125	1125	1125	1011	1011	1011	74	74	74
	Mean	72.43	67.29	−5.14	67.77	65.68	−2.09	70.36	66.88	−3.48
	SD	10.332	9.358	7.622	9.451	9.009	6.648	12.058	10.340	7.217
5 hours post dose	n	1121	1121	1121	1007	1007	1007	74	74	74
	Mean	72.44	67.48	−4.96	67.81	66.14	−1.66	70.36	68.53	−1.84
	SD	10.349	9.359	7.773	9.442	9.158	6.513	12.058	10.706	7.107
6 hours post dose	n	1116	1116	1116	1005	1005	1005	73	73	73
	Mean	72.43	67.74	−4.70	67.81	67.03	−0.78	70.40	68.37	−2.04
	SD	10.334	9.419	7.308	9.418	9.332	6.265	12.138	10.553	7.630

Source：5.3.5.3-2-Table 4.1-1.3

収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前からの変化量

Day 1，Day 7，及び Day 8 の収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前からの平均変化量を Table 4-13 に示す。

Day 1 では，収縮期血圧（平均値）及び拡張期血圧（平均値）が治験薬投与開始後低下したものの，投与後 6 時間で投与前の値に復した。収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前からの平均変化量は，投与後 1 時間でそれぞれ−0.82 mmHg，−0.83 mHg であり，いずれも投与後 4 時間で最も大きくなり（−2.09 mmHg，−3.29 mmHg），投与後 6 時間で投与前の値と同程度に復した（0.84 mmHg，−1.64 mmHg）。

Day 7 の収縮期血圧（平均値）及び拡張期血圧（平均値）も Day 1 と同様に，治験薬投与開始から投与後 5 時間までで約 3 mmHg 低下したものの，投与後 6 時間で投与前の値と同程度に復した。Day 8 の評価可能被験者数は Day 1 及び Day 7 に比べ少なく，結果の解釈に留意する必要があるが，Day 8 の 収縮期血圧（平均値）及び拡張期血圧（平均値）も Day 1 及び Day 7 と同様の傾向を示した。

Table 4-13　Day 1，Day 7，及び Day 8 の収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前からの平均変化量（漸増投与併合，SAF）

		BAF312 2 mg (N = 1544)								
		Day 1			Day 7			Day 8		
Time-point		Pre	Post	Change	Pre	Post	Change	Pre	Post	Change
収縮期血圧（mmHg）										
Pre-dose	n	1519			1349			130		
	Mean	123.07			122.45			122.71		
	SD	14.786			15.020			16.028		
1 hour post dose	n	1133	1133	1133	1016	1016	1016	74	74	74
	Mean	122.97	122.15	−0.82	122.41	119.95	−2.46	122.67	121.95	−0.71
	SD	14.825	14.915	8.983	15.127	14.839	9.066	16.464	16.510	9.339
2 hours post dose	n	1126	1126	1126	1015	1015	1015	74	74	74
	Mean	122.94	121.30	−1.64	122.43	119.68	−2.75	122.67	120.43	−2.24
	SD	14.826	14.987	9.419	15.125	14.681	9.603	16.464	16.285	10.283
3 hours post dose	n	1128	1128	1128	1015	1015	1015	74	74	74
	Mean	122.97	121.38	−1.60	122.43	120.50	−1.93	122.67	120.19	−2.47
	SD	14.834	14.795	9.507	15.125	14.946	9.397	16.464	15.376	9.603
4 hours post dose	n	1125	1125	1125	1011	1011	1011	74	74	74
	Mean	122.99	120.90	−2.09	122.41	119.72	−2.68	122.67	118.66	−4.00
	SD	14.849	14.895	10.154	15.118	14.769	9.839	16.464	14.588	11.728
5 hours post dose	n	1120	1120	1120	1007	1007	1007	74	74	74
	Mean	122.96	121.12	−1.84	122.43	119.73	−2.70	122.67	118.95	−3.71
	SD	14.870	15.304	10.251	15.135	15.105	10.162	16.464	14.016	10.695
6 hours post dose	n	1116	1116	1116	1005	1005	1005	73	73	73
	Mean	122.95	123.79	0.84	122.38	122.18	−0.20	122.72	121.33	−1.39
	SD	14.855	15.504	10.007	15.033	15.189	10.121	16.571	15.634	12.025

		BAF312 2 mg (N = 1544)								
		Day 1			Day 7			Day 8		
Time-point		Pre	Post	Change	Pre	Post	Change	Pre	Post	Change
拡張期血圧（mmHg）										
Pre-dose	n	1519			1349			130		
	Mean	77.94			76.13			76.62		
	SD	10.065			10.390			11.130		
1 hour post dose	n	1133	1133	1133	1016	1016	1016	74	74	74
	Mean	77.83	76.99	−0.83	75.91	74.03	−1.87	75.99	75.94	−0.05
	SD	10.153	10.550	6.533	10.668	10.498	6.556	11.361	11.340	6.893
2 hours post dose	n	1126	1126	1126	1015	1015	1015	74	74	74
	Mean	77.79	75.37	−2.42	75.91	73.60	−2.31	75.99	75.09	−0.90
	SD	10.121	10.198	7.051	10.672	10.474	6.877	11.361	11.558	7.700
3 hours post dose	n	1128	1128	1128	1015	1015	1015	74	74	74
	Mean	77.81	74.95	−2.86	75.91	73.91	−2.00	75.99	74.00	−1.99
	SD	10.125	10.265	7.312	10.672	10.397	6.556	11.361	10.837	6.831
4 hours post dose	n	1125	1125	1125	1011	1011	1011	74	74	74
	Mean	77.82	74.53	−3.29	75.92	73.33	−2.59	75.99	72.63	−3.36
	SD	10.135	10.238	7.481	10.653	10.334	6.815	11.361	11.576	7.495
5 hours post dose	n	1120	1120	1120	1007	1007	1007	74	74	74
	Mean	77.81	74.76	−3.05	75.91	73.33	−2.59	75.99	72.92	−3.06
	SD	10.144	10.473	7.632	10.678	10.439	7.052	11.361	10.855	7.327
6 hours post dose	n	1116	1116	1116	1005	1005	1005	73	73	73
	Mean	77.80	76.16	−1.64	75.91	74.94	−0.97	76.08	75.30	−0.78
	SD	10.138	10.641	7.302	10.644	10.463	6.899	11.413	11.340	8.152

Source：5.3.5.3-2-Table 4.1-1.3

n = 各評価時点で投与前及び投与後の両方で測定値がある被験者数

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値

投与開始時，投与再開時別のバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値を Table 4-14 に示す。

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合は，投与開始時と投与再開時で明らかな違いはなかった。投与開始時に脈拍数低値（< 40 bpm）に該当した 2 名の詳細は 4.3.2.1 項に示した。

Table 4-14 投与開始時，投与再開時別のバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値（漸増投与併合，SAF）

Vital sign parameter (unit)	New clinically notable criteria	BAF312 2 mg N = 1544 n/m (%) 投与開始時	投与再開時
脈拍数 (bpm)	Low: new < 40	2/1512 (0.1)	0/495
	new < 50	76/1508 (5.0)	15/493 (3.0)
	new < 60	459/1377 (33.3)	101/459 (22.0)
	High: new > 100	18/1491 (1.2)	4/485 (0.8)
	new > 120	1/1511 (0.1)	1/495 (0.2)
収縮期血圧 (mmHg)	Low: new < 90	29/1510 (1.9)	10/491 (2.0)
	High: new > 140	208/1337 (15.6)	58/426 (13.6)
	new > 160	45/1491 (3.0)	10/487 (2.1)
	new > 180	4/1507 (0.3)	2/495 (0.4)
拡張期血圧 (mmHg)	Low: new < 50	31/1512 (2.1)	11/494 (2.2)
	High: new > 90	151/1342 (11.3)	32/429 (7.5)
	new > 100	46/1486 (3.1)	10/486 (2.1)
	new > 110	3/1509 (0.2)	1/494 (0.2)

Source：5.3.5.3-2-Table 4.1-2.3

m = ベースライン値が基準に該当しないか欠測で，ベースライン後に 1 回以上測定値がある被験者数
n = 注目すべき異常値の基準に該当した被験者数
漸増投与期間（投与開始又は投与再開時から 15 日まで）のベースライン後の測定値を集計した。
投与開始時，投与再開時のベースライン値は，投与開始時，投与再開時のそれぞれの直前の測定値とした。
治験薬投与開始後の評価可能なすべての測定値（追跡調査含む）に基づき評価した。

4.3.3 心電図

4.3.3.1 12 誘導心電図

4.3.3.1.1 A2304 試験 CP

心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値

広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者での，Day 1～Day 7 の心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値を Table 4-15 に示す。

最も多く報告された心電図パラメータの異常値は，いずれの群も QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超であり（BAF 群 11.1%，プラセボ群 7.2%，以下同順），次いで QTcF 間隔（男性 430 ms 超，女性 450 ms 超）であった（9.8%，6.8%）。QTcF 間隔のその他の基準に該当した被験者の割合はいずれの群も 2%以下と低く，群間で同程度であった。

PR 間隔が 200 ms 超を示した被験者の割合は，BAF 群でプラセボ群と比べて高かった（6.2%，2.7%）。

QTcF 間隔が 500 ms 超を示した 1 名（BAF 群，被験者番号 4040001，広範囲な心臓モニタリンググループ）の詳細は 4.3.4 項に，PR 間隔が 300 msec 以上を示した 1 名（BAF 群，被験者番号 3090014，広範囲な心臓モニタリンググループ）の詳細は，4.3.2.1 項に示す。

Table 4-15 Day 1～Day 7 に心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合（広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者集団）（A2304 試験 CP，SAF）

ECG parameter (unit) Clinically notable criteria	BAF312 N = 986 n/m (%)	Placebo N = 485 n/m (%)
PR (msec)		
New ≥ 200	59/952 (6.2)	13/477 (2.7)
New ≥ 230	22/979 (2.2)	1/484 (0.2)
New ≥ 300	1/982 (0.1)	0/485
QTcF (msec)		
New > 430 (male) or new > 450 (female)	93/949 (9.8)	32/469 (6.8)
New > 450 (male) or new > 470 (female)	11/978 (1.1)	6/483 (1.2)
New > 500	1/982 (0.1)	0/485
Change from baseline > 30	109/981 (11.1)	35/484 (7.2)
Change from baseline > 60	3/981 (0.3)	0/484

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.2.2

N = 広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者（標準的な心臓モニタリンググループで広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者も含む）
m = ベースラインからの変化量の基準は，ベースライン及びベースライン後の両方の測定値がある被験者数，それ以外の基準はベースライン測定が基準に該当しない又は欠測で，ベースライン後に 1 回以上測定値がある被験者数
n = 注目すべき異常値の基準に該当した被験者数
治験薬投与開始後の評価可能なすべての測定値に基づき評価した。

ベースライン後に認められた心電図所見

漸増投与期間のベースライン後に認められた心電図所見を Table 4-16 に示す。

いずれの群も約 3 割の被験者にベースライン後に心電図の異常所見が認められた（BAF 群 35.7%，プラセボ群 31.8%，以下同順）。

ベースライン後の心電図所見で最も多く認められたのは洞性徐脈（9.4%，2.1%）であり，次いで第一度房室ブロック（8.8%，4.3%），T 波平低（6.7%，6.8%）であった。洞性徐脈及び第一度房室ブロックは，BAF 群でプラセボ群に比べ発現率が高かった。

BAF 群の 2 名で症候性の徐脈が有害事象として報告された。心電図で測定した 2 名（被験者番号 2036001：標準的な心臓モニタリンググループ，被験者番号 9064003：広範囲な心臓モニタリンググループ）の Day 7 の最低心拍数はそれぞれ 46 bpm，39 bpm であった。これらの被験者の詳細は，4.3.2 項及び 4.3.4 項に示す。

いずれの群でも，12 誘導心電図の所見で第二度房室ブロックは認められなかった。

Table 4-16 ベースライン後に認められた心電図所見（漸増投与期間）（広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者集団）（A2304 試験 CP，SAF）

Finding	BAF312 N = 986 n/m (%)	Placebo N = 485 n/m (%)
Any findings	351/982 (35.7)	154/485 (31.8)
Sinus bradycardia	92/982 (9.4)	10/485 (2.1)
1st degree AV block	86/982 (8.8)	21/485 (4.3)
T waves flat	66/982 (6.7)	33/485 (6.8)
T wave inversion	41/982 (4.2)	15/485 (3.1)
ST depression	36/982 (3.7)	16/485 (3.3)
Left anterior fascicular block	32/982 (3.3)	19/485 (3.9)
Premature atrial complexes	29/982 (3.0)	14/485 (2.9)
Intraventricular conduction delay, nonspecific	25/982 (2.5)	11/485 (2.3)
Premature ventricular complex	11/982 (1.1)	14/485 (2.9)
Right bundle branch block	11/982 (1.1)	6/485 (1.2)
Sinus tachycardia	9/982 (0.9)	20/485 (4.1)
T waves biphasic	8/982 (0.8)	3/485 (0.6)
Incomplete right bundle branch block	6/982 (0.6)	1/485 (0.2)
Ectopic supraventricular rhythm	5/982 (0.5)	8/485 (1.6)
Left atrial enlargement	5/982 (0.5)	0/485
Inferior wall myocardial infarction [a)]	4/982 (0.4)	2/485 (0.4)
Other	3/982 (0.3)	3/485 (0.6)
Atrial fibrillation	2/982 (0.2)	0/485
Left bundle branch block	2/982 (0.2)	0/485
Low QRS voltage	2/982 (0.2)	0/485
QTcB prolongation >500 msec	2/982 (0.2)	0/485
Septal myocardial infarction [a)]	2/982 (0.2)	0/485
QTcF prolongation >500 msec	1/982 (0.1)	0/485
Wolff-Parkinson-White syndrome	1/982 (0.1)	1/485 (0.2)
Left ventricular hypertrophy	0/982	1/485 (0.2)
ST elevation	0/982	1/485 (0.2)
Supraventricular tachycardia	0/982	1/485 (0.2)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 12-28

BAF 群の発現率の降順
N = 広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者（標準的な心臓モニタリンググループで広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者も含む）
m = 評価可能な心電図結果が得られた被験者
n = ベースライン後の心電図測定（規定外含む）で異常所見に該当した被験者数
ベースライン後の評価可能なすべての測定値に基づき評価した。
同一所見で同一の心電図所見が複数回認められた場合，その所見に該当した被験者数は 1 名と集計した。
a) 中隔心筋梗塞又は下壁心筋梗塞の所見を示した BAF 群の 6 名（被験者番号 4036013，5088004，2052001，4004001，4049004，8074004）及びプラセボ群の 2 名（被験者番号 8003010，9007012）は，スクリーニング時でも同じ所見を示していた（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.9-2.1）。

心臓モニタリンググループ別心電図パラメータ及び心電図所見

広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者での，心臓モニタリンググループ別の心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値を Table 4-17 に示す。

PR 間隔及び QTcF 間隔の異常値に該当した被験者の割合は，いずれの群でもほとんどの項目で，標準的な心臓モニタリンググループに比べ広範囲な心臓モニタリンググループで高かった（5.3.5.3-3）。QTcF 間隔が 500 ms 超，PR 間隔が 300 msec 以上を示した計 2 名はいずれも広範囲な心臓モニタリンググループの被験者であった（4.3.2 項，4.3.4 項）。これは，心臓モニタリンググループの対象を，重篤な徐脈性不整脈のリスクがあるか徐脈に対し忍容性が不良の可能性がある被験者（Table 1-8）としたことが影響していると考えられた。

広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者での，ベースライン（投与前）に心電図の異常所見を示した被験者の割合は，いずれの群も広範囲な心臓モニタリンググループで標準的な心臓モニタリンググループに比べ高かった（BAF 群：広範囲 26.7%，標準 7.7%，プラセボ群：広範囲 25.6%，標準 8.4%，以下同順）。ベースライン後に心電図の異常所見が認められた被験者の割合でも，同様の傾向がみられた（BAF 群：49.1%，24.7%，プラセボ群：37.4%，18.9%）。ベースライン後に新たに認められた心電図所見で最も多かったものは，洞性徐脈であった（BAF 群：12.3%，5.4%，プラセボ群：2.4%，1.3%）（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.2.3）。

Table 4-17 心臓モニタリンググループ別の心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合（広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者集団）（A2304 試験 CP，SAF）

	広範囲な心臓モニタリンググループ		標準的な心臓モニタリンググループ	
	BAF312	Placebo	BAF312	Placebo
ECG parameter (unit)	N = 358	N = 174	N = 628	N = 311
Clinically notable criteria	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
PR 間隔 (msec)				
New ≥ 200	22/332 (6.6)	4/168 (2.4)	37/620 (6.0)	9/309 (2.9)
New ≥ 230	13/352 (3.7)	1/173 (0.6)	9/627 (1.4)	0/311 (0.0)
New ≥ 300	1/355 (0.3)	0/174 (0.0)	0/627 (0.0)	0/311 (0.0)
QTcF 間隔 (msec)				
New > 430 (male) or new > 450 (female)	54/336 (16.1)	21/162 (13.0)	39/613 (6.4)	11/307 (3.6)
New > 450 (male) or new > 470 (female)	9/351 (2.6)	5/172 (2.9)	2/627 (0.3)	1/311 (0.3)
New > 500	1/355 (0.3)	0/174 (0.0)	0/627 (0.0)	0/311 (0.0)
Change from baseline > 30	46/355 (13.0)	11/173 (6.4)	63/626 (10.1)	24/311 (7.7)
Change from baseline > 60	2/355 (0.6)	0/173 (0.0)	1/626 (0.2)	0/311 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.2.2

N = 広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者（標準的な心臓モニタリンググループで広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者も含む）
m = ベースラインからの変化量の基準は，ベースライン及びベースライン後の両方の測定値がある被験者数，それ以外の基準はベースライン測定が基準に該当しない又は欠測で，ベースライン後に 1 回以上測定値がある被験者数
n = 心電図パラメータの異常値に該当した被験者数
治験薬投与開始後の評価可能なすべての測定値（規定外含む）に基づき評価した。

4.3.3.1.2 漸増投与併合

心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値

投与開始時，投与再開時別の心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合を Table 4-18 に示す。

心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合は，投与開始時と投与再開時で明らかな違いはなかった。PR 間隔が 300 msec 以上を示した 1 名（BAF 群，被験者番号 3090014，広範囲な心臓モニタリンググループ）の詳細は 4.3.2 項に，QTcF 間隔が 500 ms 超を示した 1 名（BAF 群，被験者番号 4040001，広範囲な心臓モニタリンググループ）の詳細は 4.3.4 項に示す。

Table 4-18 投与開始時，投与再開時別の心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合（漸増投与併合，SAF）

		BAF312 2 mg N = 1544 (n/m) (%)	
ECG Parameter (Unit)	Clinically notable criteria	投与開始時	投与再開時
PR 間隔 (msec)	New > 200	62/1476 (4.2)	12/484 (2.5)
	New ≥ 230	25/1506 (1.7)	5/492 (1.0)
	New ≥ 300	1/1509 (0.1)	0/493
QTcF 間隔 (msec)	New > 430 (male) or new > 450 (female)	108/1452 (7.4)	32/474 (6.8)
	New > 450 (male) or new > 470 (female)	12/1501 (0.8)	5/493 (1.0)
	New > 480	2/1508 (0.1)	0/494
	New > 500	1/1509 (0.1)	0/494
	Change from baseline > 30	130/1509 (8.6)	30/494 (6.1)
	Change from baseline > 60	4/1509 (0.3)	2/494 (0.4)

Source：5.3.5.3-2-Table 4.2-2.3

m = ベースライン値が基準に該当しないか欠測で，ベースライン後に 1 回以上測定値がある被験者数
n = 心電図パラメータの異常値の基準に該当した被験者数
漸増投与期間（投与開始又は投与再開時から 15 日まで）のベースライン後の測定値を集計した。
投与開始時，投与再開時のベースライン値は，投与開始，投与再開のそれぞれの直前の測定値とした。
治験薬投与開始後の評価可能なすべての測定値（規定外含む）に基づき，最高値又は治験薬投与開始からの最大変化量を評価した。

心電図所見

ベースライン時及びベースライン後に最も多く認められた所見はいずれも第一度房室ブロックであった［それぞれ 4.3%（66/1522 名），7.2%（108/1510 名）］。ベースライン後に新たに第一度房室ブロックの所見を示した被験者の割合は 4.2%（61/1445 名）であった。洞性徐脈の所見を示した被験者の割合はベースラインが 3.3%（50/1522 名），ベースライン後が 7.7%（116/1510 名）であり，ベースライン後に新たに洞性徐脈の所見を示した被験者の割合は，6.3%（92/1460 名）であった（5.3.5.3-2-Table 4.2-3.3）。

4.3.3.2 MCT

4.3.3.2.1 A2304 試験 CP

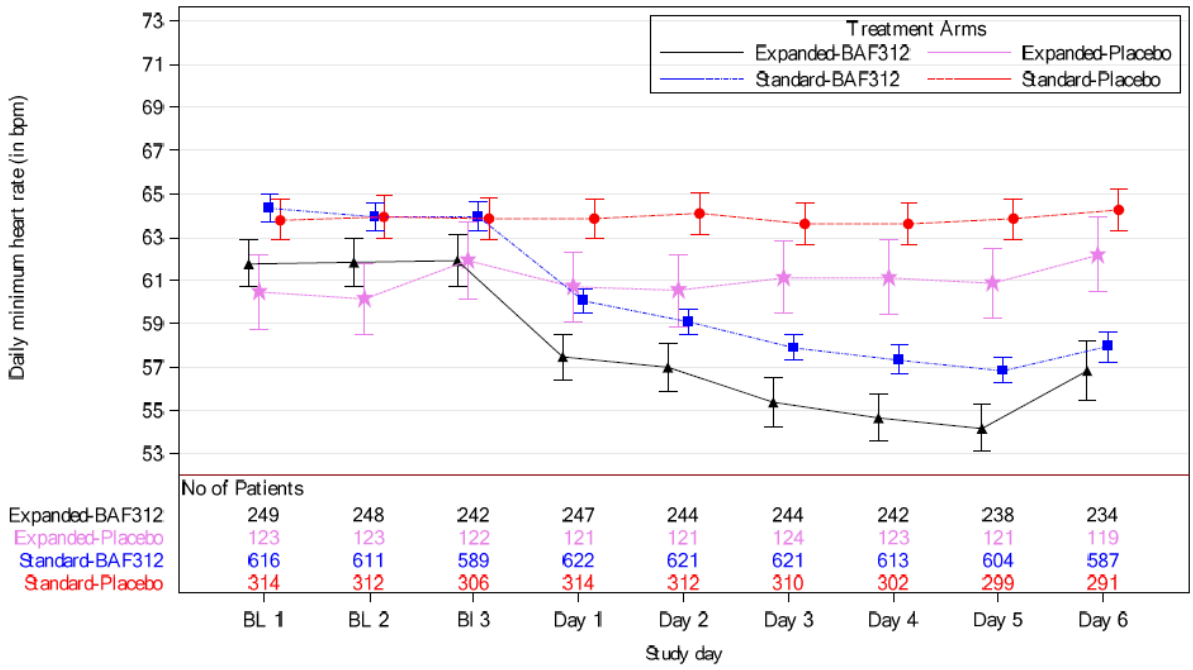
MCT は，Day 1～Day 6 に 24 時間測定した（Figure 1-4）。

MCT のベースラインの評価可能な被験者数は BAF 群 898 名，プラセボ群 448 名であった。

心拍数の推移

心臓モニタリンググループ別に心拍数（時間平均）の日内最低値の平均値（以下，心拍数）の推移を Figure 4-1 に示す。BAF 群のいずれのグループも，心拍数は，Day 1 の治験薬投与開始後，5～6 bpm 減少し，Day 5 まで減少したものの，維持用量 2 mg が投与される前の Day 6 に回復する傾向がみられた。各評価時点の心拍数の 1 日変化量（1 時点前の評価時点からの差）は Day 1 で最大となり，Day 2 以降徐々に小さくなった。

Figure 4-1　心臓モニタリンググループ別，心拍数（時間平均）の日内最低値の平均値の推移（A2304 試験 CP，SAF）



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

Expanded-BAF312：BAF 群の広範囲な心臓モニタリンググループ

Expanded-Placebo：プラセボ群の広範囲な心臓モニタリンググループ

Standard-BAF312：BAF 群の標準的な心臓モニタリンググループ

Standard-Placebo：プラセボ群の標準的な心臓モニタリンググループ

MCT 所見

MCT 所見（心拍数＜50 bpm，心拍数＜40 bpm，洞停止≥3 sec，Mobitz I 型第二度房室ブロック含む）を評価した。また，第一度房室ブロック及び洞性徐脈の 1 日ごとの発現率を評価した。

MCT 所見に基づき，5 分ごとの心拍数の最低値を時間平均し算出した心拍数（最低値）の 50 bpm 未満及び 40 bpm 未満の被験者の割合を集計した。

ベースライン後に新たに「時間平均した心拍数（最低値）が 50 bpm 未満」（BAF 群 45.8%，プラセボ群 17.4%，以下同順）及び「時間平均した心拍数（最低値）が 40 bpm 未満」（6.8%，1.8%）の所見を示した被験者の割合は，いずれも BAF 群でプラセボ群と比べ高かった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.3.1）。

ベースライン後に新たに洞停止（T ≥ 3 sec）を示した被験者の割合は，BAF 群 0.8%（7 名），プラセボ群ではいなかった。Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見を示した被験者の割合はいずれの群も 1%未満と低く［0.7%（6 名），0.2%（1 名）］，群間で明らかな違いはなかった。

ベースライン後のすべての評価時点で，Mobitz II 型以上の房室ブロックはみられなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.3.1）。

洞性徐脈の所見は，Day 1 に最も多く報告され（6.6%），Day 2～Day 6 の日間の発現率は 1.5%～3.6%の範囲であった。第一度房室ブロックの所見は，Day 1～Day 4 に報告され，日間の発現率はいずれも 0.5%未満と低かった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.3.2）。

心臓モニタリンググループ別注目すべき MCT 所見

心臓モニタリンググループ別の MCT 所見（心拍数 < 50 bpm，心拍数 < 40 bpm，洞停止 ≥ 3 sec，Mobitz I 型第二度房室ブロック含む）の要約を以下に示し，詳細な結果は，5.3.5.3-3 に示した。

いずれかの評価時点で最も多く報告された所見は心拍数 < 50 bpm であり，いずれの群も標準的な心臓モニタリンググループに比べ，広範囲な心臓モニタリンググループでその発現率は高かった［広範囲：BAF 群 40.8%（78/191 名），プラセボ群 17.5%（17/97 名），標準：BAF 群 29.7%（116/558 名），プラセボ群 7.4%（20/272 名），以下同順］。心拍数 < 40 bpm を示した被験者の割合では BAF 群で標準的な心臓モニタリンググループに比べ，広範囲な心臓モニタリンググループで高く［広範囲：7.0%（17/244 名），標準：1.4%（9/624 名）］，プラセボ群では報告されなかった。（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.3.1.b）。

ベースライン後に新たに洞停止（T ≥ 3 sec）を示した被験者の割合は BAF 群のいずれのグループでも低かった［広範囲：0.4%（1/246 名），標準：1.0%（6/623 名）］。プラセボ群では報告されなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.3.1）。

ベースライン後に Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見を示した被験者の割合は BAF 群のいずれのグループでも低く，標準的な心臓モニタリンググループでは群間で同程度であった［広範囲：1.6%（4/247 名），0%，標準：0.3%（2/624 名），0.3%（1/314 名）］（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.3.1）。

ベースライン後に洞性徐脈が報告された被験者の割合は，標準的な心臓モニタリンググループに比べ，広範囲な心臓モニタリンググループで高かった［広範囲：17.8%（44/247 名），10.5%

（13/124 名），標準：9.5%（59/624 名），4.1%（13/314 名）］（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.3.2）。失神や浮動性めまいの心伝導障害に関連する所見はみられなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.9-3.1，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。ベースライン後に新たに洞性徐脈の所見を示した被験者の割合は，いずれの群も標準的な心臓モニタリンググループに比べ，広範囲な心臓モニタリンググループで高かった［広範囲：8.8%（20/228 名），2.7%（3/110 名），標準：5.7%（35/609 名），0.6%（2/309 名）］（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.3.2.b）。

4.3.3.2.2 漸増投与併合

投与開始時，投与再開時別の Day 7 までの注目すべき MCT 所見（洞停止 ≥ 3 sec，Mobitz I 型第二度房室ブロック，Mobitz II 型第二度房室ブロック）を Table 4-19 に示す。

ベースライン後の注目すべき MCT 所見を示した被験者の割合は，いずれの所見も投与開始時に比べ投与再開時で低かった。

投与開始時で，ベースライン後に新たに洞停止 ≥ 3 sec の所見を示した被験者の割合は 0.8%（10/1207 名），ベースライン後に新たに Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見を示した被験者の割合は 0.5%（6/1209 名）と 1%以下であった。ベースライン後に新たに Mobitz II 型第二度房室ブロックの所見を示した被験者はいなかった。

A2304 試験で，ベースライン時（−Day 29）の MCT 所見で Mobitz II 型第二度房室ブロックの所見を示した被験者が 1 名組み入れられた（被験者番号 9041003，49 歳，女性，白人，広範囲な心臓モニタリンググループ）。本被験者は CP でプラセボ群に割り付けられた。ベースライン時の Mobitz II 型第二度房室ブロックは一過性であり，本被験者は治験薬の投与を継続した。本被験者は，Day 715 に疾患進行により二重盲検投与を中止し，Day 716 に BAF の非盲検投与へ移行した。同日（BAF の投与開始 1 日目）に Mobitz II 型第二度房室ブロックの MCT 所見を示したが，無症候性かつ一過性であり，本被験者は治験薬の投与を継続し，CP を完了した。BAF の投与開始後，本被験者で心伝導障害に関連した有害事象は発現しなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.1-2，Listing 16.2.5-1，Listing 16.2.9-3.1，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

Table 4-19　投与開始時，投与再開時別の注目すべき MCT 所見（漸増投与併合，SAF）

投与開始時 Finding Dose-Day	BAF312 2 mg N = 1544 n/m (%)	投与再開時 Finding Dose-Day	BAF312 2 mg N = 1544 n/m (%)
PAUSE ≥ 3 SEC			
Any Days - Baseline	3/1249 (0.2)	Any Days - Baseline	1/375 (0.3)
Day 1 - Pre-dose	0/1023 (0)	DR Day 1 - Pre-dose	0/333 (0)
Any Days - Any time post first dose	11/1210 (0.9)	Any Days - Any time post first DR dose	0/396 (0)
Any Days - newly detected any time post first dose§	10/1207 (0.8)		
Day 1 - Post-dose	0/1207 (0)	DR Day 1 - Post-dose	0/395 (0)

投与開始時 Finding Dose-Day	BAF312 2 mg N = 1544 n/m (%)	投与再開時 Finding Dose-Day	BAF312 2 mg N = 1544 n/m (%)
Day 2 - Post-dose	1/1200 (0.1)	DR Day 2 - Post-dose	0/392 (0)
Day 3 - Post-dose	0/1199 (0)	DR Day 3 - Post-dose	0/391 (0)
Day 4 - Post-dose	4/1186 (0.3)	DR Day 4 - Post-dose	0/389 (0)
Day 5 - Post-dose	3/1168 (0.3)	DR Day 5 - Post-dose	0/385 (0)
Day 6 - Post-dose	4/1141 (0.4)	DR Day 6 - Post-dose	0/373 (0)
AV MOBITZ I			
Any Days - Baseline	1/1249 (0.1)	Any Days - Baseline	0/375 (0)
Day 1 – Pre-dose	0/1023 (0)	DR Day 1 – Pre-dose	0/333 (0)
Any Days - Any time post first dose	6/1210 (0.5)	Any Days - Any time post first DR dose	2/396 (0.5)
Any Days - newly detected any time post first dose§	6/1209 (0.5)		
Day 1 - Post-dose	1/1207 (0.1)	DR Day 1 - Post-dose	1/395 (0.3)
Day 2 - Post-dose	1/1200 (0.1)	DR Day 2 - Post-dose	1/392 (0.3)
Day 3 - Post-dose	4/1199 (0.3)	DR Day 3 - Post-dose	1/391 (0.3)
Day 4 - Post-dose	3/1186 (0.3)	DR Day 4 - Post-dose	0/389 (0)
Day 5 - Post-dose	2/1168 (0.2)	DR Day 5 - Post-dose	0/385 (0)
Day 6 - Post-dose	2/1141 (0.2)	DR Day 6 - Post-dose	1/373 (0.3)
AV MOBITZ II			
Any Days - Baseline	1/1249 (0.1)	Any Days - Baseline	0
Day 1 - Pre-dose	0/1023 (0)	DR Day 1 - Pre-dose	0
Any Days - Any time post first dose	1/1210 (0.1)	Any Days - Any time post first DR dose	0
Any Days - newly detected any time post first dose§	0/1209 (0)	Any Days - newly detected any time post first dose§	0
Day 1 - Post-dose	1/1207 (0.1)	DR Day 1 - Post-dose	0
Day 2 - Post-dose	0/1200 (0)	DR Day 2 - Post-dose	0
Day 3 - Post-dose	0/1199 (0)	DR Day 3 - Post-dose	0
Day 4 - Post-dose	0/1186 (0)	DR Day 4 - Post-dose	0
Day 5 - Post-dose	0/1168 (0)	DR Day 5 - Post-dose	0
Day 6 - Post-dose	0/1141 (0)	DR Day 6 - Post-dose	0

Source：5.3.5.3-2-Table 4.2-4.1，Table 4.2-4.2
DR = 投与再開時
m = 各評価時点及び各評価期間での評価可能被験者数
§：ベースライン前に所見が認められた場合，m から除外し，ベースライン後に新たに認められた所見のみ集計した。なお，投与開始時のみ集計した。
投与日ごとに，注目すべき MCT 所見を評価した。

4.3.3.3 ホルター心電図

4.3.3.3.1 A2304 試験 CP

ホルター心電図は，MCT システムを利用できない医療機関で組み入れられた被験者を対象に Day 1，Day 4 及び Day 7 に測定し，ベースライン後に新たに認められたホルター心電図所見を評価した。ベースラインの評価可能な被験者数は BAF 群 167 名，プラセボ群 82 名であった。

Mobitz I 型第二度房室ブロックの発現率はいずれの群も低く［BAF 群 1.7%（3 名），プラセボ群 2.3%（2 名）］，群間で同程度であった。BAF 群では 3 名全員が広範囲な心臓モニタリンググループの被験者であり，プラセボ群では 2 名中 1 名が広範囲な心臓モニタリンググループ，残りの 1 名が標準的な心臓モニタリンググループの被験者であった。いずれの群でも，ベースライン後のすべての評価時点で，Mobitz II 型以上の房室ブロックはみられなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-4.4.1）。

4.3.3.3.2 漸増投与併合

投与開始時，投与再開時のホルター心電図の評価可能被験者数は，それぞれ 269 名，101 名であった。

投与開始時，投与再開時別の Day 1，Day 2，Day 4，及び Day 7 のホルター心電図所見及び時間平均した心拍数の最低値（以下，心拍数）の被験者の割合を Table 4-20 に示す。

投与開始時で，ベースライン後に新たに心拍数が 50 bpm 未満を示した被験者の割合は，20.1%（51/254 名）であった。投与再開時で，心拍数が 50 bpm 未満を示した被験者の割合は，投与開始時に比べ低かった［15.8%（16/101 名）］。投与開始時，投与再開時ともに，心拍数が 40 bpm 未満及び 30 bpm 未満を示した被験者はいなかった。

投与開始時で，ベースライン後に新たに Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見が認められた被験者の割合は 1.9%（5/263 名）と低く，投与再開時では，Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見が認められた被験者はいなかった。投与開始時，投与再開時ともに，Mobitz II 型以上の房室ブロックはみられなかった（5.3.5.3-2-Table 4.2-5.1，Table 4.2-5.2）。

Table 4-20 投与開始時，投与再開時別のホルター心電図所見及び時間平均した心拍数の最低値（50 bpm 未満）の被験者の割合（ホルター心電図を測定した被験者集団）（漸増投与併合，SAF）

投与開始時 Finding Dose/Day	BAF312 2 mg N = 1544 (n/m) (%)	投与再開時 Finding Dose/Day	BAF312 2 mg N = 1544 (n/m) (%)
Pause >2 sec			
Any days – any time post-first dose	15/269 (5.6)	Any days – any time post-DR first dose	3/101 (3.0)
Any days – newly detected any time post-first dose [a)]	12/264 (4.5)		
Day 1		Day 1	
Any time post-dose	11/267 (4.1)	Any time post-dose	1/100 (1.0)
0-6 hours post-dose	4/263 (1.5)	0-6 hours post-dose	0/100 (0.0)
Day 2		Day 2	
Any time post-dose	0/6 (0.0)	Any time post-dose	0/22 (0.0)
0-6 hours post-dose	0/6 (0.0)	0-6 hours post-dose	0/22 (0.0)
Day 4		Day 4	
Any time post-dose	10/225 (4.4)	Any time post-dose	1/68 (1.5)
0-6 hours post-dose	5/225 (2.2)	0-6 hours post-dose	1/67 (1.5)
Day 7		Day 7	
Any time post-dose	1/235 (0.4)	Any time post-dose	1/79 (1.3)
0-6 hours post-dose	1/235 (0.4)	0-6 hours post-dose	0/79 (0.0)

投与開始時 Finding Dose/Day	BAF312 2 mg N = 1544 (n/m) (%)	投与再開時 Finding Dose/Day	BAF312 2 mg N = 1544 (n/m) (%)
Hourly mean heart rate < 50 bpm			
Any days – any time post-first dose	63/269 (23.4)	Any days – any time post-DR first dose	16/101 (15.8)
Any days – newly detected any time post-first dose [a)]	51/254 (20.1)		
Day 1		Day 1	
Any time post-dose	28/267 (10.5)	Any time post-dose	9/100 (9.0)
0-6 hours post-dose	7/263 (2.7)	0-6 hours post-dose	4/100 (4.0)
Day 2		Day 2	
Any time post-dose	0/6 (0.0)	Any time post-dose	0/22 (0.0)
0-6 hours post-dose	0/6 (0.0)	0-6 hours post-dose	0/22 (0.0)
Day 4		Day 4	
Any time post-dose	49/225 (21.8)	Any time post-dose	11/68 (16.2)
0-6 hours post-dose	10/225 (4.4)	0-6 hours post-dose	4/67 (6.0)
Day 7		Day 7	
Any time post-dose	16/235 (6.8)	Any time post-dose	6/79 (7.6)
0-6 hours post-dose	10/235 (4.3)	0-6 hours post-dose	5/79 (6.3)
AV Mobitz I			
Any days – any time post-first dose	8/269 (3.0)	Any days – any time post-DR first dose	0
Any days – newly detected any time post-first dose [a)]	5/263 (1.9)		
Day 1		Day 1	
Any time post-dose	8/267 (3.0)	Any time post-dose	0
0-6 hours post-dose	2/263 (0.8)	0-6 hours post-dose	0
Day 2		Day 2	
Any time post-dose	0/6 (0.0)	Any time post-dose	0
0-6 hours post-dose	0/6 (0.0)	0-6 hours post-dose	0
Day 4		Day 4	
Any time post-dose	5/225 (2.2)	Any time post-dose	0
0-6 hours post-dose	1/225 (0.4)	0-6 hours post-dose	0
Day 7		Day 7	
Any time post-dose	0/235 (0.0)	Any time post-dose	0
0-6 hours post-dose	0/235 (0.0)	0-6 hours post-dose	0

Source：5.3.5.3-2-Table 4.2-5.1，Table 4.2-5.2

DR = 投与再開時

m = 各評価時点及び評価期間での評価可能被験者数

複数回投与再開した場合，1 回目の投与再開時のデータを集計対象とした。

注目すべき所見：2:1 AV block, AV Mobitz I; AV Mobitz II; 3rd degree AV block, advanced/ high grade AV block, pause > 2 sec.

a) ベースライン前に所見が認められた場合，m から除外した。

4.3.4 有害事象

A2304 試験では，注目すべき有害事象として「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）（broad）を，漸増投与併合データでは，投与開始時（又は再開時）の徐脈性不整脈に関連する有害事象（Table 1-11）を定義し，評価した。

4.3.4.1 A2304 試験 CP

注目すべき有害事象「徐脈性不整脈及び徐脈」

「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）（broad）有害事象発現率を Table 4-21 に示す。

「徐脈性不整脈及び徐脈」有害事象の発現率は BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（BAF 群 7.5%，プラセボ群 2.9%，以下同順）。PT 別で最も発現率が高かった有害事象は，いずれの群も徐脈（4.4%，2.6%）であった。BAF 群でプラセボ群と比べて 0.5%以上発現率が高かった事象は，徐脈，洞性徐脈（1.3%，0.2%），第一度房室ブロック（1.0%，0.2%），第二度房室ブロック（0.5%，0%）であり，第一度房室ブロック及び第二度房室ブロックの発現率はいずれの群も 1%以下であった。これらの有害事象の重症度は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の有害事象は，徐脈（2 名），第二度房室ブロック（2 名），失神（1 名）であった。グレード 4 の事象はなかった（5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

Table 4-21 「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）（broad）の有害事象発現率（A2304 試験 CP，SAF）

	BAF312 N = 1099		Placebo N = 546	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	82	(7.5)	16	(2.9)
徐脈	48	(4.4)	14	(2.6)
洞性徐脈	14	(1.3)	1	(0.2)
第一度房室ブロック	11	(1.0)	1	(0.2)
第二度房室ブロック	5	(0.5)	0	(0.0)
心拍数減少	4	(0.4)	0	(0.0)
失神	3	(0.3)	0	(0.0)
心電図 QT 延長	3	(0.3)	0	(0.0)
左脚ブロック	1	(0.1)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.4-11.2
BAF 群の発現率の降順
Day 1 から Day 14 までを集計した。

「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）（broad）の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象一覧を Table 4-22 に示す。

重篤な有害事象はいずれも BAF 群（計 6 名）に報告され，事象の内訳は，徐脈（3 名），Mobitz I 第二度房室ブロック（2 名），心拍数減少，失神（各 1 名）であった。重篤な有害事象は Day 1 に最も多く報告された。6 名中 3 名（徐脈，心拍数減少，失神，各 1 名）は無処置で 1～4 日以内に回復し，治験薬の投与を継続した。残りの 3 名中 1 名（被験者番号 3090014，広範囲な心臓モニタリンググループ）に発現した Mobitz I 型第二度房室ブロック及び徐脈の要約は 4.3.2

項に示した。1 名（被験者番号 2036001，標準的な心臓モニタリンググループ）は，Day 7 に有害事象として徐脈（心電図上の心拍数 46 bpm）が報告され，投与中止により発現日の翌日（Day 8）に回復した。残りの 1 名（被験者番号 2054003，標準的な心臓モニタリンググループ）は，MCT の所見として，Day 1～Day 7 に Mobitz I 型第二度房室ブロックを複数回示し，Day 8 に重篤と判断された［医師報告名：AV BLOCK 2ND DEGREE（ASYMPTOMATIC AND MOBITZ TYPE I）］。本事象は，治験薬の休薬以外の処置は要さず消失した。治験薬の投与再開後（Day 28），Day 31 に Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見が確認され入院し，重篤と報告された［医師報告名：AV BLOCK 2ND DEGREE（ASYMPTOMATIC AND MOBITZ TYPE I）］。Day 32 に治験薬の投与を中止し，Day 32～Day 36 に Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見が間欠的に確認された。最終評価時点で，本事象は継続中であった。重篤な有害事象（計 6 名）は，失神及び心拍数減少（各 1 名）が治験薬との関連なし，その他は関連ありと判断された（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.5-1，Listing 16.2.9-1.1，Listing 16.2.9-2.2，Listing 16.2.9-3.1，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

投与中止に至った有害事象はいずれも BAF 群で報告され，事象の内訳は，徐脈（4 名），第二度房室ブロック（2 名），洞性徐脈（1 名），第一度房室ブロック（1 名）であり，Day 1 に最も多く報告された。これらのうち 3 名（徐脈，第二度房室ブロック，各 2 名）では重篤な有害事象として報告された。投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬との関連ありと判断された。いずれの事象も薬物治療を要することなく，洞性徐脈以外は数日以内に消失した。洞性徐脈は最終報告時点で継続中であった（5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

Day 1～Day 28 で失神が BAF 群に 3 名発現した。これら 3 名を以下に詳述する。いずれの失神も数日以内に無処置で消失し，治験薬との関連はなしと判断された。

- 被験者番号 4040001，57 歳，女性，白人，広範囲な心臓モニタリンググループ

本被験者は，てんかんの既往を有していた（失神又は転倒の既往なし）。本被験者のベースラインの収縮期血圧/拡張期血圧は，126.7/85.0 mmHg，脈拍数は 68 bpm，スクリーニング時とベースラインの QTcF はそれぞれ 416.0 msec，435.0 msec であった。Day 1 の投与 3 時間後及び 6 時間後に QTcF が 485.0 msec，506 msec（ベースラインからの変化量＞60 msec，500 msec 超）を示し，心電図 QT 延長（非重篤）の有害事象として報告された。本事象は無処置で同日に消失し，治験薬との関連はありと判断された。Day 1 の投与後 6 時間までの脈拍数は 64～67 bpm で推移した。Day 7 では，投与後 3 時間及び 6 時間に QTcF が 490.0 msec，465.0 msec を示し，同日の投与後 6 時間の脈拍数は 58 bpm～64 bpm で推移した。本被験者は，Day 13 に頭痛及び失神を発現し，入院した。失神は重篤な有害事象として報告された。入院時に測定した CT 及び心電図に異常所見は認められなかった。いずれの事象も数日以内に無処置で消失し，本被験者は治験薬の投与を継続した。治験担当医師は，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断し，fampridine，zolpidem tartrate，及び尿路感染（無症候）が失神の潜在的な要因であるとの見解を示した（5.3.5.1-1-

A2304 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.4-6，Listing 16.2.9-1.1，Listing 16.2.9-2.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

- 被験者番号 4002008，46 歳，女性，白人，標準的な心臓モニタリンググループ

本被験者は，失神又は転倒の既往はなかった。本被験者のベースラインの収縮期血圧/拡張期血圧は，124.0/89.7 mmHg，脈拍数 81 bpm であった。本被験者は，Day 4 に平衡障害，転倒，失神（いずれも非重篤）を発現した。いずれの事象も同日に無処置で消失した。本被験者に心電図の異常所見は認められず，MCT で 24 時間測定した 1 時間ごとの心拍数（最低値）は，Day 4 で 61～74 bpm で推移した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。本被験者は，治験薬の投与を継続した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.4-6，Listing 16.2.9-1.1，Listing 16.2.9-2.2，Listing 16.2.9-3.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

- 被験者番号 3010008，43 歳，女性，白人，標準的な心臓モニタリンググループ

本被験者は，失神又は転倒の既往はなかった。本被験者のベースラインの収縮期血圧/拡張期血圧は，102.3/64.3 mmHg，脈拍数 74 bpm であった。本被験者は，Day 9 に失神（医師報告用語：faintness）を発現し，同日に無処置で消失した。本事象と治験薬との関連はなしと判断された。本被験者は，治験薬の投与を継続した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.4-6，Listing 16.2.9-1.1，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

心電図 QT 延長の有害事象は BAF 群に 3 名報告され（被験者番号 4033001，4040001，5017003），3 名ともに広範囲な心臓モニタリンググループに該当した被験者であった。いずれの事象も Day 1 に発現し，無処置で 1～3 日以内に消失した。1 名（被験者番号 5017003，50 歳，女性，白人）のスクリーニング時及びベースラインの QTcF はそれぞれ 437.0 msec，426.0 msec，ベースラインの脈拍数は 78 msec であった。Day 1 の投与後 3 時間に QTcF が 445.0 msec を示したものの，投与後 6 時間に 419.0 msec とベースラインの値に復した。Day 1 の投与後 6 時間まで脈拍数は 65～79 bpm で推移した。本被験者は，治験薬の投与を継続した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.9-1.1，Listing 16.2.9-2.2，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。残りの 2 名中 1 名（被験者番号 4033001）の詳細は 4.2 項に示し，1 名（被験者番号 4040001）の詳細は上述した。

Table 4-22 「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）（broad）の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象一覧（A2304 試験 CP，SAF）

被験者番号/ 年齢/性別/人種/心臓モニタリンググループ 投与群	重篤性	有害事象(PT)/ ブロックタイプ	発現日 (Day)	持続期間 (日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
2036001/ 43 歳/女性/白人/標準 BAF312	Yes	徐脈	7	2	3	2	4	1	2
2054003/ 56 歳/女性/白人/標準 BAF312	Yes	第二度房室ブロック [a]/ Mobitz type I	8	3	3	2	4 [b]	1	2
	Yes	第二度房室ブロック/ Mobitz type I	9	19	2	2	3	1	2

被験者番号/ 年齢/性別/人種/心臓モニタリンググループ 投与群	重篤性	有害事象(PT)/ ブロックタイプ	発現日 (Day)	持続期間 (日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
4022002/ 52 歳/男性/白人/標準 BAF312	Yes	徐脈 a)	1	1	1	2	1	1	2
4040001/ 57 歳/女性/白人/広範囲 BAF312	Yes	失神	13	4	3	1	1	1	2
3031006/ 53 歳/男性/白人/広範囲 BAF312	Yes	心拍数減少	1	4	1	1	1	1	2
3090014/ 59 歳/男性/白人/広範囲 BAF312	Yes	第二度房室ブロック a)/ Mobitz type I	1	3	3	2	4	1	2
	Yes	徐脈 a)	1	3	3	2	4	1	2
6054001/ [redacted]歳/男性/日本人/標準 BAF312	No	徐脈 a)	3	3	1	2	4	1	2
5042003/ 51 歳/男性/白人/広範囲 BAF312	No	洞性徐脈 a)	1	-	1	2	4	1	1
5059012/ 28 歳/女性/白人/広範囲 BAF312	No	徐脈 a)	7	1	1	2	4	1	2
5117005/ 52 歳/女性/白人/標準 BAF312	No	第一度房室ブロック	1	7	2	2	4	1	2

Source：5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.9-1.1，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4

重篤性：No＝非重篤，Yes＝重篤

関連性：1＝なし，2＝あり
治験薬に対する処置：1＝なし，3＝休薬，4＝投与中止
薬物/非薬物治療：1＝なし

転帰：1＝継続中，2＝消失

a) 治験担当医師により無症候（asymptomatic）と報告された。

b) Day 10 に治験薬を休薬し，Day 28 に投与再開したのち，Day 32 に治験薬の投与を中止した。

投与期間別の検討

Day 1 から Day 28 までの 1 週ごとの初回発現時期別「徐脈性不整脈及び徐脈」有害事象発現率を Table 4-23 に示す。

いずれの群も，Day 1 から Day 7 の有害事象発現率が最も高かった。Day 1 から Day 28 に発現した「徐脈性不整脈及び徐脈」有害事象のほとんどが Day 7 までに発現した。Day 1 から Day 7 に BAF 群で発現率が 1%以上であった有害事象は，徐脈（4.4%），洞性徐脈（1.3%），第一度房室ブロック（1.0%）であった。徐脈及び洞性徐脈はほとんどが治験担当医師により無症候（asymptomatic, without symptoms）と報告された（5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

Table 4-23 初回発現時期別「徐脈性不整脈及び徐脈」有害事象発現率（Day 1～Day 28）（A2304 試験 CP，SAF）

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

Source：5.3.5.3-7-Table 4.4-2.3

BAF 群の Day 1～Day 7 の発現率の降順

m = 各時期開始時に評価が可能であった被験者数

% = n／m × 100

心伝導への影響を示唆する可能性のある有害事象（PT）を対象に，Day 1 から Day 7 までの期間を Day 1，Day 2～Day 6，Day 7 に区切った初回発現時期別有害事象発現率を集計した（Table 4-24）。

いずれの群も，Day 1 と Day 2～Day 6 で有害事象発現率は同程度であり，Day 7 よりも高かった。BAF 群で Day 1 に発現率が 1%以上であった有害事象は，頭痛（1.6%），疲労，浮動性めまい（各 1.5%）であり，頭痛の発現率はプラセボ群でも同程度であった（1.5%）。BAF 群でのこれらの事象の発現率は，Day 1 と Day 2～Day 6 で同程度であり，Day 1 に比べ Day 7 で低かった。いずれの事象も，多くが軽度で，無処置で消失した。

Table 4-24　初回発現時期別有害事象発現率（Day 1～Day 7）（心臓関連事象）（A2304 試験 CP，SAF）

	BAF312A (N = 1099)						Placebo (N = 546)					
	Day 1		Day 2 - 6		Day 7		Day 1		Day 2 - 6		Day 7	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	158	(14.4)	155	(14.1)	76	(6.9)	61	(11.2)	61	(11.2)	35	(6.4)
頭痛	18	(1.6)	16	(1.5)	6	(0.5)	8	(1.5)	11	(2.0)	4	(0.7)
疲労	16	(1.5)	12	(1.1)	4	(0.4)	3	(0.5)	6	(1.1)	0	(0.0)
浮動性めまい	16	(1.5)	12	(1.1)	4	(0.4)	2	(0.4)	6	(1.1)	6	(1.1)
低血圧	2	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
動悸	1	(0.1)	5	(0.5)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
胸部不快感	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
転倒	1	(0.1)	6	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)
起立性低血圧	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
狭心症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.4-2.4
BAF 群の Day 1 の発現率の降順

4.3.4.2　漸増投与併合

漸増投与期間（投与開始時及び投与再開時から 15 日まで）の有害事象を集計し，評価した。

比較的よくみられる有害事象（発現率 1%以上）

PT 別の有害事象発現率を Table 4-25 に示す。

有害事象発現率は 39.7%（613/1544 名）であった。

PT 別で最も発現率が高かった有害事象は，頭痛（4.9%）であり，次いで徐脈（4.0%）及び疲労（4.0%），浮動性めまい（3.8%）の順であった。第二度房室ブロックの発現率は 0.3%（5 名）であった。

Table 4-25 PT 別比較的よくみられる有害事象発現率（漸増投与期間で発現率 1%以上）（漸増投与併合，SAF）

PT	BAF312 N = 1544 n	(%)
合計	613	(39.7)
頭痛	75	(4.9)
徐脈	61	(4.0)
疲労	61	(4.0)
浮動性めまい	58	(3.8)
悪心	56	(3.6)
尿路感染	25	(1.6)
洞性徐脈	23	(1.5)
上咽頭炎	23	(1.5)
転倒	19	(1.2)
下痢	18	(1.2)
高血圧	18	(1.2)
第一度房室ブロック	15	(1.0)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-1.3
BAF 群の発現率の降順
投与開始時及び投与再開時の漸増投与期間（投与開始後 15 日まで）に発現した有害事象を集計した。

投与期間別有害事象

初回発現時期別（Day 1，Day 2～Day 4，Day 5～Day 7，Day 8～）有害事象発現率を Table 4-26 に示す。Day 8 以降の有害事象発現率は，最長 15 日までの有害事象が集計されているため，本項では，Day 1，Day 2～Day 4，Day 5～Day 7 の有害事象発現率を評価することとした。

初回発現時期別有害事象発現率は Day 1 が最も高く，投与期間の延長に伴って高くなる傾向はなかった。

PT 別では，徐脈に関連する有害事象（PT 名：徐脈，洞性徐脈）の発現率は Day 1 で最も高く（それぞれ 2.1%，0.6%），Day 2 以降，Day 1 に比べ高くなる傾向はなかった。第一度房室ブロックの発現率はいずれの時期でも 1%以下と低かった。第二度房室ブロックの発現率は，Day 1 で 0.2%（3/1544 名），Day 2～Day 4 で 0.1%（1/1544 名），Day 5～Day 7 で 0.1%（1/1544 名）といずれの時期でも低かった（5.3.5.3-2-Table 2.1-6.3）。

Table 4-26 PT 別初回発現時期別有害事象発現率（比較的よくみられる有害事象：漸増投与期間で発現率 1%以上）（漸増投与併合，SAF）

	BAF312 2 mg N = 1544							
	Day 1		Day 2 - 4		Day 5 - 7		≥ Day 8	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	233	(15.1)	178	(11.5)	162	(10.5)	253	(16.4)
頭痛	25	(1.6)	12	(0.8)	12	(0.8)	26	(1.7)
徐脈	33	(2.1)	4	(0.3)	23	(1.5)	1	(0.1)
疲労	23	(1.5)	18	(1.2)	4	(0.3)	16	(1.0)
浮動性めまい	22	(1.4)	14	(0.9)	9	(0.6)	13	(0.8)
悪心	16	(1.0)	19	(1.2)	8	(0.5)	13	(0.8)
尿路感染	3	(0.2)	5	(0.3)	4	(0.3)	13	(0.8)
洞性徐脈	9	(0.6)	6	(0.4)	8	(0.5)	0	(0.0)
上咽頭炎	2	(0.1)	6	(0.4)	5	(0.3)	10	(0.6)
転倒	2	(0.1)	6	(0.4)	4	(0.3)	7	(0.5)
下痢	2	(0.1)	6	(0.4)	5	(0.3)	5	(0.3)
高血圧	8	(0.5)	1	(0.1)	8	(0.5)	1	(0.1)
第一度房室ブロック	5	(0.3)	1	(0.1)	8	(0.5)	1	(0.1)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-6.3

BAF 群の比較的よくみられる有害事象発現率の降順

漸増投与期間（投与開始時及び投与再開時から 15 日まで）に発現した有害事象を集計した。

同一の有害事象を複数回発現した被験者は，初めて有害事象が発現した期間で 1 名と集計した。

% = n／N* × 100，N* = 各期間中に試験継続中の被験者数

重篤な有害事象

重篤な有害事象発現率は 1.9%（29/1544 名）であった。

PT 別で 2 名以上に報告された重篤な有害事象は，徐脈（6 名，0.4%），尿路感染（3 名，0.2%），第二度房室ブロック，浮動性めまい（各 2 名，0.1%）であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-8.3）。

「徐脈性不整脈及び徐脈（NMQ）（broad）」

徐脈性不整脈及び徐脈（NMQ）（broad）の有害事象発現率は 6.7%（103/1544 名）であった。

PT 別では，最も発現率が高かった有害事象は徐脈（4.0%）であり，次いで洞性徐脈（1.5%），第一度房室ブロック（1.0%）の順であった。その他の有害事象発現率は 1.0%以下であった。徐脈，洞性徐脈，第一度房室ブロックの重症度はほとんどがグレード 1 であった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

Table 4-27 「投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）」の有害事象発現率（全体で 2 名以上）（漸増投与併合，SAF）

	BAF312 N = 1544	
PT	n	(%)
徐脈性不整脈及び徐脈(NMQ) (broad)	103	(6.7)
徐脈	61	(4.0)
洞性徐脈	23	(1.5)
第一度房室ブロック	15	(1.0)
第二度房室ブロック	5	(0.3)
心拍数減少	4	(0.3)
失神	4	(0.3)
心電図 QT 延長	3	(0.2)
左脚ブロック	2	(0.1)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.3

4.3.5 投与開始時の心臓モニタリングの結論

A2304 試験及び漸増投与併合データを対象に，投与開始時の心臓モニタリング（バイタルサイン，心電図，有害事象）を評価した結果，BAF の初回投与後（Day 1）の脈拍数は，一時的に低下したものの（最大平均変化量：−5.3 bpm），Day 7 では，投与前からの平均変化量に大きな変動はなく，有害事象として報告された徐脈，洞性徐脈，及び第一度房室ブロックの重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 で，かつ無症候性又は一過性であった。以上のことから，BAF の投与開始時に漸増投与法を適用することで心伝導への影響を軽減することができると考えた。

以下に，主要な心臓モニタリングの結果を要約する。特に記載のない限り，BAF 群の結果を示す。

A2304 試験 CP

- 脈拍数（平均値）は，Day 1 で治験薬投与開始後に減少した。Day 1 の投与前からの平均変化量は投与後 4 時間で最も大きくなった（−5.3 bpm）［プラセボ群−1.16 bpm（投与後 1 時間）］。Day 7 では，投与前からの平均変化量に大きな違いはなかった［平均変化量の最大値（投与後 3 時間）：BAF 群−3.08 bpm，プラセボ群−2 bpm］（4.3.2 項）。
- 12 誘導心電図で，漸増投与期間のベースライン後の心電図所見で最も多く認められたのは洞性徐脈（9.4%，2.1%）であり，次いで第一度房室ブロック（8.8%，4.3%）であった（4.3.3 項）。
- MCT で，Day 1～Day 6 にベースライン後に新たに「時間平均した心拍数（最低値）が 40 bpm 未満」の所見を示した被験者の割合は，BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（6.8%，1.8%）。ベースライン後のすべての評価時点で，時間平均した心拍数（最低値）が 30 bpm

未満を示した被験者はいなかった。Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見を示した被験者の割合は 1%未満と低く，群間で明らかな違いはなかった（0.7%，0.2%）。また，ベースライン後のすべての評価時点で，Mobitz II 型以上の房室ブロックはみられなかった（4.3.3 項）。

- ホルター心電図で，Day 1，Day 4 及び Day 7 にベースライン後に新たに Mobitz I 型第二度房室ブロックを示した被験者の割合は低く，群間で同程度であった（1.7%，2.3%）。ベースライン後のすべての評価時点で，Mobitz II 型以上の房室ブロックはみられなかった。ホルター心電図で認められた所見は MCT で認められた所見と同様であった（4.3.3 項）。
- Day 1～Day 14 の「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）（broad）有害事象発現率は BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（7.5%，2.9%）。PT 別で最も発現率が高かった有害事象は，徐脈（4.4%，2.6%）であり，次いで洞性徐脈（1.3%，0.2%）であった。第一度房室ブロック及び第二度房室ブロックの発現率はいずれの群も 1%以下であった。有害事象の重症度は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であり，徐脈及び洞性徐脈のほとんどが治験担当医師により無症候（asymptomatic）と報告された（4.3.4 項）。
- Day 1～Day 14 の「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）（broad）の重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現被験者数は 10 名以下と少なかった（重篤 6 名，投与中止 7 名）。重篤な有害事象（徐脈 3 名，Mobitz I 型第二度房室ブロック 2 名，心拍数減少 1 名，失神 1 名）は，Day 1 に最も多く報告された。6 名中 3 名（徐脈，心拍数減少，失神，各 1 名）は無処置で数日以内に回復し，治験薬の投与を継続した。残りの 3 名中 2 名（徐脈 2 名，Mobitz I 型第二度房室ブロック 1 名，同一被験者 1 名）は治験薬の投与を中止後，数日以内に回復し，1 名は治験薬の休薬後，回復したものの，治験薬の投与再開後（Day 28 以降），Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見が確認され，最終評価時点で未回復であった。投与中止に至った有害事象（徐脈 4 名，Mobitz I 型第二度房室ブロック 2 名，洞性徐脈 1 名，第一度房室ブロック 1 名）は，Day 1 に最も多く報告された。これらのうち 3 名（徐脈，第二度房室ブロック，各 2 名）は重篤な有害事象として報告された。いずれも投与中止以外の処置を要さず数日以内に消失した。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は，重篤な失神及び心拍数減少（各 1 名）を除き，いずれも治験薬との関連ありと判断された（4.3.4 項）。
- Day 1 に治験薬投与後 6 時間超の心臓モニタリングを要した被験者の割合は，いずれの群も 10%以下であり（BAF 群 8.9%，プラセボ群 4.0%，以下同順），Day 7 ではその割合が 5%以下と低くなり，群間で同程度であった（4.4%，3.4%）（4.3.1 項）。

漸増投与併合

- 漸増投与併合データのバイタルサイン，心電図，及び有害事象の結果は，A2304 試験 CP のの結果と大きく異ならなかった。
- 投与再開時の臨床的に注目すべき異常値及び注目すべき心電図所見に該当した被験者の割合は，投与開始時と比べ同程度か低い傾向にあった。

心臓モニタリンググループ別

- 心臓モニタリンググループ別にかかわらず，すべての被験者に漸増投与法を適用することで安全に BAF の投与を開始できた。しかしながら，ベースライン（投与前）に 12 誘導心電図の異常所見を示した被験者の割合は，標準的な心臓モニタリンググループに比べ広範囲な心臓モニタリンググループで高く，ベースライン後に新たに認められ，最も報告が多かった洞性徐脈も広範囲な心臓モニタリンググループで高かった（BAF 群：広範囲 12.3%，標準 5.4%，プラセボ群：広範囲 2.4%，標準 1.3%，以下同順）（4.3.3 項）。また，MCT 及びホルター心電図所見の結果からも，心拍数 < 50 bpm，心拍数 < 40 bpm，Mobitz I 型第二度房室ブロックを示した被験者の割合が標準的な心臓モニタリンググループに比べ広範囲な心臓モニタリンググループで高かった（5.3.5.3-3）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

プラセボ対照併合及び長期投与併合を対象に，部分集団（性別，年齢，CYP2C9 遺伝子型）別に，曝露期間，有害事象，及び重篤な有害事象を評価した。なお，有害事象は，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）で評価した。プラセボ対照併合では，BAF の臨床用量である BAF 2 mg 群の結果を示した。

5.1.1 性別

5.1.1.1 プラセボ対照併合

曝露期間

性別の治験薬投与期間の平均値は，男性で BAF 2 mg 群 18.33 ヵ月（450 名），プラセボ群 16.72 ヵ月（239 名）（以下同順），女性で 17.35 ヵ月（698 名），16.38 ヵ月（368 名）であった。総曝露期間は，男性で 687.2 人年，333.0 人年，女性で 1008.9 人年，502.3 人年であった（5.3.5.3-2-Table 1.2-2.1a）。

有害事象

性別の有害事象の発現頻度（名/100 人年）は，男女いずれの部分集団でも BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べて高かった［男性：BAF 2 mg 群 229.5，プラセボ群 184.3（以下同順），女性：280.2，183.3］。BAF 2 mg 群での発現頻度は男性と比べ女性で高かった（Table 7-7）。

PT 別で，BAF 2 mg 群での発現頻度がプラセボ群に比べて 3.0 以上高かった有害事象は，男性では徐脈（5.2，2.1），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.2，1.2），女性では悪心（6.5，3.4），高血圧（8.2，5.2）であった。これらの事象のうち，男性で女性と比べて BAF 2 mg 群での発現頻度が 3.0 以上高かった有害事象は，徐脈（男性 5.2，女性 1.9），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（男性 6.2，女性 2.8），男性と比べて女性で BAF 2 mg 群での発現頻度が 3.0 以上高かった有害事象は悪心（男性 2.2，女性 6.5）であった（Table 7-7）。

既承認の S1P 受容体調節薬（フィンゴリモド）で肝機能検査値上昇が認められることから，肝機能検査値上昇に関連する有害事象の性別の発現頻度を評価した（Table 5-1）。いずれの事象も，発現頻度は，各部分集団で BAF 2 mg 群がプラセボ群に比べて高く，男性が女性と比べて高い傾向が認められた。

Table 5-1 性別の肝機能検査に関連する有害事象発現頻度（プラセボ対照併合，SAF）

	男性				女性			
	BAF312 2 mg N = 450		Placebo N = 239		BAF312 2 mg N = 698		Placebo N = 368	
PT	n	(IR)	n	(IR)	n	(IR)	n	(IR)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41	(6.2)	4	(1.2)	28	(2.8)	4	(0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	27	(4.0)	4	(1.2)	19	(1.9)	2	(0.4)
肝酵素上昇	11	(1.6)	0	(0.0)	7	(0.7)	1	(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(1.3)	1	(0.3)	7	(0.7)	3	(0.6)
血中ビリルビン増加	9	(1.3)	1	(0.3)	2	(0.2)	2	(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(0.6)	0	(0.0)	8	(0.8)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	2	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.5)	1	(0.2)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-1.1a
男性の BAF 2 mg 群の発現頻度の降順
IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

重篤な有害事象

性別の重篤な有害事象の発現頻度（名/100 人年）は，男性で BAF 2 mg 群 11.9，プラセボ群 11.8（以下同順），女性で 12.3，7.4 であった。BAF 2 mg 群での発現頻度に男女間で大きな違いはみられなかった。

男女いずれの部分集団でも，PT 別で，BAF 2 mg 群での発現頻度（名/100 人年）がプラセボ群に比べて 0.5 以上高かった重篤な有害事象はなかった（5.3.5.3-2-Table 2.1-8.1.2a）。

5.1.1.2 長期投与併合

曝露期間

性別の治験薬投与期間の平均値は，男性 32.32 ヵ月（677 名），女性 31.66 ヵ月（1060 名）であった。総曝露期間は，それぞれ 1823.17 人年，2796.67 人年であった（5.3.5.3-2-Table 1.2-2.2a）。

有害事象

性別の有害事象の発現頻度（名/100 人年）は，男性 185.8，女性 224.8（以下同順）であった。

男女いずれの部分集団でも，PT 別で発現頻度が最も高かった有害事象は上咽頭炎（8.0，8.6）であり，次いで頭痛（4.9，8.5），尿路感染（4.5，8.3）であった。男性と比べて女性で発現頻度が 3.0 以上高かった有害事象は，頭痛及び尿路感染であり，女性と比べて男性で発現頻度が 3.0 以上高かった有害事象はなかった（5.3.5.3-2-Table 2.1-1.2a）。なお，頭痛，尿路感染ともに，プラセボ対照併合では，男女いずれの部分集団でも BAF 2 mg 群とプラセボ群で発現頻度に大きな差はなかった（Table 7-7）（5.3.5.3-2-Table 2.1-1.2a）。

重篤な有害事象

性別の重篤な有害事象の発現頻度（名/100 人年）は，男性 10.4，女性 9.3（以下同順）であった。

男女いずれの部分集団でも，PT 別で最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は，尿路感染（0.9，0.5）及び基底細胞癌（0.6，0.5）であった。発現頻度に男女間で 0.5 以上の差がみられた重篤な有害事象はなかった（5.3.5.3-2-Table 2.1-8.2.2a）。

5.1.2 年齢

5.1.2.1 プラセボ対照併合

曝露期間

年齢別（18～30 歳，31～45 歳，46～55 歳，55 歳超）の治験薬投与期間の平均値を性別に Table 5-2 に示す。

Table 5-2 年齢別の治験薬投与期間（プラセボ対照併合，SAF）

	男性		女性	
年齢区分	BAF312 2 mg	Placebo	BAF312 2 mg	Placebo
18-30 years	N = 11	N = 10	N = 27	N = 22
Mean (months)	16.02	9.67	10.96	8.89
Patient-years	14.681	8.055	24.652	16.297
31-45 years	N = 155	N = 95	N = 236	N = 124
Mean (months)	18.89	16.19	17.86	15.70
Patient-years	244.006	128.171	351.224	162.256
46-55 years	N = 205	N = 98	N = 314	N = 146
Mean (months)	18.38	17.72	17.53	16.62
Patient-years	314.060	144.688	458.695	202.263
> 55 years	N = 79	N = 36	N = 121	N = 76
Mean (months)	17.38	17.35	17.29	19.18
Patient-years	114.444	52.060	174.347	121.488

Source：5.3.5.3-2-Table 1.2-2.1
N = 各区分に該当する被験者数
Patient-years = 各被験者の治験薬投与期間の合計／365.25

有害事象

年齢別（45 歳以下，45 歳超）の有害事象の発現頻度（名/100 人年）は，45 歳以下及び 45 歳超のいずれの年齢区分でも，BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べて高かった［45 歳以下：BAF 2 mg 群 224.6，プラセボ群 187.0（以下同順），45 歳超：281.7，181.5］。BAF 2 mg 群での発現頻度は 45 歳以下と比べ 45 歳超で高かった（Table 7-8）。

PT 別で，BAF 2 mg 群での発現頻度がプラセボ群に比べて 3.0 以上高かった有害事象は，45 歳以下ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.8，1.2），45 歳超では高血圧（9.7，6.0）で

あった。これらの事象のうち，45 歳以下と比べて 45 歳超で BAF 2 mg 群での発現頻度が 3.0 以上高かった有害事象は，高血圧（45 歳以下 4.2，45 歳超 9.7）であった。45 歳以下で 45 歳超と比べて BAF 2 mg 群での発現頻度が 3.0 以上高かった有害事象はなかった（Table 7-8）。

重篤な有害事象

年齢別の重篤な有害事象の発現頻度（名/100 人年）は，45 歳以下で BAF 2 mg 群 8.6，プラセボ群 9.1（以下同順），45 歳超で 14.4，9.2 であった。BAF 2 mg 群での発現頻度は年齢区分間で同程度であった。

PT 別で，BAF 2 mg 群での発現頻度がプラセボ群に比べて 0.5 以上高かった重篤な有害事象は，45 歳以下では第二度房室ブロック（0.5，0.0），裂傷（0.5，0.0），うつ病（0.5，0.0），45 歳超では尿路感染（1.0，0.4）であった。これらの事象のうち，45 歳以下と比べて 45 歳超で BAF 2 mg 群での発現頻度が 0.5 以上高かった有害事象は，尿路感染（45 歳以下 0.3，45 歳超 1.0）であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-8.1.2b）。

5.1.2.2 長期投与併合

曝露期間

年齢別（18～30 歳，31～45 歳，46～55 歳，55 歳超）の治験薬投与期間を性別に Table 5-3 に示す。

Table 5-3 年齢別の治験薬平均投与期間（長期投与併合，SAF）

年齢区分	男性 BAF312 2-10 mg	女性 BAF312 2-10 mg
18-30 years	N = 27	N = 64
Mean (months)	41.83	36.91
Patient-years	94.125	196.870
31-45 years	N = 254	N = 380
Mean (months)	33.08	35.19
Patient-years	700.133	1114.450
46-55 years	N = 290	N = 429
Mean (months)	31.52	29.86
Patient-years	761.620	1067.440
> 55 years	N = 106	N = 187
Mean (months)	30.26	26.82
Patient-years	267.288	1067.440

Source：5.3.5.3-2-Table 1.2-2.2，Table 1.2-2.2a

A2304 試験で CP 及び EP の両パートで BAF を投与された場合，並びに，A2201 試験及び A2201E1 試験の両試験で BAF を投与された場合，治験薬投与期間には，移行時の BAF 投与中断期間を含めなかった。
N = 各区分に該当する被験者数
Patient-years = 各被験者の治験薬投与期間の合計／365.25

有害事象

年齢別（45 歳以下，45 歳超）の有害事象の発現頻度（名/100 人年）は，45 歳以下と比べ 45 歳超で高かった（45 歳以下 190.1，45 歳超 222.5）。

PT 別の有害事象の発現頻度は，45 歳以下では上咽頭炎（9.2），頭痛（7.5），尿路感染（5.5）の順に高く，45 歳超では上咽頭炎（7.8），尿路感染（7.8），転倒（7.3）の順に高かった。45 歳以下と比べて 45 歳超で発現頻度が 3.0 以上高かった有害事象は，転倒（45 歳以下 3.0，45 歳超 7.3）及び高血圧（45 歳以下 2.6，45 歳超 6.4）であった。45 歳以下で 45 歳超と比べて発現頻度が 3.0 以上高かった有害事象はなかった（5.3.5.3-2-Table 2.1-1.2b）。

重篤な有害事象

年齢別の重篤な有害事象の発現頻度（名/100 人年）は，45 歳以下と比べ 45 歳超で高かった（45 歳以下 7.0，45 歳超 12.2）。

PT 別で最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は，45 歳以下では尿路感染（0.6），45 歳超では基底細胞癌（0.9）であった。45 歳以下と比べて 45 歳超で発現頻度が 0.5 以上高かった重篤な有害事象は，基底細胞癌（45 歳以下 0.1，45 歳超 0.9）であった。45 歳以下で 45 歳超と比べて発現頻度が 0.5 以上高かった重篤な有害事象はなかった（5.3.5.3-2-Table 2.1-8.2.2b）。

5.1.3 CYP 遺伝子型別

BAF は，主にチトクローム P450（cytochrome，CYP）酵素である CYP2C9（寄与率：79.3%）と，寄与率は低いものの CYP3A4（18.5%）を介した代謝によって全身循環から消失する。CYP2C9 の遺伝子型は BAF の代謝に大きな影響を及ぼすことが示されていることから，CYP2C9 遺伝子型が薬物動態に及ぼす影響を検討する試験（A2128 試験）を実施した。A2128 試験では，CYP2C9*2*3 及び*3*3 を保有する外国人健康被験者（各 6 名）に BAF 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（各 6 名）に BAF 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）。

パート 1 の結果，いずれの CYP2C9 遺伝子型（*1*1，*2*3，*3*3）でも BAF の安全性及び忍容性で臨床的に大きな違いはみられなかったが，CYP2C9*3*3 を保有する被験者では，CYP2C9*1*1 を保有する健康被験者と比較して，AUC が約 4 倍，Cmax が 1.16 倍増加することが確認された（2.7.2-2.2 項）。また，パート 2 の結果から，CYP2C9*2*3 及び CYP2C9*3*3 を保有する被験者で臨床的に重要な徐脈への影響がみられなかった。心拍数及び不整脈の解析でも，CYP2C9*2*3 及び*3*3 を保有する被験者で臨床的に大きな違いはみられなかった（2.7.2-1.2 項，5.3.3.3-2-A2128 試験）。

プラセボ対照併合及び長期投与併合データを対象に，CYP2C9 遺伝子型別に曝露期間，有害事象，及び重篤な有害事象を評価した結果を 5.1.3.1 項及び 5.1.3.2 項に，A2304 試験を対象に，

CYP2C9 遺伝子型別に心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合を評価した結果を 5.1.3.3 項に示す。

5.1.3.1 プラセボ対照併合

曝露期間

CYP2C9 遺伝子型別の治験薬投与期間の平均値は，extensive metabolizer（*1*1，*1*2，又は *2*2）で BAF 2 mg 群 17.98 ヵ月，プラセボ群 16.70 ヵ月（以下同順），poor metabolizer（*1*3 又は*2*3）で 16.66 ヵ月，15.35 ヵ月であった。総曝露期間は，extensive metabolizer で 1450.75 人年，727.94 人年，poor metabolizer で 244.31 人年，106.15 人年であった（5.3.5.3-2-Table 1.2-1.1b）。SAF 全体の BAF 2 mg 群の 8 割以上の被験者が extensive metabolizer であった（Table 1-25）。

有害事象

CYP2C9 遺伝子型別の有害事象の発現頻度（名/100 人年）は，いずれの部分集団でも BAF 2 mg 群でプラセボ群に比べて高かった［extensive metabolizer：BAF 2 mg 群 259.2，プラセボ群 192.7（以下同順），poor metabolizer：247.8，141.9］。BAF 2 mg 群での発現頻度は CYP2C9 遺伝子型の区分間で同程度であった（Table 7-9）。

PT 別で，BAF 2 mg 群での発現頻度がプラセボ群に比べて 3.0 以上高かった有害事象は，extensive metabolizer ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.1，0.8），poor metabolizer では高血圧（9.3，5.8），頭痛（8.8，5.8），転倒（6.3，2.8），末梢性浮腫（4.2，0.9），悪心（4.1，0.0）であった。これらの事象のうち，extensive metabolizer と比べて poor metabolizer で BAF 2 mg 群での発現頻度が 1.5 以上高かった有害事象は，末梢性浮腫（extensive metabolizer 2.7，poor metabolizer 4.2）であった（Table 7-9）。

重篤な有害事象

CYP2C9 遺伝子型別の重篤な有害事象の発現頻度（名/100 人年）は，extensive metabolizer で BAF 2 mg 群 11.7，プラセボ群 9.4（以下同順），poor metabolizer で 14.6，7.5 であった。BAF 2 mg 群での発現頻度は CYP2C9 遺伝子型の区分間で同程度であった。

PT 別で，BAF 2 mg 群での発現頻度がプラセボ群に比べて 0.5 以上高かった重篤な有害事象は，extensive metabolizer では認められず，poor metabolizer では，うつ病，脳振盪，裂傷，基底細胞癌（いずれも BAF 2 mg 群 0.8，プラセボ群 0.0）であった。これらの事象のうち，extensive metabolizer と比べて poor metabolizer で BAF 2 mg 群での発現頻度が 0.5 以上高かった有害事象は，うつ病（0.2，0.8），脳震盪（0.2，0.8），及び裂傷（0.1，0.8）であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-8.1.2d）。

5.1.3.2 長期投与併合

曝露期間

CYP2C9 遺伝子型別の治験薬投与期間の平均値は，extensive metabolizer（*1*1，*1*2，又は*2*2）32.14 ヵ月，poor metabolizer（*1*3 又は*2*3）31.14 ヵ月であった。総曝露期間は，それぞれ 3950.15 人年，666.86 人年であった。SAF 全体の 8 割以上の被験者が extensive metabolizer であった（5.3.5.3-2-Table 1.2-1.2b）。

有害事象

CYP2C9 遺伝子型別の有害事象の発現頻度（名/100 人年）は，CYP2C9 遺伝子型の区分間で同程度であった（extensive metabolizer 208.5，poor metabolizer 201.5）。

PT 別の有害事象の発現頻度は，extensive metabolizer では上咽頭炎（8.6），頭痛（7.3），尿路感染（6.9）の順に高く，poor metabolizer では上咽頭炎（6.9），尿路感染（5.6），頭痛（5.3）の順に高かった。extensive metabolizer と比べて poor metabolizer で発現頻度が 1.5 以上高かった有害事象は，うつ病（2.2，3.9）であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-1.2d）。

重篤な有害事象

CYP2C9 遺伝子型別の重篤な有害事象の発現頻度（名/100 人年）は，CYP2C9 遺伝子型の区分間で同程度であった（extensive metabolizer：9.6，poor metabolizer：10.1）。

いずれの遺伝子型の区分でも，PT 別で最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は，尿路感染（0.7，0.6）であった。extensive metabolizer と比べて poor metabolizer で発現頻度が 0.5 以上高かった有害事象はなかった（5.3.5.3-2-Table 2.1-8.2.2d）。

5.1.3.3 A2304 試験 CP

CYP2C9 遺伝子型別の心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合を Table 5-4 に示す。

PR 間隔が 200 msec を超えた被験者の割合は，extensive metabolizer では投与群間で同程度であり（BAF 群 2.8%，プラセボ群 2.4%，以下同順），poor metabolizer では BAF 群がプラセボ群に比べ高かったものの 5%未満であった（4.1%，1.5%）。PR 間隔が 230 msec を超えた被験者の割合は，いずれの遺伝子型の区分も BAF 群で 1%未満と低かった。

QTcF 間隔が 430 msec（男性）又は 450 msec（女性）を超えた被験者の割合は，いずれの遺伝子型の区分も BAF 群でプラセボ群に比べて高かった（extensive metabolizer：9.9%，5.4%，poor metabolizer：6.8%，1.5%）。BAF 群での該当被験者の割合は，extensive metabolizer で poor metabolizer に比べて高かった。QTcF 間隔が 450 msec（男性）又は 470 msec（女性）を超えた被験者の割合は，いずれの区分も 1%未満と低かった。

QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者の割合は，いずれの遺伝子型の区分も BAF 群でプラセボ群に比べて高かった（extensive metabolizer：10.4%，6.1%，poor metabolizer：9.1%，4.2%）。BAF 群での該当被験者の割合は，遺伝子型の区分間で同程度であり

った。QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者の割合は，いずれの区分も1%未満と低かった。

Table 5-4 心電図パラメータの異常値に該当した被験者の割合（A2304 試験 CP，SAF）

	Extensive metabolizer (*1*1，*1*2，*2*2)				Poor metabolizer (*1*3，*2*3)			
	BAF312		Placebo		BAF312		Placebo	
ECG parameter (unit)	N = 932		N = 472		N = 164		N = 73	
Clinically notable criteria	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
PR (msec)								
New ≥ 200	25/881	(2.8)	11/456	(2.4)	6/148	(4.1)	1/68	(1.5)
New ≥ 230	1/901	(0.1)	0/460		1/154	(0.6)	0/71	
New ≥ 300	0/904		0/461		0/154		0/71	
QTcF (msec)								
New > 430 (male) or new > 450 (female)	87/877	(9.9)	24/444	(5.4)	10/146	(6.8)	1/67	(1.5)
New > 450 (male) or new > 470 (female)	3/900	(0.3)	5/461	(1.1)	0/154		0/69	
New > 500	0/904		0/461		0/154		0/71	
Change from baseline > 30	94/904	(10.4)	28/461	(6.1)	14/154	(9.1)	3/71	(4.2)
Change from baseline > 60	3/904	(0.3)	0/461		0/154		0/71	

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-15a
m = ベースラインからの変化量の基準は，ベースライン及びベースライン後の両方の測定値がある被験者数，それ以外の基準はベースライン測定が基準に該当しないか欠測で，ベースライン後に 1 回以上測定値がある被験者数
n = 注目すべき異常の基準に該当した被験者数
投与開始時又は投与再開時の測定値は含まれていない。
治験薬投与開始後（規定外含む）の測定値でベースラインからの最大変化量を評価した。

5.2 日本人部分集団

5.2.1 被験者の内訳

A2304 試験 CP では，日本人被験者 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，16 名（11 名，5 名）が投与期を完了し，その全例が EP に移行した。投与期中止例（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（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（2.7.3-3.3.3.1 項）。ランダム化された 23 名全員が 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）。

5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

CP

日本人部分集団の男女比は，約 2：3 で女性が多く，平均年齢は 46.8 歳であった。ベースラインの疾患特性は，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の割合が約 5 割（47.8%），Gd 造影病変が認められなかった被験者の割合が約 8 割

（78.3%）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。日本人部分集団の背景因子，疾患特性，及び MS の前治療薬は全体集団と大きく異ならなかった。

過去 2 年間に再発が認められなかった被験者の割合（BAF 群 60.0%，プラセボ群 25.0%，以下同順）及び Gd 造影病変が認められなかった被験者の割合（86.7%，62.5%）が，いずれも BAF 群でプラセボ群に比べて高く，BAF 群での投与開始前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（2.7.3-3.3.3.2 項）。

5.2.3 曝露状況

CP

治験薬投与期間（二重盲検投与期間）を Table 5-5 に示す。

治験薬投与期間［平均値（標準偏差）］は，BAF 群で 12.78（6.208）ヵ月，プラセボ群で 10.92（7.493）ヵ月であった。BAF 群では 8 割（12 名）の被験者が 9 ヵ月以上治験薬の投与を受けたの対し，プラセボ群では約 6 割（5 名）であった。本試験では，BAF 群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化したことから，総曝露期間は BAF 群でプラセボ群と比べて長かった（BAF 群 15.976 人年，プラセボ群 7.278 人年）。

Table 5-5 治験薬投与期間（A2304 試験 CP，SAF，二重盲検投与期間，日本人部分集団）

	BAF312 N = 15	Placebo N = 8
投与期間- n (%)		
≥ 1 day	15 (100)	8 (100)
≥ 7 days	14 (93.3)	8 (100)
≥ 1 month	14 (93.3)	7 (87.5)
≥ 3 months	13 (86.7)	6 (75.0)
≥ 6 months	13 (86.7)	6 (75.0)
≥ 9 months	12 (80.0)	5 (62.5)
≥ 12 months	9 (60.0)	4 (50.0)
≥ 18 months	3 (20.0)	1 (12.5)
投与期間（月）		
Mean (SD)	12.7803 (6.20805)	10.9159 (7.49279)
Median	14.5220	12.3860
Min-Max	0.099-20.928	0.296-20.468
Patient-years	15.976	7.278

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-1.1

治験薬投与期間は，本試験の最終投与日 − 本試験の初回投与日 + 1 で算出した。1 ヵ月は 365.25/12 と定義した。

Patient-years = 各被験者の治験薬投与期間の合計／365.25

日本人部分集団での治験薬投与期間（二重盲検投与期間）の平均値（BAF 群 12.78 ヵ月，プラセボ群 10.92 ヵ月）は，全体集団（BAF 群 18.54 ヵ月，プラセボ群 18.04 ヵ月）と比べ，約 6 ヵ月短かったが，群間では大きく異ならなかった（Table 1-20，5.3.5.3-7-Table 4.3-1.1）。

CP + EP

治験薬投与期間を Table 5-6 に示す。

BAF が 1 回以上投与された被験者は 20 名であった（5.3.5.3-7-Table 4.3-2a）。

治験薬投与期間［平均値（標準偏差），以下同様］は，27.28（13.87）ヵ月であった。8 割（16 名）の被験者が 18 ヵ月以上治験薬の投与を受けた。総曝露期間は 45.468 人年であった。

Table 5-6　　治験薬投与期間（A2304 試験 CP + EP，SAF，日本人部分集団）

	BAF312 N = 20
投与期間- n (%)	
≥ 1 day	20 (100)
≥ 7 days	19 (95.0)
≥ 1 month	19 (95.0)
≥ 3 months	18 (90.0)
≥ 6 months	18 (90.0)
≥ 9 months	17 (85.0)
≥ 12 months	16 (80.0)
≥ 18 months	16 (80.0)
≥ 24 months	11 (55.0)
≥ 30 months	11 (55.0)
≥ 36 months	8 (40.0)
投与期間（月）	
Mean (SD)	27.2822 (13.87215)
Median	32.9525
Min-Max	0.099-41.955
Patient-years	45.468

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-1.2
治験薬投与期間は，用量にかかわらず，BAF の最終投与日（カットオフ日）－初回投与日＋1 で算出した。1 ヵ月は 365.25／12 と定義した。CP 及び EP の両パートで BAF を投与された場合，治験薬投与期間には，EP 移行時の BAF 投与中断期間を含めなかった。
Patient-years = 各被験者の治験薬投与期間の合計／365.25

5.2.4　　比較的よくみられた有害事象

CP

SOC 別及び PT 別の有害事象発現率をそれぞれ Table 5-7 及び Table 5-8 に示す。

有害事象発現率は BAF 群でプラセボ群に比べ低かった［BAF 群 93.3%（14/15 名），プラセボ群 100.0%（8/8 名），以下同順］。

SOC 別で，いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は，「胃腸障害」（40.0%，37.5%），「感染症および寄生虫症」（40.0%，50.0%），「臨床検査」（40.0%，25.0%），「皮膚および皮下組織障害」（33.3%，75.0%）であった。

PT 別で，いずれかの群で 3 名以上に発現した有害事象は，BAF 群の上咽頭炎［BAF 群 4 名（26.7%），プラセボ群 2 名（25.0%），以下同順］，接触皮膚炎［3 名（20.0%），1 名（12.5%）］であった。

Table 5-7 SOC 別の有害事象発現率（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団）

SOC	BAF312 N = 15 n (%)	Placebo N = 8 n (%)
合計	14 (93.3)	8 (100.0)
胃腸障害	6 (40.0)	3 (37.5)
感染症および寄生虫症	6 (40.0)	4 (50.0)
臨床検査	6 (40.0)	2 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (33.3)	6 (75.0)
傷害，中毒および処置合併症	3 (20.0)	1 (12.5)
神経系障害	3 (20.0)	2 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (13.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (13.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (13.3)	1 (12.5)
心臓障害	1 (6.7)	1 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7)	2 (25.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	2 (25.0)
血管障害	1 (6.7)	1 (12.5)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-4.1
BAF 群の発現率の降順

Table 5-8 PT 別の有害事象発現率（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団）

PT	BAF312 N = 15 n (%)	Placebo N = 8 n (%)
合計	14 (93.3)	8 (100.0)
上咽頭炎	4 (26.7)	2 (25.0)
接触皮膚炎	3 (20.0)	1 (12.5)
便秘	2 (13.3)	2 (25.0)
下痢	2 (13.3)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (13.3)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (13.3)	0 (0.0)
転倒	2 (13.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (13.3)	0 (0.0)
頭痛	2 (13.3)	1 (12.5)
徐脈	1 (6.7)	0 (0.0)
口内炎	1 (6.7)	1 (12.5)

PT	BAF312 N = 15 n (%)	Placebo N = 8 n (%)
ストレス潰瘍	1 (6.7)	0 (0.0)
歯の障害	1 (6.7)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (6.7)	0 (0.0)
発熱	1 (6.7)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (6.7)	0 (0.0)
鼻ヘルペス	1 (6.7)	0 (0.0)
腱損傷	1 (6.7)	0 (0.0)
胸部 X 線異常	1 (6.7)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	1 (12.5)
肝酵素上昇	1 (6.7)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (6.7)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (6.7)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (6.7)	0 (0.0)
体重減少	1 (6.7)	0 (0.0)
高コレステロール血症	1 (6.7)	0 (0.0)
肥満	1 (6.7)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (6.7)	0 (0.0)
呼吸障害	1 (6.7)	0 (0.0)
異汗性湿疹	1 (6.7)	0 (0.0)
掌蹠角皮症	1 (6.7)	0 (0.0)
発疹	1 (6.7)	2 (25.0)
高血圧	1 (6.7)	1 (12.5)
頻脈	0 (0.0)	1 (12.5)
出血性直腸潰瘍	0 (0.0)	1 (12.5)
尿道炎	0 (0.0)	1 (12.5)
尿路感染	0 (0.0)	1 (12.5)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (12.5)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (12.5)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (12.5)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (12.5)
背部痛	0 (0.0)	1 (12.5)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (12.5)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (12.5)
片麻痺	0 (0.0)	1 (12.5)
被殻出血	0 (0.0)	1 (12.5)
咳嗽	0 (0.0)	1 (12.5)
鼻茸	0 (0.0)	1 (12.5)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (12.5)
湿疹	0 (0.0)	1 (12.5)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	1 (12.5)

PT	BAF312 N = 15 n (%)	Placebo N = 8 n (%)
紅斑	0 (0.0)	1 (12.5)
温熱性紅斑	0 (0.0)	1 (12.5)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-4.1
BAF 群の発現率の降順

有害事象の重症度は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の有害事象は被殻出血（プラセボ群 1 名）であった。グレード 4 の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

PT 別の副作用発現率を Table 5-9 に示す。

副作用発現率は BAF 群でプラセボ群に比べ高かった［BAF 群 73.3%（11/15 名），プラセボ群 37.5%（3/8 名）］。

いずれかの群で 2 名以上に報告された副作用は肝機能異常［BAF 群 2 名（13.3%），プラセボ群 0 名］であった。

Table 5-9 PT 別の副作用発現率（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団）

PT	BAF312 N = 15 n (%)	Placebo N = 8 n (%)
合計	11 (73.3)	3 (37.5)
肝機能異常	2 (13.3)	0 (0.0)
徐脈	1 (6.7)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (6.7)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (6.7)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (6.7)	0 (0.0)
鼻ヘルペス	1 (6.7)	0 (0.0)
胸部 X 線異常	1 (6.7)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	1 (12.5)
肝酵素上昇	1 (6.7)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (6.7)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (6.7)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (6.7)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (6.7)	0 (0.0)
頭痛	1 (6.7)	0 (0.0)
接触皮膚炎	1 (6.7)	1 (12.5)
異汗性湿疹	1 (6.7)	0 (0.0)
掌蹠角皮症	1 (6.7)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (12.5)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (12.5)

PT	BAF312 N = 15 n (%)	Placebo N = 8 n (%)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (12.5)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-9.1
BAF 群の発現率の降順

CP + EP

SOC 別及び PT 別の有害事象発現率をそれぞれ Table 5-10 及び Table 5-11 に示す。

有害事象発現率は 95.0%（19/20 名）であった。

SOC 別で，発現率が 40%以上の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（60.0%），「臨床検査」，「皮膚および皮下組織障害」，「血液およびリンパ系障害」，「障害，中毒および処置合併症」（各 40.0%）であった。

PT 別で，4 名以上に発現した有害事象は，上咽頭炎［9 名（45.0%）］，リンパ球減少症［6 名（30.0%）］，リンパ球数減少，接触皮膚炎［各 4 名（20.0%）］であった。

Table 5-10 SOC 別の有害事象発現率（A2304 試験 CP + EP，SAF，日本人部分集団）

SOC	BAF312 N = 20 n (%)
合計	19 (95.0)
感染症および寄生虫症	12 (60.0)
血液およびリンパ系障害	8 (40.0)
傷害，中毒および処置合併症	8 (40.0)
臨床検査	8 (40.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (40.0)
胃腸障害	7 (35.0)
神経系障害	6 (30.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (25.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (20.0)
代謝および栄養障害	4 (20.0)
血管障害	3 (15.0)
心臓障害	2 (10.0)
肝胆道系障害	2 (10.0)
眼障害	1 (5.0)
精神障害	1 (5.0)
腎および尿路障害	1 (5.0)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-4.1a
BAF 群の発現率の降順

Table 5-11 PT 別の有害事象発現率（A2304 試験 CP + EP，SAF，日本人部分集団）

PT	BAF312 N = 20 n (%)
合計	19 (95.0)
上咽頭炎	9 (45.0)
リンパ球減少症	6 (30.0)
リンパ球数減少	4 (20.0)
接触皮膚炎	4 (20.0)
便秘	3 (15.0)
下痢	3 (15.0)
背部痛	3 (15.0)
浮動性めまい	3 (15.0)
頭痛	3 (15.0)
発熱	2 (10.0)
肝機能異常	2 (10.0)
膀胱炎	2 (10.0)
歯周炎	2 (10.0)
転倒	2 (10.0)
大腿骨頚部骨折	2 (10.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (10.0)
咳嗽	2 (10.0)
発疹	2 (10.0)
高血圧	2 (10.0)
貧血	1 (5.0)
低色素性貧血	1 (5.0)
血小板増加症	1 (5.0)
徐脈	1 (5.0)
頻脈	1 (5.0)
緑内障	1 (5.0)
腹部不快感	1 (5.0)
口内乾燥	1 (5.0)
心窩部不快感	1 (5.0)
口内炎	1 (5.0)
ストレス潰瘍	1 (5.0)
歯の障害	1 (5.0)
歯痛	1 (5.0)
胸部不快感	1 (5.0)
疲労	1 (5.0)
胆嚢ポリープ	1 (5.0)
帯状疱疹	1 (5.0)
鼻ヘルペス	1 (5.0)
副鼻腔炎	1 (5.0)
白癬感染	1 (5.0)
凍瘡	1 (5.0)
挫傷	1 (5.0)

PT	BAF312 N = 20 n (%)
頭部損傷	1 (5.0)
四肢損傷	1 (5.0)
腱損傷	1 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)
胸部 X 線異常	1 (5.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)
肝酵素上昇	1 (5.0)
肝機能検査異常	1 (5.0)
肝機能検査値上昇	1 (5.0)
体重減少	1 (5.0)
白血球数減少	1 (5.0)
脱水	1 (5.0)
脂質異常症	1 (5.0)
高コレステロール血症	1 (5.0)
高脂血症	1 (5.0)
低カリウム血症	1 (5.0)
肥満	1 (5.0)
椎間板突出	1 (5.0)
筋肉痛	1 (5.0)
滑液嚢腫	1 (5.0)
不全対麻痺	1 (5.0)
神経症	1 (5.0)
尿閉	1 (5.0)
過換気	1 (5.0)
鼻閉	1 (5.0)
呼吸障害	1 (5.0)
アレルギー性鼻炎	1 (5.0)
皮膚嚢腫	1 (5.0)
異汗性湿疹	1 (5.0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (5.0)
紅斑	1 (5.0)
掌蹠角皮症	1 (5.0)
皮膚潰瘍	1 (5.0)
蕁麻疹	1 (5.0)
四肢静脈血栓症	1 (5.0)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-4.1a
BAF 群の発現率の降順

有害事象の重症度は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の有害事象は，リンパ球数減少（2 名），大腿骨頚部骨折（2 名），リンパ球減少症（1 名），過換気（1 名）であった。大腿骨頚部骨折（2 名），過換気（1 名）は重篤な有害事象として報告された。グレード 4 の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.3）。

PT 別の副作用発現率を Table 5-12 に示す。

副作用発現率は 80.0%（16/20 名）であった。

いずれかの群で 2 名以上に報告された副作用はリンパ球減少症［6 名（30.0%）］，リンパ球数減少［3 名（15.0%）］，肝機能異常，浮動性めまい［各 2 名（10.0%）］であった。

Table 5-12 PT 別の副作用発現率（A2304 試験 CP + EP，SAF，日本人部分集団）

PT	BAF312 N = 20 n (%)
合計	16 (80.0)
リンパ球減少症	6 (30.0)
リンパ球数減少	3 (15.0)
肝機能異常	2 (10.0)
浮動性めまい	2 (10.0)
血小板増加症	1 (5.0)
徐脈	1 (5.0)
腹部不快感	1 (5.0)
便秘	1 (5.0)
心窩部不快感	1 (5.0)
胸部不快感	1 (5.0)
膀胱炎	1 (5.0)
帯状疱疹	1 (5.0)
鼻ヘルペス	1 (5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.0)
胸部 X 線異常	1 (5.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)
肝酵素上昇	1 (5.0)
肝機能検査異常	1 (5.0)
肝機能検査値上昇	1 (5.0)
白血球数減少	1 (5.0)
頭痛	1 (5.0)
過換気	1 (5.0)
接触皮膚炎	1 (5.0)
異汗性湿疹	1 (5.0)
掌蹠角皮症	1 (5.0)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-9.2
BAF 群の発現率の降順

5.2.5 死亡，重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

CP

日本人部分集団で死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象は，BAF 群では報告されず，プラセボ群で 1 名（被殻出血）に報告された。

投与中止に至った有害事象は，BAF 群で 2 名（徐脈，肝酵素上昇，各 1 名）に報告され，プラセボ群での報告はなかった。徐脈及び肝酵素上昇の重症度はそれぞれ軽度，中等度であり，いずれも治験薬投与中止後，無処置で消失した。いずれの事象も治験薬との関連性はありと判断された。

休薬を要した有害事象は，重篤な有害事象として報告された被殻出血（プラセボ群 1 名）であった（5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

CP + EP

日本人部分集団で死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象一覧を Table 5-13 に示す。

重篤な有害事象として，大腿骨頚部骨折（2 名），過換気（1 名）が報告された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.3）。いずれの事象も薬物治療により消失した。過換気のみ，治験薬との関連ありと判断された。いずれの被験者も治験薬の投与を継続した。

Table 5-13 重篤な有害事象一覧（A2304 試験 CP + EP，SAF，日本人部分集団）

被験者番号/年齢/性別	有害事象 (PT)	発現日 (Day)	持続期間 (日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
6056001/5[redacted]歳/女性	大腿骨頚部骨折	1156	67	3	1	1	10	—
6058001/5[redacted]歳/女性	過換気	184	480	3	2	1	10	—
	大腿骨頚部骨折	322	142	3	1	1	10	—

Source：5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.3
関連性：1＝なし，2＝あり
治験薬に対する処置：1＝なし
薬物/非薬物治療：10＝あり
—＝記載なし

EP で新たに投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

休薬を要した有害事象は，リンパ球減少症（1 名）であった。本事象に対し休薬以外の処置は行われず試験期間中に消失した（5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.3）。

5.2.6 器官別又は症候群別の有害事象

Table 1-11 に定義した事象に基づき，日本人部分集団でも器官別又は症候群別の有害事象を評価した。

器官別又は症候群別有害事象の要約を Table 5-14 に示す。

CP では，肝機能検査値上昇を除き，いずれの事象の発現率も BAF 群とプラセボ群で大きな差はなかった。

CP＋EP では，リンパ球減少症を除き，いずれの事象の発現率も CP の BAF 群と同程度であった。CP＋EP で，リンパ球減少症の発現率が CP に比べて高くなったものの，CP では，盲検性を

維持するため，リンパ球数の測定結果を実施医療機関に開示しなかったことが影響していると考えられた（2.1.5.10 項）。

Table 5-14 器官別又は症候群別有害事象の要約（A2304 試験，SAF，日本人部分集団）

	A2304 試験 CP		A2304 試験 CP + EP
	BAF312 2 mg N = 15 n (%)	Placebo N = 8 n (%)	BAF312 N = 20 n (%)
感染症	6 (40.0)	4 (50.0)	12 (60.0)
水痘帯状疱疹ウイルス再活性化	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (5.0)
血栓塞栓症	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)
気管支収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
リンパ球減少症	1 (6.7)	0 (0.0)	10 (50.0)
肝機能検査値上昇	6 (40.0)	1 (12.5)	7 (35.5)
高血圧	1 (6.7)	1 (12.5)	2 (10.0)
投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）	3 (20.0)	0 (0.0)	—

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-11.1，Table 4.3-11.2a

日本人部分集団で，痙攣発作，黄斑浮腫，悪性腫瘍，生殖発生毒性，自殺傾向の評価対象とした有害事象は発現しなかった。

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

CP

感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象の要約を Table 5-15 に示す。

感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象発現率は，BAF 群とプラセボ群で同程度であった［BAF 群 40.0%（6/15 名），プラセボ群 50.0%（4/8 名），以下同順］。

PT 別でいずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象は，上咽頭炎（4 名，2 名），膀胱炎（2 名，0 名）であった。

有害事象の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった。

いずれの群でも重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

Table 5-15 「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団）

	BAF312 2 mg N = 15		Placebo N = 8	
PT	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症（SOC）	6	(40.0)	4	(50.0)
上咽頭炎	4	(26.7)	2	(25.0)
膀胱炎	2	(13.3)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(6.7)	0	(0.0)
鼻ヘルペス	1	(6.7)	0	(0.0)
尿道炎	0	(0.0)	1	(12.5)
尿路感染	0	(0.0)	1	(12.5)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-11.1

CP + EP

感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象の要約を Table 5-16 に示す。

感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象発現率は，60.0%（12/20 名）であった。

PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，上咽頭炎［9 名（45.0%）］，膀胱炎，歯周炎［各 2 名（10.0%）］であった。

有害事象の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった。

いずれの群でも重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

Table 5-16 「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率（A2304 試験 CP + EP，SAF，日本人部分集団）

	BAF312 N = 20
PT	n (%)
感染症および寄生虫症（SOC）	12 (60.0)
上咽頭炎	9 (45.0)
膀胱炎	2 (10.0)
歯周炎	2 (10.0)
帯状疱疹	1 (5.0)
鼻ヘルペス	1 (5.0)
副鼻腔炎	1 (5.0)
白癬感染	1 (5.0)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-11.2a

5.2.6.2 水痘帯状疱疹ウイルス再活性化

CP

水痘帯状疱疹ウイルス感染関連の有害事象として，帯状疱疹が BAF 群に 1 名発現した。プラセボ群では発現しなかった。帯状疱疹の重症度はグレード 1 で，本事象は薬物治療により消失した。治験薬との関連はありと判断された。本被験者は，治験薬の投与を継続した。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-11.1，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

CP + EP

EP で新たに報告された事象はなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-11.2a）。

5.2.6.3 血栓塞栓症

CP

血栓塞栓症関連の有害事象は BAF 群で発現しなかった。プラセボ群では，片麻痺及び被殻出血（1 名，同一被験者）が発現した。本事象は重篤な有害事象として報告された（5.3.5.3-7-Table 4.3-11.1，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

CP + EP

不全対麻痺が BAF 群に 1 名発現した。有害事象の重症度はグレード 1 で，本事象は薬物治療により消失した。治験薬との関連なしと判断された。本被験者は，治験薬の投与を継続した。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-11.2a，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

5.2.6.4 気管支収縮

CP

いずれの群でも気管支収縮関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-11.1）。

CP + EP

過換気が BAF 群に 1 名（被験者番号 6058001，[redacted]歳，女性）発現した。本被験者は試験開始時に呼吸器系の疾患を合併していなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.4-6）。Day 1 にプラセボ群に割り付けられ，Day 504 に CP を完了した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.1-2）。本被験者は EP に移行し，EP の Day 1 に BAF の投与が開始された。BAF の投与開始後 184 日目に痛みを伴わない呼吸困難を訴え，過換気と診断された。過換気を発現する 2 日前に，夜間から夜明けにかけて呼吸困難の症状がみられ，喘息が疑われたことから，Hokunalin（tulobuterol hydrochloride）の治療を開始していた（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。本被験者は循環器内科及び消化器内科を受診したが，異常所見は確認されなかった。過換気の重症度はグレード 3 で，本事象

は薬物治療により消失した。本事象は，重篤な有害事象として報告され（Table 5-13），本被験者は，治験薬の投与を継続した。治験担当医師は，過換気の誘因は不明であり，心因性呼吸困難が関連しているとの見解を示したが，治験薬投与開始後に発現していることから治験薬との関連を除外できないと判断した。

投与中止に至った有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-11.2a，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

5.2.6.5 リンパ球減少症

CP

- 臨床検査

リンパ球数のベースラインからの変化量を Table 5-17 に示す。

血中リンパ球数（平均値）は，BAF 群で治験薬投与開始後，速やかに減少し，最終評価時点まで一定の傾向で推移した。プラセボ群では大きな変動はなかった。血中リンパ球数のベースラインからの変化量（平均値）は，Day 28 で BAF 群，プラセボ群，それぞれ-1.043×10^9/L，0.100×10^9/L，Month 12 で-0.978×10^9/L，0.150×10^9/L，最終評価時点で-0.956×10^9/L，0.029×10^9/L であった。血中リンパ球数の追跡調査期間の評価可能被験者数が少ないため，解釈は困難であった。

Table 5-17 血中リンパ球数のベースラインからの変化量（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団）

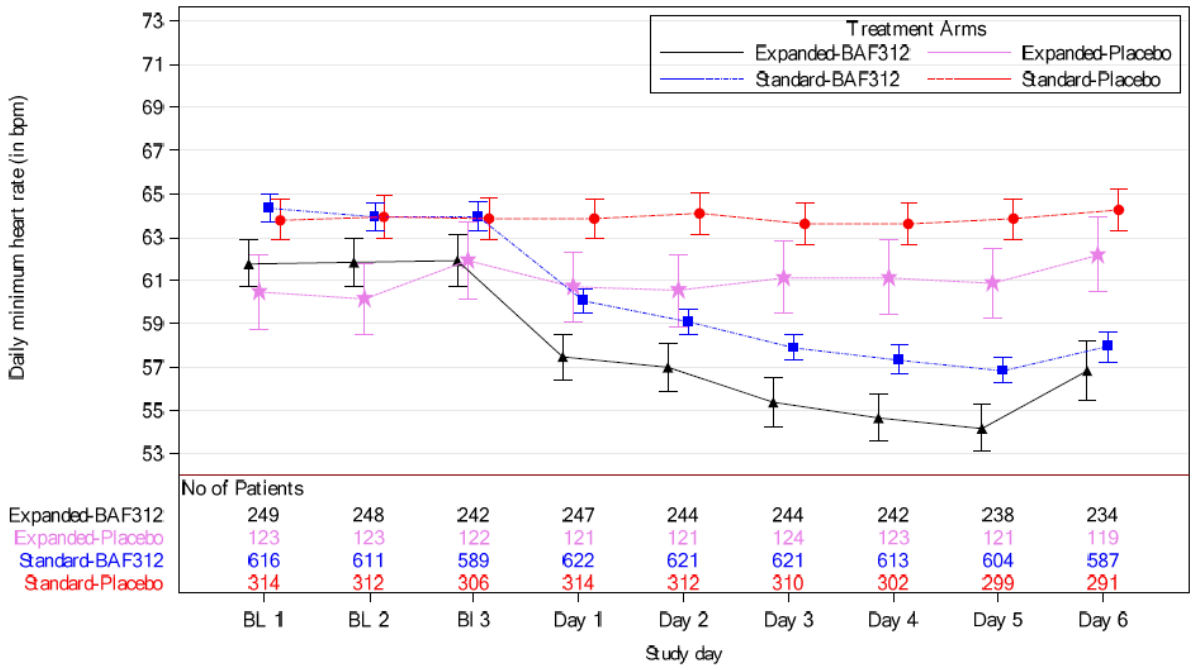
		Baseline		Post-baseline		Change from baseline			
Visit Window	n	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Min	Max
BAF 2 mg (N = 15)									
Baseline	15	1.540	0.7962						
Day 28	14	1.393	0.5771	0.350	0.1698	−1.043	0.4847	−2.40	−0.60
Month 3	13	1.408	0.5979	0.369	0.1601	−1.038	0.5363	−2.50	−0.50
Month 6	13	1.408	0.5979	0.377	0.1092	−1.031	0.5779	−2.60	−0.60
Month 9	12	1.275	0.3745	0.350	0.1508	−0.925	0.3361	−1.90	−0.60
Month 12	9	1.333	0.4183	0.356	0.1236	−0.978	0.3632	−1.80	−0.50
Month 15	7	1.200	0.2380	0.300	0.1291	−0.900	0.1826	−1.10	−0.60
Month 18	2	1.300	0.2828	0.300	0.1414	−1.000	0.1414	−1.10	−0.90
Last assessment on study drug	14	1.393	0.5771	0.336	0.1216	−1.057	0.5331	−2.60	−0.60
Follow-up Week 1	9	1.544	0.8734	0.589	0.5465	−0.956	0.4799	−1.70	−0.30
Follow-up Week 2	0								
Follow-up Week 3	1	3.000		1.800		−1.200		−1.20	−1.20
Follow-up > Week 4	0								
プラセボ (N = 8)									
Baseline	8	1.625	0.5701						
Day 28	7	1.757	0.4650	1.857	0.5503	0.100	0.3055	−0.50	0.40
Month 3	6	1.800	0.4940	1.950	0.3450	0.150	0.2429	−0.20	0.40
Month 6	6	1.800	0.4940	1.867	0.4803	0.067	0.3830	−0.60	0.50
Month 9	5	1.840	0.5413	1.900	0.5568	0.060	0.1949	−0.20	0.20
Month 12	4	1.750	0.5802	1.900	0.8981	0.150	0.4203	−0.30	0.60
Month 15	3	1.800	0.7000	2.100	0.7810	0.300	0.4359	0.00	0.80
Month 18	1	2.500		2.200		−0.300		−0.30	−0.30
Last assessment on study drug	7	1.757	0.4650	1.786	0.6336	0.029	0.4386	−0.50	0.80
Follow-up Week 1	3	1.933	0.5132	2.067	0.4041	0.133	0.3512	−0.20	0.50
Follow-up Week 2	1	0.700		0.700		0.000		0.00	0.00
Follow-up Week 3	1	0.700		0.700		0.000		0.00	0.00
Follow-up > Week 4	2	1.550	0.0707	2.000	0.1414	0.450	0.0707	0.40	0.50

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-12.1
単位：$\times 10^9$/L

血中リンパ球数（平均値）の推移を Figure 5-1 に示す。

治験薬投与開始後，BAF 群では速やかに血中リンパ球数が減少し，治験薬投与期間（二重盲検投与期間）中，その減少が維持された。

Figure 5-1　血中リンパ球数（平均値）の推移（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団）



Source：5.3.5.3-7-Figure BB JP5.1a

CTCAE に基づくグレード別に，ベースライン後に新たに発現又は悪化したリンパ球数の異常値を評価した。リンパ球数の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合を Table 5-18 に示す。

BAF 2 mg 群のほぼすべての被験者がリンパ球数低値に該当し，プラセボ群でリンパ球数低値に該当した被験者はいなかった（BAF 群 93.3%，プラセボ群 0%，以下同順）。BAF 群でグレード 3（< 0.5～0.2 × 10^9/L）に該当した被験者の割合は，8 割（80.0%，12/15 名）を占め，グレード 4（< 0.2 × 10^9/L）に該当した被験者は 2 名であった。1 名（被験者番号 6061002）は，試験期間中に感染症の有害事象は発現せず，残りの 1 名（被験者番号 6064001）は，鼻ヘルペス及び上咽頭炎（いずれも非重篤，グレード 1）を発現した。これらの事象は，薬物治療により 10 日以内に消失した。鼻ヘルペスは治験薬との関連ありと判断された。いずれの被験者も治験薬の投与を継続した（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.8-1，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。

Table 5-18 リンパ球数の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団）

		BAF312 2 mg N = 15		Placebo N = 8	
	基準値	n/m	(%)	n/m	(%)
リンパ球数低値	Gr1: < LLN～0.8 × 10^9/L	0/14	(0)	0/7	(0)
	Gr2: < 0.8～0.5 × 10^9/L	0/15	(0)	0/7	(0)
	Gr3: < 0.5～0.2 × 10^9/L	12/15	(80.0)	0/8	(0)
	Gr4: < 0.2 × 10^9/L	2/15	(13.3)	0/8	(0)
	All grades	14/15	(93.3)	0/8	(0)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-13.1

- 有害事象

リンパ球数減少が BAF 群に 1 名 2 件発現した。プラセボ群では発現しなかった。リンパ球数減少の重症度はいずれもグレード 2 であった。いずれの事象も無処置で消失し，治験薬との関連はありと判断された。本被験者は，治験薬の投与を継続した。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-11.1，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

CP + EP

- 臨床検査

血中リンパ球数は，CP と同様に，治験薬投与開始後，速やかに減少し，最終評価時点までその減少が維持された（5.3.5.3-7-Table 4.3-12.2a）。

リンパ球数の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合は，いずれのグレードも CP と同一の結果であった（5.3.5.3-7-Table 4.3-13.2a）。

- 有害事象

リンパ球減少症が 6 名，リンパ球数減少が 4 名に発現した。有害事象の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であった。

リンパ球減少症又はリンパ球数減少により治験薬を減量した被験者は 3 名であった。3 名中 1 名（被験者番号 6061002）は，リンパ球減少症を発現後，治験薬の休薬により回復したが，投与再開後，再度リンパ球減少症を発現し，治験薬の減量に至った。すべての事象が，治験薬の減量，休薬以外の治療を要さず，消失した。リンパ球数減少（2 名）を除き，治験薬との関連はありと判断された。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-11.2a，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

5.2.6.6 肝機能検査値上昇

CP

- 臨床検査

BAF 群の ALT 及び AST（平均値）は，いずれも治験薬投与開始後 Day 28（最初の評価時点）までに上昇し，試験期間を通してプラセボ群よりも高く推移した。

BAF 2 mg 群のベースラインの ALT（平均値）及び AST（平均値）はそれぞれ 15.533 U/L，17.133 U/L であった。ALT 及び AST（平均値）は，いずれも治験薬投与開始後 Day 28（最初の評価時点）までにわずかに上昇し（ALT：25.133 U/L，AST：23.067 U/L，以下同順），試験期間を通してプラセボ群よりも高く推移したものの，Month 15 まで ALT（平均値）は 40 U/L を，AST（平均値）は 30 U/L を超えることはなかった。

AST 及び ALT の Month 18，Month 21，及び追跡調査期間の評価可能被験者数は 0～4 名と極めて少ないため，解釈は困難であった（5.3.5.3-7-Table 4.3-12.1）。

- 有害事象

肝機能検査値上昇の有害事象として，肝機能異常（BAF 群 2 名，プラセボ群 0 名，以下同順），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 名，1 名），肝酵素上昇，肝機能検査異常，肝機能検査値上昇（いずれも 1 名，0 名）が発現した。

有害事象の重症度はグレード 1 又は 2 であった。肝酵素上昇（1 名）を除き，いずれの事象も最終報告時点で未消失であった。すべての事象が治験薬との関連ありと判断された。

重篤な有害事象は報告されなかった。投与中止に至った有害事象として肝酵素上昇が 1 名（被験者番号 6058002，4[redacted]歳，女性）に報告された。本被験者のベースラインの ALT，AST，ALP はいずれも基準値範囲内であった（ALT：29 U/L，AST：30 U/L，ALP：88 U/L，以下同順）。Day 49 に ALT，AST，ALP がグレード 1 に上昇し（121 U/L，106 U/L，180 U/L），同日に治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止以外の処置は行われず，約 1 ヵ月後に ALT，AST，ALP は基準値範囲内に復した（30 U/L，27 U/L，99 U/L）。本事象は治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.5-2，Listing 16.2.8-2，5.3.5.3-7-Table 4.3-11.1，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

CP + EP

- 臨床検査

AST 及び ALT は，いずれも治験薬投与開始後 Month 6 まで緩徐に上昇後，Month 9 以降 Month 30 まで大きな変動なく推移した。

ベースラインの ALT（平均値）及び AST（平均値）はそれぞれ 16.500 U/L，17.000 U/L であった。AST 及び ALT（平均値）は A2304 試験 CP の BAF 2 mg 群と同様の傾向を示し，いずれも治験薬投与開始後 Day 28（最初の評価時点）までにわずかに上昇し（ALT：27.400 U/L，AST：22.600 U/L，以下同順），ALT（平均値）は Month 6 の評価時点（41.056 U/L）を除き，試験期間

を通し（Month 30 まで）40 U/L を超えることなく，AST（平均値）はいずれの評価時点でも 30 U/L を超えることはなく推移した（5.3.5.3-7-Table 4.3-12.2a）。

AST 及び ALT の Month 33 以降の評価可能被験者数は 1～5 名と極めて少ないため，解釈は困難であった（5.3.5.3-7-Table 4.3-12.2a）。

- 有害事象

肝機能検査値上昇の有害事象として，肝機能異常，血中アルカリホスファターゼ増加（各 2 名），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇，肝機能検査異常，肝機能検査値上昇，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名）が発現した。

有害事象の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった。肝酵素上昇（CP で発現した 1 名）を除き，いずれの事象も最終報告時点で未消失であった。血中アルカリホスファターゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名）を除き，治験薬との関連ありと判断された。

EP で新たに報告された重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-11.2a，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

5.2.6.7 高血圧

CP

- 有害事象

高血圧は各群で 1 名発現した。有害事象の重症度はグレード 1 又は 2 であった。BAF 群の 1 名の事象は，無処置で最終評価時点までに継続中であった。治験薬との関連なしと判断された。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-11.1，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

CP + EP

- 有害事象

EP で新たに報告された有害事象は高血圧（1 名）であった。本事象に対し薬物治療を実施し，最終評価時点で継続中であった。治験薬との関連なしと判断された。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-11.2a，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

5.2.7 投与開始時の心臓モニタリング

日本では，すべての被験者に対し，MCT の代わりにホルター心電図を用い投与開始時の心臓モニタリングを実施した。日本人部分集団で，広範囲な心臓モニタリンググループの対象となった被験者数は BAF 群 3 名，プラセボ群 5 名，標準的な心臓モニタリンググループの対象となった被験者数は BAF 群 12 名，プラセボ群 3 名であった。標準的な心臓モニタリンググループに該当し，広範囲な心臓モニタリングを実施した被験者は BAF 群 5 名，プラセボ群 0 名であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

以下に，漸増投与併合データでの投与開始時の心臓モニタリングの結果を 12 誘導心電図，ホルター心電図，有害事象の順に示す。なお，漸増投与併合データでは，投与開始時及び 4 日以上の休薬を経た投与再開時の漸増投与期間（漸増投与後 15 日まで）の安全性データを集計した（1.1.4 項）。

12 誘導心電図

漸増投与併合での，投与開始時及び投与再開時の心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値を Table 5-19 に示す。

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

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

Table 5-19 投与開始時，投与再開時別の心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値（漸増投与併合，SAF，日本人部分集団）

		BAF312 2 mg N = 20	
ECG Parameter (Unit)	Clinically notable criteria	n/m	(%)
投与開始時			
PR 間隔 (msec)	New > 200	3/20	(15.0)
	New ≥ 230	0/20	
	New ≥ 300	0/20	
QTcF 間隔 (msec)	New > 430 (male) or new > 450 (female)	2/19	(10.5)
	New > 450 (male) or new > 470 (female)	0/20	
	New > 480	0/20	
	New > 500	0/20	
	Change from baseline > 30	0/20	
	Change from baseline > 60	0/20	
投与再開時			
PR 間隔 (msec)	New > 200	0/11	
	New ≥ 230	0/11	
	New ≥ 300	0/11	
QTcF 間隔 (msec)	New > 430 (male) or new > 450 (female)	0/11	
	New > 450 (male) or new > 470 (female)	0/11	
	New > 480	0/11	
	New > 500	0/11	
	Change from baseline > 30	0/11	
	Change from baseline > 60	0/11	

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-15

ベースライン後に新たに認められた心電図所見で最も多かったものは，洞性徐脈（3 名，15.8%）であった。Mobitz I 型第 2 度房室ブロックの所見を示す被験者いなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-16）。

ホルター心電図

投与開始又は投与再開時の漸増投与期中に，ベースライン後に新たに心拍数が 50 bpm 未満を示した被験者は 8 名（20.0%）であった。心拍数が 40 bpm 未満，Mobitz I 型第二度房室ブロックの所見を示す被験者はいなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-17）。

有害事象

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

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

重篤な有害事象は報告されなかった（5.3.5.3-7-Table 4.3-11.1，5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.1）。

Table 5-20 投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）関連有害事象一覧（A2304 試験 CP，SAF，日本人部分集団）

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

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

5.3 薬物相互作用

BAF は CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝され，CYP2C9 の遺伝子型は BAF の代謝に大きな影響を及ぼすことから（2.7.2-3.2.3 項），特定の CYP2C9 遺伝子型を保有する被験者を対象に，CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬及び誘導薬による BAF の薬物動態への影響を 3 試験（A2108 試験，A2124 試験，A2125 試験）で評価した。また，各 CYP2C9 遺伝子型を保有する患者に阻害薬及び

誘導薬を併用投与したときの BAF の曝露量を生理学的薬物速度論（physiologically-based pharmacokinetics，PBPK）モデルにより予測した。さらに，BAF による治療の対象患者で使用頻度が高く，かつ BAF との併用による薬力学的相互作用が考えられる医薬品との相互作用を 3 試験（A2116 試験，A2121 試験，A2130 試験）で評価した。なお，BAF 及び主要代謝物が相互作用薬として CYP 酵素又はトランスポーターを介して薬物相互作用をもたらす可能性は *in vitro* 試験で示されなかった（2.7.2-3.2.1.1 項）。

各試験の安全性等の結果を以下に示す。

- A2108 試験

CYP2C9*1*1 を保有する健康被験者を対象とした，フルコナゾール（中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬）と BAF 4 mg の薬物相互作用試験では，有害事象の発現率は，BAF 単独投与時 78.6%（11/14 名），フルコナゾール単独投与時 16.7%（2/12 名，1 日 2 回 1 日間投与時）及び 8.3%（1/12 名，1 日 1 回 18 日間投与時），併用投与時 72.7%（8/11 名）であった。心血管系の有害事象（SOC が「心臓障害」）として，BAF 単独投与時に徐脈が 1 名に 2 件（Day 1 及び Day 2），併用投与時に徐脈が 2 名に 2 件（いずれも Day 17）及び第二度房室ブロック（Mobitz I, 2:1）が 1 名に 1 件（Day 17）発現し，いずれも治験薬との関連はありと判断された。これらの有害事象は処置なく発現日に消失した。BAF 単独投与時の徐脈は中等度，その他の心血管系の有害事象はいずれも軽度であった（5.3.3.4-3-A2108 試験）。

- A2124 試験

CYP2C9*1*2 及び*1*3 を保有する健康被験者を対象とした，イトラコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）と BAF 0.25 mg の薬物相互作用試験では，有害事象の発現率は，BAF 単独投与時 5.9%（*1*2 保有被験者 1/17 名）及び 0%（*1*3 保有被験者 0/13 名），イトラコナゾール単独投与時 0%（*1*2，*1*3 ともに），併用投与時 17.6%（*1*2 保有被験者 3/17 名）及び 7.7%（*1*3 保有被験者 1/13 名）であった（5.3.3.4-1-A2124 試験）。

- A2125 試験

CYP2C9*1*1 を保有する健康被験者を対象とした，BAF（漸増投与後，2 mg）とリファンピシン（中程度の CYP2C9 誘導薬かつ強力な CYP3A4 誘導薬）の薬物相互作用試験では，有害事象の発現率は，BAF 単独投与時 50.0%（8/16 名），併用投与時 86.7%（13/15 名）であった。心血管系の有害事象は認められなかった（5.3.3.4-2-A2125 試験）。

- PBPK モデル

PBPK モデルでは，CYP2C9*1*1 保有者での BAF 単独投与時と比べて，フルコナゾール併用投与時の BAF の AUC は，*1*1 保有者では 2.15 倍，*2*2 保有者では 2.73 倍と予測された（2.7.2-Table 3-14）。したがって，遺伝子型にかかわらず，中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害作用を有する薬剤（フルコナゾール）を併用しないことが望ましいと考えられた。

リファンピシン併用投与時の BAF の AUC は，CYP2C9*1*1 保有者での BAF 単独投与時と比べて，*1*1 保有者では 0.32 倍，*1*3 又は*2*3 の保有者では 0.24～0.28 倍であると予測された（2.7.2-Table 3-15）。したがって，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（カルバマゼピン等）を併用する場合，並びに CYP2C9*1*3 又は*2*3 の保有者が強力又は中程度の CYP3A4 誘導薬（モダフィニル等）を併用する場合は，注意を要すると考えられた。

- A2116 試験

CYP2C9*3*3 を保有しない健康被験者を対象に，プロプラノロール（β 遮断薬）の薬力学及び薬物動態に対する BAF の影響を評価した。BAF（漸増投与後，2 mg）の定常状態でプロプラノロール（β 遮断薬）を反復併用投与したとき（プロプラノロール上乗せ時），プロプラノロール単独投与時と比較して相加的な負の変時作用（心拍数減少）は認められなかった。プロプラノロールの定常状態で BAF（漸増投与後，2 mg）を反復併用投与したとき（BAF 上乗せ時），プロプラノロール単独投与時と比較して相加的な心拍数減少が認められた。したがって，維持用量での BAF 投与中は安全性に問題なく β 遮断薬を併用可能であるが，β 遮断薬投与中に BAF を併用する場合は注意が必要である。徐脈性不整脈としては，プロプラノロール単独投与時に第二度房室ブロック（Mobitz I）が 2 名に 2 件，併用投与時に 2 秒超 3 秒以下の洞停止が 3 名（プロプラノロール上乗せ時 1 名，BAF 上乗せ時 2 名）に複数件認められた。いずれの事象も無症候であった。有害事象の発現率は，プロプラノロール上乗せ時 57.9%（11/19 名），BAF 上乗せ時 52.6%（10/19 名），プラセボ投与時 42.1%（8/19 名），プロプラノロール単独投与時 36.8%（7/19 名）であった。心血管系の有害事象として報告されたものはなかった（5.3.3.4-5-A2116 試験）。

- A2121 試験

CYP2C9*1*1 を保有する健康女性を対象に，エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの配合剤（単相型経口避妊薬）の薬力学及び薬物動態に対する BAF の影響を評価した。経口避妊薬の定常状態で BAF（漸増投与後，4 mg）を反復併用投与したとき，薬力学マーカーに対して BAF の併用による臨床的に重要な影響は認められなかったことから，経口避妊薬の有効性は BAF 併用時も維持されることが示された。有害事象の発現率は，BAF 単独投与時 69.6%（16/23 名），経口避妊薬単独投与時 66.7%（16/24 名），併用投与時 87.0%（20/23 名）であった。心血管系の有害事象は認められなかった（5.3.3.4-4-A2121 試験）。

- A2130 試験

CYP2C9*3*3 を保有しない健康被験者を対象に，ワクチンの免疫応答に対する BAF の影響を評価した。BAF 中断時，BAF 先行投与後，BAF 投与時，及びプラセボ投与時に 23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチンを接種したとき（T 細胞非依存性抗原刺激），いずれの BAF 投与条件でもワクチンの有効性は BAF の影響を受けなかったことから，T 細胞非依存性ワクチン接種時に BAF の休薬は不要であることが示された。4 抗原インフルエンザワクチン接種（T 細胞依存性抗原刺激）の有効性は，BAF 先行投与後にのみ BAF の影響を受けなかったことから，接種前 1 週間から接種後 4 週間は BAF の休薬が推奨される。有害事象の発現率は，BAF 中断時 52.9%

（18/34 名），BAF 先行投与後 55.9%（19/34 名），BAF 投与時 35.3%（12/34 名），プラセボ投与時 38.2%（13/34 名）であった。心血管系の有害事象として，BAF 先行投与後に 2 名で動悸が発現し，いずれも軽度で，治験薬との関連はなしと判断された（5.3.4.1-4-A2130 試験）。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦に対する影響

- 非臨床試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，受胎能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，吸収胚数の増加並びに外表異常（異常回転肢及び口蓋裂），内臓異常（巨心），及び骨格異常（鎖骨形態異常）の増加が認められ，BAF の催奇形性が確認された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，母動物で流産，胎児で吸収胚数並びに骨格及び内臓変異の増加が認められた。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では，出生児の生存率の減少が認められた（2.4-5.5 項）。

- 臨床試験

妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。

臨床試験では，妊娠可能な女性に対し，治験薬の投与前に妊娠検査の結果が陰性であることを確認し，治験薬の投与期間中及び投与終了後 30 日間は極めて有効な避妊法を用いることを規定している。また，試験期間中に被験者の妊娠が判明した場合は，治験薬の投与を中止することとした。

A2304 試験 CP，A2201 試験，A2201E1 試験で，それぞれ 2 件，1 件，11 件（計 9 名）の妊娠が報告された。

A2304 試験 CP での妊娠 2 件のうち，1 件（BAF 群）に自然流産，残りの 1 件（プラセボ群，被験者番号 9053008）に人工中絶が報告された（5.3.5.1-1-A2304 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.7-1，5.3.5.3-7-Listing 4.4-4）。EP では，BAF の非盲検投与期間中に 1 件（被験者番号 9053008）の自然流産が報告された（5.3.5.3-2-Listing 2.1-3.3）。

A2201 試験での妊娠 1 件（BAF 1.25 mg 群）で，人工中絶が報告された（5.3.5.1-2-A2201 試験-14.3.3 項）。

A2201E1 試験での妊娠 11 件（9 名）中，2 件に自然流産，1 件に人工中絶が報告された。流産した 3 件の胎児に異常はみられなかった。残りの 8 件中 1 件に分娩過程合併症（医師報告名 complicated birth，選択的帝王切開）が報告されたものの，8 件すべてで妊娠中の合併症の報告はなく新生児を出産した。新生児に異常はなかった（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Table 12-26，14.3.3 項）。

授乳婦に対する影響

- 非臨床試験

BAF は，授乳中ラットの乳汁中に移行した（乳汁中の濃度は，母動物の血漿中濃度の 2 分の 1）。

- 臨床試験

授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。

5.5 過量投与

- 臨床薬理試験

外国人健康被験者を対象として，BAF を単回投与（0.1，0.3，1，2.5，5，10，17.5，25 又は 75 mg：A2101 試験）及び反復投与（0.3，1，2.5，10 又は 20 mg，28 日間：A2105 試験）したとき，一過性の負の変時作用が，用量に依存して認められた。BAF 75 mg の単回投与時に症候性の徐脈が発現したことから，単回投与時の最大耐量は 25 mg と決定した（5.3.3.1-2-A2101 試験）。反復投与試験では，最高用量の 20 mg まで，BAF 反復投与の安全性及び忍容性が認められた（5.3.3.1-4-A2105 試験）。

- 臨床試験

RRMS 患者を対象とした A2201 試験で 1 名に過量投与（PT：企図的過量投与）が重篤な有害事象として報告された。本被験者（被験者番号 03010001，39 歳，男性，白人）は，うつ病の既往を有し，Day 20 に自殺を試みて BAF を 84 mg（2 mg を 41 錠）服用し，入院した。同日，軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現し，治験薬と関連ありと判断された。本被験者への治験薬の投与を中止し，Day 30 に被験者は退院した。Day 38 にクエチアピン投与が開始され，Day 41 に自殺企図の症状は完全にみられなくなった（5.3.5.1-2-A2201 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.7-1.1）。

5.6 薬物乱用

BAF の化学的特性，非臨床試験結果，及び臨床試験結果より，ヒト及び動物での薬物乱用，誤用，依存性を示唆する所見は得られていない。また，薬物乱用を引き起こす可能性のある精神安定剤，興奮剤，鎮静剤，覚醒剤，幻覚剤等に類似した薬理学的作用を示唆する所見も得られていない。これらは，薬理学的に類似している既承認の S1P 受容体調整薬（フィンゴリモド）の市販後データと同様であった（5.3.5.3-5）。

5.7 離脱症状及び反跳現象

- 非臨床試験

ラットを用いた身体依存性試験及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で，投与終了後の退薬症候は認められなかった（2.4-5.8 項）。

- 臨床試験

SPMS 患者を対象とした A2304 試験 CP の二重盲検投終了（又は中止）後に，BAF 無治療下での追跡調査の結果を有する 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。二重盲検投与終了（又は中止）後の追跡調査期間が 7 日間以上，1 ヵ月以上の被験者の割合は，それぞれ追跡調査対象集団全体の 81.1%，43.9%であった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3-1.1.6）。追跡調査対象集団で，二重盲検投与中止後 30 日以内の有害事象発現率は，BAF 群でプラセボ群に比べてやや高かった（18.2%，13.2%）。二重盲検投与中止後 30 日超の有害事象発現率は，群間で同程度であった（10.5%，8.9%）。PT 別の有害事象は，二重盲検投与中止後 30 日以内，30 日超のいずれの期間でも，いずれの事象も発現率が 1.5%以下と低く，離脱症状を示唆する特定の傾向がみられなかった（5.3.5.1-1-A2304 試験-Table 14.3.1-1.11）。

RRMS 患者を対象とした A2201E1 試験では，BAF 投与終了後，1 名に MS の再発がみられた。BAF の投与終了 12 週後に再発したものの，MS 疾患修飾薬の投与中止後にまれに発症する免疫再構築炎症反応症候群のような臨床的に問題となる MRI 病変は認められず，臨床的に重要な反跳現象ではなかった（6.1 項）。

プラセボ対照併合で，治験薬投与中止後 1 ヵ月以内に発現した PT 別有害事象の発現状況は，BAF 2 mg 群とプラセボ群で大きな違いはみられず，BAF の離脱症状及び反跳現象を示唆する明らかな傾向はみられなかった（5.3.5.3-5-Table 7.7-2.1）。

有効性に関連した離脱症状及び反跳現象は，2.7.3-5.2 項に示す。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する臨床試験は実施していない。また，BAF が精神運動機能に影響することを示す結果は得られていない（5.3.5.3-5）。なお，A2304 試験 CP では，SOC「神経系障害」の有害事象が BAF 群で 38.1%，プラセボ群で 33.3%（以下同順），「精神障害」の有害事象が 15.4%，15.2%に発現した。これらの SOC のうち，比較的よくみられた PT 別有害事象（いずれかの群で発現率が 5%以上）は，頭痛（14.4%，13.0%），浮動性めまい（6.8%，4.8%），うつ病（4.6%，5.5%）であった。いずれの事象も投与群間で発現率に大きな違いはみられなかった。失神（1.3%，1.3%）や傾眠（1.0%，0.9%）が発現したものの，いずれも発現率は低かった（5.3.5.3-7-Table 4.4-1.1）。

6 市販後データ

6.1 公表論文

MEDLINE，Embase，及び Biosis Previews に 2017 年 12 月 31 日までに登録された公表論文を対象に，BAF に関する重要かつ新たな安全性所見を含む公表論文を調査した。その結果，ノバルティス社がスポンサーとなっていない公表論文が 1 報得られた[Litwin et al. 2018]。本論文は，RRMS 患者を対象とした A2201E1 試験で BAF 投与終了後に MS が再発した 1 名の症例報告である。

本被験者は，過去 4 年間に 2 回の再発を繰り返し RRMS と診断された 24 歳女性である。2 回目の再発後に A2201 試験に登録されプラセボ群へ割り付けられた（ベースライン時の EDSS = 2.5）。A2201 試験を完了し，A2201E1 試験へ移行後，A2201E1 試験終了までの直近 4 年間は BAF 2 mg/日が投与された。A2201E1 試験終了時は寛解であった（試験終了時の EDSS = 1.5）。試験終了時の MRI で右前頭葉に Gd 造影病変が認められたが，ベースライン時（A2201E1 試験）の FLAIR 画像上の病変数との違いはみられなかった。

BAF の投与終了 12 週後（MS 疾患修飾薬は 10 週間非投与。その後フマル酸ジメチルを 2 週間投与），MS が再発し入院した（EDSS = 2.5）。MRI で両脳半球及び頸髄に，10 超の Gd 造影病変が認められた。血中リンパ球数は基準値範囲内であった。methylprednisolone 1 g を 5 日間投与され回復傾向であった（EDSS = 2.0）。再発の 6 週間後，フマル酸ジメチル投与を継続していたが，歩行の悪化（EDSS = 3.0）がみられた。外来で methylprednisolone を静脈内投与し，再発の症状は回復した（EDSS = 2.0）。被験者はフマル酸ジメチルの投与を継続した。

治験担当医師は，BAF の投与終了 12 週後に再発がみられたものの，MS 疾患修飾薬の投与中止後にまれに発症する免疫再構築炎症反応症候群のような臨床的に問題となる MRI 病変は認められず，臨床的に重要な反跳現象ではないと判断した（5.3.5.2-1-A2201E1 試験-Listing 16.2.4-1.3，Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.6-2.1）。

6.2 進行中の試験

2017 年 12 月 31 日時点で，SPMS 患者を対象とした A2304 試験 EP が継続中である。また，SPMS 患者以外では，脳内出血による脳卒中患者を対象に BAF の有効性，安全性，及び忍容性を評価する第 II 相，ランダム化，プラセボ対照試験（X2207 試験）が開始され，1 名が組み入れられた。現時点で，死亡，重篤な有害事象，及び有害事象は報告されていない。

6.3 市販後の経験

本承認申請時点で，いずれの国又は地域でも BAF は市販されていない。

7 付録

Table 7-1 SOC 別，PT 別有害事象発現率（A2304 試験 CP + EP，SAF）

SOC PT	All BAF312 treated N = 1517 n	(%)	IR	(95% CI)
合計	1375	(90.6)	193.5	(183.4, 204.0)
血液およびリンパ系障害	165	(10.9)	4.6	(3.9, 5.4)
リンパ球減少症	108	(7.1)	2.9	(2.4, 3.6)
貧血	26	(1.7)	0.7	(0.4, 1.0)
白血球減少症	17	(1.1)	0.4	(0.3, 0.7)
血小板減少症	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
鉄欠乏性貧血	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
リンパ節症	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
大赤血球症	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
大球性貧血	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
低色素性貧血	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
血小板増加症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
巨赤芽球性貧血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
骨髄浮腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
好酸球増加症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
出血性素因	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
白血球増加症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
単球増加症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
好中球増加症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
汎血球減少症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心臓障害	209	(13.8)	6.2	(5.3, 7.0)
徐脈	63	(4.2)	1.7	(1.3, 2.2)
動悸	35	(2.3)	0.9	(0.6, 1.3)
第一度房室ブロック	26	(1.7)	0.7	(0.5, 1.0)
洞性徐脈	26	(1.7)	0.7	(0.5, 1.0)
頻脈	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
左脚ブロック	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
心室性期外収縮	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
狭心症	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
心房細動	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
上室性頻脈	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
洞性頻脈	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
第二度房室ブロック	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
チアノーゼ	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
上室性期外収縮	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
不整脈	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
心筋梗塞	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
心室性頻脈	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
右脚ブロック	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
冠動脈疾患	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
期外収縮	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
急性冠動脈症候群	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
大動脈弁閉鎖不全症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
大動脈弁硬化症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
大動脈弁狭窄	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
冠動脈硬化症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心房粗動	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心房頻脈	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ブルガダ症候群	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心不快感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心粗動	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心拡大	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心室内伝導障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
左房拡大	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
左室肥大	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
僧帽弁硬化症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心筋虚血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心嚢液貯留	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
洞性不整脈	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
三尖弁閉鎖不全症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
陰嚢水瘤	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
11βヒドロキシラーゼ欠損症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
先天性外耳異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心房中隔欠損症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
先天性メラノサイト性母斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
先天性母斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ジルベール症候群	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肥大型心筋症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
魚鱗癬	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
静脈奇形	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ミトコンドリア脳筋症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
耳および迷路障害	94	(6.2)	2.6	(2.1, 3.2)
回転性めまい	48	(3.2)	1.3	(0.9, 1.7)
耳鳴	21	(1.4)	0.6	(0.3, 0.8)
耳痛	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
聴力低下	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
頭位性回転性めまい	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
突発性難聴	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
耳閉	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
聴覚過敏	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
メニエール病	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
耳垢栓塞	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
感音性難聴	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
耳不快感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
耳そう痒症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
耳管障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
耳垢分泌過多	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外耳痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
内分泌障害	21	(1.4)	0.6	(0.3, 0.8)
甲状腺機能低下症	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
甲状腺腫	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
甲状腺機能亢進症	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
アンドロゲン欠乏症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
男性性腺機能低下	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
甲状腺障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
甲状腺腫瘤	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
中毒性結節性甲状腺腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
眼障害	182	(12.0)	5.2	(4.4, 6.0)
黄斑浮腫	22	(1.5)	0.6	(0.4, 0.9)
霧視	19	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
視力障害	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
白内障	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
緑内障	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
眼乾燥	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
眼瞼浮腫	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
霰粒腫	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
眼痛	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
眼瞼炎	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
複視	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
視力低下	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
老視	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
網膜出血	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
ぶどう膜炎	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
眼瞼痙攣	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
嚢下白内障	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
結膜出血	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
眼出血	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
眼刺激	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
眼部不快感	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
硝子体剥離	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
失明	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
皮質白内障	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
網脈絡膜症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
嚢胞様黄斑浮腫	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
糖尿病網膜症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
眼の炎症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
眼充血	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
	PT	n	(%)	IR	(95% CI)
	動揺視	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	網膜障害	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	網膜ドルーゼン	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	高血圧性網膜症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	潰瘍性角膜炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	加齢黄斑変性	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	弱視	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	閉塞隅角緑内障	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	乱視	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	核性白内障	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	結膜嚢胞	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	アレルギー性結膜炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	角膜刺激	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	乾性加齢黄斑変性	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼瞼湿疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼脂	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼部腫脹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼瞼嚢胞	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼瞼縁痂皮	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼瞼下垂	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼瞼発疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼瞼そう痒症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼の異物感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	円錐角膜	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	水晶体混濁	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	黄斑線維症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	黄斑色素沈着	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	マイボーム腺機能不全	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	近視	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	高眼圧症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼筋麻痺	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	全眼球炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	羞明	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	光視症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	点状角膜炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	瞳孔障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	網膜血管瘤	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	網膜動脈塞栓症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	網膜変性	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	網膜剥離	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	網膜滲出物	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	網膜滲出斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	網膜浮腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	網膜裂孔	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	網膜肥厚	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
硝子体癒着	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
硝子体変性	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
硝子体浮遊物	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胃腸障害	408	(26.9)	13.5	(12.3, 14.9)
悪心	108	(7.1)	3.0	(2.5, 3.6)
下痢	95	(6.3)	2.6	(2.1, 3.2)
便秘	69	(4.5)	1.9	(1.5, 2.4)
嘔吐	45	(3.0)	1.2	(0.9, 1.6)
上腹部痛	35	(2.3)	0.9	(0.6, 1.3)
歯痛	24	(1.6)	0.6	(0.4, 0.9)
腹痛	19	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
口内乾燥	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
消化不良	14	(0.9)	0.4	(0.2, 0.6)
腹部不快感	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
胃炎	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
胃食道逆流性疾患	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
嚥下障害	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
鼡径ヘルニア	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
腹部膨満	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
齲歯	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
痔核	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
アフタ性潰瘍	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
鼓腸	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
肛門失禁	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
口腔内潰瘍形成	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
直腸出血	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
腹部圧痛	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
便通不規則	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
十二指腸潰瘍	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
口内炎	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
下腹部痛	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
便習慣変化	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
慢性胃炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
歯嚢胞	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
心窩部不快感	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
軟便	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
食中毒	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
胃障害	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
びらん性胃炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
歯肉痛	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
歯肉潰瘍	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
大腸ポリープ	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
口の錯感覚	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
舌不快感	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
空気嚥下	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
PT		n	(%)	IR	(95% CI)
裂肛		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
痔瘻		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肛門出血		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肛門錯感覚		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
萎縮性舌炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
バレット食道		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
呼気臭		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
大腸炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
結腸異形成		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
便意切迫		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
細菌叢異常症		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
小腸炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
排便回数増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胃潰瘍		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胃十二指腸炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胃腸出血		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胃腸の炎症		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胃腸粘膜充血		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
消化器痛		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
歯肉出血		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
歯肉腫脹		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
裂孔ヘルニア		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
イレウス		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
嵌頓臍径ヘルニア		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腸閉塞		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
過敏性腸症候群		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
口唇血腫		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腰ヘルニア		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
神経因性腸		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
嚥下痛		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
食道運動低下		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
食道炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
口腔挫傷		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
口腔内不快感		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
口腔扁平苔癬		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
口腔粘膜水疱形成		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
膵不全		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
耳下腺腫大		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
歯周病		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腹膜癒着		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肛門周囲痛		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
直腸脱		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
唾液管閉塞		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
唾液腺腫瘤		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
流涎過多		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
	PT	n	(%)	IR	(95% CI)
	ストレス潰瘍	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	舌水疱形成	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	舌苔	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	舌潰瘍	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	歯の障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	埋伏歯	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	閉塞性臍ヘルニア	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		407	(26.8)	13.5	(12.2, 14.8)
	疲労	146	(9.6)	4.1	(3.5, 4.8)
	末梢性浮腫	84	(5.5)	2.3	(1.8, 2.8)
	無力症	46	(3.0)	1.2	(0.9, 1.6)
	歩行障害	44	(2.9)	1.2	(0.9, 1.6)
	発熱	42	(2.8)	1.1	(0.8, 1.5)
	末梢腫脹	40	(2.6)	1.1	(0.8, 1.5)
	非心臓性胸痛	25	(1.6)	0.7	(0.4, 1.0)
	インフルエンザ様疾患	20	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
	胸部不快感	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
	疼痛	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
	悪寒	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
	顔面痛	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
	倦怠感	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
	歩行不能	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	炎症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	乾燥症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	医薬品副作用	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	適用部位紅斑	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	適用部位そう痒感	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	嚢胞	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	異常感	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	冷感	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	熱感	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	全身健康状態低下	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	全身性浮腫	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	高熱	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	小結節	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	評価不能の事象	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	適用部位炎症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	適用部位発疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	腋窩痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	カテーテル留置部位疼痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	胸痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	慢性疲労症候群	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	不快感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	異形成	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	酩酊感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
体温変動感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
重力性浮腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
異常高熱	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
治癒不良	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
限局性浮腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心突然死	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腫脹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
口渇	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ワクチン接種部位疼痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肝胆道系障害	50	(3.3)	1.3	(1.0, 1.8)
胆石症	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
脂肪肝	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
肝機能異常	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
胆道仙痛	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
急性胆嚢炎	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
肝障害	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
胆嚢炎	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
肝細胞損傷	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
肝腫大	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
胆嚢ポリープ	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
肝嚢胞	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
肝毒性	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
胆管嚢胞	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
慢性胆嚢炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胆嚢痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肝不全	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
高ビリルビン血症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
免疫系障害	18	(1.2)	0.5	(0.3, 0.8)
季節性アレルギー	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
薬物過敏症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
過敏症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
節足動物刺傷アレルギー	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
アレルギー性浮腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
動物アレルギー	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ダニアレルギー	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ゴム過敏症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
感染症および寄生虫症	853	(56.2)	39.5	(36.9, 42.2)
尿路感染	258	(17.0)	7.6	(6.7, 8.5)
上咽頭炎	257	(16.9)	7.7	(6.8, 8.7)
上気道感染	123	(8.1)	3.4	(2.9, 4.1)
インフルエンザ	117	(7.7)	3.3	(2.7, 3.9)
気管支炎	62	(4.1)	1.7	(1.3, 2.1)
帯状疱疹	54	(3.6)	1.4	(1.1, 1.9)
膀胱炎	51	(3.4)	1.4	(1.0, 1.8)
胃腸炎	37	(2.4)	1.0	(0.7, 1.4)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
副鼻腔炎	36	(2.4)	1.0	(0.7, 1.3)
口腔ヘルペス	29	(1.9)	0.8	(0.5, 1.1)
咽頭炎	28	(1.8)	0.7	(0.5, 1.1)
鼻炎	26	(1.7)	0.7	(0.5, 1.0)
結膜炎	21	(1.4)	0.6	(0.3, 0.8)
皮膚真菌感染	18	(1.2)	0.5	(0.3, 0.8)
爪真菌症	18	(1.2)	0.5	(0.3, 0.7)
下気道感染	17	(1.1)	0.4	(0.3, 0.7)
気道感染	17	(1.1)	0.4	(0.3, 0.7)
ウイルス性胃腸炎	16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
ウイルス感染	16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
歯膿瘍	14	(0.9)	0.4	(0.2, 0.6)
消化管感染	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
肺炎	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.5)
歯感染	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
喉頭炎	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
歯肉炎	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
麦粒腫	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
癜風	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
歯髄炎	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
毛包炎	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
真菌感染	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
単純ヘルペス	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
扁桃炎	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
外陰腟真菌感染	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
蜂巣炎	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
口腔カンジダ症	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
中耳炎	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
腎盂腎炎	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
敗血症	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
足部白癬	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
尿路性敗血症	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
虫垂炎	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
憩室炎	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
耳感染	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
大腸菌性尿路感染	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
ウイルス性消化管感染	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
ヘルペスウイルス感染	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
鼻ヘルペス	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
外耳炎	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
ウイルス性上気道感染	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
細菌性膀胱炎	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
眼帯状疱疹	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
歯周炎	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
気管炎	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
	PT	n	(%)	IR	(95% CI)
	細菌性尿路感染	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	創傷感染	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	せつ	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	ヘリコバクター性胃炎	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	限局性感染	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	伝染性軟属腫	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	外陰部腟カンジダ症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	外陰腟炎	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	急性副鼻腔炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	細菌尿	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	体部白癬	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	子宮頚管炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	慢性副鼻腔炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	爪の皮膚糸状菌症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	感染性湿疹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	精巣上体炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	眼感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	熱性感染症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	陰部ヘルペス	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	膿痂疹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	腎感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	迷路炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	口腔真菌感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	精巣炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	中咽頭カンジダ症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	爪囲炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	慢性腎盂腎炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	細菌性気道感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	ウイルス性気道感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	敗血症性ショック	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	皮膚細菌感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	皮膚感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	皮下組織膿瘍	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	白癬感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	細菌性上気道感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	腟感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	ダニ皮膚炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	放線菌症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	口角口唇炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	虫垂膿瘍	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	無症候性細菌尿	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	菌血症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	細菌感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	細菌性腟症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
	PT	n	(%)	IR	(95% CI)
	カンジダ性亀頭炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ボレリア感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	脳膿瘍	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	乳房膿瘍	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ウイルス性気管支炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ブルセラ症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	熱傷部感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	感染性滑液包炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	よう	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	脈絡網膜炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	細菌性結膜炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ウイルス性結膜炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	涙小管炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	感染性皮膚炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	皮膚糸状菌症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	感染性下痢	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ウイルス性耳感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ウイルス性脳炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	子宮内膜炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	大腸菌感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼瞼毛包炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼瞼感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ノロウイルス性胃腸炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	性器カンジダ症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	性器感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	歯肉膿瘍	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	淋疾	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	鼠径部膿瘍	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	手足口病	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ヘリコバクター感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	蠕虫感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	E型肝炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ヘルパンギーナ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	帯状疱疹性髄膜炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	耳帯状疱疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	感染性嚢腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	感染性舌炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	細菌性喉頭炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	リンパ管炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	マイコプラズマ・ジェニタリウム感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	爪感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	鼻膿瘍	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	膿炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	口腔感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
口腔ウイルス感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
細菌性咽頭炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
咽頭扁桃炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
術後創感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肺結核	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
敗血症性脳症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
股部白癬	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腸球菌性尿路感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
シュードモナス性尿路感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
泌尿生殖器細菌感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ウイルス性副鼻腔炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
傷害，中毒および処置合併症	399	(26.3)	13.0	(11.8, 14.4)
転倒	217	(14.3)	6.3	(5.5, 7.2)
挫傷	65	(4.3)	1.7	(1.4, 2.2)
裂傷	30	(2.0)	0.8	(0.5, 1.1)
靭帯捻挫	23	(1.5)	0.6	(0.4, 0.9)
肋骨骨折	19	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
骨挫傷	17	(1.1)	0.4	(0.3, 0.7)
四肢損傷	14	(0.9)	0.4	(0.2, 0.6)
足骨折	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
関節損傷	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
偶発的過量投与	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
脳振盪	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
創傷	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
熱傷	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
足関節部骨折	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
頭部損傷	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
皮膚擦過傷	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
歯牙破折	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
大腿骨頚部骨折	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
処置による疼痛	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
橈骨骨折	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
眼挫傷	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
半月板損傷	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
手骨折	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
上腕骨骨折	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
肉離れ	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
上肢骨折	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
胸部損傷	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
節足動物咬傷	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
関節脱臼	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
交通事故	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
硬膜下血腫	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
	PT	n	(%)	IR	(95% CI)
	手首関節骨折	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	術後貧血	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	動物咬傷	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	背部損傷	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	擦過傷	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	靭帯断裂	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	下肢骨折	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	腰椎骨折	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	外傷後疼痛	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	軟部組織損傷	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	腱断裂	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	歯牙損傷	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	軟骨損傷	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	凍瘡	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	鎖骨骨折	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	頭蓋脳損傷	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	耳部損傷	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	顔面損傷	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	損傷	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	靭帯損傷	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	処置後血腫	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	皮膚創傷	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	サンバーン	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	縫合関連合併症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	腱損傷	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	各種物質毒性	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	事故	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	剥離骨折	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	脳挫傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	食道熱傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	第 3 度熱傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	頚椎骨折	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	角膜擦過傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	椎骨脱臼	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	上顆炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼外傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	大腿骨骨折	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	腓骨骨折	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼内異物	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	転位骨折	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	性器損傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	熱疲労	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	股関節部骨折	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	注射に伴う反応	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	角膜損傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
企図的過量投与	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
口唇損傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
筋断裂	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
筋骨格系損傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
頚椎神経根損傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
膝蓋骨骨折	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
眼窩周囲血腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
処置後血尿	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
処置後出血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
処置後浮腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肺挫傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
瘢痕	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
珪肺症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚損傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
脊柱損傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
脊椎圧迫骨折	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
脾臓損傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
脾破裂	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胸骨骨折	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
くも膜下血腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
滑膜断裂	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胸椎骨折	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外傷性骨折	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外傷性血腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外傷性出血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外傷性血胸	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外傷性肝損傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
尺骨骨折	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ワクチン接種合併症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
創傷出血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
臨床検査	431	(28.4)	14.3	(13.0, 15.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	83	(5.5)	2.3	(1.8, 2.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	77	(5.1)	2.1	(1.7, 2.6)
リンパ球数減少	49	(3.2)	1.3	(1.0, 1.7)
体重増加	39	(2.6)	1.0	(0.7, 1.4)
血中コレステロール増加	36	(2.4)	1.0	(0.7, 1.3)
体重減少	34	(2.2)	0.9	(0.6, 1.3)
血圧上昇	29	(1.9)	0.8	(0.5, 1.1)
肝酵素上昇	27	(1.8)	0.7	(0.5, 1.0)
CD4 リンパ球減少	26	(1.7)	0.7	(0.4, 1.0)
低比重リポ蛋白増加	20	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	17	(1.1)	0.4	(0.3, 0.7)
血中ビリルビン増加	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
CD8 リンパ球減少	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
	PT	n	(%)	IR	(95% CI)
	C-反応性蛋白増加	14	(0.9)	0.4	(0.2, 0.6)
	平均赤血球容積増加	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
	一酸化炭素拡散能減少	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
	肝機能検査値上昇	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
	肺機能検査値低下	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
	アミラーゼ増加	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
	血中トリグリセリド増加	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
	血中ブドウ糖増加	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
	ヘモグロビン減少	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	心拍数減少	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	好中球数増加	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	トランスアミナーゼ上昇	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	ビタミン D 減少	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	白血球数減少	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	CD4/CD8 比減少	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	血小板数減少	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	拡張期血圧上昇	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	収縮期血圧上昇	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	体温上昇	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	心電図 QT 延長	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	心電図 ST 部分下降	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	眼圧上昇	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	単球数増加	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	脳核磁気共鳴画像異常	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	血中重炭酸塩減少	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	血中クレアチニン増加	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	血中葉酸減少	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	血中カリウム減少	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	血中カリウム増加	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	拡張期血圧低下	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	収縮期血圧低下	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	CD8 リンパ球増加	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	心雑音	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	コロンビア自殺評価スケール異常	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	努力呼気量減少	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	ヘマトクリット増加	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	尿中ヘモグロビン陽性	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	肝酵素異常	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	肝機能検査異常	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	尿中亜硝酸塩陽性	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	ビタミン B12 減少	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	尿中白血球陽性	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	尿中アルブミン	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
PT		n	(%)	IR	(95% CI)
細菌検査陽性		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
抱合ビリルビン増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血中カルシウム減少		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血中クレアチン増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血中クレアチニン減少		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血中副甲状腺ホルモン増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血中リン増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血圧低下		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血中プロラクチン増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血中ナトリウム増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
尿中血陽性		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
CD8 リンパ球百分率増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胸部 X 線異常		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
コロンビア自殺評価スケール		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胸部コンピュータ断層撮影異常		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心電図 QT 間隔正常		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心電図 T 波振幅減少		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
好酸球数増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
総合障害度評価尺度スコア増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
努力肺活量減少		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
耐糖能上昇		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
尿中ブドウ糖陽性		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
グリコヘモグロビン増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ヘモグロビン増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心拍数増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心拍数不整		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ヘリコバクター検査陽性		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
C 型肝炎ウイルス検査陽性		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
高比重リポ蛋白減少		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
国際標準比増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肝スキャン異常		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
リンパ球数異常		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
リンパ球数増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
便潜血陽性		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血小板数増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肺機能検査異常		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ピルビン酸キナーゼ増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
残尿量増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血清フェリチン減少		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ブドウ球菌検査陽性		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
T リンパ球数減少		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
T リンパ球数増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
遊離サイロキシン増加		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
総肺気量減少	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
トロポニン増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
関節超音波検査	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ビタミン B12 異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
歩行距離テスト異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
白血球数異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
尿 pH 上昇	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
代謝および栄養障害	173	(11.4)	4.9	(4.2, 5.7)
高コレステロール血症	58	(3.8)	1.6	(1.2, 2.0)
ビタミン D 欠乏	32	(2.1)	0.8	(0.6, 1.2)
食欲減退	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
高脂血症	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
脱水	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
ビタミン B12 欠乏	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
脂質異常症	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
低カリウム血症	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
糖尿病	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
鉄欠乏	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
体液貯留	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
高血糖	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
高トリグリセリド血症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
低カルシウム血症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
肥満	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
2 型糖尿病	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
痛風	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
高カリウム血症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
低ナトリウム血症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
乳酸アシドーシス	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
異常体重減少	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
異常体重増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
葉酸欠乏	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ヘモクロマトーシス	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
高ナトリウム血症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
高尿酸血症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
低血糖	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
低マグネシウム血症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
低リン酸血症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ラクトース不耐性	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
脂質代謝障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
マラスムス	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
過少体重	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ビタミン B 群欠乏	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ビタミン B6 欠乏	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
筋骨格系および結合組織障害	460	(30.3)	15.8	(14.4, 17.4)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
	PT	n	(%)	IR	(95% CI)
	背部痛	125	(8.2)	3.5	(2.9, 4.2)
	関節痛	93	(6.1)	2.5	(2.1, 3.1)
	四肢痛	85	(5.6)	2.3	(1.9, 2.9)
	筋痙縮	55	(3.6)	1.5	(1.1, 1.9)
	筋骨格痛	44	(2.9)	1.2	(0.9, 1.6)
	筋力低下	35	(2.3)	0.9	(0.6, 1.3)
	筋肉痛	24	(1.6)	0.6	(0.4, 0.9)
	関節腫脹	22	(1.5)	0.6	(0.4, 0.9)
	頚部痛	20	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
	滑液包炎	19	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
	変形性関節症	18	(1.2)	0.5	(0.3, 0.8)
	椎間板突出	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
	筋骨格硬直	14	(0.9)	0.4	(0.2, 0.6)
	肩回旋筋腱板症候群	14	(0.9)	0.4	(0.2, 0.6)
	脊椎痛	14	(0.9)	0.4	(0.2, 0.6)
	筋骨格系胸痛	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
	骨減少症	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
	関節炎	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
	四肢不快感	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
	腱炎	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
	運動性低下	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
	関節周囲炎	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
	骨粗鬆症	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	脊椎すべり症	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	滑液嚢腫	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	骨痛	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	足変形	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	凧径部痛	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	出血性関節症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	腰部脊柱管狭窄症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	筋緊張	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	変形性脊椎症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	弾発指	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	軟骨疾患	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	尾骨痛	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	椎間板変性症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	椎間板障害	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	関節滲出液	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	関節可動域低下	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	半月板変性	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	筋固縮	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	筋攣縮	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	筋骨格障害	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	骨端症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	側弯症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
PT		n	(%)	IR	(95% CI)
顎関節症候群		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
腱障害		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
斜頚		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
椎間孔狭窄		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
骨病変		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
滑液包障害		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肋軟骨炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
デュプイトラン拘縮		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
内骨腫		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腱付着部症		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外骨腫		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
顎骨の外骨腫		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
大腿骨寛骨臼インピンジメント		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
線維筋痛		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
骨折痛		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
高クレアチン血症		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
関節過伸展		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
関節硬直		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
脊柱前弯症		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
筋萎縮		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
筋拘縮		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
筋肉疲労		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ミオキミア		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
骨炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
骨壊死		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
骨粗鬆症性骨折		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
顎痛		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
乾癬性関節症		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
仙腸骨炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
シェーグレン症候群		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
軟部組織障害		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
脊柱管狭窄症		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
脊柱変形		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		220	(14.5)	6.3	(5.5, 7.2)
メラノサイト性母斑		77	(5.1)	2.1	(1.6, 2.6)
基底細胞癌		26	(1.7)	0.7	(0.4, 1.0)
脂漏性角化症		24	(1.6)	0.6	(0.4, 0.9)
皮膚乳頭腫		19	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
異形成母斑		15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
子宮平滑筋腫		12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
線維性組織球腫		9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
肛門性器疣贅		6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
皮膚血管腫		6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
脂肪腫		5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
乳癌		4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
	PT	n	(%)	IR	(95% CI)
	血管腫	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	乳房の良性新生物	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	ボーエン病	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	肝臓血管腫	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	アクロコルドン	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	甲状腺の良性新生物	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	表皮内悪性黒色腫	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	乳頭腫	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	セミノーマ	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	扁平上皮癌	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	良性腺腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	血管脂肪腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	皮膚良性新生物	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	腎臓の良性新生物	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	唾液腺の良性新生物	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	中枢神経系リンパ腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	大腸腺腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	遠隔転移を伴う結腸癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	結腸癌第 4 期	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	結腸直腸癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	子宮内膜癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	眼の母斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	乳腺線維腺腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	線維腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	線維腫症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	消化器黒色腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	神経膠腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	良性毛包腫瘍	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	良性単クローン性高γグロブリン血症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	乳管内増殖性病変	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	浸潤性乳管癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ケラトアカントーマ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	平滑筋腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	口唇扁平上皮癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	肺腺癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	髄膜腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	神経線維腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	骨線維腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	骨腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	腎細胞癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	皮膚癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	腟扁平上皮癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	精巣癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	黄色肉芽腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
神経系障害		617	(40.7)	23.9	(22.1, 25.9)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
	PT	n	(%)	IR	(95% CI)
	頭痛	215	(14.2)	6.4	(5.6, 7.4)
	浮動性めまい	118	(7.8)	3.3	(2.7, 3.9)
	筋痙直	72	(4.7)	2.0	(1.5, 2.5)
	錯感覚	32	(2.1)	0.9	(0.6, 1.2)
	坐骨神経痛	31	(2.0)	0.8	(0.6, 1.2)
	多発性硬化症	27	(1.8)	0.7	(0.5, 1.0)
	神経痛	27	(1.8)	0.7	(0.5, 1.0)
	片頭痛	26	(1.7)	0.7	(0.5, 1.0)
	三叉神経痛	26	(1.7)	0.7	(0.4, 1.0)
	感覚鈍麻	25	(1.6)	0.7	(0.4, 1.0)
	振戦	25	(1.6)	0.7	(0.4, 1.0)
	失神	24	(1.6)	0.6	(0.4, 0.9)
	てんかん	22	(1.5)	0.6	(0.4, 0.9)
	傾眠	19	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
	平衡障害	18	(1.2)	0.5	(0.3, 0.7)
	多発性硬化症再発	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
	灼熱感	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
	下肢静止不能症候群	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
	痙攣発作	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
	緊張性頭痛	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
	運動失調	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
	認知障害	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
	構語障害	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
	失神寸前の状態	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
	不全片麻痺	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
	手根管症候群	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
	味覚異常	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
	部分発作	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
	健忘	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	異常感覚	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	筋緊張亢進	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	眼振	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	一過性脳虚血発作	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	ウートホフ現象	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	失語症	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	脳血管発作	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	痙性歩行	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	前兆を伴う片頭痛	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	視神経炎	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	不全対麻痺	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	睡眠の質低下	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	ヘルペス後神経痛	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	感覚障害	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	感覚消失	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
	PT	n	(%)	IR	(95% CI)
	中枢神経系病変	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	協調運動異常	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	注意力障害	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	顔面麻痺	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	意識消失	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	感覚異常性大腿神経痛	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	神経根障害	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	会話障害	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	頚腕症候群	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	頚原性頭痛	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	体位性めまい	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	ジスキネジア	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	顔面痙攣	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	すくみ現象	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	全身性強直性間代性発作	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	頭部不快感	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	頭部動揺	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	運動低下	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	虚血性脳卒中	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	記憶障害	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	運動機能障害	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	末梢神経病変	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	多発ニューロパチー	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	外傷後頭痛	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	四肢麻痺	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	二次性進行型多発性硬化症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	視野欠損	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	アカシジア	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	筋萎縮性側索硬化症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	失声症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	前兆	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	脳損傷	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	脳幹梗塞	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	頚動脈狭窄	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	馬尾症候群	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	大脳萎縮	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	脳血腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	脳出血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	脳虚血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	脳血管障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	頚髄神経根障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	間代	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	不器用	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	肘部管症候群	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	認知症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
	PT	n	(%)	IR	(95% CI)
	脱髄	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	労作性めまい	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	よだれ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ジストニア	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	脳症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	顔面部神経痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	顔面不全麻痺	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	微細運動機能障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	認知障害発作	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	過眠症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	企図振戦	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	頭蓋内動脈瘤	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	頭蓋内静脈洞血栓症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ラクナ梗塞	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ラクナ脳卒中	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	レルミット徴候	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	固有感覚の欠如	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	腰髄神経根障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	精神的機能障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	前兆を伴わない片頭痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	不全単麻痺	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	不随意性筋収縮	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	筋緊張性障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ミオクロニーてんかん	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ミオクローヌス	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	神経炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	神経筋痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	背部異常感覚	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	後頭神経痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	末梢性感覚運動ニューロパチー	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	末梢性感覚ニューロパチー	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	腓骨神経麻痺	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	四肢不全麻痺	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	言語緩慢	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	脊髄血腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	てんかん重積状態	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	片頭痛発作重積	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	遅発性ジスキネジア	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	一過性全健忘	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
妊娠，産褥および周産期の状態		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	自然流産	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
製品の問題		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	医療機器破損	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	医療機器位置異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
精神障害		281	(18.5)	8.5	(7.5, 9.5)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
PT		n	(%)	IR	(95% CI)
うつ病		93	(6.1)	2.5	(2.0, 3.1)
不眠症		59	(3.9)	1.6	(1.2, 2.1)
不安		44	(2.9)	1.2	(0.9, 1.6)
抑うつ気分		21	(1.4)	0.6	(0.3, 0.8)
睡眠障害		16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
パニック発作		9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
自殺企図		9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
自殺念慮		8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
抑うつ気分を伴う適応障害		5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
錯乱状態		5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
失見当識		5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
大うつ病		5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
攻撃性		4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
激越		4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
初期不眠症		4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
神経過敏		4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
自殺行為		4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
適応障害		3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
易刺激性		3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
異常な夢		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
急性ストレス反応		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
抑うつ症状		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
現実感消失		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
多幸気分		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
リビドー減退		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
精神状態変化		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
気分変化		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
悪夢		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
精神病性障害		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
ストレス		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
不安を伴う適応障害		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
感情不安定		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
アルコール乱用		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
怒り		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
身体疾患による不安障害		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
無感情		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
双極性障害		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
自殺既遂		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
譫妄		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
希死念慮を有するうつ病		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
解離		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
薬物乱用		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
欲求不満耐性低下		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
全般性不安障害		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
幻覚		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
幻聴	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
軽躁	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
せっかち	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
リビドー消失	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
躁病	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
精神障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
神経症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
パニック障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
睡眠時随伴症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
持続性抑うつ障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
身体疾患による精神病性障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
落ち着きのなさ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
身体症状症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
自殺恐怖	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
涙ぐむ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
チック	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腎および尿路障害	163	(10.7)	4.6	(3.9, 5.3)
尿閉	31	(2.0)	0.8	(0.6, 1.2)
尿失禁	24	(1.6)	0.6	(0.4, 0.9)
排尿困難	17	(1.1)	0.4	(0.3, 0.7)
尿意切迫	16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
頻尿	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
腎結石症	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
膀胱機能障害	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
緊張性膀胱	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
神経因性膀胱	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
膀胱結石	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
血尿	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
夜間頻尿	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
切迫性尿失禁	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
腎嚢胞	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
急性腎障害	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
水腎症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
腎仙痛	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
腎臓痛	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
膀胱不快感	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
排尿筋の括約筋失調	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
蛋白尿	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
尿管結石症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
排尿躊躇	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
膀胱障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
膀胱憩室	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
膀胱壁肥厚	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
慢性腎臓病	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肋骨脊柱角圧痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
機能的単腎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
尿道カルンクル	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
尿路の炎症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
尿異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
尿臭異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
生殖系および乳房障害	79	(5.2)	2.1	(1.7, 2.7)
月経過多	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
勃起不全	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
卵巣嚢胞	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
良性前立腺肥大症	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
無月経	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
不正子宮出血	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
閉経期症状	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
閉経後出血	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
腟出血	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
乳房腫瘤	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
乳房痛	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
月経困難症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
子宮内膜増殖症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
女性化乳房	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
不規則月経	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
前立腺炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
精巣嚢胞	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
萎縮性外陰腟炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
乳房嚢胞	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
乳房分泌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
乳房線維化	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
子宮頚部上皮異形成	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
子宮頚管ポリープ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
子宮頚管内膜症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
子宮内膜症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
性器発疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
性器潰瘍形成	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血精液症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
月経障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
卵巣障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
骨盤痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
月経前痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
月経前症候群	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
陰嚢被角血管腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
性機能不全	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
子宮頚部痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
子宮ポリープ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腟ポリープ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外陰部障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
外陰腟不快感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外陰腟乾燥	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	191	(12.6)	5.5	(4.7, 6.3)
咳嗽	58	(3.8)	1.6	(1.2, 2.0)
口腔咽頭痛	29	(1.9)	0.8	(0.5, 1.1)
呼吸困難	28	(1.8)	0.7	(0.5, 1.1)
鼻出血	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
カタル	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
喘息	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
鼻閉	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
睡眠時無呼吸症候群	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
発声障害	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
湿性咳嗽	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
鼻漏	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
慢性閉塞性肺疾患	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
労作性呼吸困難	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
鼻乾燥	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
呼吸障害	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
アレルギー性鼻炎	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
慢性気管支炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
息詰まり	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
息詰まり感	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
肺障害	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
閉塞性気道障害	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
気胸	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
肺線維症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
呼吸不全	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
気道うっ血	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
喘鳴	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
アレルギー性胞隔炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
無気肺	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
咽喉乾燥	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
喀血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
しゃっくり	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
過換気	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
低換気	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
低酸素症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
上気道分泌増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
喉頭狭窄	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
喉頭痙攣	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
鼻の炎症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
鼻閉塞	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
鼻茸	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
鼻中隔弯曲	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
鼻甲介肥大	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
起坐呼吸	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
副鼻腔不快感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胸膜炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
誤嚥性肺炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肺塞栓症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肺肉芽腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肺高血圧症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肺腫瘤	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ラ音	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
副鼻腔痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
くしゃみ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
上気道うっ血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
上気道の炎症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚および皮下組織障害	290	(19.1)	8.8	(7.8, 9.9)
発疹	35	(2.3)	0.9	(0.6, 1.3)
湿疹	31	(2.0)	0.8	(0.6, 1.2)
光線角化症	26	(1.7)	0.7	(0.4, 1.0)
脂漏性皮膚炎	17	(1.1)	0.4	(0.3, 0.7)
皮膚乾燥	16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
紅斑	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
脱毛症	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
そう痒症	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
接触皮膚炎	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
酒さ	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
皮膚炎	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
多汗症	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
乾癬	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
皮膚病変	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
褥瘡性潰瘍	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
寝汗	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
蕁麻疹	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
ざ瘡	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
過角化	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
斑状出血	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
皮膚変色	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
嵌入爪	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
間擦疹	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
紫斑	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
水疱	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
皮膚嚢腫	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
アレルギー性皮膚炎	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
アトピー性皮膚炎	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
爪破損	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
丘疹	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
全身性そう痒症	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
	PT	n	(%)	IR	(95% CI)
	紅斑性皮疹	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	皮膚潰瘍	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
	貨幣状湿疹	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	網状皮斑	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	色素沈着障害	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	脂腺過形成	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	脂漏	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	日光黒子	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
	異汗性湿疹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	皮脂欠乏性湿疹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	汗腺炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	特発性滴状色素減少症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	毛孔性角化症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	神経皮膚炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	光線性皮膚症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	光線過敏性反応	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	粃糠疹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	ばら色粃糠疹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	斑状皮疹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	丘疹性皮疹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	そう痒性皮疹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	皮膚剥脱	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	皮膚刺激	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	顔面腫脹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	中毒性皮疹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
	表皮肥厚	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	アンドロゲン性脱毛症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	被角血管腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	毛細血管炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	肝斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	冷汗	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	皮膚症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	薬疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	多形紅斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	結節性紅斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	紅色症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	毛髪成長異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	手皮膚炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	多毛症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	ケロイド瘢痕	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	黒子	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	白斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	稗粒腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
	汗疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
粘液様嚢胞	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
爪ジストロフィー	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
爪甲剥離症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚疼痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
掌蹠角皮症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
類乾癬	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
点状出血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
痒疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
アレルギー性そう痒症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
痂皮	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚灼熱感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚色素脱失	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚びらん	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚亀裂	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚色素減少	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚腫瘤	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚局面	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
くも状母斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
うっ滞性皮膚炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
毛細血管拡張症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
尋常性白斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
乾皮症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
社会環境	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
閉経	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
歩行障害者	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
運動不能	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
身体障害者	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外科および内科処置	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
整形外科的処置	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腱切離	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
Uncoded	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
Uncoded	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
血管障害	249	(16.4)	7.6	(6.7, 8.6)
高血圧	177	(11.7)	5.2	(4.4, 6.0)
血腫	20	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
低血圧	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
ほてり	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
静脈瘤	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
深部静脈血栓症	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
末梢静脈疾患	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
血圧変動	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
本態性高血圧症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
潮紅	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
リンパ浮腫	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)

SOC		All BAF312 treated N = 1517		
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
起立性低血圧	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
末梢冷感	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
四肢静脈血栓症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
表在性血栓性静脈炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
循環虚脱	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
高血圧クリーゼ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
高血圧緊急症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
間欠性跛行	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
リンパ嚢腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
末梢血管障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血栓性静脈炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
静脈血栓症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-4.1b

発現率の降順で表示

IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

Table 7-2　SOC 別，PT 別副作用発現率（A2304 試験 CP + EP，SAF）

SOC		All BAF312 treated N = 1517		
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
合計	802	(52.9)	36.1	(33.6, 38.7)
血液およびリンパ系障害	124	(8.2)	3.4	(2.8, 4.0)
リンパ球減少症	102	(6.7)	2.8	(2.3, 3.4)
白血球減少症	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
血小板減少症	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
大赤血球症	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
貧血	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
大球性貧血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
リンパ節症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
単球増加症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
好中球増加症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
汎血球減少症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血小板増加症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心臓障害	135	(8.9)	3.8	(3.2, 4.5)
徐脈	61	(4.0)	1.7	(1.3, 2.1)
洞性徐脈	22	(1.5)	0.6	(0.4, 0.9)
第一度房室ブロック	21	(1.4)	0.6	(0.3, 0.9)
動悸	16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
左脚ブロック	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
第二度房室ブロック	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
心室性期外収縮	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
頻脈	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
狭心症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
上室性頻脈	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
不整脈	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
心房細動	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
期外収縮	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
洞性頻脈	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
上室性期外収縮	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
心房粗動	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
右脚ブロック	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心粗動	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心室内伝導障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
耳および迷路障害	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
回転性めまい	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
頭位性回転性めまい	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
耳痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
聴力低下	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
耳鳴	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
内分泌障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
甲状腺腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
眼障害	47	(3.1)	1.2	(0.9, 1.7)
黄斑浮腫	18	(1.2)	0.5	(0.3, 0.7)
霧視	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
眼瞼浮腫	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
眼乾燥	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
眼痛	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
緑内障	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
加齢黄斑変性	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
眼瞼炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
失明	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
白内障	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
網脈絡膜症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
結膜出血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
嚢胞様黄斑浮腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
乾性加齢黄斑変性	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
眼の炎症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
眼刺激	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
眼瞼嚢胞	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
眼充血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
羞明	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
網膜滲出斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
高血圧性網膜症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
視力低下	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
視力障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
硝子体浮遊物	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胃腸障害	94	(6.2)	2.6	(2.1, 3.2)
悪心	42	(2.8)	1.1	(0.8, 1.5)
下痢	21	(1.4)	0.6	(0.3, 0.8)

SOC		All BAF312 treated N = 1517		
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
口内乾燥	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
上腹部痛	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
アフタ性潰瘍	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
便秘	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
消化不良	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
腹部不快感	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
腹痛	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
心窩部不快感	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
鼓腸	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
胃食道逆流性疾患	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
嘔吐	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
腹部膨満	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肛門錯感覚	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
呼気臭	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
便習慣変化	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
十二指腸潰瘍	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
小腸炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
軟便	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胃障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胃炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
口腔扁平苔癬	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肛門周囲痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
唾液腺腫瘤	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
舌苔	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
歯痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	105	(6.9)	2.9	(2.4, 3.5)
疲労	46	(3.0)	1.2	(0.9, 1.6)
末梢性浮腫	18	(1.2)	0.5	(0.3, 0.7)
末梢腫脹	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
無力症	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
インフルエンザ様疾患	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
非心臓性胸痛	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
胸部不快感	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
歩行障害	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
発熱	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
倦怠感	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
悪寒	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
疼痛	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
不快感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
冷感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
酩酊感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
熱感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
歩行不能	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
全身健康状態低下	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腫脹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC PT	All BAF312 treated N = 1517 n	(%)	IR	(95% CI)
肝胆道系障害	16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
肝機能異常	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
脂肪肝	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
肝細胞損傷	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
胆管嚢胞	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肝毒性	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
免疫系障害	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
アレルギー性浮腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
過敏症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
季節性アレルギー	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
感染症および寄生虫症	239	(15.8)	7.0	(6.1, 7.9)
尿路感染	47	(3.1)	1.2	(0.9, 1.7)
上咽頭炎	41	(2.7)	1.1	(0.8, 1.5)
帯状疱疹	35	(2.3)	0.9	(0.6, 1.3)
上気道感染	23	(1.5)	0.6	(0.4, 0.9)
気管支炎	16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
膀胱炎	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
インフルエンザ	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
口腔ヘルペス	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
副鼻腔炎	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
咽頭炎	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
癜風	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
皮膚真菌感染	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
気道感染	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
結膜炎	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
下気道感染	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
爪真菌症	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
口腔カンジダ症	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
鼻炎	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
真菌感染	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
胃腸炎	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
単純ヘルペス	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
中耳炎	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
歯膿瘍	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
体部白癬	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
消化管感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
ヘルペスウイルス感染	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
迷路炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
鼻ヘルペス	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
眼帯状疱疹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
精巣炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
歯周炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
肺炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
腎盂腎炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
気管炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
PT		n	(%)	IR	(95% CI)
尿路性敗血症		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
外陰部腟カンジダ症		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
急性副鼻腔炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
虫垂膿瘍		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
虫垂炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
細菌感染		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ブルセラ症		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
感染性滑液包炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
よう		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
蜂巣炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
子宮頚管炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
脈絡網膜炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ウイルス性結膜炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
感染性皮膚炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
耳感染		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
感染性湿疹		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ウイルス性脳炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
精巣上体炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ウイルス性胃腸炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
陰部ヘルペス		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
歯肉膿瘍		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肛径部膿瘍		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
帯状疱疹性髄膜炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
耳帯状疱疹		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
麦粒腫		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
感染性嚢腫		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
感染性舌炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
限局性感染		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
リンパ管炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
伝染性軟属腫		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
爪感染		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
中咽頭カンジダ症		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外耳炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
細菌性咽頭炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
咽頭扁桃炎		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肺結核		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
細菌性気道感染		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ウイルス性気道感染		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
敗血症		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
敗血症性ショック		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚感染		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮下組織膿瘍		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
白癬感染		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
足部白癬		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
歯感染		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
細菌性上気道感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ウイルス性副鼻腔炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外陰腟真菌感染	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外陰腟炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
傷害，中毒および処置合併症	16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
転倒	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
偶発的過量投与	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
裂傷	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
歯牙損傷	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
臨床検査	237	(15.6)	6.9	(6.1, 7.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53	(3.5)	1.4	(1.1, 1.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	47	(3.1)	1.3	(0.9, 1.7)
リンパ球数減少	44	(2.9)	1.2	(0.8, 1.6)
CD4 リンパ球減少	23	(1.5)	0.6	(0.4, 0.9)
肝酵素上昇	19	(1.3)	0.5	(0.3, 0.8)
血圧上昇	16	(1.1)	0.4	(0.2, 0.7)
CD8 リンパ球減少	14	(0.9)	0.4	(0.2, 0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
血中コレステロール増加	10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
血中ビリルビン増加	9	(0.6)	0.2	(0.1, 0.4)
低比重リポ蛋白増加	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
平均赤血球容積増加	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
肝機能検査値上昇	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
肺機能検査値低下	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
一酸化炭素拡散能減少	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
体重減少	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
体重増加	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
CD4／CD8 比減少	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
白血球数減少	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
心電図 QT 延長	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
心拍数減少	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
単球数増加	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
好中球数増加	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
アミラーゼ増加	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
収縮期血圧上昇	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
C-反応性蛋増加	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
CD8 リンパ球増加	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
努力呼気量減少	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
肝機能検査異常	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
血小板数減少	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
トランスアミナーゼ上昇	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
抱合ビリルビン増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
血中クレアチニン減少	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血中クレアチニン増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
拡張期血圧低下	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血中ナトリウム増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血中トリグリセリド増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
体温上昇	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
CD8 リンパ球百分率増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
胸部 X 線異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心電図 QT 間隔正常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心電図 ST 部分下降	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
努力肺活量減少	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ヘマトクリット増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ヘモグロビン減少	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
心拍数増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肝酵素異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
国際標準比増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肝スキャン異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
リンパ球数異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血小板数増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
T リンパ球数増加	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
白血球数異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
代謝および栄養障害	33	(2.2)	0.9	(0.6, 1.2)
高コレステロール血症	15	(1.0)	0.4	(0.2, 0.7)
食欲減退	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
高脂血症	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
脂質異常症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
高トリグリセリド血症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
異常体重減少	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
糖尿病	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
痛風	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
高血糖	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
脂質代謝障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
2 型糖尿病	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
過少体重	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
筋骨格系および結合組織障害	42	(2.8)	1.1	(0.8, 1.5)
背部痛	12	(0.8)	0.3	(0.2, 0.6)
四肢痛	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
筋痙縮	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
筋肉痛	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
関節痛	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
関節腫脹	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
筋骨格硬直	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
尾骨痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
関節硬直	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
運動性低下	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
筋固縮	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
筋力低下	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
筋骨格痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ミオキミア	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
頚部痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
関節周囲炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	53	(3.5)	1.4	(1.1, 1.8)
メラノサイト性母斑	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
基底細胞癌	11	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)
異形成母斑	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
皮膚乳頭腫	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
肛門性器疣贅	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
乳癌	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
乳頭腫	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
ボーエン病	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
中枢神経系リンパ腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
遠隔転移を伴う結腸癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
結腸癌第 4 期	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
結腸直腸癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
子宮内膜癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
消化器黒色腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
神経膠腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肝臓血管腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚血管腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
乳管内増殖性病変	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
浸潤性乳管癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肺腺癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
表皮内悪性黒色腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
神経線維腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腎細胞癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
セミノーマ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
精巣癌	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
子宮平滑筋腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
神経系障害	162	(10.7)	4.6	(4.0, 5.4)
頭痛	69	(4.5)	1.9	(1.5, 2.4)
浮動性めまい	49	(3.2)	1.3	(1.0, 1.7)
傾眠	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
多発性硬化症	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
味覚異常	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
筋痙直	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
錯感覚	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
失神	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)

SOC		All BAF312 treated N = 1517			
PT		n	(%)	IR	(95% CI)
緊張性頭痛		4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
振戦		3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
平衡障害		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
灼熱感		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
中枢神経系病変		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
認知障害		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
注意力障害		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
片頭痛		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
前兆を伴う片頭痛		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
視神経炎		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
失神寸前の状態		2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
アカシジア		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
失語症		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
運動失調		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
前兆		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
体位性めまい		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
よだれ		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
構語障害		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
てんかん		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
全身性強直性間代性発作		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
頭部不快感		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
頭部動揺		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
筋緊張亢進		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
感覚鈍麻		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
企図振戦		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
虚血性脳卒中		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ラクナ脳卒中		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
レルミット徴候		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
運動機能障害		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
多発性硬化症再発		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ミオクロニーてんかん		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ミオクローヌス		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
神経痛		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
眼振		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
末梢神経病変		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
ヘルペス後神経痛		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
四肢不全麻痺		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
下肢静止不能症候群		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
痙攣発作		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
感覚障害		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
一過性脳虚血発作		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
三叉神経痛		1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
精神障害		40	(2.6)	1.1	(0.8, 1.5)
不眠症		10	(0.7)	0.3	(0.1, 0.5)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
うつ病	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
睡眠障害	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
不安	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
抑うつ気分	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
失見当識	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
自殺念慮	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
異常な夢	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
感情不安定	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
攻撃性	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
激越	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
現実感消失	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
せっかち	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
初期不眠症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
易刺激性	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
リビドー減退	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
大うつ病	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
躁病	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
精神状態変化	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
悪夢	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
落ち着きのなさ	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腎および尿路障害	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
急性腎障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
膀胱機能障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
膀胱壁肥厚	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
水腎症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
尿意切迫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
蛋白尿	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
腎臓痛	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
切迫性尿失禁	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
生殖系および乳房障害	7	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
無月経	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
乳房腫瘤	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
子宮内膜増殖症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
不正子宮出血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外陰腟不快感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
外陰腟乾燥	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	50	(3.3)	1.3	(1.0, 1.8)
呼吸困難	14	(0.9)	0.4	(0.2, 0.6)
咳嗽	13	(0.9)	0.3	(0.2, 0.6)
口腔咽頭痛	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
喘息	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
慢性閉塞性肺疾患	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
鼻乾燥	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
閉塞性気道障害	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
鼻出血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC PT	All BAF312 treated N = 1517 n	(%)	IR	(95% CI)
過換気	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
低換気	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
喉頭痙攣	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
肺障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
誤嚥性肺炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
湿性咳嗽	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
呼吸障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
気道うっ血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
鼻漏	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
上気道うっ血	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
上気道の炎症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚および皮下組織障害	67	(4.4)	1.8	(1.4, 2.3)
湿疹	8	(0.5)	0.2	(0.1, 0.4)
発疹	6	(0.4)	0.2	(0.1, 0.3)
脱毛症	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
多汗症	5	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
皮膚病変	4	(0.3)	0.1	(0.0, 0.3)
爪破損	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
酒さ	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
脂漏性皮膚炎	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
皮膚変色	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
光線角化症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
接触皮膚炎	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
皮膚乾燥	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
紅斑	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
過角化	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
寝汗	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
そう痒症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
全身性そう痒症	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
顔面腫脹	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
ざ瘡	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
薬疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
異汗性湿疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
貨幣状湿疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
結節性紅斑	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
毛髪成長異常	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
汗腺炎	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
掌蹠角皮症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
光線過敏性反応	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
色素沈着障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
乾癬	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
紅斑性皮疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
斑状皮疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
丘疹性皮疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

SOC	All BAF312 treated N = 1517			
PT	n	(%)	IR	(95% CI)
そう痒性皮疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚剥脱	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
皮膚腫瘤	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
毛細血管拡張症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
蕁麻疹	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
血管障害	77	(5.1)	2.1	(1.7, 2.7)
高血圧	64	(4.2)	1.7	(1.3, 2.2)
ほてり	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
低血圧	3	(0.2)	0.1	(0.0, 0.2)
血腫	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
起立性低血圧	2	(0.1)	0.1	(0.0, 0.2)
深部静脈血栓症	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
潮紅	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
リンパ嚢腫	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
末梢冷感	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)
末梢血管障害	1	(0.1)	0.0	(0.0, 0.1)

Source：5.3.5.3-7-Table 4.3-6.6a

発現率の降順で表示

IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

Table 7-3 重篤な有害事象一覧（A2304 試験 CP + EP，SAF）

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日 (Day)[a]		持続期間 (日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
1005002/59/F/WH	ヘモクロマトーシス	260		After	1	1	3	1	3
1007002/54/M/WH	虫垂炎	181		4	1	1	3	10	2
	頭蓋脳損傷	1096	§	9	1	1	1	10	—
1008001/55/M/WH	三叉神経痛	177	§	10	1	1	3	10	—
1009004/45/F/WH	偶発的過量投与	330	§	54	1	1	1	1	—
	大腸菌性尿路感染	444	§	13	3	1	1	10	—
1021001/49/M/WH	蜂巣炎	686		50	3	2	1	1	2
1021003/48/F/WH	てんかん	24	§	1	3	1	1	10	—
	下気道感染	100	§	5	3	2	1	10	—
	転倒	159	§	2	3	1	1	1	—
	裂傷	159	§	2	3	1	1	10	—
	てんかん	205	§	1	3	1	1	10	—
1021004/54/F/WH	子宮内膜癌	275		1	3	2	4	10	2
1021005/56/F/WH	足関節部骨折	74	§	45	2	1	1	10	—
1021012/55/M/WH	股関節部骨折	941	§	4	3	1	1	10	—
1023003/60/M/WH	基底細胞癌	913		42	3	2	1	10	2
	基底細胞癌	913		42	3	2	1	10	2
	基底細胞癌	939		81	3	1	1	10	—
	トロポニン増加	1539	§	U	2	1	3	1	—

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
	循環虚脱	1539	§	1	2	1	1	1	−
	発熱	1539	§	4	3	2	3	10	−
	尿閉	1539	§	5	3	1	3	10	−
1023009/50/F/WH	頭蓋内動脈瘤	270		211	3	1	999	10	2
	頭蓋内動脈瘤	361		120	3	1	999	10	2
1024001/57/F/WH	錯乱状態	16	§	7	3	1	3	1	−
	低カリウム血症	21	§	2	2	1	1	10	−
	甲状腺機能亢進症	21	§	5	3	1	1	10	−
1024002/53/F/WH	過角化	1351	§	U	2	2	1	10	−
1025001/51/M/WH	自殺行為	367		183	1	1	1	1	2
	基底細胞癌	1389	§	1	1	1	1	10	−
1025002/53/F/WH	表皮内悪性黒色腫	470		29	2	1	4	1	2
	基底細胞癌	498		1	2	1	1	1	2
1025003/56/M/WH	尿路感染	41		45	2	2	1	10	2
	筋力低下	95		2	1	1	1	1	2
	筋力低下	289		7	1	1	1	1	4
	不全片麻痺	349		2	1	1	1	1	2
	疲労	611	§	7	2	1	1	1	2
	筋力低下	623	§	6	2	1	1	10	2
	尿路感染	668	§	6	2	2	1	10	2
	尿路感染	724	§	4	2	2	1	10	2
	血中ビリルビン増加	903	§	26	2	2	3	1	4
	尿路感染	915	§	7	2	2	1	10	2
	尿路感染	950	§	6	2	1	999	10	2
	尿路性敗血症	1034	§	11	3	1	3	10	2
	多発性硬化症再発	1636	§	2	1	1	1	1	−
1025005/47/M/WH	基底細胞癌	93	§	After	2	1	1	1	1
	基底細胞癌	93	§	42	2	1	1	10	−
1025007/58/F/WH	外傷性肝損傷	644		15	3	1	1	10	2
	外傷性骨折	644		15	3	1	1	10	2
	脾破裂	644		15	3	1	1	1	2
	外傷性血胸	644		15	3	1	1	10	2
	転倒	672		1	2	1	1	10	2
	筋骨格痛	672		8	2	1	1	10	2
	ボーエン病	717		After	2	1	1	10	1
	基底細胞癌	717		After	2	1	1	10	1
	ボーエン病	717		U	2	1	4	10	−
	基底細胞癌	717		124	2	1	1	10	−
	扁平上皮癌	850	#	14	2	1	999	10	−
1025010/49/F/WH	閉塞性臍ヘルニア	618		After	3	1	1	1	1
	閉塞性臍ヘルニア	618		11	3	1	1	10	−
1025012/53/F/WH	湿疹	727	§	2	2	1	1	10	−
1026001/57/M/WH	基底細胞癌	409		266	1	2	1	10	−
1041002/34/M/WH	多発性硬化症再発	1409	§	9	1	1	1	10	−
1041011/49/F/WH	尿路感染	6	§	11	2	2	1	10	−

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
1042001/44/F/WH	甲状腺の良性新生物	338	§	219	1	1	1	1	−
1042002/52/F/WH	脊椎すべり症	1085	§	U	1	1	1	10	−
1042003/51/M/WH	基底細胞癌	639	§	20	1	2	1	10	−
	てんかん	912	§	1	1	1	1	1	−
1042005/41/F/WH	異形成母斑	1096		9	1	2	1	10	−
1042008/46/M/WH	脳出血	1214	§	34	2	1	3	10	−
	脳振盪	1214	§	34	1	1	1	1	−
1042009/59/F/WH	脳血管発作	34	§	3	2	1	1	10	2
	一過性脳虚血発作	56	§	1	1	1	1	1	2
	一過性脳虚血発作	157	§	1	1	2	4	1	2
1042010/55/F/WH	大腿骨頚部骨折	64		25	3	1	1	10	2
1042014/56/M/WH	尿路感染	91		13	3	1	1	10	2
	変形性関節症	709		41	2	1	1	10	2
	外傷後疼痛	1194	§	6	1	1	1	10	−
1042018/57/M/WH	末梢性浮腫	417	§	After	2	1	1	1	3
	末梢性浮腫	417	§	U	1	1	1	1	−
1042022/56/M/WH	てんかん	471	§	1	1	1	3	10	−
	てんかん	881	§	1	2	1	4	10	−
	頭蓋内静脈洞血栓症	906	#	U	1	1	1	1	−
1042025/55/F/WH	脊柱変形	418		After	2	1	1	1	1
	脊柱変形	418		U	2	1	1	1	−
	外傷性出血	418		25	2	1	1	1	2
	くも膜下血腫	418		25	2	1	1	1	2
	硬膜下血腫	418		25	3	1	1	1	2
	挫傷	418		25	2	1	1	1	2
	裂傷	783	§	2	1	1	3	1	−
	脳振盪	783	§	2	1	1	3	1	−
1042028/52/M/WH	急性胆嚢炎	820	§	6	1	1	1	10	−
1042031/44/M/WH	四肢損傷	187	§	4	2	1	1	10	−
1042033/48/M/WH	嵌頓臍径ヘルニア	89		7	2	1	3	10	2
1042036/56/F/WH	変形性関節症	271	§	9	1	1	1	10	−
1042040/57/F/WH	基底細胞癌	356		92	2	2	1	10	2
	基底細胞癌	814	§	21	1	2	1	10	−
1043002/46/M/WH	便秘	1005		5	1	1	1	1	2
	ウイルス感染	1098	§	9	1	1	1	10	−
1061002/54/F/WH	転位骨折	667		118	3	1	1	10	4
	転位骨折	667		118	3	1	1	10	4
1064001/57/F/WH	血腫	400		4	3	1	1	10	2
1067002/34/M/WH	尿路感染	361	§	11	2	1	1	10	−
1067004/52/M/WH	メラノサイト性母斑	311		36	4	1	1	10	2
1067005/40/M/WH	疲労	3	§	41	2	2	4	1	−
	動悸	3	§	41	2	2	4	1	−
	羞明	3	§	41	2	2	1	1	−
	自殺念慮	4	§	40	3	2	1	1	−
1068004/59/F/WH	便秘	545	§	2	3	1	1	1	−

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a)]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
1068005/61/F/WH	肺腺癌	250		After	4	2	4	10	1
2001001/48/F/WH	性器損傷	111	§	4	2	1	1	10	−
2001008/43/F/WH	下肢骨折	130	§	4	3	1	1	10	2
2004003/43/M/WH	慢性腎盂腎炎	1		7	1	1	1	10	4
2004005/57/M/WH	ボーエン病	1200	§	7	2	2	4	10	−
2024002/60/F/WH	股関節部骨折	1074	#	6	3	1	999	10	−
2024004/53/F/WH	喉頭狭窄	754	#	4	3	1	3	10	−
2026001/43/F/WH	うつ病	78		150	3	1	1	10	2
	自殺念慮	198		30	4	1	1	1	2
2036001/43/F/WH	徐脈	7		2	3	2	4	1	2
	狭心症	8		4	2	2	4	10	2
2038001/55/M/WH	上室性期外収縮	477	§	U	2	2	3	1	−
	上室性期外収縮	477	§	U	1	2	3	1	−
2038004/58/F/WH	脊椎圧迫骨折	131		After	2	1	3	10	1
2051006/45/F/WH	てんかん	1294	§	4	2	1	1	10	−
2051015/40/M/WH	鎖骨骨折	491	§	65	2	1	1	10	2
	腎盂腎炎	810	§	30	3	1	1	10	−
2051021/58/F/WH	敗血症	889	§	51	3	1	4	10	−
	乳癌	972	#	U	2	1	999	1	−
2052001/50/M/WH	肺炎	1424	§	5	3	1	1	10	−
	褥瘡性潰瘍	1434	§	9	3	1	1	1	−
	脱水	1434	§	9	2	1	1	1	−
	虚血性脳卒中	1446	§	10	3	1	1	10	−
2052009/37/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	472		12	3	2	1	1	2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	597		After	2	2	1	1	1
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	597		U	2	2	1	1	−
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	597		U	2	2	1	1	−
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	598		After	2	2	1	1	1
	尿路感染	718	§	10	3	1	3	10	−
2054001/41/M/WH	裂傷	803		15	2	1	1	10	2
2054003/56/F/WH	第二度房室ブロック	8		3	3	2	4	1	2
	第二度房室ブロック	9		19	2	2	3	1	2
	第二度房室ブロック	31		6	3	2	4	1	1
2054004/36/F/WH	心室性頻脈	509	§	5	1	1	3	10	−
2071007/48/M/WH	背部痛	106		102	3	1	1	10	2
2071016/36/M/WH	てんかん	38	§	U	4	1	1	10	−
	尿路感染	38	§	9	4	1	3	10	−
2072001/52/M/WH	憩室炎	601		7	3	1	3	10	2
3001005/54/F/WH	足変形	629		2	2	1	1	10	2
3003004/46/M/WH	ラクナ脳卒中	1284	§	U	2	2	4	10	−
3004003/44/F/OT	企図振戦	7		7	1	2	3	1	2
	企図振戦	44		6	1	2	4	1	2
3004010/35/M/WH	迷路炎	550		4	2	1	3	10	2
	膀胱機能障害	574		4	2	1	999	10	2
	腎盂腎炎	609		17	2	1	1	10	−

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
	部分発作	856	§	1	3	1	1	10	−
3005001/56/F/WH	不正子宮出血	593	§	13	3	2	4	1	2
3005007/41/F/WH	直腸出血	853	§	5	3	1	1	1	−
3005008/51/F/WH	自殺行為	443		After	1	1	1	1	1
	自殺行為	443		U	1	1	1	1	−
3005013/44/M/WH	尿閉	183		9	3	1	1	1	2
	自殺行為	366		After	4	1	1	1	1
	自殺行為	366		1	4	1	1	1	−
3005015/58/F/WH	脳血管発作	580	§	7	3	1	1	10	−
3005017/45/F/WH	部分発作	529	§	508	3	1	1	10	−
	てんかん	1037	§	U	3	1	1	10	−
3006005/51/M/WH	汎血球減少症	775	§	29	3	2	4	1	−
	ウイルス性脳炎	775	§	29	3	2	4	10	−
	失語症	775	§	29	3	2	4	1	−
	認知障害	775	§	29	3	2	4	1	−
	筋力低下	775	§	29	3	2	4	1	−
	構語障害	775	§	29	3	2	4	10	−
3006006/31/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	271		92	3	2	1	1	2
3007003/49/M/WH	腎細胞癌	816	§	236	2	2	4	10	−
3007009/45/M/WH	筋痙直	182		38	2	1	1	10	2
	発熱	569		9	1	1	1	10	2
	筋痙直	569		9	1	2	1	10	2
3009003/39/F/WH	基底細胞癌	617		1	2	2	1	10	2
3010001/56/F/WH	一過性脳虚血発作	400		1	2	1	3	10	2
3010008/43/F/WH	うつ病	181		17	2	1	1	10	2
3012003/50/F/WH	大腿骨骨折	655	§	U	3	1	1	10	−
3012004/43/M/WH	処置による疼痛	504	§	54	2	1	1	10	−
3012005/53/F/WH	基底細胞癌	821	§	1	2	1	1	10	−
	自殺企図	1094	§	27	4	1	1	10	−
3012007/53/F/WH	大腿骨寛骨臼インピンジメント	145	§	U	2	1	1	10	−
3031006/53/M/WH	心拍数減少	1		4	1	1	1	1	2
3032001/45/F/WH	肝酵素異常	28		15	3	2	1	1	2
	黄斑浮腫	377		After	1	2	4	10	1
3053001/40/M/WH	膀胱結石	1462	#	7	3	1	999	10	−
3053007/45/M/WH	腎結石症	245		8	2	1	1	10	2
3054001/34/F/WH	自然流産	1094	§	1	1	1	1	1	2
3054009/53/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45		146	1	2	4	1	2
3058002/39/M/WH	肝酵素上昇	29	§	65	3	2	1	1	−
	うつ病	253	§	13	2	1	1	10	−
3058005/61/F/WH	肝毒性	132		52	2	1	3	10	2
	大腿骨頚部骨折	723	§	58	2	1	1	10	−
3060003/58/F/WH	腟扁平上皮癌	1188	§	U	3	1	4	1	−
3060004/44/M/WH	てんかん	267		1	1	1	1	10	2
	急性胆嚢炎	1114	§	9	3	1	1	10	−
3060011/50/F/WH	幻覚	51		15	3	1	4	10	2

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
	精神病性障害	51		15	3	1	4	10	2
3061001/47/F/WH	深部静脈血栓症	610		7	3	1	4	10	2
3061003/47/M/WH	体重減少	201		4	2	1	1	1	2
	鼠径ヘルニア	1324	§	29	1	1	1	1	―
3062001/44/F/WH	腱切離	706	§	1	2	1	1	10	―
3072003/51/M/WH	尿路感染	86		4	3	1	1	10	2
	尿路感染	117		9	3	1	1	10	2
	尿路感染	145		9	3	2	1	10	2
	尿路感染	158		9	3	2	1	10	2
	尿路感染	183		11	3	1	1	10	2
	尿路感染	335		8	3	1	1	10	2
	尿路感染	348		8	3	1	1	10	2
	尿路感染	392		3	3	1	1	10	2
	尿路感染	535		7	3	1	999	10	2
	尿路感染	535		7	2	1	999	10	2
	尿路感染	560		10	2	1	1	10	2
	尿路感染	576		10	2	1	1	10	2
	尿路性敗血症	607		3	2	1	1	10	2
3072004/39/F/WH	不整脈	788	§	2	3	1	1	1	―
	徐脈	788	§	2	3	2	1	10	―
3072006/60/F/WH	血小板減少症	161		3	4	2	4	10	2
3090014/59/M/WH	第二度房室ブロック	1		3	3	2	4	1	2
	徐脈	1		3	3	2	4	1	2
3090015/51/F/WH	頭部損傷	53	§	2	3	1	1	1	2
3090027/46/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28		24	3	2	4	1	2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28		24	3	2	4	1	2
3090028/54/F/WH	肛門出血	574	§	22	1	1	1	1	―
	直腸出血	574	§	22	1	1	1	1	―
	尿失禁	574	§	22	1	1	1	1	―
	直腸脱	574	§	22	1	1	1	1	―
4002003/46/F/WH	切迫性尿失禁	330		1	2	1	1	10	2
	一酸化炭素拡散能減少	366		After	2	2	3	10	1
4002004/53/F/WH	月経過多	387		106	2	1	1	10	2
4002006/47/M/WH	歩行距離テスト異常	51		After	2	1	1	10	1
	運動失調	51		After	2	1	1	10	1
	多発性硬化症	51		U	2	1	1	10	―
	滑液包炎	116		5	2	1	1	10	2
	膀胱炎	723	§	8	3	2	3	10	―
	熱傷部感染	760	§	489	2	1	1	10	―
	膀胱炎	897	§	9	3	2	3	10	―
	膀胱機能障害	1150	§	U	2	1	1	10	―
	構語障害	1246	§	5	2	1	1	10	―
	四肢麻痺	1246	§	5	2	1	1	10	―
4002008/46/F/WH	発疹	62		74	2	2	4	10	2
4004004/53/F/WH	尿失禁	325		3	3	1	1	10	2

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
	足関節部骨折	550		17	2	1	1	10	2
	膀胱機能障害	640		1	1	1	1	10	2
	多発性硬化症	1375	§	6	2	1	1	10	—
4004006/59/M/WH	三叉神経痛	26		36	3	1	3	10	2
	肺塞栓症	77		20	3	1	1	10	2
	四肢静脈血栓症	77		146	3	1	1	10	4
	三叉神経痛	245		83	2	1	1	10	2
	急性心筋梗塞	597		41	2	1	1	10	2
4004010/59/M/WH	肩回旋筋腱板症候群	351	§	U	2	1	1	10	—
4005010/43/M/WH	鼠径ヘルニア	175	§	74	3	1	1	10	—
4005013/52/F/WH	脳血管発作	227		50	4	1	3	10	2
	眼帯状疱疹	459	§	13	3	2	4	10	—
4006002/47/M/WH	転倒	491	§	3	2	1	1	1	—
4006003/59/M/WH	心筋梗塞	1259	§	41	4	1	1	10	—
4006005/53/M/WH	筋骨格系胸痛	1002	§	5	2	1	1	1	—
4007001/54/F/WH	尿路感染	155		9	3	2	1	10	2
	多発性硬化症	1288	§	U	3	2	1	10	—
	膀胱炎	1288	§	35	3	2	1	10	—
4008005/42/F/WH	口腔ウイルス感染	120		4	1	1	1	10	2
4008012/48/M/WH	尿路感染	691	§	5	2	1	1	10	—
4009003/49/F/WH	帯状疱疹	101		20	3	2	3	10	2
4010001/57/M/WH	鼠径ヘルニア	526	§	170	1	1	1	10	—
	帯状疱疹	567	§	26	2	2	3	10	—
4011001/30/F/WH	多発性硬化症	112		16	3	2	997	10	3
4011003/52/F/WH	自殺企図	226		1	4	1	4	—	2
4011006/34/F/WH	不眠症	297	#	U	2	1	999	10	—
	多発性硬化症	297	#	5	3	1	999	10	—
	失明	297	#	5	3	1	999	10	—
4012002/55/M/WH	胃腸炎	240	§	3	2	1	1	10	—
4015001/43/F/WH	動悸	320		4	4	1	1	10	2
	左脚ブロック	321		U	4	1	1	10	997
	洞性頻脈	321		U	4	1	1	10	997
4015007/52/M/WH	急性冠動脈症候群	25		3	3	1	4	10	2
	心筋虚血	25		3	3	1	4	10	2
4015009/54/M/WH	うつ病	242		16	4	1	4	1	5
	自殺既遂	257		1	4	1	4	1	5
4015010/55/M/WH	腸閉塞	258		5	2	1	1	1	2
	イレウス	900	§	2	2	1	1	10	—
	基底細胞癌	1309	§	135	1	1	1	10	—
4016004/52/F/WH	不全片麻痺	899		1	3	1	1	10	2
	部分発作	963		2	2	1	1	10	2
4016008/60/F/WH	基底細胞癌	227		271	2	1	1	10	2
	失神	955		1	2	1	1	1	2
4018005/53/F/WH	肝酵素上昇	795	#	U	2	2	4	1	—
4019001/57/F/WH	虫垂炎	32		1	3	1	1	10	2

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
4019002/45/M/WH	多発性硬化症	1150	§	18	1	1	1	10	−
4019005/41/F/WH	多発性硬化症	1143	§	17	1	1	1	10	−
4022002/52/M/WH	徐脈	1		1	1	2	1	1	2
4024001/41/M/WH	運動低下	1052	§	17	4	1	1	1	−
	筋力低下	1052	§	17	4	1	1	1	−
	運動低下	1240	§	9	4	1	1	1	−
4024004/49/M/WH	骨挫傷	1093	§	8	1	1	1	10	−
	骨挫傷	1093	§	8	1	1	1	10	−
4025001/45/F/WH	失神	346		2	2	1	1	1	2
4025004/34/M/WH	セミノーマ	497		9	3	1	4	10	4
4025006/48/F/WH	てんかん	244		1	1	1	1	1	2
4025019/58/M/WH	自殺恐怖	57	§	43	4	1	1	10	−
4026001/52/M/WH	消化管感染	272	§	7	3	1	1	1	−
	不全対麻痺	272	§	7	3	1	1	1	−
4026004/59/F/WH	各種物質毒性	639	§	85	2	1	3	1	−
	肺炎	639	§	85	2	1	3	1	−
4026008/53/M/WH	鼻茸	578	§	5	1	1	1	10	−
4027005/49/F/WH	神経因性膀胱	497		19	2	1	1	10	4
	神経因性膀胱	497		19	1	1	1	10	−
	筋痙直	597	§	16	3	1	1	10	−
4027007/35/F/WH	脊椎すべり症	512	§	16	2	1	1	10	−
	治癒不良	540	§	5	1	1	1	1	−
	自殺念慮	606	§	1	1	2	1	1	−
4028003/37/F/WH	甲状腺の良性新生物	69		44	3	1	1	10	2
4028005/55/M/WH	中枢神経系リンパ腫	513	§	After	3	2	4	10	1
4028008/50/F/WH	ラクナ梗塞	358	§	1	1	1	1	1	−
4028010/48/M/WH	鼠径ヘルニア	627	§	170	2	1	1	10	−
4029001/49/F/WH	基底細胞癌	1435	§	1	2	1	1	10	−
4030007/48/M/WH	胆嚢炎	578		5	2	1	1	10	2
4030009/53/F/WH	注射に伴う反応	810	§	1	4	1	1	1	−
	脊椎すべり症	950	§	198	3	1	1	10	−
4031006/42/M/WH	三叉神経痛	139	§	16	3	1	1	10	−
	三叉神経痛	451	§	U	3	1	1	10	−
	不眠症	451	§	U	3	2	1	10	−
	視神経炎	451	§	9	3	2	1	1	−
4032003/58/F/WH	卵巣障害	315		4	1	1	1	10	2
4032005/55/F/WH	てんかん	614		2	2	1	3	10	2
4033002/57/M/WH	セミノーマ	233		After	3	2	4	10	1
4033005/51/M/WH	浮動性めまい	4		1	1	2	1	1	2
	起立性低血圧	4		1	1	2	1	1	2
	裂傷	318		1	1	1	1	1	2
	脳振盪	318		3	1	1	1	1	2
	肋骨骨折	318		55	1	1	1	1	2
	コロンビア自殺評価スケール異常	560		2	1	1	1	1	2
	コロンビア自殺評価スケール異常	560		2	1	1	1	1	−

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
4033006/52/M/WH	多発性硬化症	133		4	1	1	1	10	2
4034009/31/M/WH	背部痛	130	§	10	3	1	1	10	−
4034011/31/M/WH	第3度熱傷	1042	#	24	3	1	3	10	−
4036004/61/F/WH	筋萎縮性側索硬化症	1051	#	105	4	1	4	1	−
	嚥下障害	1051	#	105	3	1	4	10	−
4036006/51/M/WH	上肢骨折	1240	§	125	3	1	1	10	−
	肋骨骨折	1434	§	U	2	1	1	10	−
	気胸	1434	§	U	2	1	1	10	−
4036008/59/M/WH	自殺企図	1434	§	41	2	1	1	1	−
4036009/48/M/WH	上肢骨折	1352	§	U	3	1	1	10	−
4036015/44/F/WH	脳振盪	478		4	3	1	1	1	2
4036017/45/F/WH	上気道感染	42		9	1	1	1	1	2
	不全片麻痺	46		5	1	1	1	1	2
	呼吸麻痺	865	#	1	4	1	4	1	−
	四肢不全麻痺	865	#	1	4	1	4	1	−
4037003/50/F/WH	上気道感染	361		8	1	1	1	10	2
	基底細胞癌	1359	§	30	1	2	1	10	−
4037005/48/M/WH	単径ヘルニア	368	§	54	2	1	1	10	−
4039003/58/M/WH	聴力低下	1030	§	U	2	1	1	10	−
	筋力低下	1030	§	−	3	1	1	1	−
	耳管障害	1030	§	7	3	1	1	10	−
	慢性副鼻腔炎	1030	§	23	4	1	1	10	−
	失神	1094	§	−	1	1	1	1	−
	尿路感染	1094	§	29	2	1	1	10	−
	尿路感染	1114	§	U	2	1	999	10	−
	胸骨骨折	1121	§	U	2	1	999	1	−
	肋骨骨折	1121	§	U	2	1	999	1	−
	裂傷	1121	§	1	1	1	1	10	−
	膀胱壁肥厚	1121	§	2	2	2	999	10	−
	尿閉	1121	§	2	2	1	999	10	−
	肺塞栓症	1121	§	5	3	1	4	10	−
	硬膜下血腫	1121	§	8	2	1	999	10	−
	失見当識	1121	§	16	2	1	999	10	−
	滑液包炎	1124	#	U	2	1	999	10	−
	てんかん	1128	#	U	2	1	999	10	−
4040001/57/F/WH	失神	13		4	3	1	1	1	2
	基底細胞癌	132		5	3	1	1	10	2
	基底細胞癌	1169	§	5	2	1	1	10	−
	変形性関節症	1350	§	U	2	1	1	10	−
4040005/59/M/WH	パニック発作	4		5	3	1	1	10	4
	腰椎骨折	868	§	55	2	1	1	10	−
	転倒	878	§	1	1	1	1	1	−
	適応障害	1061	§	24	3	1	1	1	−
4040006/50/F/WH	失神	339		1	2	2	1	1	2
	失神	647	§	1	2	2	1	1	−

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
	子宮平滑筋腫	964	§	10	3	1	1	10	−
	腹膜癒着	1135	§	15	3	1	1	1	−
4040007/35/F/WH	頚部痛	1078	§	U	3	1	1	1	−
4044007/42/M/WH	ウイルス感染	93	#	3	3	1	4	10	−
4044008/47/M/WH	尿路感染	135		5	3	1	1	10	2
4045003/40/M/WH	肋骨骨折	468	§	40	4	1	1	1	−
	気胸	468	§	40	4	1	1	1	−
4047001/55/F/WH	鼠径部膿瘍	1193	§	26	2	2	1	10	−
4047002/44/F/WH	帯状疱疹	731	§	51	2	2	3	10	−
4048004/55/M/WH	脳幹梗塞	105		8	3	1	3	10	4
4049003/59/F/WH	前兆を伴う片頭痛	666	§	9	3	2	1	10	−
	変形性関節症	799	§	U	1	1	1	1	−
4049004/58/F/WH	膀胱結石	116		2	2	1	1	1	2
4049007/55/F/WH	胆石症	829	§	26	3	1	3	1	−
	肝不全	829	§	49	3	1	3	10	−
	脂肪肝	829	§	49	2	1	3	1	−
	乳癌	938	§	U	2	2	4	10	−
4061001/33/F/AS	多発性硬化症再発	371	§	39	2	1	1	10	−
4070005/32/F/AS	インフルエンザ	1031	§	11	1	1	1	10	−
4070006/50/F/AS	多発性硬化症再発	96	§	86	2	1	3	10	−
4073002/33/M/AS	血中ビリルビン増加	28		After	3	2	1	10	3
	血中ビリルビン増加	28		U	3	2	1	10	−
4073004/35/F/AS	二次性進行型多発性硬化症	837	§	72	1	1	3	10	−
5001002/53/F/WH	脱水	136		3	1	1	1	1	2
	胃腸炎	136		3	1	1	1	1	2
	無力症	136		3	1	1	1	1	2
	悪心	136		3	1	1	1	1	2
	嘔吐	136		3	1	1	1	1	2
	自殺企図	231		1	4	1	3	10	997
5004004/45/F/WH	錯乱状態	174	§	7	2	1	3	1	−
	片頭痛	174	§	50	3	1	3	10	−
	尿路性敗血症	232	§	14	3	1	3	10	−
	急性腎障害	309	§	U	2	1	1	1	−
	高血圧緊急症	309	§	10	4	1	4	10	−
5005008/43/F/BL	歩行障害	7		2	1	1	1	10	2
5006001/49/M/WH	蜂巣炎	498	§	19	3	1	1	10	2
5011003/49/M/WH	足関節部骨折	555	§	U	3	1	1	10	−
	企図的過量投与	555	§	1	3	1	1	1	−
5013001/58/F/WH	深部静脈血栓症	129	§	1	3	2	1	10	−
5013002/57/F/WH	多発性硬化症再発	233	§	23	2	1	1	10	−
5017002/55/F/WH	水腎症	553		2	3	1	3	10	2
	敗血症性ショック	553		2	4	1	3	10	2
	尿路性敗血症	553		8	3	1	3	10	2
	尿管結石症	553		16	3	1	3	10	2
5018003/60/F/WH	扁平上皮癌	368		45	2	1	4	10	2

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
	口唇扁平上皮癌	368		46	2	1	4	10	2
5018005/44/M/WH	部分発作	240		18	2	1	1	10	2
	部分発作	646		21	2	1	1	10	2
5021001/46/F/WH	無力症	108		After	3	1	1	1	1
	尿路感染	108		6	3	1	1	10	4
	尿路感染	325	$	After	3	1	999	10	1
	尿路性敗血症	331	$	U	4	1	999	1	5
5028003/35/M/WH	薬物乱用	664	§	17	3	1	3	1	—
5030001/61/F/WH	痙攣発作	44		1	3	1	3	1	2
5035002/56/F/WH	大腸菌性尿路感染	404		17	3	1	1	10	2
	敗血症	404		17	3	1	1	10	2
5035003/55/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28		2	3	1	1	1	2
	乳酸アシドーシス	1041	§	3	4	1	1	10	—
	急性腎障害	1041	§	3	1	1	1	10	—
5047001/52/F/WH	全身性強直性間代性発作	111		1	4	2	4	10	2
5047004/49/F/WH	頚椎骨折	354		After	3	1	4	10	1
	頚椎骨折	354		U	3	1	4	10	—
5059003/58/F/WH	精神状態変化	64		2	3	1	1	1	2
	転倒	593		1	3	1	1	10	2
	脳振盪	593		2	3	1	1	10	2
5059005/58/F/WH	尿路感染	289		8	2	1	1	10	2
	多発性硬化症再発	293		26	2	1	1	10	2
	無力症	810	§	4	2	1	3	10	—
	失見当識	858	§	4	2	1	3	10	—
	多発性硬化症再発	1144	§	4	2	1	3	10	—
5059007/57/M/WH	脳血管発作	188		2	3	1	1	10	2
5059011/52/F/BL	無力症	984	§	4	2	1	3	10	—
	尿路感染	984	§	10	2	1	3	10	—
5059013/38/F/WH	徐脈	458	§	2	3	1	1	10	—
5062002/60/F/BL	足関節部骨折	100		182	2	1	1	10	2
	術後創感染	115		—	3	1	1	10	2
5079006/53/F/WH	虫垂炎	601	§	7	3	1	3	10	—
5092007/54/M/WH	黄斑浮腫	87		57	1	2	3	1	2
5100001/45/M/WH	失明	73		After	3	2	4	1	1
	多発性硬化症再発	74		After	3	2	4	10	1
5101001/56/M/WH	基底細胞癌	392		30	3	1	1	10	2
5112001/54/F/WH	尿路感染	117		11	2	1	1	10	2
	尿路感染	454		4	2	1	1	10	2
	上気道感染	454		4	2	1	1	10	2
5118005/57/M/WH	尿路感染	454	§	9	3	1	1	10	—
5123002/56/F/WH	胃食道逆流性疾患	946	§	U	3	1	1	10	—
5123005/60/M/WH	冠動脈疾患	103		11	3	1	1	10	2
	冠動脈疾患	103		13	3	1	1	10	—
	気管支炎	886	§	—	3	1	1	10	—
6056001/[redacted]F/AS	大腿骨頚部骨折	1156	§	67	3	1	1	10	—

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
6058001/[redacted]F/AS	過換気	184	§	480	3	2	1	10	—
	大腿骨頚部骨折	322	§	142	3	1	1	10	—
7001012/41/F/WH	呼吸困難	558		40	3	1	999	1	—
	頻脈	558		40	3	1	999	10	—
	バセドウ病	558		45	3	1	1	10	—
7002004/60/F/WH	丘疹性皮疹	63		159	2	2	4	1	2
	黄斑浮腫	90		After	4	1	4	10	1
7002007/59/M/WH	基底細胞癌	104		63	2	1	1	10	2
7002012/60/M/WH	皮膚癌	341		108	2	1	1	10	—
	皮膚癌	690	§	116	2	1	1	10	—
7004005/45/F/WH	肺炎	396	§	U	2	2	4	10	—
7007001/60/F/WH	皮膚腫瘤	364	§	128	2	2	1	10	—
	基底細胞癌	511	§	1	3	2	1	1	—
7007002/58/F/WH	注意力障害	161		14	3	1	1	1	2
	尿失禁	292		3	3	1	1	10	2
	尿失禁	292		3	2	1	1	10	2
7008003/54/M/WH	急性腎障害	394		9	4	2	1	10	2
7008012/51/M/WH	敗血症	1030	§	7	4	2	1	10	—
	膀胱炎	1030	§	7	4	2	1	10	—
7008018/49/F/WH	希死念慮を有するうつ病	84		86	3	1	1	10	2
	コロンビア自殺評価スケール異常	597		After	3	1	1	1	1
	自殺行為	597		28	3	1	1	1	—
	自殺行為	680	§	36	3	1	1	1	—
	自殺企図	764	§	141	3	1	1	1	—
	自殺行為	955	§	121	3	1	1	1	—
	脳血管発作	1134	#	24	3	1	1	10	—
7008026/42/F/WH	自殺企図	169		106	2	1	1	10	2
7008027/40/M/WH	脈絡網膜炎	170		384	3	2	4	1	2
7008032/39/M/WH	静脈奇形	874	§	3	2	1	1	10	—
7009001/50/F/WH	CD4リンパ球減少	955	§	27	4	2	4	1	—
	CD8リンパ球減少	955	§	27	4	2	4	1	—
	リンパ球減少症	955	§	27	4	2	4	1	—
7009002/56/M/WH	自殺念慮	28		1	2	1	1	1	2
	尿道狭窄	767		After	3	1	1	10	3
	尿道狭窄	767		12	3	1	1	10	—
	不安	863	§	6	1	1	1	10	—
	錯乱状態	863	§	6	1	1	1	10	—
7009005/61/M/WH	便秘	565		3	1	1	1	10	2
	発熱	565		3	1	1	1	10	2
7031001/56/F/WH	帯状疱疹性髄膜炎	525		16	2	2	3	10	2
7031008/43/M/WH	眼挫傷	62		17	1	1	1	10	2
	角膜損傷	62		17	1	1	1	10	2
	裂傷	62		17	1	1	1	10	2
7041001/58/M/WH	尿路感染	424		41	2	2	3	10	2
7042001/42/F/WH	鼻膿瘍	552		5	2	1	1	10	4

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
7042007/45/F/WH	インフルエンザ	748		16	2	1	1	10	2
	インフルエンザ	748		16	2	1	1	10	—
	肺炎	751		13	2	1	3	10	2
	肺炎	751		13	2	1	1	10	—
7061004/49/F/AS	肺機能検査値低下	373		After	3	2	4	1	1
7062005/61/M/WH	基底細胞癌	922	§	57	3	2	1	1	—
7062009/48/F/WH	胆道仙痛	120		42	4	1	1	1	2
7063001/56/F/WH	基底細胞癌	182		45	2	1	1	10	2
	基底細胞癌	539		1	3	2	1	10	2
7063004/58/M/WH	尿閉	422		After	3	1	1	10	3
	尿閉	422		87	3	1	1	10	—
7064002/47/M/WH	脳損傷	368		5	1	1	1	1	2
	鎖骨骨折	368		249	4	1	1	10	2
7064003/53/M/WH	胆石症	140		25	3	1	1	10	2
7064004/43/F/WH	尿路感染	792	§	10	3	1	1	10	2
7064005/50/M/WH	表皮内悪性黒色腫	357		58	4	2	4	10	2
7081003/49/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1049	§	9	1	1	1	1	—
7081004/36/F/WH	貧血	96	§	9	2	1	3	10	2
	褥瘡性潰瘍	219	§	After	3	1	3	10	3
7081005/55/F/WH	筋痙直	56		4	2	1	1	10	2
	自殺念慮	333		—	1	1	1	1	2
	痙攣発作	920	§	1	3	1	1	1	2
7081019/43/M/WH	痙攣発作	1281	§	1	3	1	1	1	—
7081020/57/F/WH	三叉神経痛	141		After	2	1	1	10	1
	乳癌	233		After	3	2	4	10	3
7081025/60/M/WH	自殺企図	259		1	3	1	1	1	2
7081052/46/M/WH	びらん性胃炎	93		4	2	1	3	10	2
	大腿骨頚部骨折	150		6	2	1	1	10	2
7084009/37/M/WH	転倒	201	§	1	2	1	1	1	—
	頭部損傷	201	§	1	2	1	1	1	—
7085001/58/F/WH	脳振盪	10		6	1	1	1	1	2
7085005/58/F/WH	脳血腫	235	§	32	4	1	4	10	—
7086001/43/F/WH	頭部動揺	641		50	2	1	1	10	2
7086011/57/F/WH	変形性関節症	552	§	3	3	1	1	10	—
7087001/52/F/WH	尿路感染	1238	§	9	3	1	3	10	—
	インフルエンザ	1239	§	5	2	1	3	10	—
7087010/55/F/WH	尿路感染	212		9	1	1	1	10	2
7087011/47/M/WH	腎臓の良性新生物	779	§	28	3	1	4	10	—
7088005/47/F/WH	乳房腫瘤	617	§	U	3	2	4	10	—
7088010/57/F/WH	浸潤性乳管癌	1099	§	U	3	2	4	10	—
7089009/39/F/WH	熱傷	545		17	3	1	3	10	3
7089011/37/F/WH	褥瘡性潰瘍	226		15	3	1	3	10	3
	てんかん	912	§	7	3	1	3	10	—
	尿路感染	979	§	9	2	1	1	10	—
7089020/30/F/WH	脱水	235		6	3	1	1	10	2

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
	尿路感染	235		11	3	1	1	10	2
7089022/48/F/WH	痙攣発作	14		1	3	1	3	10	2
	失語症	14		11	3	1	3	10	2
	痙攣発作	146		8	3	1	1	10	2
	てんかん	1143	§	1	3	1	1	10	—
	低ナトリウム血症	1143	§	5	2	1	1	10	—
7089036/57/F/WH	白内障	334	§	3	2	1	3	10	—
	白内障	361	§	3	2	1	3	10	—
	多発ニューロパチー	543	§	5	2	1	1	10	—
8001001/58/F/WH	抑うつ症状	299		After	4	1	1	10	3
	躁病	343		After	4	2	4	10	3
	多幸気分	343		After	4	1	1	1	3
8001009/57/F/WH	ブルガダ症候群	724	§	87	3	1	4	10	—
8002003/43/M/WH	呼吸抑制	674		1	3	1	999	1	2
	てんかん	674		13	2	1	999	10	2
	心房細動	675		12	2	1	999	10	2
	尿路感染	688		29	2	1	999	10	2
	筋力低下	708		10	2	1	999	10	4
	筋力低下	785		36	1	1	999	10	2
	尿路感染	813		8	2	1	999	10	2
	心房細動	855	§	3	3	2	4	10	—
8002004/40/M/WH	部分発作	946	§	3	3	1	1	10	—
	脳挫傷	1060	§	47	3	1	1	10	—
	硬膜下血腫	1060	§	47	3	1	1	10	—
8003003/40/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	252		30	3	2	3	1	2
	うつ病	358		92	4	1	1	10	2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1256	#	34	4	2	4	1	—
8003004/38/M/WH	肺結核	1103	§	303	3	2	4	10	—
8003009/43/M/WH	大腿骨頚部骨折	515		After	3	1	3	10	1
	大腿骨頚部骨折	515		123	3	1	3	10	—
8003010/53/F/WH	脾臓損傷	183	§	12	3	1	1	10	—
8005007/48/M/WH	四肢麻痺	155	§	49	3	1	1	10	—
8023009/58/F/WH	虚血性脳卒中	5		After	2	2	4	10	3
8025001/41/F/WH	子宮平滑筋腫	147		14	2	1	1	10	2
	身体疾患による不安障害	623		261	1	1	1	10	2
	大うつ病	1203	§	U	4	1	4	10	—
8025002/58/F/WH	急性胆嚢炎	638		5	3	1	1	10	2
8025003/58/F/WH	肝酵素上昇	53		42	3	2	4	10	2
8044005/32/M/WH	痙攣発作	462	§	2	2	1	1	1	4
8044006/52/M/WH	機能的単腎	281		64	3	1	1	10	4
8044012/54/F/WH	卵巣嚢胞	484	§	7	2	1	3	10	—
	子宮平滑筋腫	484	§	7	2	1	3	10	—
8046006/53/F/WH	胃腸炎	256		7	2	1	1	10	2
8046008/49/M/WH	精巣癌	641	§	U	4	2	4	10	—
8046015/53/F/WH	失神	360	§	1	1	1	1	10	—

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
	本態性高血圧症	378	§	U	1	1	1	10	−
8048001/50/F/WH	大腿骨頚部骨折	1244	§	32	3	1	1	10	−
8048007/44/M/WH	痔核	798	§	15	3	1	1	10	−
8052003/48/F/WH	乳癌	1404	§	U	2	1	4	10	−
8052008/32/M/WH	下痢	414		6	2	1	1	1	2
8072001/49/F/WH	不正子宮出血	454		6	2	1	1	10	2
	一過性脳虚血発作	968	§	8	3	1	1	10	−
8072003/48/M/WH	低色素性貧血	370	§	6	3	1	1	10	−
	肺炎	572	§	4	2	1	1	10	−
8076003/42/F/WH	てんかん	1457	§	6	4	1	4	10	−
	てんかん重積状態	1464	#	21	4	1	999	10	−
9001010/48/F/WH	虫垂炎	255		62	3	2	3	10	2
	虫垂膿瘍	255		62	3	2	3	10	2
9001018/53/F/WH	乳癌	1030	§	U	3	1	4	1	−
9001019/47/F/WH	多発ニューロパチー	351		129	3	1	4	1	2
	神経線維腫	351		129	3	2	1	1	2
9004006/51/M/WH	心突然死	1035	§	1	4	1	4	1	−
9005003/46/F/WH	足関節部骨折	1474	§	13	2	1	1	10	−
9005008/50/M/WH	うつ病	367		14	2	1	1	1	2
9005016/58/F/WH	発熱	640	§	3	1	1	3	1	−
9005017/41/F/WH	片頭痛発作重積	695		13	3	1	1	10	4
9005021/58/F/WH	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27		22	2	2	3	1	2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27		37	2	2	3	1	2
9005023/36/M/WH	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	363		8	1	1	1	1	2
9007003/44/F/WH	結腸癌第４期	709	§	8	4	2	4	10	5
	誤嚥性肺炎	714	#	3	4	2	4	10	5
	敗血症性ショック	714	#	3	4	2	4	10	5
9008010/53/M/WH	心筋梗塞	746	§	4	3	1	1	10	−
9009001/46/F/WH	月経過多	19		1	2	1	1	10	2
9011006/51/F/WH	神経膠腫	67	§	After	3	2	4	1	1
9011007/52/F/WH	消化器黒色腫	120		159	4	2	4	10	5
9011011/53/F/WH	結腸直腸癌	373	§	U	4	2	4	1	−
9011012/59/F/WH	橈骨骨折	561		After	3	1	1	10	1
	橈骨骨折	561		U	3	1	1	10	−
9011013/48/F/WH	筋痙直	1023	§	4	1	1	1	10	−
9012001/59/M/WH	基底細胞癌	1283	§	41	3	2	1	10	−
9012007/40/F/WH	乳管内増殖性病変	129	§	77	3	2	4	10	−
9013003/46/M/WH	てんかん	1333	§	5	1	1	1	10	−
9015002/46/M/WH	椎間板突出	188		79	3	1	1	10	2
9015006/55/M/WH	水腎症	421		14	3	2	1	10	2
	尿路性敗血症	421		14	3	2	1	10	2
9016006/59/M/WH	基底細胞癌	359	§	43	1	1	1	10	−
9031005/47/M/WH	不安	19		16	2	1	1	10	2
9033003/59/M/WH	鼠径ヘルニア	147		253	1	1	1	1	2
9033004/50/F/WH	腰部脊柱管狭窄症	441		After	3	1	1	1	1

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a)]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
	滑液嚢腫	441		After	3	1	1	1	1
	腰部脊柱管狭窄症	559		117	3	1	1	1	−
	滑液嚢腫	559		117	3	1	1	1	−
9033005/57/F/WH	基底細胞癌	477		After	2	2	1	1	1
	基底細胞癌	477		55	2	2	1	1	−
9041003/49/F/WH	筋痙直	52	§	4	4	1	1	10	2
9041004/53/F/WH	関節炎	592		After	2	1	1	10	1
9041011/47/M/WH	頚椎神経根損傷	894	§	2	3	1	1	10	−
9041012/53/M/WH	抑うつ気分	27		After	2	1	1	1	3
9041013/57/M/WH	肺高血圧症	107		187	2	1	1	10	4
	脳振盪	269		8	1	1	1	1	2
9046002/59/F/WH	過敏症	8		3	4	2	4	10	2
9047004/55/F/WH	白血球減少症	461		14	4	2	4	1	3
9051009/53/F/WH	白内障	1020	§	15	1	1	1	10	−
9053001/46/M/WH	肺炎	1217	§	8	4	2	3	10	−
	肺炎	1338	§	15	4	2	4	10	−
9053006/59/F/WH	高血圧	46		After	2	2	1	10	3
	高血圧	46		U	2	2	1	10	−
	てんかん	48		2	3	1	1	10	2
	てんかん	394		5	3	1	1	10	2
	てんかん	452		2	3	1	1	10	2
	てんかん	452		5	3	1	1	1	2
	てんかん	541		3	1	1	1	1	2
9053008/32/F/WH	自然流産	264	§	1	3	1	1	1	−
9054001/43/F/WH	血中ブドウ糖増加	735	§	5	1	1	1	10	2
9055003/44/M/WH	菌血症	585		53	3	1	1	10	2
	尿路感染	585		53	3	1	1	10	2
9055004/59/M/WH	運動失調	1163	§	32	2	1	1	1	−
	ビタミン D 欠乏	1183	§	12	2	1	1	10	−
9056002/51/F/WH	半月板損傷	1122	§	1	1	1	1	10	−
9057003/34/F/WH	多発性硬化症	1090	#	U	3	1	1	10	−
9057006/54/M/WH	前立腺炎	435	§	16	1	1	1	10	−
	尿路感染	500	§	9	1	2	1	10	−
	尿管結石症	537	§	10	3	1	3	10	−
	尿路感染	567	§	31	2	1	1	1	−
	良性前立腺肥大症	609	§	24	2	1	1	1	−
	尿路感染	618	§	12	2	1	1	10	−
9062001/53/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	190		10	2	2	3	1	2
	悪性黒色腫	1157		72	2	1	4	10	−
9062004/44/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	358		94	1	2	1	1	2
9062005/43/F/WH	尿路感染	1105	§	32	2	1	1	10	−
9062008/42/M/WH	肺炎	293	§	U	3	1	3	10	−
	胆嚢炎	293	§	U	3	1	3	10	−
9063003/45/F/WH	一酸化炭素拡散能減少	1248	§	U	2	2	4	1	−
9063009/40/M/AS	徐脈	5	§	1	4	2	4	1	−

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	治験薬に対する処置	薬物/非薬物治療	転帰
	浮動性めまい	6	§	6	2	2	4	1	―
	呼吸困難	6	§	7	2	2	4	1	―
	徐脈	7	#	2	3	2	4	1	―
9063010/41/F/WH	裂傷	206		251	3	1	1	10	2
	関節痛	456		After	3	1	1	10	3
	関節痛	485		After	3	1	1	10	1
	運動不能	485		89	3	1	1	10	4
9063011/55/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29		107	1	2	4	1	2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29		107	1	2	4	1	2
9065001/56/F/WH	遠隔転移を伴う結腸癌	247	§	U	4	2	4	1	―
9065002/39/M/WH	尿路感染	1011	§	7	3	1	1	10	―
9065007/45/M/WH	E型肝炎	52		54	3	1	3	1	2
	神経根障害	568		After	3	1	1	10	1
	神経根障害	568		205	3	1	1	10	―
9065008/58/M/WH	三叉神経痛	343		107	3	1	1	10	2
	下気道感染	1232	§	15	3	1	1	10	―
9065009/52/M/WH	尿路感染	157	§	6	3	1	3	10	―
9065011/51/M/WH	胆嚢炎	505	§	U	3	1	1	1	―
	処置による疼痛	513	§	U	3	1	1	10	―
9065012/39/M/WH	尿路感染	717	§	33	3	1	1	―	―
	敗血症	864	§	20	3	1	1	10	―
	尿路感染	864	§	20	3	1	1	10	―
	尿閉	982	§	2	3	1	1	10	―
9065015/45/F/WH	筋力低下	384		8	3	1	1	1	2
	尿閉	384		8	3	1	1	10	2
	尿路感染	673	§	2	3	1	1	10	―
	深部静脈血栓症	961	§	11	3	1	1	10	―
	尿路感染	961	§	11	3	1	1	10	―
9066004/43/F/WH	尿路感染	1081	§	23	3	1	1	10	―
	排尿困難	1088	§	16	1	1	1	10	―
	膣出血	1201	§	5	1	1	1	10	―
9068003/55/F/OT	尿路感染	92		9	3	2	1	10	2
	脱水	1202	§	3	1	1	1	10	―
9068004/50/M/WH	腎結石症	1051	§	190	1	1	1	10	―
9071002/51/M/WH	多発性硬化症再発	1009	§	3	3	1	1	1	―
	尿路性敗血症	1322	§	10	4	2	4	10	―
9072002/43/M/WH	多発性硬化症	165	§	U	2	1	1	10	―
	尿路性敗血症	277	§	3	2	1	1	10	―
9072005/42/F/WH	呼吸障害	471		After	3	2	4	1	1
9072009/52/F/WH	基底細胞癌	338	§	71	2	1	1	10	―

Source：5.3.5.3-7-Listing 4.3-2a

性別：M = 男性，F = 女性
人種：WH = 白人，BL = 黒人又はアフリカ系アメリカ人，AS = アジア人，OT = その他，UN = 不明
§ = BAF312 の非盲検投与期間中に発現
$ = MS 疾患修飾薬の投与開始後に発現
# = BAF312 の非盲検投与中止後に発現
持続期間：投与終了時又は投与終了後追跡調査期に消失日が欠測であり，かつ転帰が 1 又は 3 の場合は After，欠測の場合は U
重症度：CTCAE グレード。CTCAE に該当する有害事象がない場合，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 重度，4 = 生命を脅かす。
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
薬物/非薬物治療：1 = なし，10 = あり
転帰：1 = 未回復，2 = 回復，3 = 軽快，4 = 回復したが後遺症あり，5 = 死亡，997 = 不明
－ = 記載なし
a) 治験薬の投与開始日を Day 1 とした。

Table 7-4 投与中止に至った有害事象一覧（A2304 試験 CP + EP，SAF）

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日 (Day) [a]		持続期間 (日)	重症度	関連性	薬物/非薬物治療	転帰
1007001/37/F/WH	リンパ球減少症	721	#	44	3	2	1	－
1021004/54/F/WH	子宮内膜癌	275		1	3	2	10	2
1025002/53/F/WH	表皮内悪性黒色腫	470		29	2	1	1	2
1025007/58/F/WH	ボーエン病	717		U	2	1	10	－
1041004/50/M/WH	黄斑浮腫	93		29	1	2	10	2
1042009/59/F/WH	一過性脳虚血発作	157	§	1	1	2	1	2
1042022/56/M/WH	てんかん	881	§	1	2	1	10	－
1042043/47/F/WH	黄斑浮腫	85		35	1	2	10	2
1067005/40/M/WH	疲労	3	§	41	2	2	1	－
	動悸	3	§	41	2	2	1	－
1068003/54/F/WH	腹痛	954	§	U	2	2	1	－
	疲労	954	§	U	2	2	1	－
	血中アルカリホスファターゼ増加	954	§	15	1	2	1	－
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	954	§	92	2	2	1	－
1068005/61/F/WH	肺腺癌	250		After	4	2	10	1
2004005/57/M/WH	ボーエン病	1200	§	7	2	2	10	－
2021006/46/M/WH	筋痙直	1		After	2	1	1	1
2021014/46/M/WH	浮動性めまい	1		4	1	2	1	2
2024002/60/F/WH	線維嚢胞性乳腺疾患	259		87	2	1	10	2
2036001/43/F/WH	徐脈	7		2	3	2	1	2
	狭心症	8		4	2	2	10	2
2051021/58/F/WH	敗血症	889	§	51	3	1	10	－
2054003/56/F/WH	第二度房室ブロック	8		3	3	2	1	2
	第二度房室ブロック	31		6	3	2	1	1
2055001/58/F/WH	上室性頻脈	4		5	1	2	1	2
	心拍数増加	4		5	1	2	1	2
2071005/52/F/WH	黄斑浮腫	29		204	2	2	1	4
2072001/52/M/WH	ぶどう膜炎	622		After	1	1	10	3
3003002/50/F/WH	呼吸困難	115	§	After	2	2	10	1
3003004/46/M/WH	ラクナ脳卒中	1284	§	U	2	2	10	－
3004003/44/F/OT	企図振戦	44		6	1	2	1	2
3005001/56/F/WH	不正子宮出血	593	§	13	3	2	1	2

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	薬物/非薬物治療	転帰
3006005/51/M/WH	汎血球減少症	775	§	29	3	2	1	—
	ウイルス性脳炎	775	§	29	3	2	10	—
	失語症	775	§	29	3	2	1	—
	認知障害	775	§	29	3	2	1	—
	筋力低下	775	§	29	3	2	1	—
	構語障害	775	§	29	3	2	10	—
3006008/44/M/WH	黄斑浮腫	29		—	3	2	1	2
3007001/52/F/WH	一酸化炭素拡散能減少	363		After	1	1	1	1
3007003/49/M/WH	腎細胞癌	816	§	236	2	2	10	—
3012006/54/M/WH	黄斑浮腫	250		53	2	2	1	2
3012010/54/F/WH	中毒性皮疹	351		After	1	1	1	1
3032001/45/F/WH	黄斑浮腫	377		After	1	2	10	1
	視神経炎	377		After	1	2	1	1
3054003/58/M/WH	黄斑浮腫	90		80	1	2	1	2
3054009/53/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45		146	1	2	1	2
3054011/49/F/WH	不安	359		8	1	1	10	2
3060003/58/F/WH	腟扁平上皮癌	1188	§	U	3	1	1	—
3060011/50/F/WH	幻覚	51		15	3	1	10	2
	精神病性障害	51		15	3	1	10	2
3061001/47/F/WH	深部静脈血栓症	610		7	3	1	10	2
3072003/51/M/WH	CD4 リンパ球減少	28		345	3	2	1	2
3072006/60/F/WH	血小板減少症	161		3	4	2	10	2
3090014/59/M/WH	第二度房室ブロック	1		3	3	2	1	2
	徐脈	1		3	3	2	1	2
3090027/46/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28		24	3	2	1	2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28		24	3	2	1	2
4002008/46/F/WH	発疹	62		74	2	2	10	2
4004001/52/M/WH	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28		239	2	2	1	4
4005013/52/F/WH	眼帯状疱疹	459	§	13	3	2	10	—
4008008/47/F/WH	黄斑浮腫	360		After	1	2	10	3
4011003/52/F/WH	自殺企図	226		1	4	1	—	2
4011005/45/F/WH	パニック発作	1		6	2	1	1	997
4015007/52/M/WH	急性冠動脈症候群	25		3	3	1	10	2
	心筋虚血	25		3	3	1	10	2
	狭心症	25		3	3	1	10	2
4015009/54/M/WH	うつ病	242		16	4	1	1	5
	自殺既遂	257		1	4	1	1	5
4018005/53/F/WH	肝酵素上昇	795	#	U	2	2	1	—
4018007/47/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	100		After	2	2	1	3
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	100		129	1	2	1	2
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	207		126	1	2	1	2
4025004/34/M/WH	セミノーマ	497		9	3	1	10	4
4025008/43/F/WH	眼瞼浮腫	10		13	2	2	1	2
4025013/45/M/WH	浮動性めまい	1		164	1	1	1	2
	疲労	50		After	1	2	1	1

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日(Day)[a]		持続期間(日)	重症度	関連性	薬物/非薬物治療	転帰
	筋痙縮	106		After	1	1	1	1
	感覚鈍麻	121		27	1	1	1	2
	筋力低下	147		After	1	1	1	1
4027004/52/M/WH	浮動性めまい	2		34	1	2	1	2
	疲労	2		34	1	2	1	2
	動悸	14		22	1	2	1	2
4028005/55/M/WH	中枢神経系リンパ腫	513	§	After	3	2	10	1
4029002/48/M/WH	血中アルカリホスファターゼ増加	350		45	1	1	1	2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	350		45	1	1	1	2
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	350		45	1	1	1	2
	肺機能検査値低下	374		20	1	1	1	2
4033002/57/M/WH	セミノーマ	233		After	3	2	10	1
4033004/53/F/WH	一酸化炭素拡散能減少	71		After	1	1	1	1
4034007/48/F/WH	傾眠	1		6	1	2	1	2
4036004/61/F/WH	筋萎縮性側索硬化症	1051	#	105	4	1	1	－
	嚥下障害	1051	#	105	3	1	10	－
4036017/45/F/WH	呼吸麻痺	865	#	1	4	1	1	－
	四肢不全麻痺	865	#	1	4	1	1	－
4039003/58/M/WH	肺塞栓症	1121	§	5	3	1	10	－
4040004/49/F/WH	頭痛	212		163	2	2	10	2
4044007/42/M/WH	ウイルス感染	93	#	3	3	1	10	－
4049007/55/F/WH	乳癌	938	§	U	2	2	10	－
5001004/51/F/WH	呼吸困難	460	§	7	1	2	10	－
5004004/45/F/WH	高血圧緊急症	309	§	10	4	1	10	－
5005015/54/F/WH	黄斑浮腫	29		38	2	2	1	2
5011003/49/M/WH	うつ病	555	§	U	3	2	1	－
5018003/60/F/WH	扁平上皮癌	368		45	2	1	10	2
	口唇扁平上皮癌	368		46	2	1	10	2
5028001/43/M/WH	悪心	876	#	15	2	2	1	－
5028005/52/F/WH	嚢胞様黄斑浮腫	358		After	2	2	10	3
5028006/53/F/WH	心室性期外収縮	108	§	U	2	2	1	－
5042003/51/M/WH	洞性徐脈	1		After	1	2	1	1
5047001/52/F/WH	全身性強直性間代性発作	111		1	4	2	10	2
5047004/49/F/WH	頚椎骨折	354		After	3	1	10	1
	頚椎骨折	354		U	3	1	10	－
5059012/28/F/WH	徐脈	7		1	1	2	1	2
5062002/60/F/BL	疼痛	31		After	2	2	1	3
	睡眠障害	31		－	2	2	1	2
	眼痛	31		26	1	2	1	2
	うつ病	31		76	1	1	1	2
	転倒	93		1	2	1	1	2
5071002/58/F/WH	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	183		378	1	2	1	－
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	456	§	105	1	2	1	－
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	456	§	105	1	2	1	－
5071006/58/M/WH	咳嗽	171		28	1	1	1	2

被験者番号/ 年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日 (Day) [a]		持続期間 (日)	重症度	関連性	薬物/ 非薬物治療	転帰
5085002/52/M/WH	多発性硬化症	569	§	U	3	1	1	—
5088004/56/F/WH	呼吸困難	105		After	1	2	1	3
	第一度房室ブロック	119		After	1	2	1	1
5100001/45/M/WH	失明	73		After	3	2	1	1
	多発性硬化症再発	74		After	3	2	10	1
5114002/47/F/WH	尿路感染	435		8	2	1	10	2
5117005/52/F/WH	第一度房室ブロック	1		7	2	2	1	2
6054001/4[redacted]M/AS	徐脈	3		3	1	2	1	2
6058002/4[redacted]F/AS	肝酵素上昇	49		31	2	2	1	2
7002001/41/F/WH	末梢性浮腫	70		104	2	2	1	2
	うつ病	112		92	3	2	1	2
7002004/60/F/WH	丘疹性皮疹	63		159	2	2	1	2
	黄斑浮腫	90		After	4	1	10	1
7004005/45/F/WH	肺炎	396	§	U	2	2	10	—
7005015/60/M/WH	洞性徐脈	898	§	6	1	2	1	—
7005023/60/F/WH	第一度房室ブロック	302	#	1	1	2	1	—
7008027/40/M/WH	脈絡網膜炎	170		384	3	2	1	2
7009001/50/F/WH	CD4 リンパ球減少	955	§	27	4	2	1	—
	CD8 リンパ球減少	955	§	27	4	2	1	—
	リンパ球減少症	955	§	27	4	2	1	—
7041010/46/F/WH	黄斑浮腫	92	§	198	1	2	10	—
7061004/49/F/AS	肺機能検査値低下	373		After	3	2	1	1
	多発性硬化症	373		After	3	2	1	1
7064005/50/M/WH	表皮内悪性黒色腫	357		58	4	2	10	2
7067005/60/F/WH	疲労	98	§	U	4	2	1	—
	多発性硬化症	108	§	U	3	2	1	—
7081020/57/F/WH	乳癌	233		After	3	2	10	3
7081046/39/M/WH	国際標準比増加	53		8	2	2	1	2
7082003/42/F/WH	湿疹	427		After	1	2	1	1
7085005/58/F/WH	脳血腫	235	§	32	4	1	10	—
7087011/47/M/WH	腎臓の良性新生物	779	§	28	3	1	10	—
7088005/47/F/WH	乳房腫瘤	617	§	U	3	2	10	—
7088010/57/F/WH	浸潤性乳管癌	1099	§	U	3	2	10	—
7089034/58/M/WH	ぶどう膜炎	87		64	2	1	10	2
8001001/58/F/WH	躁病	343		After	4	2	10	3
8001002/57/M/WH	尿路感染	25	§	U	2	2	10	—
8001003/58/F/WH	黄斑浮腫	17		After	3	1	1	1
8001009/57/F/WH	ブルガダ症候群	724	§	87	3	1	10	—
8002003/43/M/WH	心房細動	855	§	3	3	2	10	—
8003003/40/M/WH	視力障害	1230	§	29	1	2	1	—
	悪心	1230	§	29	2	2	10	—
	歩行障害	1230	§	29	2	2	1	—
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1256	#	34	4	2	1	—
8003004/38/M/WH	肺結核	1103	§	303	3	2	10	—
8003008/45/F/WH	末梢性浮腫	43		50	2	2	1	2

被験者番号/年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日 (Day) [a]		持続期間 (日)	重症度	関連性	薬物/非薬物治療	転帰
8022006/53/F/WH	回転性めまい	56		24	2	1	1	2
8023009/58/F/WH	虚血性脳卒中	5		After	2	2	10	3
8025001/41/F/WH	大うつ病	1203	§	U	4	1	10	—
8025003/58/F/WH	肝酵素上昇	53		42	3	2	10	2
8045007/45/F/WH	黄斑浮腫	231	§	43	3	2	10	2
8046008/49/M/WH	精巣癌	641	§	U	4	2	10	—
8052003/48/F/WH	乳癌	1404	§	U	2	1	10	—
8076003/42/F/WH	てんかん	1457	§	6	4	1	10	—
8077003/59/F/WH	内骨腫	751	§	U	1	1	1	—
	肝臓血管腫	761	§	U	1	1	1	—
	肝腫大	761	§	U	1	1	1	—
	腎嚢胞	761	§	U	1	1	1	—
9001018/53/F/WH	乳癌	1030	§	U	3	1	1	—
9001019/47/F/WH	多発ニューロパチー	351		129	3	1	1	2
9002001/60/M/WH	末梢性浮腫	43	§	U	2	2	1	—
	咳嗽	201	§	U	2	2	1	—
9002005/49/F/WH	上室性頻脈	380	§	1	1	2	1	2
9004006/51/M/WH	心突然死	1035	§	1	4	1	1	—
9007003/44/F/WH	結腸癌第 4 期	709	§	8	4	2	10	5
	誤嚥性肺炎	714	#	3	4	2	10	5
	敗血症性ショック	714	#	3	4	2	10	5
9009001/46/F/WH	肺機能検査値低下	97		After	1	2	1	1
9011006/51/F/WH	神経膠腫	67	§	After	3	2	1	1
9011007/52/F/WH	消化器黒色腫	120		159	4	2	10	5
9011011/53/F/WH	結腸直腸癌	373	§	U	4	2	1	—
9012007/40/F/WH	乳管内増殖性病変	129	§	77	3	2	10	—
9031009/59/F/WH	感染性滑液包炎	306		116	2	2	10	2
9033006/43/F/WH	中枢神経系病変	24	§	U	3	2	1	—
9043004/36/F/WH	多発性硬化症	459	§	U	3	1	10	—
9046002/59/F/WH	過敏症	8		3	4	2	10	2
9047004/55/F/WH	白血球減少症	461		14	4	2	1	3
9053001/46/M/WH	肺炎	1338	§	15	4	2	10	—
9062001/53/M/WH	悪性黒色腫	1157		72	2	1	10	—
9062007/43/F/WH	不整脈	4	§	86	2	2	1	—
9063003/45/F/WH	一酸化炭素拡散能減少	1248	§	U	2	2	1	—
9063009/40/M/AS	徐脈	5	§	1	4	2	1	—
	腹部膨満	6	§	U	2	2	10	—
	振戦	6	§	1	2	2	1	—
	浮動性めまい	6	§	6	2	2	1	—
	錯感覚	6	§	6	1	2	1	—
	呼吸困難	6	§	7	2	2	1	—
	無力症	6	§	7	2	2	1	—
	多汗症	6	§	14	2	2	1	—
	徐脈	7	#	2	3	2	1	—
9063011/55/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29		107	1	2	1	2

被験者番号/ 年齢/性別/人種	有害事象(PT)	発現日 (Day) [a)]		持続期間 (日)	重症度	関連性	薬物/ 非薬物治療	転帰
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29		107	1	2	1	2
9064002/58/M/WH	疲労	1		128	3	2	1	2
	倦怠感	1		128	3	2	1	2
9065001/56/F/WH	遠隔転移を伴う結腸癌	247	§	U	4	2	1	—
9069003/57/F/WH	リンパ球数減少	442		After	2	2	1	1
9070002/45/M/WH	抑うつ気分	79		8	1	2	1	2
9071002/51/M/WH	尿路感染	1322	§	3	2	2	10	—
	尿路性敗血症	1322	§	10	4	2	10	—
9072005/42/F/WH	呼吸障害	471		After	3	2	1	1

Source：5.3.5.3-7-Listing 4.3-2a

性別：M = 男性，F = 女性
人種：WH = 白人，BL = 黒人又はアフリカ系アメリカ人，AS = アジア人，OT = その他，UN = 不明
§ = BAF312 の非盲検投与期間中に発現
$ = MS 疾患修飾薬の投与開始後に発現
# = BAF312 の非盲検投与中止後に発現
持続期間：投与終了時又は投与終了後追跡調査期に消失日が欠測であり，かつ転帰が 1 又は 3 の場合は After，欠測の場合は U
重症度：CTCAE グレード。CTCAE に該当する有害事象がない場合，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 重度，4 = 生命を脅かす。
関連性：1 = なし，2 = あり
薬物/非薬物治療：1 = なし，10 = あり
転帰：1 = 未回復，2 = 回復，3 = 軽快，4 = 回復したが後遺症あり，5 = 死亡，997 = 不明
— = 記載なし
a) 治験薬の投与開始日を Day 1 とした。

Table 7-5 「真菌感染症」「下気道および肺感染」「尿路感染」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 5 名以上）（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
真菌感染症（HLGT）	1	(2.0)	1	(2.3)	1	(2.4)	43	(3.7)	2	(4.0)	19	(3.1)
皮膚真菌感染	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.2)
癜風	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
爪真菌症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.2)
下気道および肺感染（HLT）	0	(0.0)	3	(7.0)	1	(2.4)	48	(4.2)	0	(0.0)	24	(4.0)
気管支炎	0	(0.0)	3	(7.0)	1	(2.4)	37	(3.2)	0	(0.0)	16	(2.6)
下気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.8)
尿路感染 (HLT)	3	(5.9)	3	(7.0)	3	(7.1)	161	(14.0)	3	(6.0)	98	(16.1)
尿路感染	2	(3.9)	2	(4.7)	3	(7.1)	135	(11.8)	2	(4.0)	83	(13.7)
膀胱炎	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	29	(2.5)	1	(2.0)	16	(2.6)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.3

BAF 2 mg 群の発現率の降順

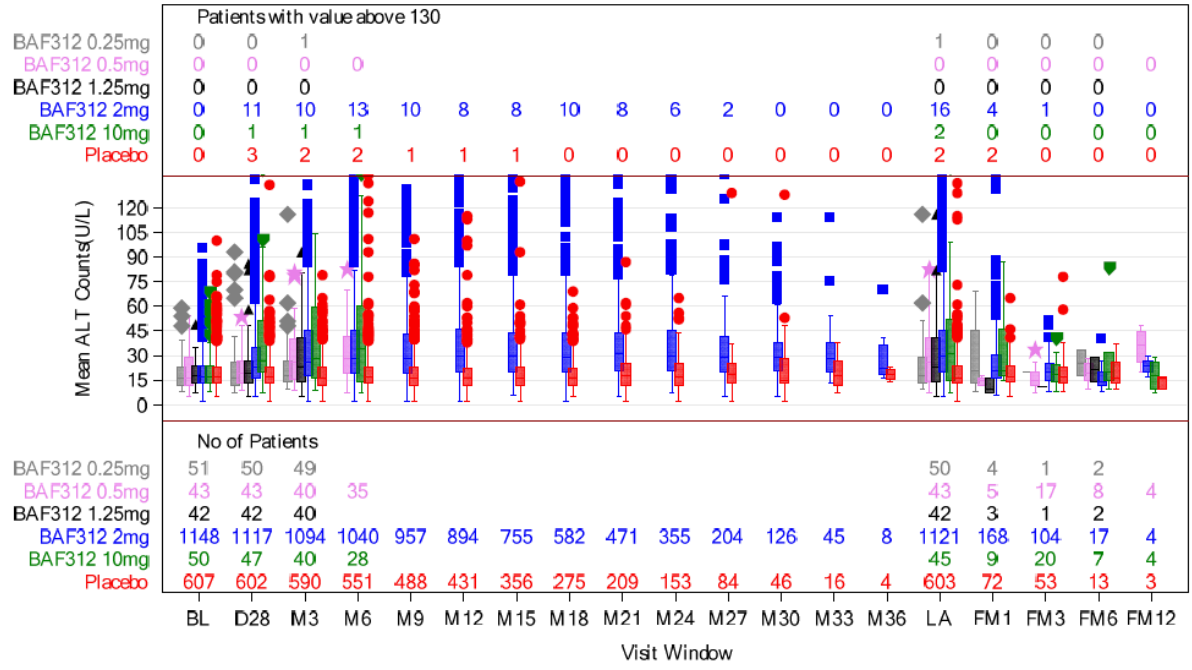
Table 7-6　「単純ヘルペスウイルス感染」の有害事象発現率（BAF 2 mg 群で 5 名以上）（プラセボ対照併合，SAF）

	BAF312 0.25 mg N = 51		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 2 mg N = 1148		BAF312 10 mg N = 50		Placebo N = 607	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
単純ヘルペスウイルス感染（NMQ）	2	(3.9)	2	(4.7)	2	(4.8)	26	(2.3)	2	(4.0)	14	(2.3)
口腔ヘルペス	1	(2.0)	1	(2.3)	2	(4.8)	19	(1.7)	2	(4.0)	13	(2.1)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-13.1.1

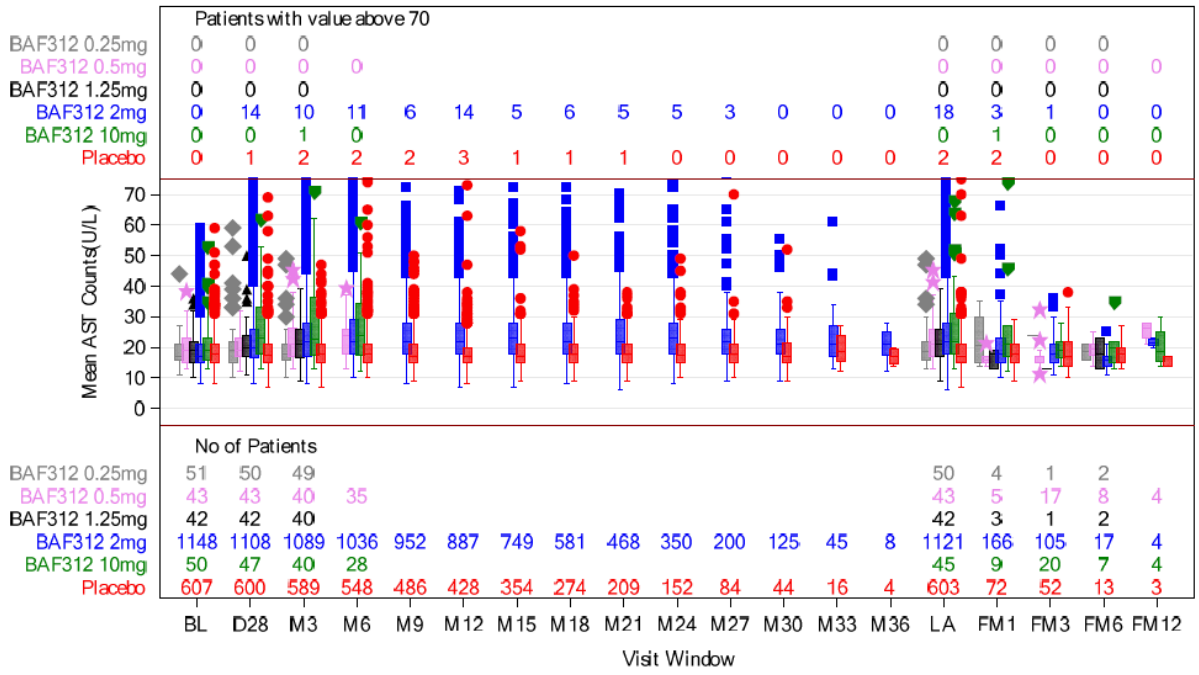
BAF 2 mg 群の発現率の降順

Figure 7-1　Box plot：ALT の平均値の推移（プラセボ対照併合，SAF）



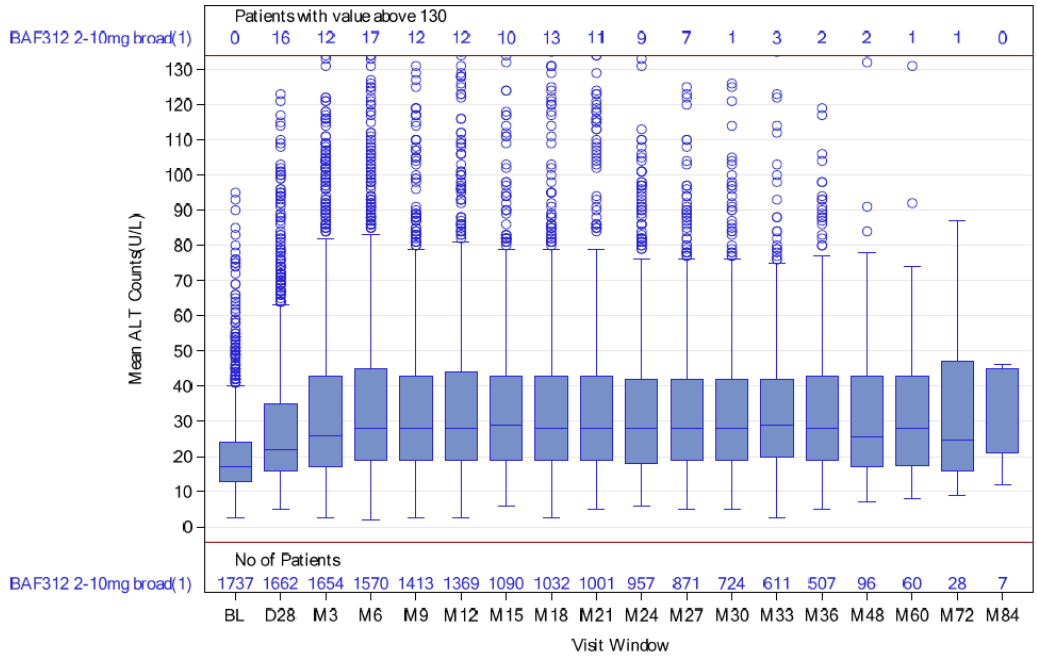
Source：5.3.5.3-2-Figure 3.4-1.1

Figure 7-2　　Box plot：AST の平均値の推移（プラセボ対照併合，SAF）



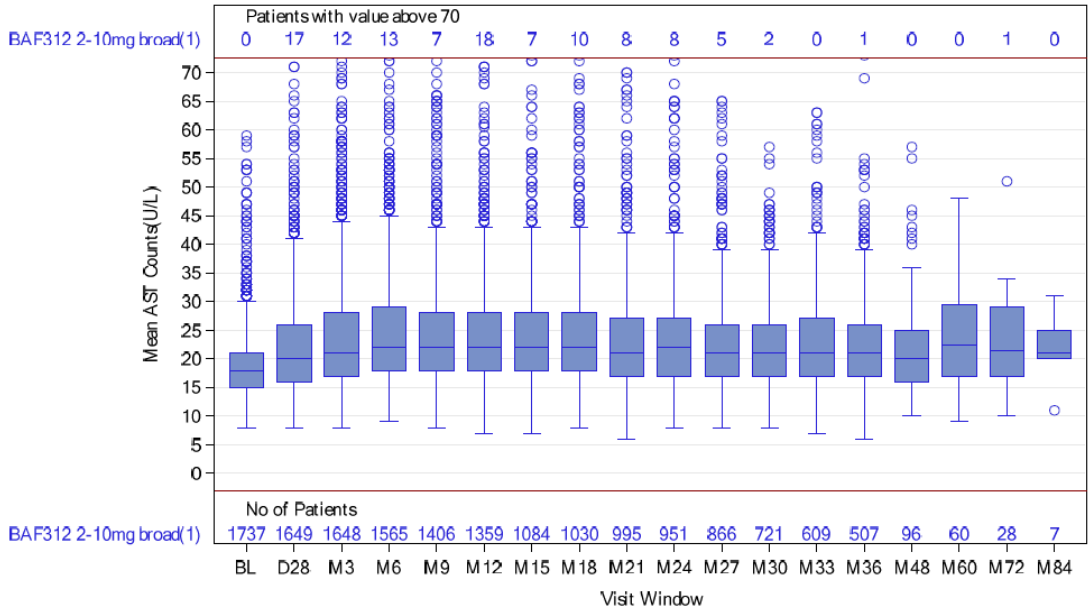
Source：5.3.5.3-2-Figure 3.4-2.1

Figure 7-3　　Box plot：ALT の平均値の推移（長期投与併合，SAF）



Source：5.3.5.3-2-Figure 3.4-1.2a

Figure 7-4　　Box plot：AST の平均値の推移（長期投与併合，SAF）



Source：5.3.5.3-2-Figure 3.4-2.2a

Table 7-7　　性別の有害事象発現頻度（いずれかの部分集団の BAF 2 mg 群で IR 3.0 以上）（プラセボ対照併合，SAF）

	男性				女性			
	BAF312 2 mg N = 450		Placebo N = 239		BAF312 2 mg N = 698		Placebo N = 368	
PT	n	(IR)	n	(IR)	n	(IR)	n	(IR)
合計	400	(229.5)	199	(184.3)	629	(280.2)	296	(183.3)
上咽頭炎	65	(10.3)	31	(9.8)	89	(9.4)	56	(12.0)
頭痛	50	(7.8)	26	(8.3)	123	(13.8)	50	(11.0)
高血圧	44	(6.6)	19	(5.9)	77	(8.2)	25	(5.2)
疲労	41	(6.2)	20	(6.2)	64	(6.6)	36	(7.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41	(6.2)	4	(1.2)	28	(2.8)	4	(0.8)
徐脈	34	(5.2)	7	(2.1)	19	(1.9)	9	(1.8)
転倒	35	(5.2)	16	(4.8)	93	(9.8)	46	(9.7)
尿路感染	33	(4.9)	18	(5.5)	102	(10.8)	65	(14.5)
上気道感染	30	(4.4)	15	(4.6)	65	(6.6)	33	(6.8)
インフルエンザ	30	(4.4)	15	(4.6)	48	(4.9)	29	(5.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	27	(4.0)	4	(1.2)	19	(1.9)	2	(0.4)
下痢	24	(3.5)	9	(2.7)	48	(4.8)	17	(3.4)
背部痛	22	(3.3)	20	(6.2)	48	(4.9)	27	(5.5)
浮動性めまい	21	(3.1)	9	(2.7)	59	(6.1)	23	(4.6)
うつ病	21	(3.1)	12	(3.6)	30	(3.0)	20	(4.0)

	男性				女性			
	BAF312 2 mg N = 450		Placebo N = 239		BAF312 2 mg N = 698		Placebo N = 368	
PT	n	(IR)	n	(IR)	n	(IR)	n	(IR)
悪心	15	(2.2)	4	(1.2)	62	(6.5)	17	(3.4)
末梢性浮腫	15	(2.2)	7	(2.1)	35	(3.5)	7	(1.4)
四肢痛	14	(2.0)	4	(1.2)	47	(4.7)	17	(3.4)
関節痛	14	(2.0)	7	(2.1)	38	(3.8)	30	(6.1)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-1.1a

男性の BAF 2 mg 群の発現頻度の降順

IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

Table 7-8　年齢別の有害事象発現頻度（いずれかの部分集団の BAF 2 mg 群で IR 3.0 以上）（プラセボ対照併合，SAF）

	≤ 45 years				> 45 years			
	BAF312 2 mg N = 429		Placebo N = 251		BAF312 2 mg N = 719		Placebo N = 356	
PT	n	(IR)	n	(IR)	n	(IR)	n	(IR)
合計	371	(224.6)	204	(187.0)	658	(281.7)	291	(181.5)
頭痛	64	(11.1)	29	(9.8)	109	(11.4)	47	(9.9)
上咽頭炎	57	(9.7)	34	(11.4)	97	(9.8)	53	(11.0)
尿路感染	46	(7.6)	31	(10.5)	89	(8.8)	52	(10.8)
疲労	37	(6.1)	20	(6.4)	68	(6.7)	36	(7.3)
転倒	34	(5.5)	17	(5.4)	94	(9.4)	45	(9.2)
インフルエンザ	31	(5.0)	14	(4.5)	47	(4.5)	30	(5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30	(4.8)	4	(1.2)	39	(3.7)	4	(0.8)
浮動性めまい	29	(4.7)	16	(5.1)	51	(4.9)	16	(3.1)
徐脈	28	(4.6)	8	(2.5)	25	(2.4)	8	(1.5)
悪心	28	(4.5)	8	(2.5)	49	(4.8)	13	(2.5)
上気道感染	27	(4.3)	20	(6.4)	68	(6.6)	28	(5.6)
高血圧	26	(4.2)	14	(4.5)	95	(9.7)	30	(6.0)
メラノサイト性母斑	20	(3.1)	7	(2.2)	29	(2.7)	12	(2.3)
下痢	18	(2.8)	12	(3.8)	54	(5.2)	14	(2.7)
背部痛	18	(2.8)	17	(5.5)	52	(5.0)	30	(6.0)
関節痛	17	(2.7)	8	(2.5)	35	(3.3)	29	(5.7)
四肢痛	15	(2.4)	5	(1.5)	46	(4.4)	16	(3.1)
うつ病	15	(2.4)	16	(5.1)	36	(3.4)	16	(3.1)
筋痙直	13	(2.0)	10	(3.2)	32	(3.0)	14	(2.7)
末梢性浮腫	12	(1.9)	2	(0.6)	38	(3.6)	12	(2.3)
筋痙縮	7	(1.1)	7	(2.2)	33	(3.1)	12	(2.3)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-1.1b

45 歳以下の BAF 2 mg 群の発現頻度の降順

IR = 総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

Table 7-9　CYP2C9 遺伝子型別の有害事象発現頻度（いずれかの部分集団の BAF 2 mg 群で IR 1.5 以上）（プラセボ対照併合，SAF）

	extensive metabolizer (*1*1，*1*2，*2*2)				poor metabolizer (*1*3，*2*3)			
	BAF312 2 mg N = 968		Placebo N = 523		BAF312 2 mg N = 176		Placebo N = 83	
PT	n	(IR)	n	(IR)	n	(IR)	n	(IR)
合計	868	(259.2)	429	(192.7)	158	(247.8)	65	(141.9)
頭痛	152	(11.6)	70	(10.5)	20	(8.8)	6	(5.8)
上咽頭炎	131	(9.7)	79	(11.7)	22	(9.6)	8	(7.6)
尿路感染	116	(8.4)	78	(11.6)	18	(7.6)	5	(4.8)
転倒	113	(8.2)	59	(8.5)	15	(6.3)	3	(2.8)
高血圧	100	(7.3)	38	(5.4)	21	(9.3)	6	(5.8)
疲労	83	(5.9)	46	(6.5)	21	(9.0)	10	(10.3)
上気道感染	82	(5.8)	42	(5.9)	13	(5.4)	6	(5.7)
浮動性めまい	69	(4.9)	30	(4.2)	11	(4.6)	2	(1.9)
インフルエンザ	68	(4.8)	37	(5.2)	10	(4.1)	7	(6.8)
悪心	66	(4.7)	21	(2.9)	10	(4.1)	0	(0.0)
下痢	61	(4.3)	24	(3.3)	11	(4.6)	2	(1.9)
背部痛	61	(4.3)	40	(5.6)	9	(3.7)	7	(6.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	59	(4.1)	6	(0.8)	10	(4.1)	2	(1.9)
四肢痛	54	(3.8)	17	(2.3)	7	(2.8)	4	(3.8)
徐脈	46	(3.2)	15	(2.1)	6	(2.5)	1	(0.9)
関節痛	45	(3.1)	35	(4.9)	7	(2.9)	2	(1.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	42	(2.9)	5	(0.7)	4	(1.6)	1	(0.9)
便秘	40	(2.8)	22	(3.0)	2	(0.8)	1	(0.9)
メラノサイト性母斑	41	(2.8)	16	(2.2)	8	(3.2)	3	(2.7)
筋痙直	41	(2.8)	22	(3.0)	4	(1.6)	2	(1.8)
末梢性浮腫	39	(2.7)	13	(1.8)	10	(4.2)	1	(0.9)
うつ病	39	(2.7)	29	(4.0)	12	(4.9)	3	(2.8)
咳嗽	35	(2.4)	17	(2.3)	4	(1.6)	2	(1.9)
筋痙縮	34	(2.3)	17	(2.3)	6	(2.4)	2	(1.9)
気管支炎	32	(2.2)	14	(1.9)	5	(2.0)	1	(0.9)
嘔吐	30	(2.1)	15	(2.0)	3	(1.2)	0	(0.0)
不眠症	31	(2.1)	18	(2.5)	7	(2.9)	2	(1.8)
挫傷	28	(1.9)	16	(2.2)	7	(2.8)	1	(0.9)
回転性めまい	27	(1.8)	24	(3.3)	3	(1.2)	5	(4.7)
体重増加	26	(1.8)	12	(1.6)	2	(0.8)	3	(2.8)
高コレステロール血症	27	(1.8)	9	(1.2)	1	(0.4)	3	(2.8)
膀胱炎	23	(1.6)	14	(1.9)	6	(2.4)	2	(1.8)
体重減少	24	(1.6)	9	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.9)
筋骨格痛	24	(1.6)	12	(1.6)	5	(2.0)	2	(1.9)
動悸	22	(1.5)	11	(1.5)	3	(1.2)	0	(0.0)
無力症	22	(1.5)	10	(1.4)	4	(1.6)	1	(0.9)
歩行障害	22	(1.5)	18	(2.5)	3	(1.2)	4	(3.8)
末梢腫脹	21	(1.4)	7	(0.9)	4	(1.6)	0	(0.0)
帯状疱疹	21	(1.4)	4	(0.5)	4	(1.6)	0	(0.0)

	extensive metabolizer (*1*1, *1*2, *2*2)				poor metabolizer (*1*3, *2*3)			
	BAF312 2 mg N = 968		Placebo N = 523		BAF312 2 mg N = 176		Placebo N = 83	
PT	n	(IR)	n	(IR)	n	(IR)	n	(IR)
副鼻腔炎	20	(1.4)	8	(1.1)	4	(1.6)	2	(1.8)
湿疹	15	(1.0)	6	(0.8)	4	(1.6)	0	(0.0)
貧血	13	(0.9)	5	(0.7)	4	(1.6)	1	(0.9)
胃腸炎	13	(0.9)	9	(1.2)	4	(1.6)	1	(0.9)
裂傷	14	(0.9)	4	(0.5)	5	(2.0)	0	(0.0)
筋力低下	14	(0.9)	13	(1.8)	5	(2.0)	1	(0.9)
関節腫脹	13	(0.9)	7	(0.9)	4	(1.6)	0	(0.0)
錯感覚	14	(0.9)	20	(2.7)	4	(1.6)	1	(0.9)
感覚鈍麻	12	(0.8)	16	(2.2)	4	(1.6)	1	(0.9)
第一度房室ブロック	11	(0.7)	4	(0.5)	4	(1.6)	0	(0.0)
黄斑浮腫	11	(0.7)	1	(0.1)	7	(2.8)	0	(0.0)
筋肉痛	11	(0.7)	6	(0.8)	4	(1.6)	2	(1.9)
歯痛	8	(0.5)	9	(1.2)	4	(1.6)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	7	(0.5)	3	(0.4)	4	(1.6)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-1.1d

extensive metabolizer の BAF 2 mg 群の発現頻度の降順

IR = 曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度（名/100 人年）

2.7.5 参考文献

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 5

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

[Benet L and Hoener B (2002)] Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Ther; 71(3):115-21.

[Boxenbaum H and Battle M (1995)] Effective half-life in clinical pharmacology. J Clin Pharmacol; 35(8):763-6.

[Gaikwad T, Ghosh K, Shetty S (2014)] VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries. Thromb Res; 134(3):537-44.

[Kirchheiner J and Brockmoller J (2005)] Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. Clin Pharmacol Ther; 77(1):1-16.

[Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA (2002)] Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: A comprehensive review of the in-vitro and human data. Pharmacogenetics; 12(3):251-63.

[Scott SA, Khasawneh R, Peter I, et al (2010)] Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups. Pharmacogenomics; 11(6):781-91.

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. (2006)] Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). J Int Neuropsychol Soc; 12(4):549-58.

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

[Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. (2017)] Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. Mult Scler; 23(5):721-33.

[DeLuca J, Chelune GJ, Tulsky DS, et al. (2004)] Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? J Clin Exp Neuropsychol; 26(4):550-62.

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

[Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, et al. (1999)] The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Mult Scler; 5(4):244-50.

[Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, et al. (2003)] Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). Neurology; 60(1):31-6.

[Hobart J, Cano S, Ingram W, et al. (2012)] A new path for the MS walking scale: MSWS-12 Version 2. 28th ECTRIMS, October 10-13 2012, Lyon (FRA), P748.

[Kragt JJ, van der Linden FA, Nielsen JM, et al. (2006)] Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. Mult Scler; 12(5):594-8.

[Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. (2016)] Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet; 387(10023):1075-84.

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

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

[McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. (2001)] Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol; 50(1):121-7.

[Motl RW and Snook EM (2008)] Confirmation and extension of the validity of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). J Neurol Sci; 268(1-2):69-73.

[Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. (2002)] Randomized, comparative study of interferon β-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. Neurology; 59(10):1496-506.

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

[Parmenter BA, Testa SM, Schretlen DJ, et al. (2010)] The utility of regression-based norms in interpreting the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). J Int Neuropsychol Soc; 16(1):6-16.

[Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. (2005)] Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol; 58(6):840-6.

[Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. (2011)] Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol; 69(2):292-302.

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

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

[Smith A (1982)] Symbol Digit Modalities Test: Manual. Western Psychological Services. Los Angeles.

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

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

[Eriksson M, Ben-Menachem E, Andersen O (2002)] Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. Mult Scler; 8(6):495-9.

[Litwin T, Smoliński Ł, Członkowka A (2018)] Substantial disease exacerbation in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis after withdrawal from siponimod. Neurol Neurochir Pol; 52(1):98-101.

[Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, et al. (2016)] Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 87(3):324-31.

[Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. (2015a)] A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. Mult Scler; 21(3):263-81.

[Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. (2015b)] The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler; 21(3):305-17.