2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

目次 2
略号一覧 4
薬物動態パラメータの定義と略号 9
用語の定義一覧 11
1 生物薬剤学試験 12
1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 12
1.1.1 A2126 試験（参考資料） 12
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 47
1.2.1 A2119 試験（参考資料） 47
1.2.2 A2111 試験（参考資料） 66
2 臨床薬物動態（PK）試験 83
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 83
2.1.1 A1101 試験（評価資料） 83
2.1.2 A2101 試験（参考資料） 100
2.1.3 A2102 試験（参考資料） 126
2.1.4 A2105 試験（参考資料） 146
2.1.5 A2104 試験（参考資料） 166
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 181
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 182
2.3.1 A2122 試験（評価資料） 182
2.3.2 A2128 試験（評価資料） 215
2.3.3 A2129 試験（評価資料） 240
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 260
2.4.1 A2124 試験（評価資料） 260
2.4.2 A2125 試験（参考資料） 284
2.4.3 A2108 試験（参考資料） 304
2.4.4 A2121 試験（参考資料） 316
2.4.5 A2116 試験（参考資料） 335
3 臨床薬力学（PD）試験 359
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 359
3.1.1 A2118 試験（評価資料） 359
3.1.2 A2110 試験（評価資料） 390
3.1.3 A2107 試験（評価資料） 414
3.1.4 A2130 試験（参考資料） 432
4 有効性及び安全性試験 459
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 459

4.1.1 A2304 試験（評価資料）：コアパートの中間集計 459
4.1.2 A2201 試験（評価資料） 632
4.2 非対照試験 671
4.2.1 A2201E1 試験（評価資料） 671
4.3 その他の臨床試験 707
4.3.1 X2206 試験（参考資料） 707
4.3.2 X2205 試験（参考資料） 730
4.3.3 A2202 試験（参考資料） 746
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 763

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
CUAL	combined unique active lesion	―

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

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

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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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

薬物動態パラメータの定義と略号

用語	定義
Ae0-t	0 時間から最終尿検体評価時点 t までの尿中薬物排泄量 [質量]
AUC0-t	0 時間から採血時点 t までの濃度-時間曲線下面積 [質量 × 時間 × 容積$^{-1}$]
AUCinf	0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積[質量 × 時間× 容積$^{-1}$]
AUClast	0 時間から測定可能濃度が最後に認められた時点 (tlast) までの濃度-時間曲線下面積 [質量 × 時間 × 容積$^{-1}$]
AUClast,ss	定常状態における投与後 0 時間から測定可能濃度が最後に認められた時点 (tlast) までの濃度-時間曲線下面積 [質量 × 時間 × 容積$^{-1}$]
AUCtau	0 時間から投与間隔 tau 時間までの濃度-時間曲線下面積 [質量 × 時間 × 容積$^{-1}$]
AUCtau,ss	定常状態における投与後 0 時間から投与間隔 tau 時間までの濃度-時間曲線下面積 [質量 × 時間 × 容積$^{-1}$]
Cav	定常状態における血漿中，血液中，血清中又はそれ以外の体液中の平均薬物濃度 [質量 × 容積$^{-1}$]
CL/F	血管外投与後の血漿（あるいは血清又は血液中）からの見かけの全身クリアランス [容積/時間]
Clast	最終定量可能時点濃度 [質量 × 容積$^{-1}$]
CLr	腎クリアランス [容積 × 時間$^{-1}$]
Cmax	単回投与後の血漿中，血液中，血清中又はそれ以外の体液中の最高（ピーク）薬物濃度 [質量 × 容積$^{-1}$]
Cmax,ss	定常状態における血漿中，血液中，血清中又はそれ以外の体液中の最高（ピーク）薬物濃度 [質量 × 容積$^{-1}$]
Cmin	定常状態における血漿中，血液中，血清中又はそれ以外の体液中の最低薬物濃度 [質量 × 容積$^{-1}$]
F	AUCinf の比に基づいた単回静脈内投与に対する単回経口投与の絶対的バイオアベイラビリティ
Fluc	変動指数 [質量 × 容積$^{-1}$]
fu	投与 4 時間後の血漿中非結合画分
M1	オキシムエーテル結合開裂／水酸化代謝物
M2	オキシムエーテル結合開裂／水酸化代謝物
M3	グルクロン酸抱合体（主な血漿中代謝物）
M4	硫酸化代謝物
M5	水酸化代謝物（M3 生成過程の代謝物）
M6	水酸化代謝物
M7	水酸化代謝物
M8	還元型代謝産物
M12	グルクロン酸抱合体
M16	メチルエステル代謝物
M17	コレステロールエステル代謝物
P31.2	水酸化代謝物
P41.8	糞中に検出された成分
P57.0	糞中に検出された成分
P73.0	検体処理の過程で形成された成分
Racc	累積係数
T1/2	濃度-時間の片対数直線の終末相の勾配 (λz) に基づいた消失半減期 [時間]
Tlag	ラグ時間 [時間]
Tlast	最終定量可能時点

用語	定義
Tmax	単回投与後，血漿中，血液中，血清中又はそれ以外の体液中の薬物濃度が最高（ピーク）に到達するまでの時間 [時間]
Tmax,ss	定常状態における投与後の血漿中，血液中，血清中又はそれ以外の体液中の薬物濃度が最高（ピーク）に到達するまでの時間 [時間]
Vz/F	血管外投与後の終末相での見かけの分布容積 [容積]

用語の定義一覧

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

1 生物薬剤学試験

1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

1.1.1 A2126 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.1-1-A2126 試験

試験の標題

A randomized, open-label, 2-part study to measure the absolute bioavailability, safety, tolerability, and pharmacodynamics of oral and intravenous siponimod in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康被験者を対象に，BAF312 0.25 mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを検討する。

副次目的

- 健康被験者を対象に，BAF312 0.25 mg を単回経口投与，BAF312 0.25 mg 及び 1 mg を単回静脈内投与（それぞれ 3 時間及び 24 時間かけて投与）したときの BAF312 とその代謝物（M16 及び M17）の薬物動態（pharmacokinetics，PK）プロファイルを検討する。
- 健康被験者を対象に，BAF312 0.25 mg を単回経口投与，BAF312 0.25 mg 及び 1 mg を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- 健康被験者を対象に，BAF312 0.25 mg 及び 1 mg を単回静脈内投与したときの心臓への影響（徐脈性不整脈等）を評価する。
- BAF312 0.25 mg を単回経口投与，BAF312 0.25 mg 及び 1 mg を単回静脈内投与したときの薬力学（pharmacodynamics，PD）作用（心拍数及び血中リンパ球数）を検討する。

探索目的

探索目的については，第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象としたランダム化，非盲検試験であり，2 つのパートから成る。試験デザインを Figure 1-1 に示す。

パート 1：

パート 1 は 2 期，2 投与のクロスオーバー試験であり，最長 42 日間のスクリーニング期，2 回のベースライン期（いずれも各投与期の前日），及び 2 回の投与期から構成され，治験薬最終投与の約 14 日後に試験終了評価を行った。

スクリーニング期に選択基準を満たした被験者は，ベースライン評価のため，各投与期の治験薬投与の約 24 時間前に実施医療機関に入院した。ベースライン期 1 に，ランダム化前の適格性の最終評価を行うため，すべてのベースライン結果を評価した。

各投与期の BAF312 0.25 mg の単回経口投与又は単回 3 時間点滴静脈内投与開始から最長 336 時間まで PK，PD，及び安全性評価を行った。被験者は投与期 2 終了時に試験終了評価を受け，試験を終了した。被験者は，各投与期の治験薬投与の約 24 時間前から治験薬投与開始 48 時間後までの 3 日間入院した。

被験者は，以下の 2 つの投与順序のいずれかに 1：1 の比でランダム化された。

- 投与順序 AB：投与 A（BAF312 0.25 mg の単回経口投与）の後，投与 B（BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与）
- 投与順序 BA：投与 B（BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与）の後，投与 A（BAF312 0.25 mg の単回経口投与）

被験者の安全を考慮し，投与期 1 では最初に各投与順序で 1 名のみをランダムに割り付け，治験薬投与後 24 時間以内に注目すべき徐脈性不整脈が認められない場合に各投与順序の 2 人目の被験者をランダムに割り付けた。全体で 4 名（静脈内投与を受けた被験者 2 名，経口投与を受けた被験者 2 名）が治験薬の投与を受け，治験薬の十分な安全性と忍容性が確認された時点で，残りのすべての被験者の割付け及び投与を連続して行った。

また，パート 2 の開始前にパート 1 の安全性及び PK データの中間解析を実施した。

パート 2：

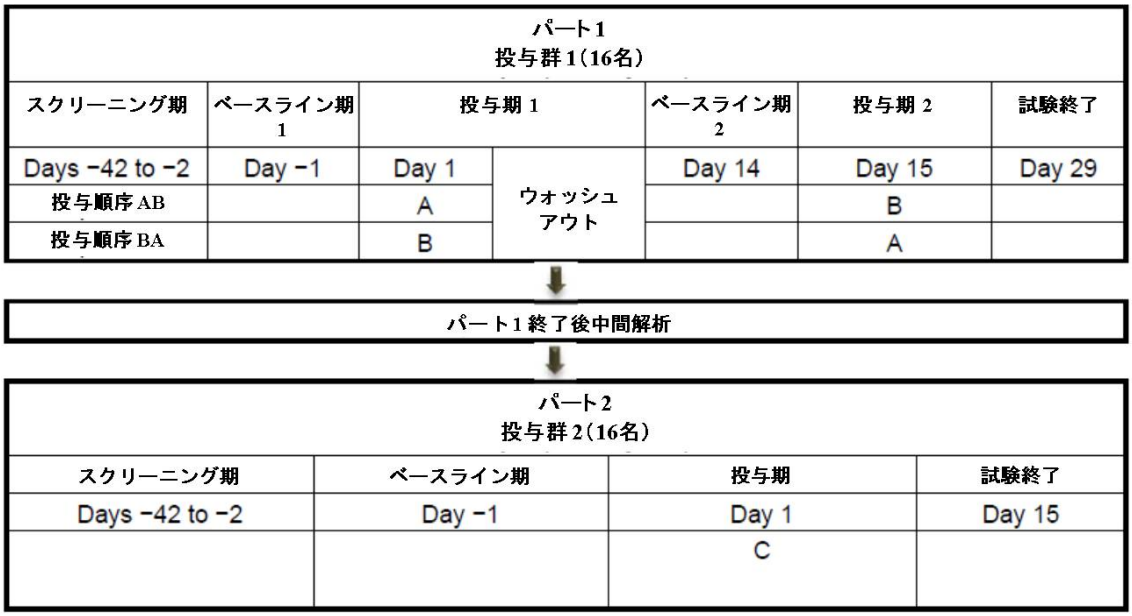
パート 2 は最長 42 日間のスクリーニング期，ベースライン期，及び投与期から構成され，治験薬投与終了の約 14 日後に試験終了評価を行った。

スクリーニング期に選択基準を満たした被験者は，ベースライン評価のため，治験薬投与の約 24 時間前に実施医療機関に入院した。

BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）開始から最長 336 時間まで PK，PD，及び安全性評価を行った。被験者は投与期終了時に試験終了評価を受け，試験を終了した。被験者は，投与期の治験薬投与の約 24 時間前から治験薬投与開始 48 時間後までの 3 日間入院した。

被験者の安全を考慮し，最初に 1 名のみに BAF312 1 mg を投与し，治験薬投与後 24 時間以内に注目すべき徐脈性不整脈が認められない場合に，2 人目の被験者に投与した。2 名（いずれも 1 mg を静脈内投与）が治験薬の投与を受け，治験薬の十分な安全性と忍容性が確認された時点で，残りのすべての被験者の投与を連続して行った。

Figure 1-1　　試験デザイン（A2126 試験）



Source：Figure 9-1

A：BAF312 0.25 mg の単回経口投与

B：BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与

C：BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）

本試験期間中，治験実施計画書はパート 2 の被験者組入れ前に 1 回改訂されたが，パート 1 に組み入れられた被験者に影響を及ぼす改訂はなかった。

目標被験者数

目標被験者数：32 名（各パート 16 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. スクリーニング期及びベースライン期 1 の既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査，並びにスクリーニング期の 24 時間ホルター心電図で健康状態が良好であると判断された 18～50 歳の男女
2. スクリーニング期に CYP2C9 の遺伝子型*1*1 を保有することが確認された者
3. 本試験組入れ時の体重が 50～100 kg で，BMI が 18～30 kg/m^2 の者

治験薬，用量及び投与方法

（1）治験薬

治験薬の製剤及び用量を Table 1-1 に示す。

Table 1-1　　治験薬の製剤及び用量（A2126 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	フィルムコーティング錠	0.25 mg
BAF312	凍結乾燥製剤	0.25 mg

Source：Table 9-1

（2）用量及び投与方法

パート 1：

各投与期に以下のいずれかを投与した。

- 投与 A：0.25 mg の単回経口投与
- 投与 B：0.25 mg の単回点滴静脈内投与（1 時間につき 17 mL の速度で 3 時間投与）

各投与期に，10 時間以上の絶食後，治験薬を投与し，投与後又は投与開始後 4 時間以上絶食した。経口剤は約 180～240 mL の水で服用した。

パート 2：

パート 2 では以下の用量の BAF312 を投与した。

- 投与 C：1 mg の単回点滴静脈内投与［0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与（1 時間につき 8.5 mL の速度）を連続して 4 回実施］

投与（観察）期間

パート 1：

スクリーニング期：最長 42 日間

ベースライン期：各投与期の前に 1 日間

投与期：各 1 日間（単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与）

ウォッシュアウト期：13 日間

Day 29 に試験終了時評価を行う。

パート 2：

スクリーニング期：最長 42 日間

ベースライン期：1 日間

投与期：1 日間（単回 24 時間点滴静脈内投与）

Day 15 に試験終了時評価を行う。

評価項目

本書で示した評価項目のみを以下に示す。なお，その他の評価項目については第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，12 誘導心電図，ホルター心電図，心電図テレメトリー

PK

血漿中 BAF312 及び代謝物（M16 及び M17）濃度

PD

血中リンパ球数，心拍数

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：いずれかの治験薬の投与を受けたすべての被験者
- PK 解析対象集団：いずれかの治験薬の投与を受け，PK データに重大な影響を与える治験実施計画書からの逸脱がなく，1 回以上の有効な PK 濃度データを有するすべての被験者
- PD 解析対象集団：PD データに重大な影響を与える治験実施計画書からの逸脱がなく，有効な PD データを有するすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を用いて読み替え，治験薬投与開始後に発現した有害事象の発現被験者数及び発現率を器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別，パート別，及び投与別に集計した。また，有害事象の日本語への和訳には，辞書として MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 20.1 を用いた。

臨床検査，心電図，バイタルサインは，すべての測定値を一覧で示し，異常値に印を付けた。パート別，投与別，及び測定時点別に記述統計量を算出した。

（4）PK

主要評価として，パート 1 の BAF312 の PK パラメータ（AUClast，AUCinf，及び Cmax）を経口投与と静脈内投与で比較した。各 PK パラメータの対数変換したデータを，投与，投与期，投与順序，及び投与順序にネスト化した被験者を固定効果とする線形モデルを用いて解析した。2 つの投与期に評価可能なデータが入手できた被験者のみを解析に含めた。投与比較には，逆対数変換した幾何平均値の比の推定値及び 90%信頼区間を用いた。BAF312 の絶対的バイオアベイラビリティは，静脈内投与に対する経口投与の AUCinf の比を用いて推定した。

副次評価として，血漿中 BAF312 及び代謝物（M16 及び M17）濃度データをパート別，投与別，被験者別，及び測定時点別に一覧で示し，記述統計量を投与別及び測定時点別に算出した。定量下限を下回る濃度は 0 として扱った。

また，BAF312 及び代謝物（M16 及び M17）の PK パラメータをパート別，投与別及び被験者別に一覧で示し，平均値（算術及び幾何），標準偏差（standard deviation，SD），変動係数（coefficient of variation，CV）（算術及び幾何），中央値及び範囲（最小値～最大値）を算出した。Tmax に関しては，中央値及び範囲（最小値～最大値）を算出した。

（5）PD

投与別に血中リンパ球数の記述統計量を算出した。血中リンパ球数，血中リンパ球数のベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量には，平均値，SD，CV，中央値，最小値，及び最大値を含めた。血中リンパ球数は図を用いて解析し，すべての被験者の個々の血中リンパ球数及び血中リンパ球数の平均値（算術及び幾何）を投与別及び評価時点別に線形スケール及び対数スケールで示した。血中リンパ球数のベースラインからの変化量及び変化率は図を用いて解析し，すべての被験者の個々の数値及び平均値（算術）を投与別及び評価時点別に線形スケールで示した。血中リンパ球数の PD パラメータ（AUEC，Emax，及び TEmax）を投与別に算出し，集計した。

パート 1 及びパート 2 において，静脈内投与したすべての被験者に対し，ホルター心電図評価を実施した。5 分ごと及び 1 時間ごとの平均心拍数，最小心拍数，及び最大心拍数，並びに心拍数のベースラインからの変化量の記述統計量を算出し，パート別に示した。個々の被験者の平均心拍数，最小心拍数，及び最大心拍数を図に示し，平均心拍数の平均値を 95%信頼区間とともに示した。1 時間ごとのすべての平均心拍数データを，パート 1 では投与順序別及び被験者別に，パート 2 では被験者別に一覧で示した。

試験成績

被験者の内訳

パート 1 及びパート 2 の被験者の内訳を，それぞれ Table 1-2 及び Table 1-3 に示す。

パート 1 には，16 名の被験者が組み入れられ，14 名（87.5%）が試験を完了した。投与期 1 に 2 名（12.5%，投与順序 AB 及び BA で各 1 名）が有害事象のため試験を中止した。

パート 2 には，17 名の被験者が組み入れられ，すべての被験者が試験を完了した。

Table 1-2　　パート 1 の被験者の内訳（A2126 試験，SAF）

	投与順序 AB		投与順序 BA		
	投与期 1 N = 8	投与期 2 N = 7	投与期 1 N = 8	投与期 2 N = 7	合計 N = 16
	n (%)				
完了	7 (87.5)	7 (100)	7 (87.5)	7 (100)	14 (87.5)
中止	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (12.5)
中止理由					
有害事象	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (12.5)

Source：Table 14.1-1.1a

N は各投与期に組み入れられた被験者数

投与順序 AB に割り付けられた被験者は，投与期 1 に投与 A（BAF312 0.25 mg の単回経口投与），投与期 2 に投与 B（BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与）を，投与順序 BA に割り付けられた被験者は投与期 1 に投与 B，投与期 2 に投与 A を受けた。

Table 1-3　　パート 2 の被験者の内訳（A2126 試験，SAF）

	合計 N = 17
	n (%)
完了	17 (100)

Source：Table 14.1-1.1b

N は投与期に組み入れられた被験者数

すべての被験者が，投与期に BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）を受けた。

解析したデータセット

パート 1 及びパート 2 の解析対象集団を，それぞれ Table 1-4 及び Table 1-5 に示す。

パート 1 に組み入れられたすべての被験者（16 名）が SAF，PK，及び PD 解析対象集団に含まれた。投与期 1 で試験を中止した 2 名（投与順序 AB 及び BA で各 1 名）は，PK 及び PD データの統計学的解析に含めなかった。

パート 2 に組み入れられたすべての被験者（17 名）が SAF 及び PD 解析対象集団に含まれた。PK 解析対象集団には，2 名を除く 15 名（88.2%）が含まれた。除外された 2 名のうち 1 名は，治験薬投与時の中断時間が治験実施計画書で許容された時間よりも長かったため PK 解析対象集団

から除外され，もう 1 名は治験薬の血管外への滲出が認められ，正確な投与量が不明のため，PK 解析対象集団及びリンパ球数データの解析から除外された。

Table 1-4　　パート 1 の解析対象集団（A2126 試験，SAF）

	投与順序 AB	投与順序 BA	合計
		n (%)	
組入れ被験者	8	8	16
SAF	8 (100)	8 (100)	16 (100)
PK 解析対象集団	8 (100)	8 (100)	16 (100)
PD 解析対象集団	8 (100)	8 (100)	16 (100)

Source：Table 14.1-2.1a

投与順序 AB に割り付けられた被験者は，投与期 1 に投与 A（BAF312 0.25 mg の単回経口投与），投与期 2 に投与 B（BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与）を，投与順序 BA に割り付けられた被験者は投与期 1 に投与 B，投与期 2 に投与 A を受けた。

組み入れられた被験者は，ランダム化され，試験期を開始した被験者と定義した。

Table 1-5　　パート 2 の解析対象集団（A2126 試験，SAF）

	合計
	n (%)
組入れ被験者	17
SAF	17 (100)
PK 解析対象集団	15 (88.2)
PD 解析対象集団	17 (100)

Source：Table 14.1-2.1b

すべての被験者が，投与期に BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）を受けた。

組み入れられた被験者は，ランダム化され，試験期を開始した被験者と定義した。

人口統計学的データの特性

パート 1 及びパート 2 の SAF での主な人口統計学的データの特性を，それぞれ Table 1-6 及び Table 1-7 に示す。

パート 1 に組み入れられた全被験者（16 名）の年齢の平均値は 32.9 歳（範囲：22～45 歳），体重の平均値は 80.08 kg（範囲：54.5～92.1 kg），及び BMI の平均値は 26.25 kg/m^2（範囲：21.9～29.7 kg/m^2）であった。性別の割合は男性が 93.8%，女性が 6.3%であり，男性被験者が多かった。被験者の大部分が白人（62.5%）であった。投与順序別の人口統計学的特性は概ね同様であった。

パート 2 に組み入れられた全被験者（17 名）の年齢の平均値は 31.2 歳（範囲：21～44 歳），体重の平均値は 73.08 kg（範囲：56.0～90.6 kg），及び BMI の平均値は 25.63 kg/m^2（範囲：21.8～29.7 kg/m^2）であった。性別の割合は男性が 70.6%，女性が 29.4%であり，男性被験者が多かった。被験者の大部分が白人（70.6%）であった。

Table 1-6　　パート 1 の主な人口統計学的データの特性（A2126 試験，SAF）

		投与順序 AB N = 8	投与順序 BA N = 8	合計 N = 16
年齢 (歳)	Mean ± SD	30.0 ± 6.37	35.8 ± 7.74	32.9 ± 7.46
	Min～Max	22～39	22～45	22～45
性別 - n (%)	男性	7 (87.5)	8 (100)	15 (93.8)
	女性	1 (12.5)	0	1 (6.3)
人種 - n (%)	白人	5 (62.5)	5 (62.5)	10 (62.5)
	黒人	3 (37.5)	3 (37.5)	6 (37.5)
体重 (kg)	Mean ± SD	78.94 ± 12.144	81.23 ± 8.250	80.08 ± 10.099
	Min～Max	54.5～92.1	66.3～91.8	54.5～92.1
身長 (cm)	Mean ± SD	173.85 ± 13.594	175.40 ± 8.774	174.63 ± 11.081
	Min～Max	146.9～195.3	165.3～191.2	146.9～195.3
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	26.13 ± 3.141	26.38 ± 1.596	26.25 ± 2.410
	Min～Max	21.9～29.7	24.3～29.1	21.9～29.7

Source：Table 14.1-3.1a

投与順序 AB に割り付けられた被験者は，投与期 1 に投与 A（BAF312 0.25 mg の単回経口投与），投与期 2 に投与 B（BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与）を，投与順序 BA に割り付けられた被験者は投与期 1 に投与 B，投与期 2 に投与 A を受けた。

年齢はスクリーニング日及び生年月日より算出した。

体重，身長，及び BMI はスクリーニング時のバイタルサイン評価から入手した。

Table 1-7　　パート 2 の主な人口統計学的データの特性（A2126 試験，SAF）

		合計 N = 17
年齢 (歳)	Mean ± SD	31.2 ± 7.94
	Min～Max	21～44
性別 - n (%)	男性	12 (70.6)
	女性	5 (29.4)
人種 - n (%)	白人	12 (70.6)
	黒人	5 (29.4)
体重 (kg)	Mean ± SD	73.08 ± 8.871
	Min～Max	56.0～90.6
身長 (cm)	Mean ± SD	168.79 ± 8.011
	Min～Max	154.4～181.7
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	25.63 ± 2.434
	Min～Max	21.8～29.7

Source：Table 14.1-3.1b

すべての被験者が，投与期に BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）を受けた。

年齢はスクリーニング日及び生年月日より算出した。

BMI (kg/m^2) = 体重 (kg) / (身長 $(m)^2$)

体重，身長，及び BMI はスクリーニング時のバイタルサイン評価から入手した。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

パート 1 及びパート 2 の治験薬の投与状況を，それぞれ Table 1-8 及び Table 1-9 に示す。

パート 1 では，投与期 1（Day 1）に 8 名が BAF312 0.25 mg の単回経口投与を，8 名が BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与を受けた。投与期 2（Day 15）には，7 名が BAF312 0.25 mg 単回経口投与を，7 名が BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与を受けた。2 名の被験者が投与期 1 で試験を中止し，投与期 2 の投与を受けなかった。

パート 2 では，組み入れられた被験者 17 名全員が，投与期に BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）を受けた。2 名に治験薬投与の逸脱があった。

Table 1-8　　パート 1 の治験薬の投与状況（A2126 試験，SAF）

	投与順序 AB N = 8	投与順序 BA N = 8	合計 N = 16
投与時点		n (%)	
投与期 1 (Day 1)	8 (100)	8 (100)	16 (100)
投与期 2 (Day 15)	7 (87.5)	7 (87.5)	14 (87.5)

Source：Table 14.1-4.1a

投与順序 AB に割り付けられた被験者は，投与期 1 に投与 A（BAF312 0.25 mg の単回経口投与），投与期 2 に投与 B（BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与）を，投与順序 BA に割り付けられた被験者は投与期 1 に投与 B，投与期 2 に投与 A を受けた。

Table 1-9　　パート 2 の治験薬の投与状況（A2126 試験，SAF）

	合計 N =17
投与時点	n (%)
投与期 (Day 1) 0～6 時間	17 (100)
投与期 (Day 1) 6～12 時間	17 (100)
投与期 (Day 1) 12～18 時間	17 (100)
投与期 (Day 1) 18～24 時間	17 (100)

Source：Table 14.1-4.1b

すべての被験者が，投与期に BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）を受けた。

（2）有害事象

1）有害事象

パート 1 の投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 1-10 に，パート 2 の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 1-11 に示す。

パート 1 では，SAF 全体で有害事象が認められた被験者は 7 名（43.8%）であり，投与別では，投与 A で 4 名（26.7%），投与 B で 5 名（33.3%）であった。SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」（3 名，18.8%）であった。PT 別で発現率が最も高かった有害事象は頭痛（2 名，12.5%）であった。パート 1 では，その他に PT 別で 2 名以上に発現した有害事象はなかった。いずれの有害事象も重症度は軽度であった。

パート 2 では，SAF 全体で有害事象が認められた被験者は 6 名（35.3%）であった。SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」（各 2 名，11.8%）であった。パート 2 では，PT 別で 2 名以上に発現した有害事象はなかった。いずれの有害事象も重症度は軽度であった。

Table 1-10　　パート 1 の有害事象発現被験者数及び発現率（A2126 試験，SAF）

SOC PT	投与 A N = 15	投与 B N = 15	合計 N = 16
		n (%)	
合計	4 (26.7)	5 (33.3)	7 (43.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	3 (20.0)	3 (18.8)
疲労	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.3)
異常感	0	1 (6.7)	1 (6.3)
インフルエンザ様疾患	0	1 (6.7)	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (12.5)
背部痛	1 (6.7)	0	1 (6.3)
頚部痛	0	1 (6.7)	1 (6.3)
神経系障害	2 (13.3)	0	2 (12.5)
頭痛	2 (13.3)	0	2 (12.5)
心臓障害	0	1 (6.7)	1 (6.3)
心室性頻脈	0	1 (6.7)	1 (6.3)
眼障害	1 (6.7)	0	1 (6.3)
霰粒腫	1 (6.7)	0	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	1 (6.7)	0	1 (6.3)
尿路感染	1 (6.7)	0	1 (6.3)

Source：Table 14.3.1-1.1a

投与 A = BAF312 0.25 mg の単回経口投与，投与 B = BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与

同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

治験薬投与時又は投与後に発現した有害事象のみを含めた。

Table 1-11　　パート 2 の有害事象発現被験者数及び発現率（A2126 試験，SAF）

SOC PT	合計 N = 17 n (%)
合計	6 (35.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11.8)
熱感	1 (5.9)
注入部位血管外漏出	1 (5.9)
神経系障害	2 (11.8)
浮動性めまい	1 (5.9)
頭痛	1 (5.9)
失神寸前の状態	1 (5.9)
眼障害	1 (5.9)
霧視	1 (5.9)
胃腸障害	1 (5.9)
口唇乾燥	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	1 (5.9)
上咽頭炎	1 (5.9)
生殖系および乳房障害	1 (5.9)
腟分泌物	1 (5.9)

Source：Table 14.3.1-1.1b

すべての被験者が，投与期に BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）を受けた。

同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

治験薬投与時又は投与後に発現した有害事象のみを含めた。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

パート 1 の投与別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 1-12 に，パート 2 の副作用発現被験者数及び発現率を Table 1-13 に示す。

パート 1 では，SAF 全体で副作用が認められた被験者は 4 名（25.0%）であり，投与別では，投与 A で 3 名（20.0%），投与 B で 2 名（13.3%）であった。PT 別の副作用の内訳は，頭痛（2 名，12.5%），疲労及び異常感（各 1 名，6.3%）であった。

パート 2 では，SAF 全体で副作用が認められた被験者は 2 名（11.8%）であった。PT 別の副作用の内訳は，霧視，熱感，浮動性めまい，及び頭痛（各 1 名，5.9%）であった。

Table 1-12　　パート 1 の副作用発現被験者数及び発現率（A2126 試験，SAF）

SOC PT	投与 A N = 15	投与 B N = 15	合計 N = 16
		n (%)	
合計	3 (20.0)	2 (13.3)	4 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	2 (13.3)	2 (12.5)
疲労	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.3)
異常感	0	1 (6.7)	1 (6.3)
神経系障害	2 (13.3)	0	2 (12.5)
頭痛	2 (13.3)	0	2 (12.5)

Source：Table 14.3.1-1.4a

投与 A = BAF312 0.25 mg の単回経口投与，投与 B = BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与

同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

治験薬投与時又は投与後に発現した副作用のみを含めた。

Table 1-13　　パート 2 の副作用発現被験者数及び発現率（A2126 試験，SAF）

SOC PT	合計 N = 17
	n (%)
合計	2 (11.8)
眼障害	1 (5.9)
霧視	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)
熱感	1 (5.9)
神経系障害	1 (5.9)
浮動性めまい	1 (5.9)
頭痛	1 (5.9)

Source：Table 14.3.1-1.4b

すべての被験者が，投与期に BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）を受けた。

同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

治験薬投与時又は投与後に発現した副作用のみを含めた。

3）重症度別の有害事象

パート 1 及びパート 2 の有害事象の重症度は，いずれも軽度であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験のパート 1 及びパート 2 のいずれでも，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験のパート 1 及びパート 2 のいずれでも，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験のパート 1 では，治験薬の投与中止に至った有害事象として，投与順序 AB に割り付けられた 1 名に背部痛，投与順序 BA に割り付けられた 1 名に心室性頻脈が認められた。いずれの事象も重症度は軽度であり，治験薬との関連は否定された。

本試験のパート 2 では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

パート 1 の血液学的検査のパラメータの平均値は，全体的に各評価時点で基準範囲内であった。BAF312 0.25 mg 単回経口投与（投与 A）及び単回 3 時間点滴静脈内投与（投与 B）のいずれでも，試験期間を通して各パラメータで特に傾向は認められなかった（Table 14.3-1.1a）。

個々の血液学的検査のパラメータには，いくつか基準範囲外の測定値が認められたが，治験担当医師により有害事象と判断されたものはなかった（Listing 16.2.8-2.1a）。

パート 2 の血液学的検査のパラメータの平均値は，各評価時点で基準範囲内であった。試験期間を通して各パラメータで特に傾向は認められなかった（Table 14.3-1.1b）。

個々の血液学的検査のパラメータには，いくつか基準範囲外の測定値が認められたが，治験担当医師により有害事象と判断されたものはなかった（Listing 16.2.8-2.1b）。

2）血液生化学的検査

パート 1 の血液生化学的検査のパラメータの平均値は，全体的に各評価時点で基準範囲内であった。BAF312 0.25 mg 単回経口投与（投与 A）及び単回 3 時間点滴静脈内投与（投与 B）のいずれでも，試験期間を通して各パラメータで特に傾向は認められなかった（Table 14.3-2.1a）。

投与順序 BA に割り付けられた被験者 1 名に，わずかな AST 増加がベースライン期 2（Day 23）に認められた（43 U/L，基準範囲：10～40 U/L）。翌朝の投与期 2 の投与前の測定値は，基準範囲内であった（36 U/L）。当該被験者のその他の肝機能パラメータは，すべて基準範囲内であった。パート 1 では，治験担当医師により有害事象と判断された血液生化学的検査の異常値はなかった（Listing 16.2.8-2.2a）。

パート 2 の血液生化学的検査のパラメータの平均値は，各評価時点で基準範囲内であった。試験期間を通して各パラメータで特に傾向は認められなかった（Table 14.3-2.1b）。

被験者 1 名に，わずかな AST 増加がベースライン期に認められた（48 U/L，基準範囲：10～40 U/L）。翌朝の投与前の測定値は，基準範囲内であった（35 U/L）。当該被験者のその他の肝機能パラメータは，すべて基準範囲内であった。パート 2 では，治験担当医師により有害事象と判断された血液生化学的検査の異常値はなかった（Listing 16.2.8-2.2b）。

3）尿検査

パート 1 の投与期 1 の Day 1 に，BAF312 0.25 mg の単回経口投与を受けた投与順序 AB の被験者 1 名に，Day 2（投与 24 時間後）以降，尿検査のパラメータ（バクテリア，上皮細胞，透明度，白血球，及び白血球尿）に異常値が認められた。ベースライン期 1 の尿検査の測定値は基準範囲内であった（Listing 16.2.8-2.3a）。当該被験者は，Day 6 に他院で尿路感染と診断され，併用薬の投与を受けた。治験担当医師は本事象（尿路感染）を Day 6 に発現した有害事象と判断した。重症度は軽度であり，治験薬との関連は否定された。本事象は Day 8 に消失した（Listing 16.2.7-1.1a）。パート 1 では，その他に治験担当医師により有害事象と判断された尿検査の異常値はなかった（Listing 16.2.8-2.3a）。

パート 2 では，治験担当医師により有害事象と判断された尿検査の異常値はなかった（Listing 16.2.8-2.3b）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

パート 1 では，概して BAF312 0.25 mg の単回経口投与（投与 A）及び単回 3 時間点滴静脈内投与（投与 B）開始後に脈拍数の平均値の低下が認められ，投与 4 時間後に最小値となった（ベースラインからの変化量の平均値は，投与 A が−7.6 bpm，投与 B が−9.0 bpm）。脈拍数の平均値は投与から約 48 時間後までにベースライン時の値に復した。バイタルサインのパラメータの平均値は，すべての評価時点で基準範囲内であった（Table 14.3-3.1a）。

複数の被験者に，基準範囲外のバイタルサインの測定値が認められたが，有害事象と判断されたものはなかった（Listing 16.2.9-1.1a）。

パート 2 では，概して BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与開始後に脈拍数の平均値の低下が認められ，投与開始 18 時間後にベースラインからの変化量の平均値が−14.8 bpm となった。脈拍数の平均値は投与開始から約 96 時間後までにベースライン時の値に復した。バイタルサインのパラメータの平均値は，すべての評価時点で基準範囲内であった（Table 14.3-3.1b）。

複数の被験者に，基準範囲外のバイタルサインの測定値が認められたが，有害事象と判断されたものはなかった（Listing 16.2.9-1.1b）。

2）心電図

パート 1 では，BAF312 0.25 mg の単回経口投与（投与 A）及び単回 3 時間点滴静脈内投与（投与 B）開始 4 時間後に，心拍数の平均値の低下が認められた（ベースラインからの変化量の平均値は，投与 A が−6.8 bpm，投与 B が−9.1 bpm）（Table 14.3-4.1a）。

12 誘導心電図で，治験担当医師により臨床的に重要な異常と判断された結果はなかった。投与順序 BA に割り付けられた被験者 1 名に，BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与（投与 B）から 7 時間 8 分後の心電図テレメトリー及びホルター心電図で心室性頻脈が認められ，有害

事象と判断された。本事象は自然に消失し，治験担当医師は重症度を軽度と判断し，治験薬との関連は否定された。当該被験者は本事象のため試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1a）。

パート 2 では，BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与開始 18 時間後に，心拍数の平均値の低下が認められた（ベースラインからの変化量の平均値は−12.8 bpm）（Table 14.3-4.1b）。

12 誘導心電図で，治験担当医師により臨床的に重要な異常と判断された結果はなかった。

PK/PD の結果

（1）PK

1）血漿中 BAF312 濃度

パート 1：

パート 1 で BAF312 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 1-2 に，主な PK パラメータを Table 1-14 に示す。

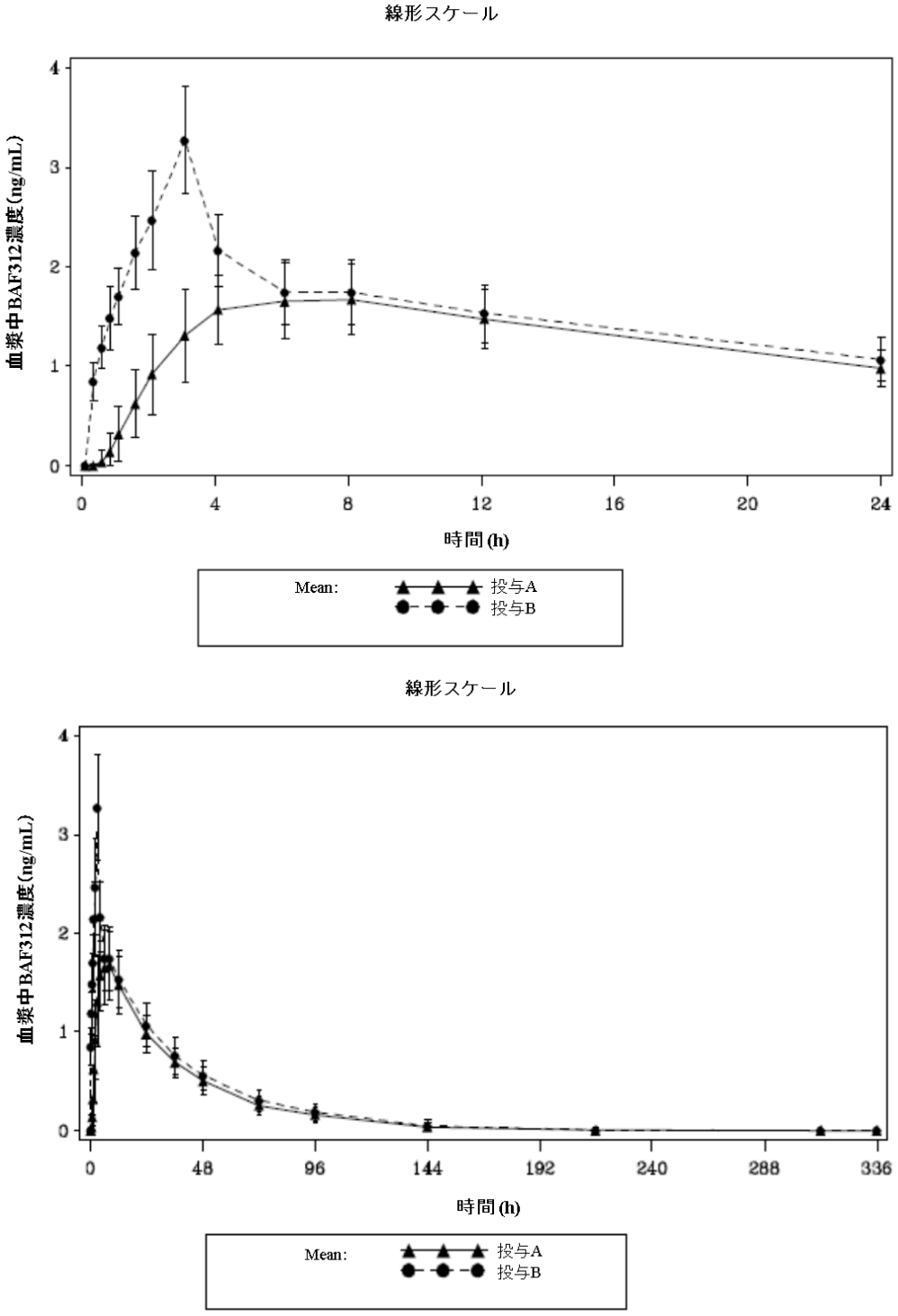
BAF312 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度は，投与 8 時間後（中央値）に最高濃度に達し，その後低下した（T1/2 の幾何平均値は 26.7 時間）。Cmax の幾何平均値は 1.71 ng/mL，AUClast の幾何平均値は 63.6 ng·h/mL，及び AUCinf の幾何平均値は 67.4 ng·h/mL であった。CL/F の幾何平均値は 3.71 L/h，Vz/F の幾何平均値は 143 L であった。

BAF312 0.25 mg を単回 3 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 BAF312 濃度は，投与開始 2.92 時間後（中央値）に最高濃度に達し，その後低下した（T1/2 の幾何平均値は 27.4 時間）。Cmax の幾何平均値は 3.22 ng/mL，AUClast の幾何平均値は 76.0 ng·h/mL，及び AUCinf の幾何平均値は 80.1 ng·h/mL であった。CL の幾何平均値は 3.12 L/h，Vz の幾何平均値は 124 L であった。

BAF312 の Cmax，AUClast，及び AUCinf の%CV 幾何平均値は，投与間で同程度であり，いずれも 19.4%～26.8%の範囲内であった。

健康被験者に対し，BAF312 0.25 mg を単回 3 時間点滴静脈内投与したときに対して，単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 0.841 であり，経口投与のバイオアベイラビリティは良好であった。

Figure 1-2　パート 1 で BAF312 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2126 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1a

Mean ± SD

投与 A = BAF312 0.25 mg の単回経口投与，投与 B = BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与

Table 1-14　パート 1 で BAF312 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの BAF312 の主な PK パラメータ（A2126 試験，PK 解析対象集団）

投与		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	CL[a)] (L/h)	Vz [a)] (L)	F
投与 A	n	15	15	15	15	15	15	15	14
N = 15	Mean ± SD	69.4 ± 17.2	65.7 ± 17.0	1.75 ± 0.375	－	27.3 ± 6.31	3.82 ± 0.996	146 ± 29.1	0.843 ± 0.0698
	%CV mean	24.8	25.9	21.4	－	23.1	26.1	20.0	8.3
	Geometric mean	67.4	63.6	1.71	－	26.7	3.71	143	0.841
	%CV geometric mean	25.6	26.8	24.4	－	22.1	25.6	20.0	8.6
	Median	70.5	67.3	1.75	8.00	25.7	3.55	149	0.859
	Min～Max	39.8～105	37.2～102	0.920～2.30	4.00～8.03	17.2～43.8	2.37～6.28	97.9～214	0.695～0.939
投与 B	n	15	15	15	15	15	15	15	－
N = 15	Mean ± SD	82.4 ± 20.1	78.3 ± 19.7	3.27 ± 0.535	－	28.1 ± 6.99	3.22 ± 0.848	126 ± 25.9	－
	%CV mean	24.4	25.2	16.4	－	24.9	26.3	20.6	－
	Geometric mean	80.1	76.0	3.22	－	27.4	3.12	124	－
	%CV geometric mean	25.6	26.6	19.4	－	22.5	25.6	19.8	－
	Median	84.2	79.0	3.42	2.92	25.5	2.97	131	－
	Min～Max	47.7～125	44.4～119	1.88～3.81	2.92～2.92	20.1～47.7	2.00～5.24	95.9～191	－

Source：Table 14.2-5.2a

n は欠測値のない被験者数，N は各投与を受けた被験者数を示す。

%CV = SD / mean × 100，%CV Geometric mean = (sqrt (exp (対数変換した値の分散)−1)) × 100 で算出した。

投与 A = BAF312 0.25 mg の単回経口投与，投与 B = BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与

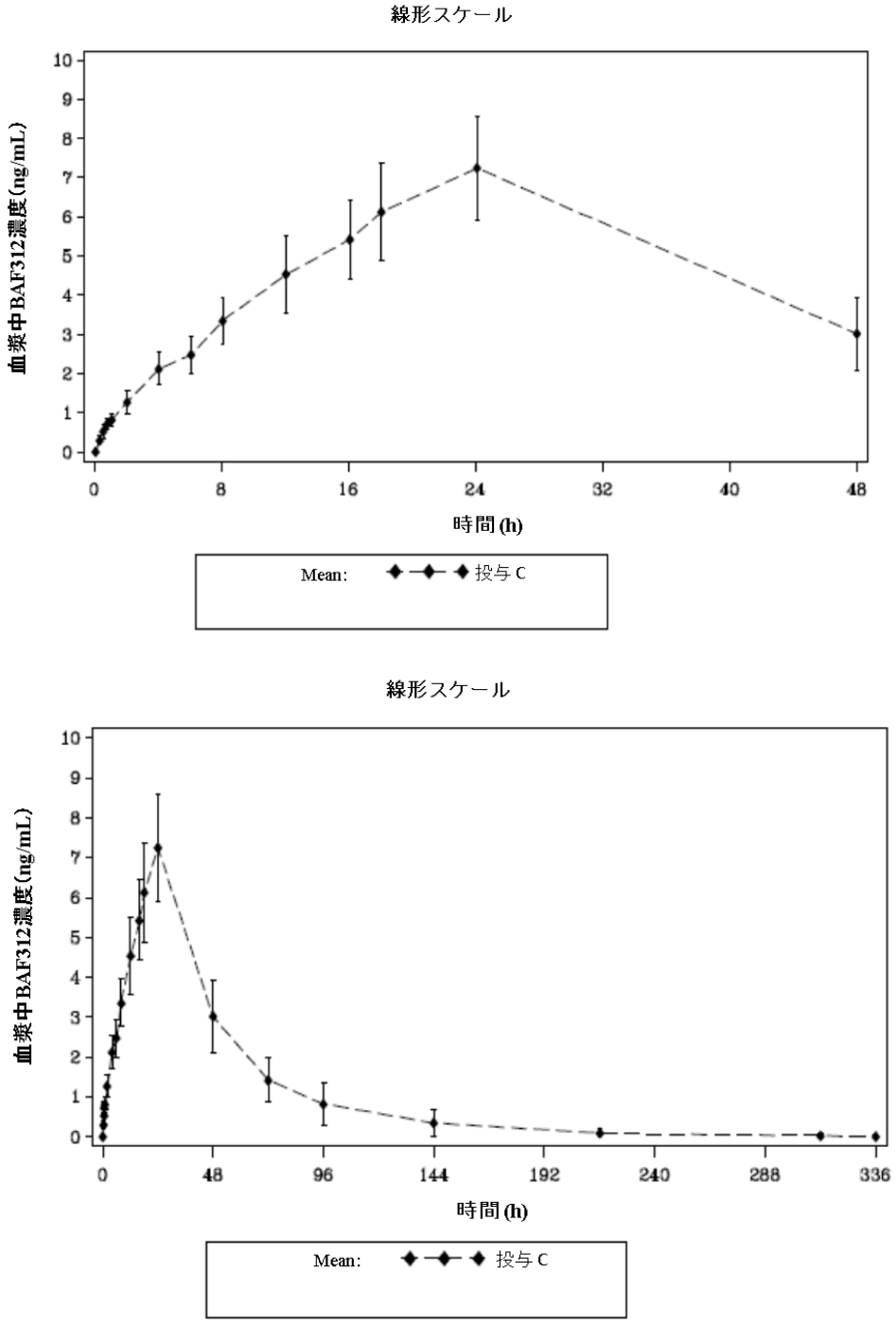
a) 投与 A では CL/F 及び Vz/F を示した。

パート 2：

パート 2 で BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 1-3 に，主な PK パラメータを Table 1-15 に示す。

BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 BAF312 濃度は，投与終了直前［投与開始 23.9 時間後（中央値）］に最高濃度に達し，その後低下した（T1/2 の幾何平均値は 33.1 時間）。Cmax の幾何平均値は 7.13 ng/mL，AUClast の幾何平均値は 342 ng·h/mL，及び AUCinf の幾何平均値は 350 ng·h/mL であった。CL の幾何平均値は 2.86 L/h，Vz の幾何平均値は 137 L であった。

Figure 1-3　　パート 2 で BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2126 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1b

Mean ± SD

投与 C = BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）

Table 1-15　パート 2 で BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの BAF312 の主な PK パラメータ（A2126 試験，PK 解析対象集団）

投与		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	CL (L/h)	Vz (L)
投与 C	n	15	15	15	15	15	15	15
N = 15	Mean ± SD	366 ± 121	359 ± 119	7.25 ± 1.34	－	34.9 ± 12.5	2.98 ± 0.858	139 ± 27.0
	%CV mean	33.1	33.3	18.5	－	35.7	28.8	19.4
	Geometric mean	350	342	7.13	－	33.1	2.86	137
	%CV geometric mean	31.3	31.4	19.1	－	33.8	31.3	19.3
	Median	349	339	7.09	23.9	32.8	2.86	132
	Min～Max	225～669	220～653	5.11～9.56	23.9～24.2	20.9～61.2	1.50～4.44	94.0～197

Source：Table 14.2-5.2b

n は欠測値のない被験者数，N は投与を受けた被験者数を示す。

%CV = SD / mean × 100，%CV Geometric mean = (sqrt (exp (対数変換した値の分散)−1)) × 100 で算出した。

投与 C = BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）

2）血漿中 M16 濃度

パート 1：

BAF312 0.25 mg の単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与開始後の血漿中 M16 濃度は，すべての被験者のすべての評価時点で定量下限を下回っていた。

パート 2：

BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与開始後の血漿中 M16 濃度は，すべての被験者のすべての評価時点で定量下限を下回っていた。

3）血漿中 M17 濃度

パート 1：

パート 1 で BAF312 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 M17 濃度推移を Figure 1-4 に，主な PK パラメータを Table 1-16 に示す。

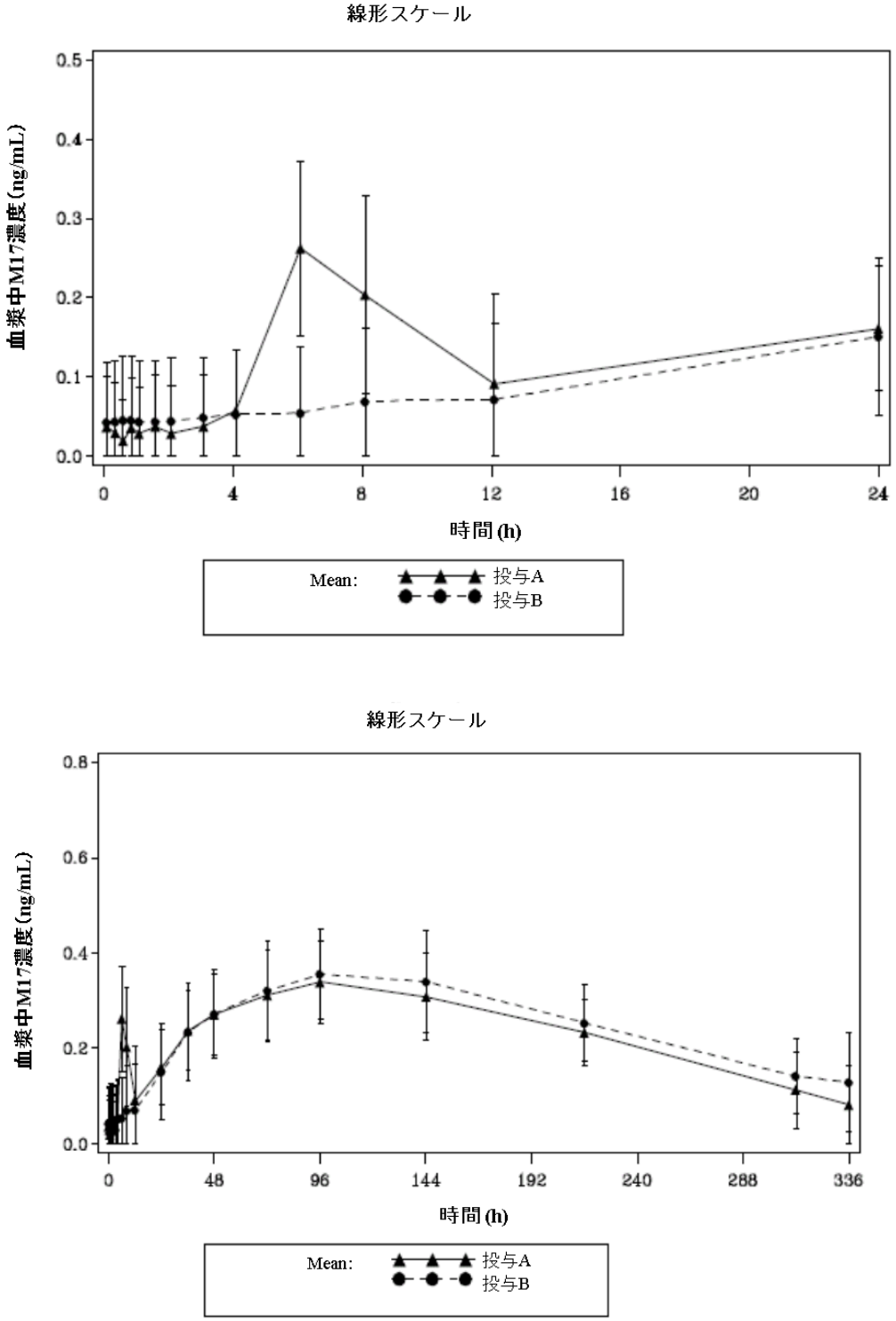
BAF312 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M17 濃度は，投与 96 時間後（中央値）に最高濃度に達し，その後低下した（T1/2 の幾何平均値は 155 時間）。Cmax の幾何平均値は 0.356 ng/mL，AUClast の幾何平均値は 68.3 ng·h/mL，及び AUCinf の幾何平均値は 112 ng·h/mL であった。未変化体に対する M17 の PK パラメータの比の幾何平均値は Cmax が 0.122，AUClast が 0.627，及び AUCinf が 0.974 であり，BAF312 は大部分が M17 に代謝されることが示された。

BAF312 0.25 mg を単回 3 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 M17 濃度は，投与開始 96 時間後（中央値）に最高濃度に達し，その後低下した（T1/2 の幾何平均値は 150 時間）。Cmax の幾何平均値は 0.352 ng/mL，AUClast の幾何平均値は 73.3 ng·h/mL，及び AUCinf の幾何平均値は 105 ng·h/mL であった。未変化体に対する M17 の PK パラメータの比の幾何平均値は Cmax が 0.0639，AUClast が 0.564，及び AUCinf が 0.811 であり，BAF312 は大部分が M17 に代謝されることが示された。

M17 の薬物動態は経口投与と静脈内投与で同様であったが，経口投与時のみ，投与 6 時間後にも血漿中濃度のピークが認められた。

M17 の Cmax，AUClast，及び AUCinf の%CV 幾何平均値は，投与間で同程度であり，いずれも 20.5%～38.7%の範囲内であった。

Figure 1-4　パート 1 で BAF312 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 M17 濃度推移（A2126 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1a

Mean ± SD

投与 A = BAF312 0.25 mg の単回経口投与，投与 B = BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与

Table 1-16　パート 1 で BAF312 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの M17 の主な PK パラメータ（A2126 試験，PK 解析対象集団）

投与		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	MR AUCinf	MR AUClast	MR Cmax
投与 A	n	9	15	15	15	9	9	15	15
N = 15	Mean ± SD	114 ± 24.4	72.6 ± 25.7	0.366 ± 0.0912	－	158 ± 35.7	0.989 ± 0.183	0.652 ± 0.188	0.125 ± 0.0289
	%CV mean	21.4	35.4	24.9	－	22.6	18.5	28.9	23.1
	Geometric mean	112	68.3	0.356	－	155	0.974	0.627	0.122
	%CV geometric mean	20.5	38.0	25.7	－	22.0	19.0	29.6	24.0
	Median	104	70.4	0.348	96.0	155	1.01	0.614	0.124
	Min～Max	89.6～158	36.4～122	0.211～0.568	6.00～144	112～231	0.736～1.31	0.374～0.961	0.0806～0.173
投与 B	n	8	15	15	15	8	8	15	15
N = 15	Mean ± SD	109 ± 33.0	78.3 ± 30.5	0.364 ± 0.101	－	151 ± 18.5	0.829 ± 0.177	0.578 ± 0.133	0.0656 ± 0.0156
	%CV mean	30.3	39.0	27.8	－	12.3	21.4	23.0	23.8
	Geometric mean	105	73.3	0.352	－	150	0.811	0.564	0.0639
	%CV geometric mean	29.2	38.7	27.2	－	12.6	23.1	23.9	24.1
	Median	100	67.3	0.335	96.0	152	0.842	0.605	0.0666
	Min～Max	76.6～169	33.9～155	0.218～0.613	72.0～144	121～174	0.541～1.06	0.358～0.821	0.0452～0.0976

Source：Table 14.2-5.4a

MR は未変化体に対する代謝物の比であり，(M17 の PK パラメータ × BAF312 の分子量 (516.61 D)) / (BAF312 の PK パラメータ × M17 の分子量 (884.5 D))で算出した。

n は欠測値のない被験者数，N は各投与を受けた被験者数を示す。

%CV = SD / mean × 100，%CV Geometric mean = (sqrt (exp (対数変換した値の分散)−1)) × 100 で算出した。

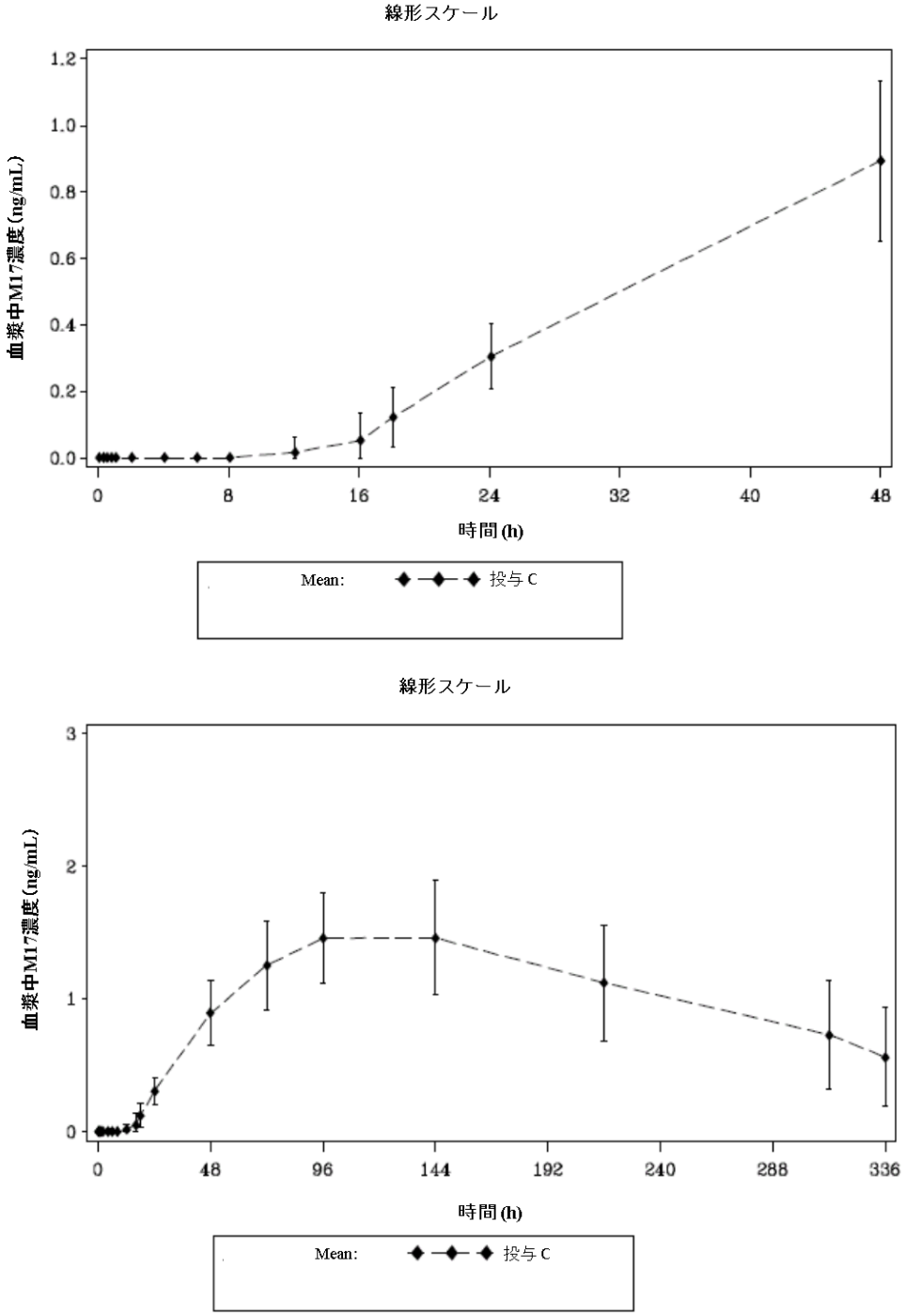
投与 A = BAF312 0.25 mg の単回経口投与，投与 B = BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与

パート 2：

パート 2 で BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 M17 濃度推移を Figure 1-5 に，主な PK パラメータを Table 1-17 に示す。

BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 M17 濃度は，投与開始 96 時間後（中央値）に最高濃度に達し，その後低下した（T1/2 の幾何平均値は 119 時間）。Cmax の幾何平均値は 1.51 ng/mL，AUClast の幾何平均値は 299 ng·h/mL，及び AUCinf の幾何平均値は 355 ng·h/mL であった。未変化体に対する M17 の PK パラメータの比の幾何平均値は Cmax が 0.124，AUClast が 0.510，及び AUCinf が 0.687 であった。

Figure 1-5　　パート 2 で BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの血漿中 M17 濃度推移（A2126 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1b

Mean ± SD

投与 C = BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）

Table 1-17 パート 2 で BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの M17 の主な PK パラメータ（A2126 試験，PK 解析対象集団）

投与		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	MR AUCinf	MR AUClast	MR Cmax
投与 C	n	10	15	15	15	10	10	15	15
N = 15	Mean ± SD	369 ± 107	329 ± 132	1.56 ± 0.395	－	120 ± 18.5	0.692 ± 0.0894	0.535 ± 0.129	0.126 ± 0.0215
	%CV mean	28.9	40.1	25.3	－	15.3	12.9	24.1	17.1
	Geometric mean	355	299	1.51	－	119	0.687	0.510	0.124
	%CV geometric mean	29.7	52.1	26.4	－	16.3	12.6	38.1	17.6
	Median	370	311	1.58	96.0	125	0.663	0.538	0.122
	Min～Max	255～551	78.6～566	1.02～2.20	96.0～144	85.8～145	0.606～0.831	0.146～0.703	0.0867～0.166

Source：Table 14.2-5.4b

MR は未変化体に対する代謝物の比であり，(M17 の PK パラメータ × BAF312 の分子量 (516.61 D)) / (BAF312 の PK パラメータ × M17 の分子量 (884.5 D))で算出した。

n は欠測値のない被験者数，N は投与を受けた被験者数を示す。

%CV = SD / mean × 100，%CV Geometric mean = (sqrt (exp (対数変換した値の分散)−1)) × 100 で算出した。

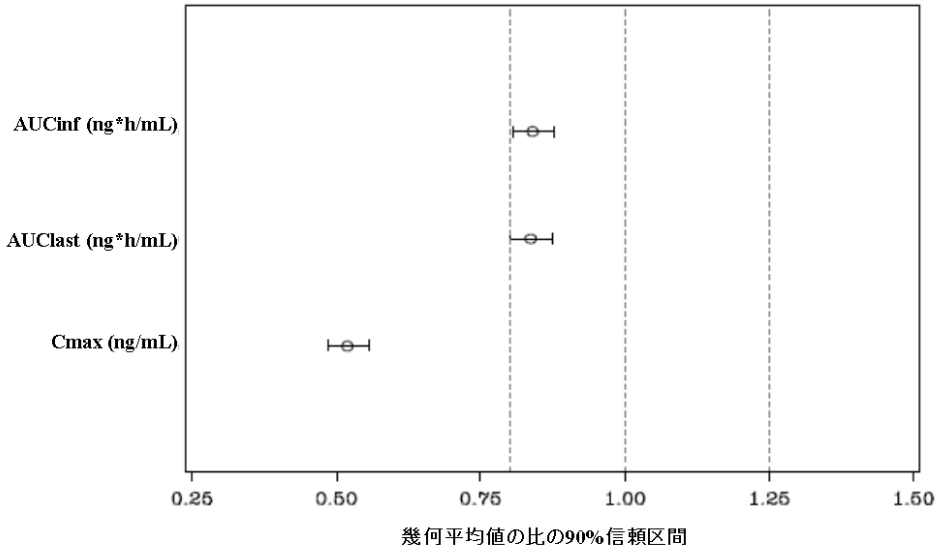
投与 C = BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）

4）BAF312 の PK パラメータの比較

BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与に対する単回経口投与の血漿中 BAF312 の PK パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）を Figure 1-6 に，血漿中 BAF312 の PK パラメータの比較を Table 1-18 に示す。

BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与に対する単回経口投与の血漿中 BAF312 の PK パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax が 0.519（0.486～0.556），AUClast が 0.837（0.801～0.875），及び AUCinf が 0.841（0.806～0.877）であった。この結果から，BAF312 0.25 mg 経口投与のバイオアベイラビリティは 84%であることが示された。また，予想されたとおり，BAF312 単回経口投与の Cmax は低く，単回静脈内投与の Cmax の約 52%であった。

Figure 1-6　BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与に対する単回経口投与の血漿中 BAF312 の PK パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）（A2126 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-3.1a

片方の投与しか完了しなかった被験者 2 名を本解析から除外した。

Table 1-18　BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与に対する単回経口投与の血漿中 BAF312 の PK パラメータの比較（A2126 試験，PK 解析対象集団）

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

Source：Table 14.2-5.5a

n は 2 つの投与期の評価可能な PK データを有する被験者数，N は各投与を受けた被験者数を示す。

投与，投与期，投与順序，及び投与順序にネスト化した被験者を固定効果とする線形モデルを用いて，対数変換した AUClast，AUCinf，及び Cmax を解析した。2 つの投与期の評価可能な PK データを有する被験者のみを本解析に含めた。投与比較には，逆対数変換した幾何平均値の比の推定値及び 90%信頼区間を用いた。

投与 A = BAF312 0.25 mg の単回経口投与，投与 B = BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与

（2）PD

1）血中リンパ球数

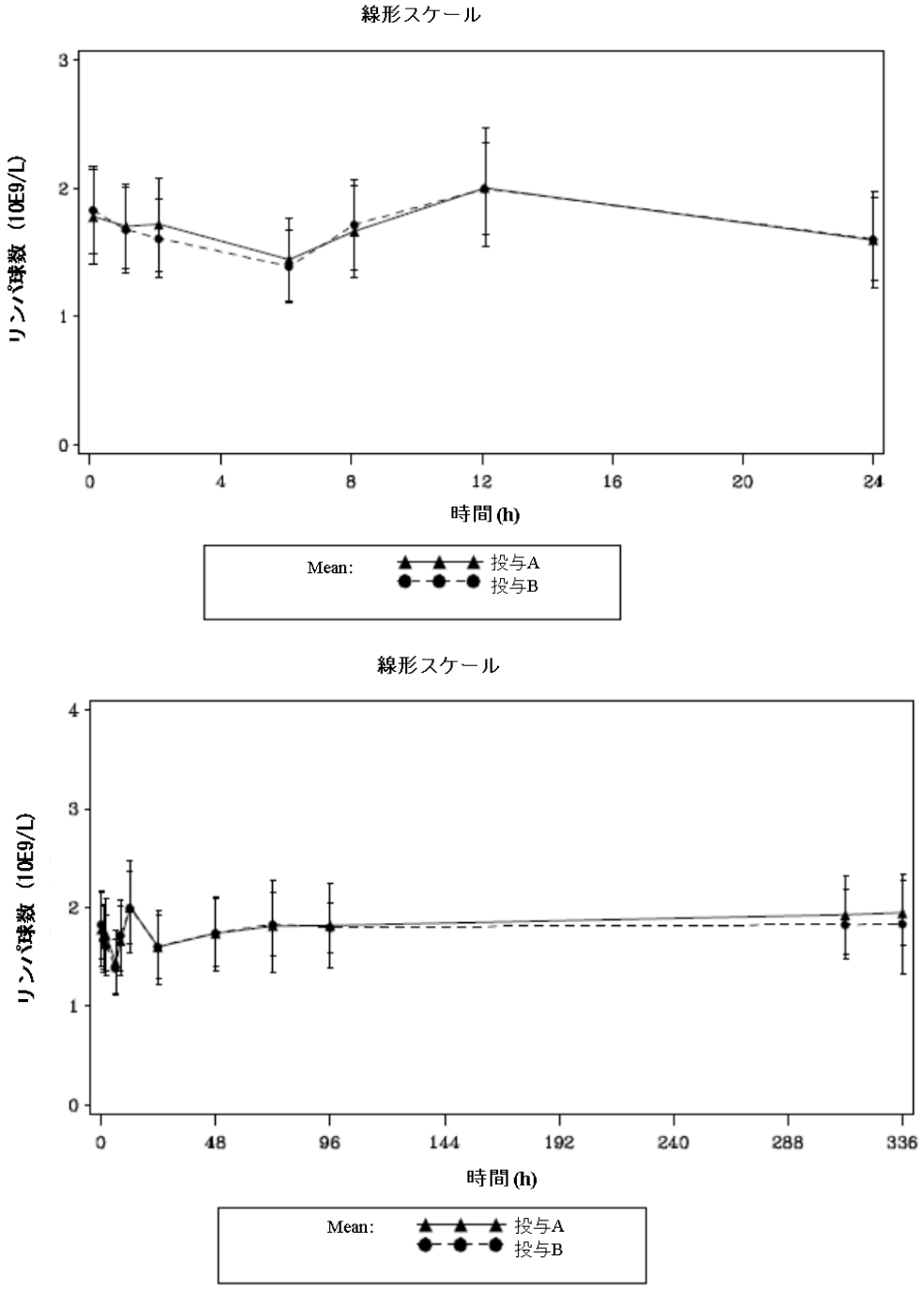
パート 1：

パート 1 で BAF312 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの血中リンパ球数の推移を Figure 1-7 に，血中リンパ球数の PD パラメータを Table 1-19 に示す。

BAF312 0.25 mg を単回経口投与したとき，投与 6.17 時間後（中央値）に，血中リンパ球数の平均値が最小となった（1.39 10E9/L）。血中リンパ球数の AUEC の平均値は 612 h*10E9/L であった。血中リンパ球数の平均値は，投与から約 48 時間後にベースライン時の値に復した。血中リンパ球数のベースラインからの平均減少量（減少率）の最大値は，投与 6 時間後で −0.333 10E9/L（−17.6%）であった（Table 14.2-5.6a）。

BAF312 0.25 mg を単回 3 時間点滴静脈内投与したとき，投与開始 6.17 時間後（中央値）に，血中リンパ球数の平均値が最小となった（1.38 10E9/L）。血中リンパ球数の AUEC の平均値は 618 h*10E9/L であった。血中リンパ球数の平均値は，投与から約 48 時間後にベースライン時の値に復した。血中リンパ球数のベースラインからの平均減少量（減少率）の最大値は，投与開始 6 時間後で−0.440 10E9/L（−23.6%）であった（Table 14.2-5.6a）。

Figure 1-7　　パート 1 で BAF312 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの血中リンパ球数の推移（A2126 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-4.1a

Mean ± SD

投与 A = BAF312 0.25 mg の単回経口投与，投与 B = BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与

Table 1-19　パート 1 で BAF312 0.25 mg を単回経口投与及び単回 3 時間点滴静脈内投与したときの血中リンパ球数の PD パラメータ（A2126 試験，PD 解析対象集団）

投与		AUEC (h*10E9/L)	Emax (10E9/L)	TEmax (h)
投与 A [N = 15]	n	15	15	15
	Mean ± SD	612 ± 133	1.39 ± 0.315	－
	%CV mean	21.7	22.6	－
	Geometric mean	599	1.37	－
	%CV geometric mean	22.0	20.3	－
	Median	574	1.30	6.17
	Min～Max	400～852	1.10～2.20	0.00～72.2
投与 B [N = 15]	n	15	15	15
	Mean ± SD	618 ± 136	1.38 ± 0.288	－
	%CV mean	22.1	20.9	－
	Geometric mean	606	1.35	－
	%CV geometric mean	20.4	20.5	－
	Median	587	1.30	6.17
	Min～Max	450～992	1.00～2.00	1.17～529

Source：Table 14.2-5.7a

n は欠測値のない被験者数，N は各投与を受けた被験者数を示す。

%CV = SD / mean × 100，%CV Geometric mean = (sqrt (exp (対数変換した値の分散)−1)) × 100 で算出した。

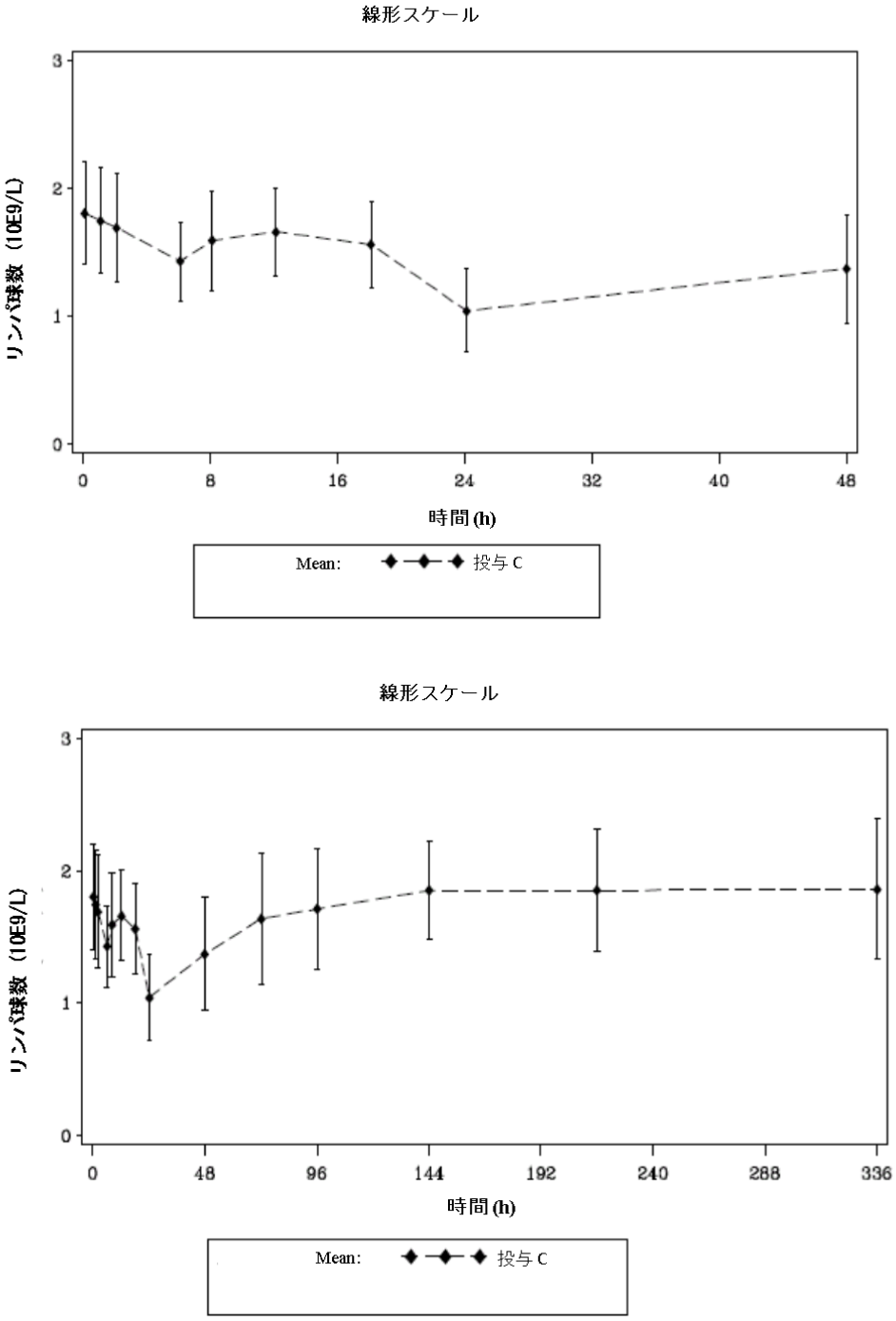
投与 A = BAF312 0.25 mg の単回経口投与，投与 B = BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与

パート 2：

パート 2 で BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの血中リンパ球数の推移を Figure 1-8 に，血中リンパ球数の PD パラメータを Table 1-20 に示す。

BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したとき，投与終了直後［投与開始 24.1 時間後（中央値）］に，血中リンパ球数の平均値が最小となった（1.03 10E9/L）。血中リンパ球数の AUEC の平均値は 677 h*10E9/L であった。血中リンパ球数の平均値は，投与から約 144 時間後にベースライン時の値に復した。血中リンパ球数のベースラインからの平均減少量（減少率）の最大値は，投与開始 24 時間後（静脈内投与終了時）で−0.763 10E9/L（−41.7%）であった（Table 14.2-5.6b）。

Figure 1-8　　パート 2 で BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの血中リンパ球数の推移（A2126 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-4.1b

Mean ± SD

投与 C = BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）

Table 1-20　パート 2 で BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの血中リンパ球数の PD パラメータ（A2126 試験，PD 解析対象集団）

投与		AUEC (h*10E9/L)	Emax (10E9/L)	TEmax (h)
投与 C [N = 16]	n	16	16	16
	Mean ± SD	677 ± 416	1.03 ± 0.298	−
	%CV mean	61.4	29.1	−
	Geometric mean	614	0.987	−
	%CV geometric mean	41.9	29.0	−
	Median	572	0.950	24.1
	Min～Max	393～2160	0.600～1.60	2.73～25.3

Source：Table 14.2-5.7b

n は欠測値のない被験者数，N は投与を受けた被験者数を示す。

%CV = SD / mean × 100，%CV Geometric mean = (sqrt (exp (対数変換した値の分散)−1)) × 100 で算出した。

投与 C = BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）

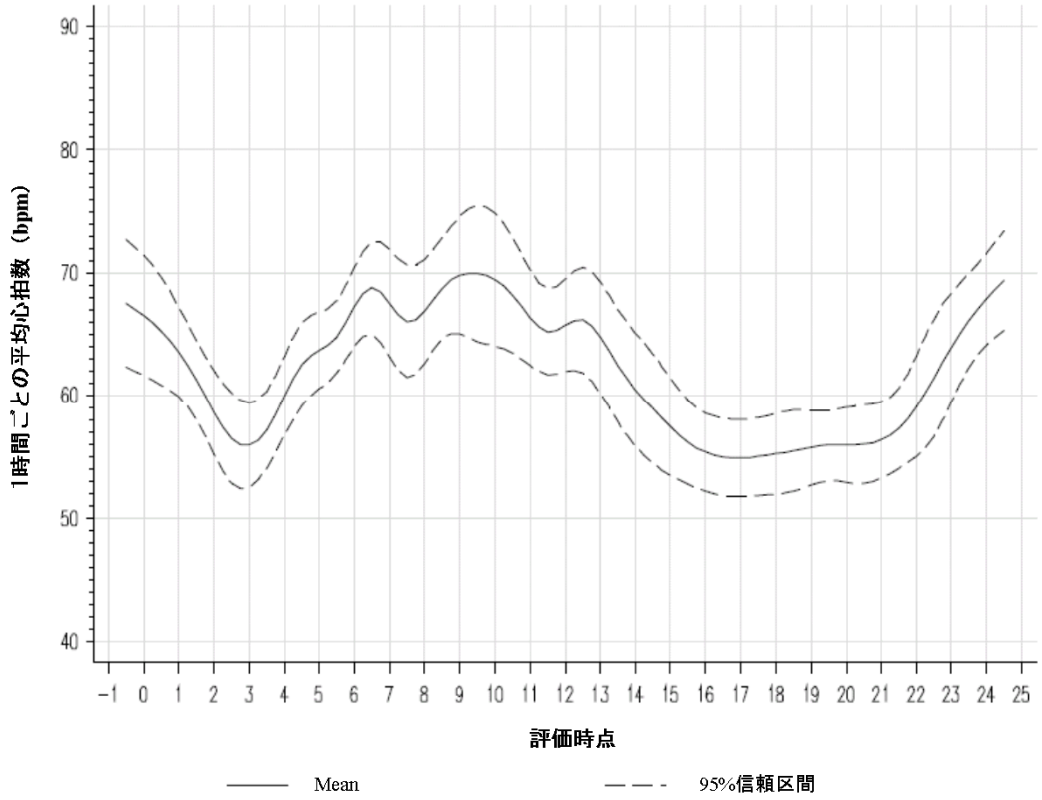
2）心拍数

パート 1：

パート 1 で BAF312 0.25 mg を単回 3 時間点滴静脈内投与したときの 1 時間ごとの平均心拍数（95%信頼区間）の推移を Figure 1-9 に示す。

BAF312 0.25 mg を単回 3 時間点滴静脈内投与したときの 1 時間ごとの平均心拍数の平均値に，臨床的に重要な変化又は症候性の変化は認められなかった。ホルター心電図記録中（治験薬投与開始 1 時間前から投与開始 24 時間後まで）の 1 時間ごとの平均心拍数の平均値は，いずれも 50 bpm 超で推移した（Table 14.2-5.8a）。

Figure 1-9　パート 1 で BAF312 0.25 mg を単回 3 時間点滴静脈内投与したときの 1 時間ごとの平均心拍数（95%信頼区間）の推移（A2126 試験，PD 解析対象集団）



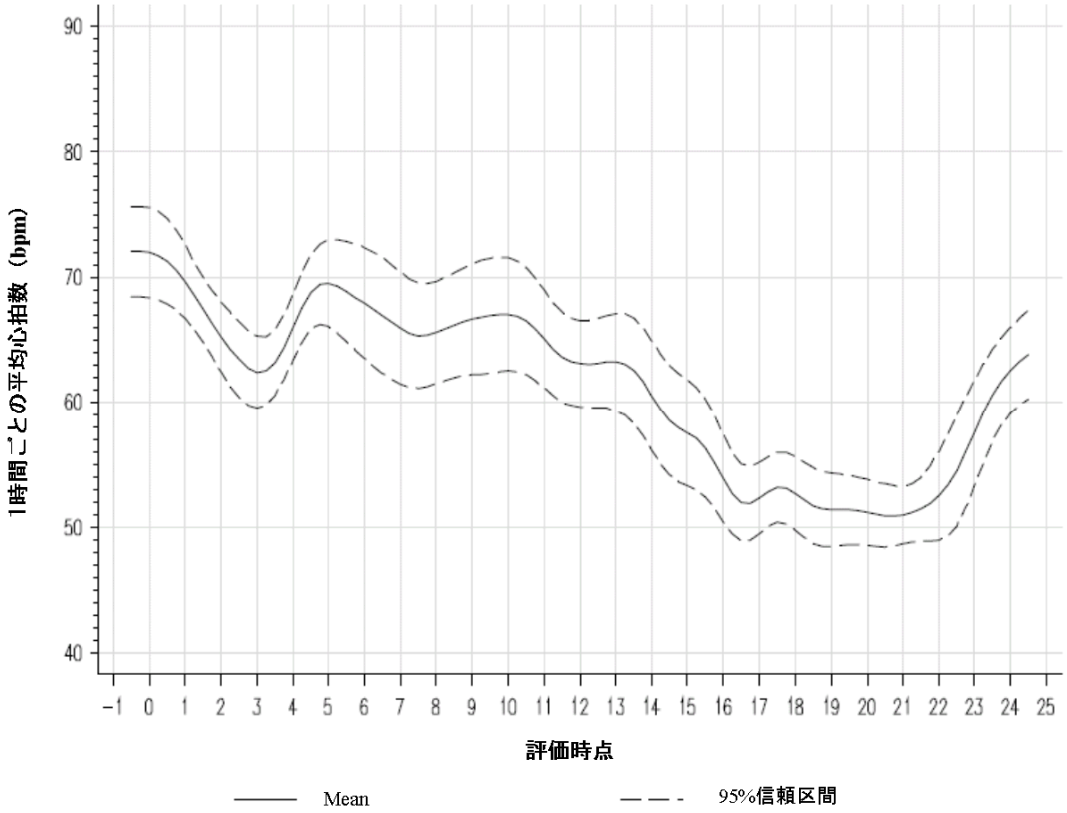
Source：Figure 14.2-5.3a
BAF312 0.25 mg の単回 3 時間点滴静脈内投与
信頼区間は t 分布を用いて算出した。

パート 2：

パート 2 で BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの 1 時間ごとの平均心拍数（95%信頼区間）の推移を Figure 1-10 に示す。

BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの 1 時間ごとの平均心拍数の平均値に，臨床的に重要な変化又は症候性の変化は認められなかった。ホルター心電図記録中（治験薬投与開始 1 時間前から投与開始 24 時間後まで）の 1 時間ごとの平均心拍数の平均値は，いずれも 50 bpm 超で推移した（Table 14.2-5.8b）。

Figure 1-10　パート 2 で BAF312 1 mg を単回 24 時間点滴静脈内投与したときの 1 時間ごとの平均心拍数（95%信頼区間）の推移（A2126 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-5.3b

BAF312 1 mg の単回 24 時間点滴静脈内投与（0.25 mg の 6 時間点滴静脈内投与を連続して 4 回実施）
信頼区間は t 分布を用いて算出した。

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

1.2.1 A2119 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.2-1-A2119 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, parallel group study to assess the tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of two modified-release BAF312 tablets compared to the immediate-release tablet and placebo in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 医療機関（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

BAF312 の 2 種類の徐放（modified release，MR）錠（F16 錠及び F10 錠）を投与したときの，投与後 24 時間までの時間を一致させてベースラインで補正した負の変時作用の最大効果（maximum effect，Emax）を BAF312 の即放（immediate release，IR）錠と比較する。

副次目的

- BAF312 の 2 種類の MR 錠を投与したときの，投与後 24 時間までの時間を一致させてベースラインで補正した負の変時作用の最大効果到達時間（time to maximum effect，TEmax）を BAF312 の IR 錠及びプラセボと比較する。
- BAF312 の 2 種類の MR 錠の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。
- BAF312 の 2 種類の MR 錠を投与したときの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。

探索目的

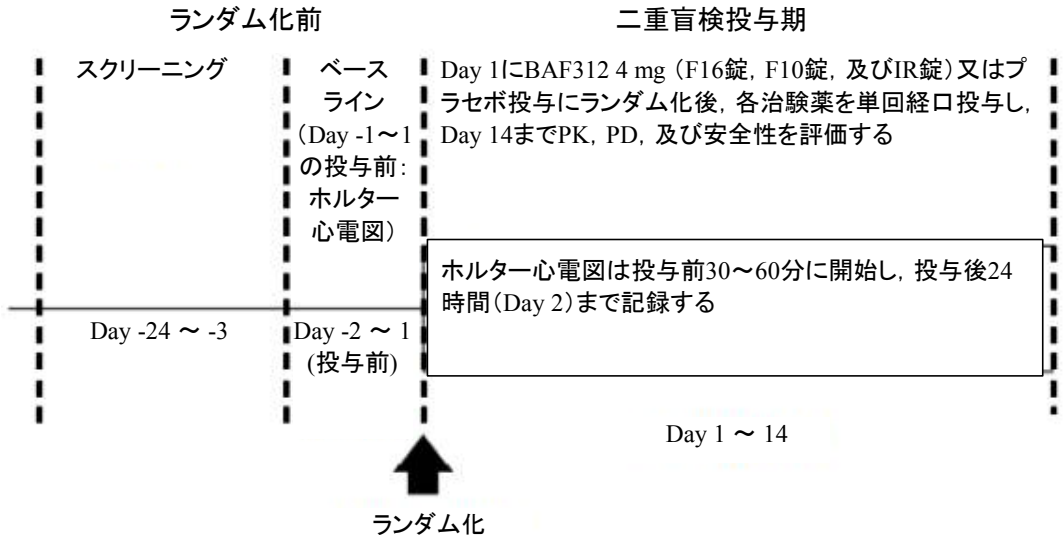
探索目的については，第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とした二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験である。本試験はスクリーニング期，ベースライン期，投与期，及び試験終了時評価で構成された。試験デザインを Figure 1-1 に示す。

組み入れられた被験者は Day −2 に入院し，Day −1 から Day 1 の投与前まで 24 時間ホルター心電図を記録した。被験者を BAF312 4 mg の F16 錠，F10 錠，IR 錠，又はプラセボ投与に 1：1：1：1 の割合でランダム化後，各治験薬を単回経口投与した。投与前 30～60 分から 24 時間ホルター心電図を記録した。PK 及び薬力学（pharmacodynamics，PD）（血中リンパ球数）用採血及び安全性評価のため，Day 4 の朝（投与後 72 時間）まで入院し，その後は Day 5，7，10，及び 14 に来院した。Day 14（投与後 312 時間）には試験終了時評価も実施した。

Figure 1-1　　試験デザイン（A2119 試験）



Source：Figure 9-1

本試験期間中，治験実施計画書は 1 回改訂されたが，軽微かつ盲検解除前の改訂であったため，試験結果の解釈に影響を及ぼす改訂ではないと考えられた。

目標被験者数

目標被験者数：60 名（各群 15 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. 18～55 歳の健康な男女
2. スクリーニング時の体重が 50 kg 以上で，BMI が 18～32 kg/m^2 の者

治験薬，用量及び投与方法

（1）治験薬

治験薬の製剤と用量を Table 1-1 に示す。

Table 1-1　　治験薬（A2119 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	IR 錠	4 mg
BAF312	F10 錠	4 mg
BAF312	F16 錠	4 mg
プラセボ	錠剤	－

Source：Table 9-1

（2）用量及び投与方法

Day 1 に BAF312 4 mg の F16 錠，F10 錠，IR 錠，又はプラセボを単回経口投与した。夜間の絶食後，240 mL の水とともに治験薬を服用した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：21 日間
ベースライン期：2 日間
投与期：14 日間（単回経口投与＋観察期）
試験終了時評価：1 日間

評価項目

本書で示した評価項目のみを以下に示す。なお，その他の評価項目については第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，12 誘導心電図

PK

血漿中 BAF312 濃度

PD

ホルター心電図，血中リンパ球数

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬が投与され，ベースライン後の安全性評価を 1 回以上受けたすべての被験者
- PD 解析対象集団：評価可能な，又は完全な PD データを有するすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な，又は完全な PK データを有するすべての被験者
- PK/PD 解析対象集団：評価可能な，又は完全な PK/PD データを有するすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を用いて読み替え，有害事象の発現被験者数及び発現率を器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別，及び投与群別に集計した。また，有害事象の日本語への和訳には，辞書として MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 20.1 を用いた。

臨床検査，12 誘導心電図，及びバイタルサインは，すべての測定値を一覧で示し，異常値に印を付けた。投与群別及び測定時点別に記述統計量を算出した。

（4）PK

血漿中 BAF312 濃度から，ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出した：Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，Tlag。

各 PK パラメータの記述統計量として，平均値（幾何）及び変動係数（coefficient of variation，CV）（幾何）を算出した。Tmax 及び Tlag に関しては，中央値及び範囲（最小値～最大値）を算出した。

IR 錠に対する MR 錠（F16 錠及び F10 錠）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。PK パラメータ（Cmax，AUCinf，及び AUClast）に対する各製剤の影響を，投与を固定効果とした分散分析を用いて評価した。対数変換した PK パラメータから，t 分布に基づく投与間の差の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出した。

（5）PD

主要評価項目は心拍数に対する Emax とし，BAF312 の MR 錠（F16 錠及び F10 錠）と IR 錠の Emax について，それぞれの対比較（F16 錠対 IR 錠，及び F10 錠対 IR 錠）を，共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）モデルを用いて解析した。モデルには，投与因子及び残差項，

並びに共変量として 24 時間のベースライン値を含めた。F16 錠及び F10 錠に関するそれぞれの主要仮説に対して，全体で片側 5%の有意水準を維持するため，Hochberg（Simes）法を適用した。

副次評価項目は，TEmax 及び心拍数の効果-曲線下面積（area under the effect-curve，AUEC）とし，MR 錠の負の変時作用を IR 錠及びプラセボと比較した。TEmax の解析では，中央値及び 5～95 パーセンタイル間隔を求めた。ノンパラメトリック Hodges-Lehmann 法を用いて，F16 錠対 IR 錠，及び F10 錠対 IR 錠のそれぞれの差の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。心拍数の AUEC は，主要評価項目と同じ ANCOVA モデルを用いて解析した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 1-2 に示す。

60 名の被験者が組み入れられ，ランダム化された（各群 15 名）。すべての被験者が試験を完了した。

Table 1-2　被験者の内訳（A2119 試験，SAF）

	BAF312 群				
	F16 錠群 N = 15	F10 錠群 N = 15	IR 錠群 N = 15	プラセボ群 N = 15	合計 N = 60
	n (%)				
完了	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	60 (100)

Source：Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 1-3 に示す。

ランダム化されたすべての被験者（60 名）が SAF，PK 解析対象集団，PD 解析対象集団，及び PK/PD 解析対象集団に含まれた。

Table 1-3　解析対象集団（A2119 試験，全被験者集団）

	BAF312 群				
	F16 錠群 N = 15	F10 錠群 N = 15	IR 錠群 N = 15	プラセボ群 N = 15	合計 N = 60
			n (%)		
ランダム化された被験者	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	60 (100)
SAF	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	60 (100)
PK 解析対象集団	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	60 (100)
PD 解析対象集団	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	60 (100)
PK/PD 解析対象集団	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	60 (100)

Source：Table 14.1-2.1

人口統計学的データの特性

SAF の主な人口統計学的データの特性を Table 1-4 に示す。

SAF（60 名）の年齢の中央値は 27.5 歳（範囲：19～55 歳）であった。人種は，白人が 50 名（83.3%），黒人が 9 名（15.0%），及びその他が 1 名（1.7%）であった。男性は 56 名（93.3%）及び女性は 4 名（6.7%）であった。BAF312 の 3 製剤群（F16 錠群，F10 錠群，及び IR 錠群）及びプラセボ群で，年齢，体重，及び BMI の平均値及び中央値は同程度であった。

Table 1-4　　主な人口統計学的データの特性（A2119 試験，SAF）

		BAF312 群				
		F16 錠群 N = 15	F10 錠群 N = 15	IR 錠群 N = 15	プラセボ群 N = 15	合計 N = 60
年齢	n	15	15	15	15	60
(歳)	Mean ± SD	31.1 ± 10.77	31.6 ± 11.45	30.3 ± 10.24	30.6 ± 9.93	30.9 ± 10.35
	Median	28.0	28.0	26.0	27.0	27.5
	Min～Max	19～52	20～55	20～54	22～55	19～55
性別	男性	14 (93.3)	14 (93.3)	15 (100)	13 (86.7)	56 (93.3)
n (%)	女性	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	4 (6.7)
人種	白人	13 (86.7)	14 (93.3)	10 (66.7)	13 (86.7)	50 (83.3)
n (%)	黒人	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (33.3)	2 (13.3)	9 (15.0)
	その他	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
体重	n	15	15	15	15	60
(kg)	Mean ± SD	81.23 ± 10.942	86.91 ± 17.274	85.58 ± 10.369	84.55 ± 13.250	84.57 ± 13.072
	Median	79.40	84.50	89.20	86.30	85.10
	Min～Max	69.2～108.3	55.6～120.8	64.9～101.7	67.4～107.3	55.6～120.8
身長	n	15	15	15	15	60
(cm)	Mean ± SD	177.9 ± 7.23	180.9 ± 8.73	179.1 ± 6.77	178.1 ± 6.25	179.0 ± 7.21
	Median	176.0	180.0	179.0	179.0	179.0
	Min～Max	170～193	160～196	169～191	169～189	160～196
BMI	n	15	15	15	15	60
(kg/m^2)	Mean ± SD	25.661 ± 3.0596	26.371 ± 3.7076	26.702 ± 3.0925	26.560 ± 3.3038	26.323 ± 3.2412
	Median	25.697	26.372	27.322	25.770	26.144
	Min～Max	21.36～30.17	21.40～31.54	21.64～31.91	22.62～31.41	21.36～31.91

Source：Table 14.1-3.1
年齢はスクリーニング日及び生年月日より算出した。
体重及び身長はスクリーニング時のバイタルサイン評価から入手した。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

ランダム化されたすべての被験者（60 名）が，割付けに従い BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与された。

（2）有害事象

1）有害事象

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 1-5 に示す。

有害事象発現率は，F16 錠群とプラセボ群で同程度であった（いずれも 46.7%）。F10 錠群（60.0%）及び IR 錠群（66.7%）では，F16 錠群及びプラセボ群と比較して有害事象発現率が高かった。BAF312 群で発現頻度の高かった有害事象は頭痛であり，F16 錠群で 4 名（26.7%），F10 錠群で 5 名（33.3%），及び IR 錠群で 7 名（46.7%）に発現し，プラセボ群では 1 名（6.7%）に発現した。

本試験で発現した有害事象は，健康被験者を対象とした BAF312 の他の試験で認められた有害事象と一致していた。ほとんどの有害事象が一過性であり，無治療で消失した。

Table 1-5　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象発現被験者数及び発現率（A2119 試験，SAF）

	BAF312 群			
	F16 錠群	F10 錠群	IR 錠群	プラセボ群
	N = 15	N = 15	N = 15	N = 15
PT	n (%)			
合計	7 (46.7)	9 (60.0)	10 (66.7)	7 (46.7)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
角膜擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
咳嗽	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (13.3)	4 (26.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
体位性めまい	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	4 (26.7)	5 (33.3)	7 (46.7)	1 (6.7)
インフルエンザ	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
強膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
暗点	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
異物感	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
耳鳴	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Table 14.3.1-1.1

同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用発現被験者数及び発現率を Table 1-6 に示す。

副作用は，F16 錠群で 4 名（26.7%），F10 錠群で 8 名（53.3%），IR 錠群で 9 名（60.0%），及びプラセボ群で 2 名（13.3%）に発現し，F16 錠群及びプラセボ群と比較して F10 錠群及び IR 錠群で副作用発現率が高かった。BAF312 群で発現頻度の高かった副作用は頭痛であり，F16 錠群で 3 名（20.0%），F10 錠群で 5 名（33.3%），及び IR 錠群で 7 名（46.7%）に発現し，プラセボ群では 1 名（6.7%）に発現した。

Table 1-6　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用発現被験者数及び発現率（A2119 試験，SAF）

	BAF312 群			
	F16 錠群 N = 15	F10 錠群 N = 15	IR 錠群 N = 15	プラセボ群 N = 15
PT	n (%)			
合計	4 (26.7)	8 (53.3)	9 (60.0)	2 (13.3)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (6.7)	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
疲労	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
頭痛	3 (20.0)	5 (33.3)	7 (46.7)	1 (6.7)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
暗点	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
耳鳴	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Listing 16.2.7-1.1
同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
治験薬初回投与後に発現した副作用のみを含めた。

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，高度の有害事象は認められなかった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

BAF312 の薬力学的作用から予想されたとおり，BAF312 群で血中リンパ球数の減少が認められたほかは，血液学的検査の臨床的に重要な変化は認められなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査の臨床的に重要な変化は認められなかった。

3）尿検査

尿検査の臨床的に重要な変化は認められなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインに注目すべき変化は認められなかった。

2）12 誘導心電図

心電図の臨床的に重要な変化は認められなかった。

PK/PD の結果

（1）PK

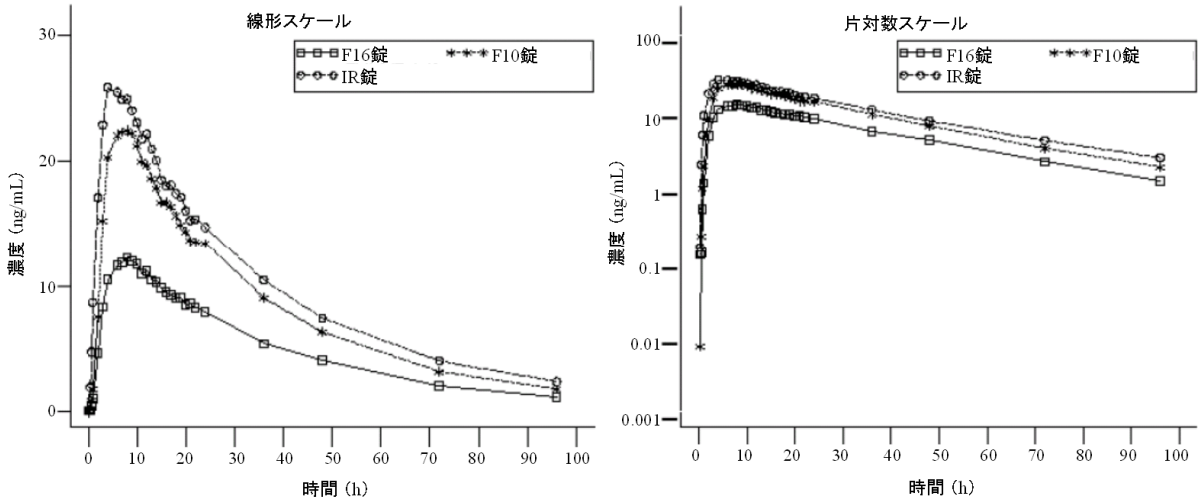
BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 1-2 に，血漿中 BAF312 の PK パラメータ及びその幾何平均値の比をそれぞれ Table 1-7 及び Table 1-8 に示す。

血漿中の BAF312 は，3 製剤すべてで投与後 0.25 時間（Tlag）から定量された。血漿中 BAF312 濃度は，IR 錠群では投与後 3.983 時間（Tmax の中央値）で最高濃度に達したが，F16 錠群及び F10 錠群では Tmax の中央値がそれぞれ 8.000 時間及び 6.983 時間に延長した。

T1/2 の幾何平均値は，MR 錠（F16 錠及び F10 錠）及び IR 錠で同程度であり，F16 錠群で 47.30 時間，F10 錠群で 50.02 時間，及び IR 錠群で 48.13 時間であった。IR 錠と比べ MR 錠の 2 製剤では吸収の速度と量が低下し，Cmax の幾何平均値は IR 錠群と比較して F16 錠群及び F10 錠群でそれぞれ 55%及び 16%低下した（Table 14.2-1.11）。AUCinf 及び AUClast の幾何平均値は，IR 錠群と比較して F16 錠群ではいずれも 51%減少し，F10 錠群ではいずれも 16%減少した。

AUCinf 及び AUClast の被験者間の%CV 幾何平均値は，いずれの製剤群でも同程度で 22.93%～32.96%の範囲であった。Cmax の被験者間の%CV 幾何平均値は，IR 錠群（15.77%）と比較して，F16 錠群（30.36%）及び F10 錠群（26.93%）でそれぞれ 1.9 倍及び 1.7 倍大きかった。

Figure 1-2　BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2119 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 11-4，Table 14.2-1.8

Mean

Table 1-7　BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の PK パラメータ（A2119 試験，PK 解析対象集団）

		F16 錠群 N = 15	F10 錠群 N = 15	IR 錠群 N = 15
Cmax (ng/mL)	Geometric mean	12.16	22.63	27.03
	%CV geometric mean	30.36	26.93	15.77
AUCinf (ng·h/mL)	Geometric mean	521.3	897.7	1062
	%CV geometric mean	32.96	22.93	26.87
AUClast (ng·h/mL)	Geometric mean	518.3	891.2	1056
	%CV geometric mean	32.95	22.97	26.52
T1/2 (h)	Geometric mean	47.30	50.02	48.13
	%CV geometric mean	17.82	17.33	12.92
Tmax (h)	Median (Min～Max)	8.000 (5.98～12.0)	6.983 (3.98～9.00)	3.983 (2.98～7.98)
Tlag (h)	Median (Min～Max)	0.2500 (0.00～0.500)	0.2500 (0.00～0.500)	0.2333 (0.00～0.500)

Source：Table 14.2-1.9，Table 14.2-1.10

%CV geometric mean = sqrt (exp (対数変換した値の分散) – 1) × 100

Table 1-8　BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の PK パラメータの幾何平均値の比（A2119 試験，PK 解析対象集団）

	投与群	最小二乗平均値 (90%信頼区間)	幾何平均値の比 (90%信頼区間)
AUCinf (ng·h/mL)	F16 錠	6.26 (6.14, 6.37)	0.49 (0.41, 0.58)
	IR 錠	6.97 (6.85, 7.09)	
	F10 錠	6.80 (6.68, 6.92)	0.84 (0.71, 1.00)
	IR 錠	6.97 (6.85, 7.09)	
AUClast (ng·h/mL)	F16 錠	6.25 (6.13, 6.37)	0.49 (0.42, 0.58)
	IR 錠	6.96 (6.84, 7.08)	
	F10 錠	6.79 (6.67, 6.91)	0.84 (0.71, 1.00)
	IR 錠	6.96 (6.84, 7.08)	
Cmax (ng/mL)	F16 錠	2.50 (2.39, 2.61)	0.45 (0.39, 0.52)
	IR 錠	3.30 (3.19, 3.40)	
	F10 錠	3.12 (3.01, 3.23)	0.84 (0.72, 0.97)
	IR 錠	3.30 (3.19, 3.40)	

Source：Table 14.2-1.11

各投与群の最小二乗平均値は以下のモデルから算出した：対数変換したパラメータ = 切片 + β1 × 製剤群 + 誤差。

幾何平均値の比は対数変換した値の平均値の差を逆対数変換して算出した。幾何平均値の比の 90%信頼区間は，対数変換した値の平均値の差の信頼区間を逆対数変換して算出した。

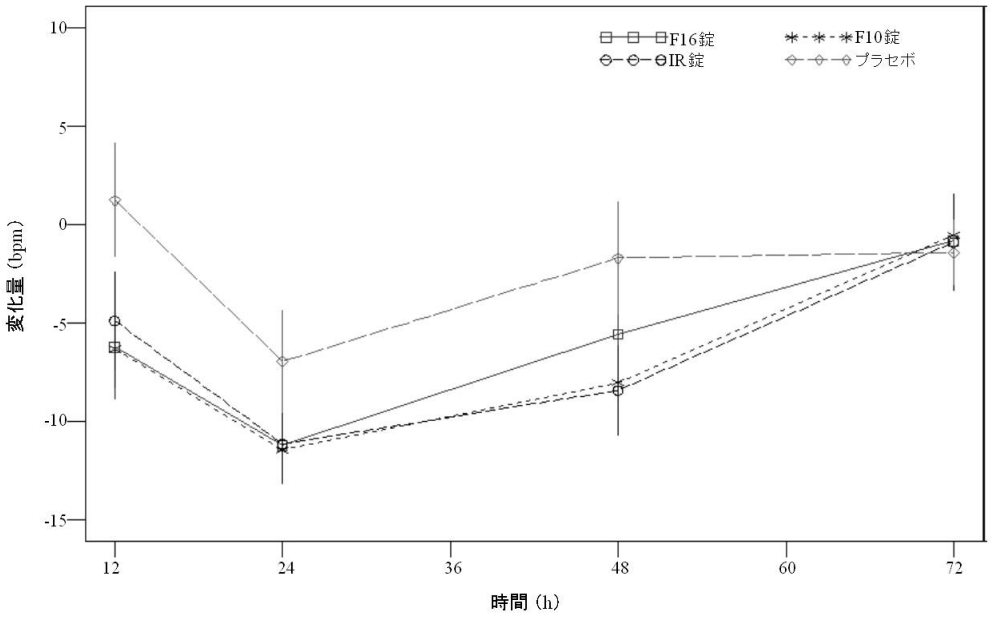
（2）PD

1）心拍数の変動

BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの，時間を一致させてベースラインで補正した心拍数の投与後 72 時間までの推移を Figure 1-3 に，投与後 24 時間までの推移を Figure 1-4 に示す。

F16 錠群，F10 錠群，及び IR 錠群では投与後の最初の数時間に心拍数の急速な減少が認められ，BAF312 の既知の薬力学的作用と一致していた。BAF312 の 3 製剤群ともに，投与後 3～6 時間で心拍数は最小値となり，その後ベースライン値まで回復した。4 つの投与群すべてで，心拍数の減少は早朝（投与後 21～23 時間）に認められ，心拍数の自然な日周変動と一致していた。

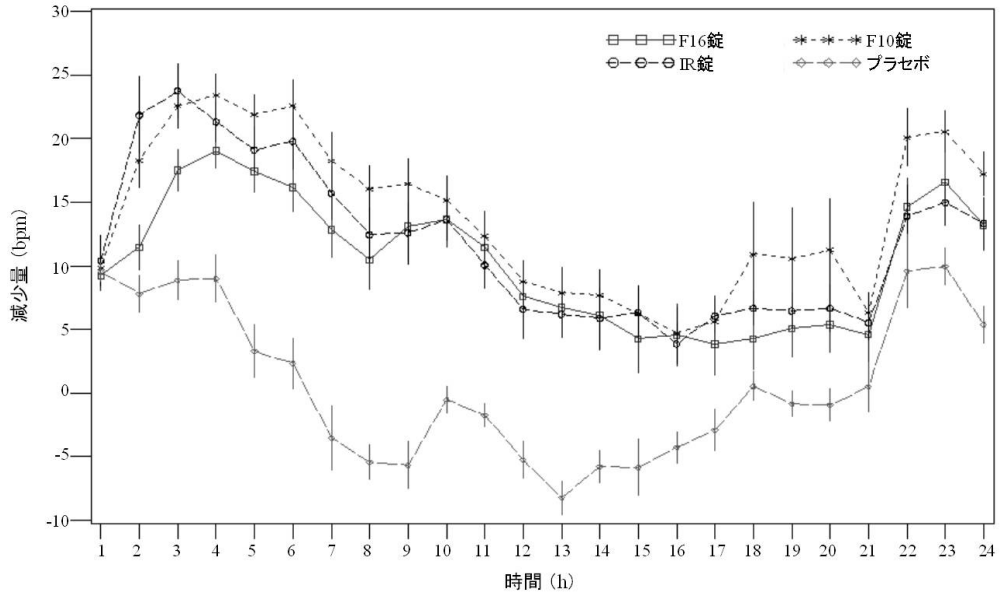
Figure 1-3　BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの，投与後 72 時間までの時間を一致させてベースラインで補正した心拍数の推移（A2119 試験，SAF）



Source：Figure 14.3-4.5

Mean ± SE

Figure 1-4　BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの，投与後 24 時間までの時間を一致させてベースラインで補正した心拍数の推移（A2119 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.3-5.3.3

Mean ± SE

2）心拍数の最大減少量（Emax）

BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの，投与後 24 時間までの時間を一致させてベースラインで補正した心拍数の 1 時間あたり Emax を Table 1-9 に，1 分あたり Emax を Table 1-10 に示す。

1 時間あたり Emax の調整済み平均値 ± 標準誤差は，F16 錠群で 25.3 ± 1.91 bpm，F10 錠群で 32.5 ± 1.92 bpm，及び IR 錠群で 29.6 ± 1.96 bpm であり，プラセボ群では 17.1 ± 1.92 bpm であった。全体で，BAF312 の 3 製剤群とプラセボ群との差は 8.2～15.4 bpm であった。MR 錠の 2 製剤（F16 錠及び F10 錠）と IR 錠を比較した場合，IR 錠群との 1 時間あたり Emax の差は，F16 錠群で−4.3 bpm 及び F10 錠群で 2.9 bpm であり，いずれの差も統計学的に有意ではなかった。

心拍数の 1 分あたり Emax では，追加した測定時点ごとでばらつきが増加したが，全体の結果としてプラセボ群との差は 7.4～12.0 bpm であり，1 時間あたり Emax の結果と同程度であった。

Table 1-9　BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの，投与後 24 時間までの時間を一致させてベースラインで補正した心拍数の 1 時間あたり Emax（A2119 試験，PD 解析対象集団）

	BAF312 群			
	F16 錠群	F10 錠群	IR 錠群	プラセボ群
1 時間あたり Emax (bpm)	N = 15	N = 15	N = 15	N = 15
Adjusted mean ± SE	25.3 ± 1.91	32.5 ± 1.92	29.6 ± 1.96	17.1 ± 1.92
プラセボ群との差				
Adjusted mean ± SE	8.2 ± 2.70	15.4 ± 2.70	12.5 ± 2.77	—
両側 95%信頼区間	(2.8, 13.6)	(10.0, 20.8)	(7.0, 18.1)	—
IR 錠群との差				
Adjusted mean ± SE	−4.3 ± 2.74	2.9 ± 2.79	—	—
両側 95%信頼区間	(−9.8, 1.2)	(−2.7, 8.4)	—	—
Adjusted Hochberg p 値	0.1217	0.8445	—	—

Source：Table 14.3-5.4

ANCOVA モデルには，投与因子及び残差項，並びに共変量として Day −1 の 24 時間の心拍数の平均値（ベースライン値）を含めた。MIXED / DIFF オプション（投与効果の最小二乗平均値）から p 値を算出した。

Table 1-10　BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの，投与後 24 時間までの時間を一致させてベースラインで補正した心拍数の 1 分あたり Emax（A2119 試験，PD 解析対象集団）

	BAF312 群			
	F16 錠群	F10 錠群	IR 錠群	プラセボ群
1 分あたり Emax (bpm)	N = 15	N = 15	N = 15	N = 15
Adjusted mean ± SE	54.8 ± 3.19	57.2 ± 3.21	59.4 ± 3.28	47.4 ± 3.20
プラセボ群との差				
Adjusted mean ± SE	7.4 ± 4.51	9.7 ± 4.51	12.0 ± 4.63	―
両側 95%信頼区間	(−1.7, 16.4)	(0.7, 18.8)	(2.7, 21.3)	―
IR 錠群との差				
Adjusted mean ± SE	−4.6 ± 4.59	−2.3 ± 4.66	―	―
両側 95%信頼区間	(−13.8, 4.6)	(−11.6, 7.1)	―	―
片側 p 値	0.1601	0.3141	―	―

Source：Table 14.3-5.8

ANCOVA モデルには，投与因子及び残差項，並びに共変量として Day −1 の 24 時間の心拍数の平均値（ベースライン値）を含めた。MIXED / DIFF オプション（投与効果の最小二乗平均値）から p 値を算出した。

3）最大効果到達時間（TEmax）

BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの，投与後 24 時間までの時間を一致させてベースラインで補正した心拍数の TEmax を Table 1-11 に示す。

BAF312 の MR 錠の 2 群（F16 錠群及び F10 錠群）の TEmax（中央値，以下同様）はいずれも 6 時間であり，範囲はそれぞれ 3～23 時間及び 2～24 時間であった。IR 錠群の TEmax は 3 時間であり，範囲は 2～22 時間であった。プラセボ群の TEmax は 15 時間であり，範囲は 2～23 時間であった。

BAF312 の MR 錠の 2 群の TEmax のプラセボ群との差は統計学的に有意ではなく，片側 p 値は F16 錠群で 0.1621 及び F10 錠群で 0.3903 であった。これは，MR 錠の徐放性のプロファイルによるものと考えられ，睡眠中に最小値となる心拍数の自然な日周変動と一致していた。しかし，IR 錠群では，即放性のプロファイル及び心拍数に対する BAF312 の強力な薬力学的作用から予想されたとおり，プラセボ群と比較して TEmax が有意に短かった（片側 p 値 = 0.0100）。

BAF312 の MR 錠（F16 錠及び F10 錠）と IR 錠を比較した場合，TEmax に統計学的有意差が認められた。IR 錠群との TEmax の差（中央値）は，F16 錠群で 1 時間（片側 p 値 = 0.0427）及び F10 錠群で 2 時間（片側 p 値 = 0.0289）であり，MR 錠のプロファイルと一致していた。

Table 1-11　BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの，投与後 24 時間までの時間を一致させてベースラインで補正した心拍数の TEmax（A2119 試験，PD 解析対象集団）

	BAF312 群			
TEmax (h)	F16 錠群 N = 15	F10 錠群 N = 15	IR 錠群 N = 15	プラセボ群 N = 15
Median (Min～Max)	6.0 (3.0～23.0)	6.0 (2.0～24.0)	3.0 (2.0～22.0)	15.0 (2.0～23.0)
プラセボ群との差				
片側 p 値 [a)]	0.1621	0.3903	0.0100	―
IR 錠群との差				
Median [b)]	1.0	2.0	―	―
95%信頼区間 [b)]	(0.0, 4.0)	(0.0, 16.0)	―	―
片側 p 値 [a)]	0.0427	0.0289	―	―

Source：Table 14.3-5.5

a) Wilcoxon-Mann-Whitney 検定

b) Hodges-Lehmann 推定量

4）心拍数の効果-曲線下面積（AUEC）

BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの心拍数の AUEC を Table 1-12 に示す。

心拍数の AUEC（調整済み平均値 ± 標準誤差）は，F16 錠群で 58.07 ± 1.23 bpm，F10 錠群で 54.75 ± 1.24 bpm，及び IR 錠群で 56.03 ± 1.27 bpm であった。MR 錠（F16 錠及び F10 錠）と IR 錠との間で，心拍数の AUEC に統計学的有意差は認められなかった。

Table 1-12　BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの心拍数の AUEC（A2119 試験，PD 解析対象集団）

	BAF312 群			
AUEC (bpm)	F16 錠群 N = 15	F10 錠群 N = 15	IR 錠群 N = 15	プラセボ群 N = 15
Day 1 の標準化した心拍数の AUEC				
Adjusted mean ± SE	58.07 ± 1.23	54.75 ± 1.24	56.03 ± 1.27	67.98 ± 1.24
プラセボ群との差				
Adjusted mean ± SE	−9.91 ± 1.74	−13.23 ± 1.74	−11.95 ± 1.79	―
両側 95%信頼区間	(−13.41, −6.41)	(−16.72, −9.74)	(−15.53, −8.36)	―
片側 p 値	> .999	> .999	> .999	―
IR 錠群との差				
Adjusted mean ± SE	2.04 ± 1.77	−1.28 ± 1.80	―	―
両側 95%信頼区間	(−1.51, 5.59)	(−4.89, 2.33)	―	―
片側 p 値	0.1276	0.7602	―	―

Source：Table 14.3-5.6

ANCOVA モデルには，投与因子及び残差項，並びに共変量としてベースラインの心拍数の AUEC の平均値を含めた。MIXED / DIFF オプション（投与効果の最小二乗平均値）から p 値を算出した。

5）ホルター心電図

BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの上室性期外収縮，心室性期外収縮，及び 2 秒を超える洞停止の発現被験者数及び発現率を Table 1-13 に示す。

上室性期外収縮が 20 回超発現した被験者は，IR 錠群で最も多く，次いで F16 錠群及び F10 錠群であった。心室性期外収縮が 10 回超発現した被験者は，F10 錠群で 4 名であり，F16 錠群及び IR 錠群ではいなかった。しかし，F10 錠群で心室性期外収縮が 10 回超発現した被験者数は，プラセボ群と同程度であった。2 秒を超える洞停止が認められた被験者はいなかった。

Table 1-13　BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの上室性期外収縮，心室性期外収縮，及び 2 秒を超える洞停止の発現被験者数及び発現率（A2119 試験，PD 解析対象集団）

		BAF312 群			
		F16 錠群 N = 15	F10 錠群 N = 15	IR 錠群 N = 15	プラセボ群 N = 15
	発現回数	n (%)			
上室性期外収縮	0～10 回	5 (33.3)	7 (46.7)	7 (46.7)	12 (80.0)
	11～20 回	4 (26.7)	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	21～50 回	3 (20.0)	1 (6.7)	5 (33.3)	1 (6.7)
	50 回超	3 (20.0)	3 (20.0)	3 (20.0)	2 (13.3)
心室性期外収縮	0～5 回	15 (100)	11 (73.3)	15 (100)	11 (73.3)
	6～10 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	11～30 回	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
	30 回超	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
2 秒を超える洞停止	0 回	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)
	1 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 回超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

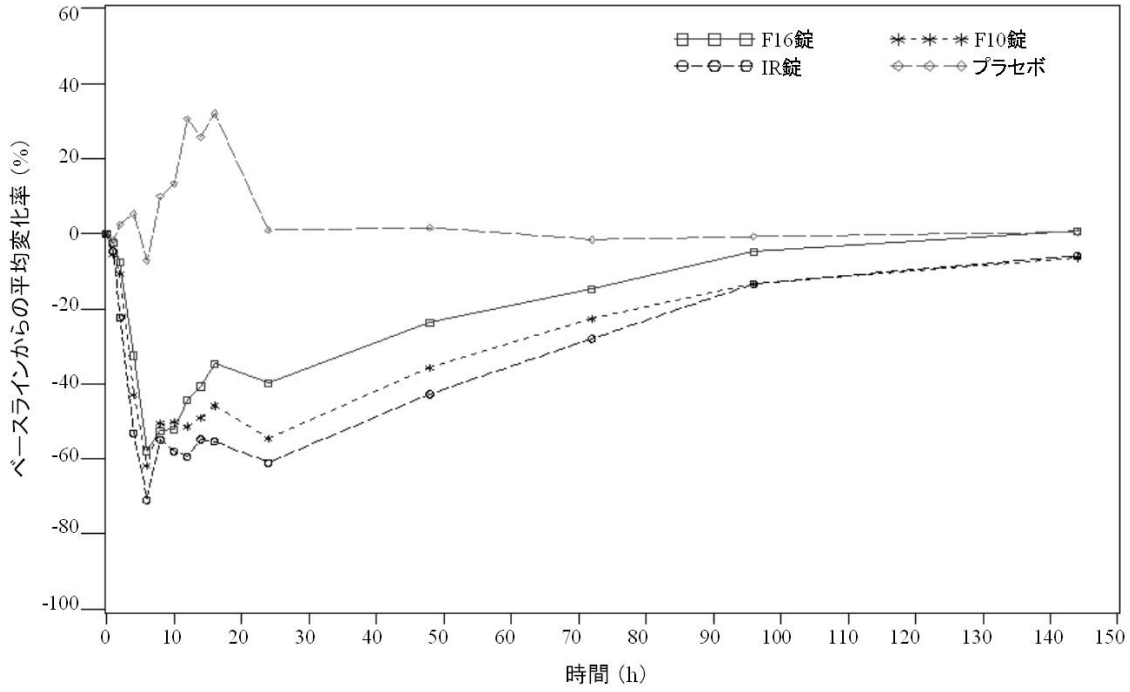
Source：Table 14.3-5.7

6）血中リンパ球数

BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの血中リンパ球数のベースラインからの変化率の推移を Figure 1-5 に，血中リンパ球数を Table 1-14 に示す。

血中リンパ球数の最小値は F16 錠群及び F10 錠群で同程度であり，IR 錠群では F16 錠群及び F10 錠群と比較して約 10%小さかった。血中リンパ球数はいずれの投与群でも同様に回復し，PK とも一致していた。投与後 144 時間で血中リンパ球数は完全に回復した。

Figure 1-5　BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの血中リンパ球数のベースラインからの変化率の推移（A2119 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.4

Table 1-14　BAF312 の F16 錠，F10 錠，及び IR 錠並びにプラセボを単回経口投与したときの血中リンパ球数（10E9/L）（A2119 試験，PD 解析対象集団）

		BAF312 群			
		F16 錠群	F10 錠群	IR 錠群	プラセボ群
		N = 15	N = 15	N = 15	N = 15
Visit	投与後時間	Mean ± SD			
スクリーニング	NA	2.07 ± 0.658	1.92 ± 0.604	1.93 ± 0.564	2.05 ± 0.524
ベースライン (Day −2)	NA	1.95 ± 0.450	2.04 ± 0.640	2.03 ± 0.641	2.05 ± 0.429
Day 1	0	1.68 ± 0.418	1.71 ± 0.392	1.75 ± 0.541	1.80 ± 0.332
	1	1.63 ± 0.375	1.61 ± 0.417	1.65 ± 0.522	1.76 ± 0.325
	2	1.57 ± 0.534	1.53 ± 0.435	1.37 ± 0.561	1.83 ± 0.353
	4	1.15 ± 0.374	0.99 ± 0.402	0.82 ± 0.367	1.87 ± 0.424
	6	0.70 ± 0.227	0.64 ± 0.164	0.51 ± 0.191	1.64 ± 0.311
	8	0.80 ± 0.267	0.83 ± 0.303	0.72 ± 0.211	1.95 ± 0.309
	10	0.79 ± 0.284	0.80 ± 0.185	0.67 ± 0.231	1.99 ± 0.259
	12	0.93 ± 0.285	0.81 ± 0.225	0.69 ± 0.200	2.30 ± 0.330
	14	0.99 ± 0.381	0.86 ± 0.220	0.77 ± 0.250	2.22 ± 0.493
	16	1.09 ± 0.396	0.91 ± 0.249	0.75 ± 0.242	2.31 ± 0.320
Day 2	24	1.00 ± 0.355	0.75 ± 0.160	0.67 ± 0.188	1.79 ± 0.294
Day 3	48	1.28 ± 0.407	1.09 ± 0.280	0.99 ± 0.295	1.82 ± 0.380
Day 4	72	1.45 ± 0.550	1.29 ± 0.296	1.24 ± 0.350	1.75 ± 0.283
Day 5	96	1.59 ± 0.482	1.45 ± 0.327	1.49 ± 0.442	1.74 ± 0.241
Day 7	144	1.66 ± 0.370	1.58 ± 0.433	1.61 ± 0.413	1.79 ± 0.376
Day 10	216	1.91 ± 0.525	1.89 ± 0.581	1.75 ± 0.572	1.75 ± 0.340
試験終了時	312	1.87 ± 0.477	1.86 ± 0.690	1.85 ± 0.568	1.86 ± 0.391

Source：Table 14.2-2.1

NA：該当せず

1.2.2 A2111 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.2-2-A2111 試験

試験の標題

A randomized, open-label, three-period crossover study to assess both the bioequivalence of the BAF312 final market image (FMI) tablet formulation as compared to the BAF312 market formulation (MF) and the effect of food on the relative bioavailability of the FMI after single 0.25 mg and 4 mg doses in healthy volunteers

治験実施医療機関

3 医療機関（オーストラリア及び米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- BAF312 0.25 mg 及び 4 mg の市販予定製剤（final market image, FMI）と同用量の臨床試験製剤（market formulation，MF）との生物学的同等性を検討する。
- BAF312 0.25 mg 及び 4 mg の FMI を投与したときの薬物動態（pharmacokinetics，PK）に対する食事の影響を検討する。

副次目的

- BAF312 0.25 mg 及び 4 mg を単回経口投与したときの 2 種類の製剤（FMI 及び MF）の安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

本試験は，CYP2C9 の遺伝子型*1*1 を保有する健康被験者を対象に，2 種類の BAF312 製剤の各 2 用量を 3 期，3 投与，6 投与順序で単回経口投与するクロスオーバー，非盲検，ランダム化試験である。

本試験はスクリーニング期，ベースライン期，3 つの投与期，投与期の間のウォッシュアウト期，及び試験終了時評価で構成された。適格な被験者をランダム化し，Table 1-1 に示す 1～12 の投与順序に割り付けた。

Table 1-1　　投与順序（A2111 試験）

投与順序	投与期 1	投与期 2	投与期 3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B
4	A	C	B
5	B	A	C
6	C	B	A
7	D	E	F
8	E	F	D
9	F	D	E
10	D	F	E
11	E	D	F
12	F	E	D

Source：Table 9-1

投与 A：BAF312 0.25 mg，MF，空腹時

投与 B：BAF312 0.25 mg，FMI，空腹時

投与 C：BAF312 0.25 mg，FMI，食後

投与 D：BAF312 4 mg，MF，空腹時

投与 E：BAF312 4 mg，FMI，空腹時

投与 F：BAF312 4 mg，FMI，食後

本試験期間中，治験実施計画書は計 2 回改訂されたが，軽微かつ盲検解除前の改訂であったため，試験結果の解釈に影響を及ぼす改訂ではないと考えられた。

目標被験者数

目標被験者数：60 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. スクリーニング時の既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査で健康状態が良好と判断された 18～50 歳の健康な男女
2. 体重が 50 kg 以上で，BMI が 18～30 kg/m^2 の者
3. スクリーニング時に CYP2C9 の遺伝子型*1*1 を保有することが確認された者

治験薬，用量及び投与方法

（1）治験薬

治験薬の製剤と用量を Table 1-2 に示す。

Table 1-2　　治験薬の製剤と用量（A2111 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	MF	0.25 mg 4 mg
BAF312	FMI	0.25 mg 4 mg

Source：Table 9-2

（2）用量及び投与方法

投与期 1～3 の Day 1 に，BAF312 0.25 mg 及び 4 mg の MF を空腹時，及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与した。空腹時投与では，被験者は夜間 10 時間以上の絶食後，240 mL の水とともに治験薬を服用し，服用後 4 時間以上絶食を継続した。食後投与では，被験者は夜間 10 時間以上の絶食後，高脂肪食を摂取し，食事開始 30 分後に 240 mL の水とともに治験薬を服用した。服用後 4 時間以上は絶食した。

- 投与 A：BAF312 0.25 mg，MF，空腹時
- 投与 B：BAF312 0.25 mg，FMI，空腹時
- 投与 C：BAF312 0.25 mg，FMI，食後
- 投与 D：BAF312 4 mg，MF，空腹時
- 投与 E：BAF312 4 mg，FMI，空腹時
- 投与 F：BAF312 4 mg，FMI，食後

投与（観察）期間

スクリーニング期：28 日間

ベースライン期：各投与期 1 日間

投与期 1～3：各 1 日間（単回経口投与）

ウォッシュアウト期：投与期と投与期の間に 14 日間以上

試験終了時評価：1 日間（最終投与から 14 日後）

評価項目

本書で示した評価項目のみを以下に示す。なお，その他の評価項目については第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，12 誘導心電図，心臓モニタリング（テレメトリー）

PK

血漿中 BAF312 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：1 つ以上の投与期に主要 PK 評価項目のデータが 1 つ以上得られ，PK データに影響を与える治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を用いて読み替え，有害事象の発現被験者数及び発現率を器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別，用量別，及び投与別に集計した。また，有害事象の日本語への和訳には，辞書として MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 20.1 を用いた。

臨床検査，12 誘導心電図，及びバイタルサインは，すべての測定値を一覧で示し，異常値に印を付けた。用量別及び投与別に記述統計量を算出した。

（4）PK

血漿中 BAF312 濃度から，ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出した：主要 PK パラメータとして AUCinf，AUClast，Cmax，副次 PK パラメータとして T1/2，Tmax，Tlag，CL/F，Vz/F。各 PK パラメータの記述統計量として，平均値（算術），標準偏差（standard deviation，SD），及び変動係数（coefficient of variation，CV）（算術）を算出した。Tmax 及び Tlag に関しては，中央値及び範囲（最小値～最大値）を算出した。

本試験では，試験製剤を BAF312 の MF の空腹時投与又は FMI の食後投与とし，両試験製剤に対する対照製剤を FMI の空腹時投与とした。投与間の幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）及びその両側 90%信頼区間を算出し，生物学的同等性の許容域（0.80～1.25）に基づいて試験製剤と対照製剤の生物学的同等性を検討した。

生物学的同等性の検討には，Cmax，AUClast，及び AUCinf を用いた。主要解析として，対数変換した PK パラメータに対し，被験者，投与期，及び投与（MF 空腹時，FMI 空腹時，及び

FMI 食後）を固定効果とした固定効果モデルを用いて用量ごとに解析した。また，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて，用量ごとに副次解析を行った。さらに，この混合効果モデルに固定効果として用量を追加し，複合データにも適用した。それぞれの解析で，被験者は特異的に識別されることとした。

解析対象集団に含まれた被験者から得られた利用可能かつ有効なすべての PK パラメータのデータを，すべての解析に含めた。特に，混合効果モデルによる解析では，すべての利用可能なデータを用いることが可能なため，利用可能な PK パラメータのデータが得られた投与期が 1 つ又は 2 つのみであった被験者も解析に含めた。また，固定効果モデルにも含めることで，利用可能なデータが得られた投与期が 2 つのみであった被験者から被験者内の投与データを利用することが可能であった。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 1-3 に示す。

62 名が組み入れられ，すべての被験者が治験薬を 1 回以上投与された。47 名（75.8%）が試験を完了し，15 名（24.2%）が試験を中止した。中止理由の内訳は，同意撤回が 11 名（17.7%），有害事象が 3 名（4.8%），及び臨床検査値異常が 1 名であった。有害事象により試験を中止したうちの 1 名は，重篤な有害事象のために試験を中止した。

Table 1-3　　被験者の内訳（A2111 試験，SAF）

	0.25 mg N = 31	4.0 mg N = 31	合計 N = 62
		n (%)	
完了	25 (80.6)	22 (71.0)	47 (75.8)
中止	6 (19.4)	9 (29.0)	15 (24.2)
中止理由			
同意撤回	6 (19.4)	5 (16.1)	11 (17.7)
有害事象	0 (0.0)	3 (9.7)	3 (4.8)
臨床検査値異常	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.6)

Source：Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 1-4 に示す。

ランダム化されたすべての被験者（62 名）が SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。

Table 1-4　　解析対象集団（A2111 試験，全被験者集団）

	0.25 mg	4.0 mg	合計
		n (%)	
ランダム化された被験者	31 (100)	31 (100)	62 (100)
SAF	31 (100)	31 (100)	62 (100)
PK 解析対象集団	31 (100)	31 (100)	62 (100)

Source：Table 14.1-2.1

人口統計学的データの特性

SAF の主な人口統計学的データの特性を Table 1-5 に示す。

SAF（62 名）のうち，男性が 61 名（98.4%）及び女性が 1 名（1.6%）であった。62 名のうち，白人が 42 名（67.7%），黒人が 8 名（12.9%），アジア人が 8 名（12.9%），太平洋諸島民が 1 名（1.6%），及びその他が 3 名（4.8%）であった。

Table 1-5　　主な人口統計学的データの特性（A2111 試験，SAF）

		0.25 mg N = 31	4.0 mg N = 31	合計 N = 62
年齢 (歳) [a)]	Mean ± SD	27.6 ± 6.53	28.2 ± 7.32	27.9 ± 6.89
	Median	26.0	24.0	26.0
	Min～Max	19～46	20～47	19～47
身長 (cm) [b)]	Mean ± SD	176.2 ± 7.11	177.4 ± 7.30	176.8 ± 7.17
	Median	176.0	179.0	178.5
	Min～Max	159～188	163～191	159～191
体重 (kg) [b)]	Mean ± SD	74.55 ± 10.169	74.79 ± 10.256	74.67 ± 10.129
	Median	73.90	74.50	74.35
	Min～Max	59.7～97.9	52.8～93.0	52.8～97.9
BMI (kg/m^2) [b)]	Mean ± SD	24.074 ± 3.3428	23.760 ± 2.9998	23.917 ± 3.1538
	Median	24.190	23.690	23.875
	Min～Max	18.19～30.71	18.49～30.27	18.19～30.71
性別 - n (%)	男性	31 (100)	30 (96.8)	61 (98.4)
	女性	—	1 (3.2)	1 (1.6)
人種 - n (%)	白人	20 (64.5)	22 (71)	42 (67.7)
	黒人	4 (12.9)	4 (12.9)	8 (12.9)
	アジア人	5 (16.1)	3 (9.7)	8 (12.9)
	太平洋諸島民	1 (3.2)	—	1 (1.6)
	その他	1 (3.2)	2 (6.5)	3 (4.8)

Source：Table 14.1-3.1

a) 年齢はスクリーニング日及び生年月日より算出した。

b) 体重，身長，及び BMI はスクリーニング時のバイタルサイン評価から入手した。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

すべての被験者が治験実施計画書の規定に従い，治験薬の投与を受けた。

（2）有害事象

1）有害事象

全体の合計並びに 0.25 mg 及び 4 mg を投与された被験者の合計で発現率が 10%超の有害事象発現被験者数及び発現率を投与別にそれぞれ Table 1-6，Table 1-7，及び Table 1-8 に示す。

有害事象は，全体で 45/62 名（72.6%）に発現した。全体の有害事象発現率は，各投与（MF 空腹時，FMI 空腹時，及び FMI 食後）で同程度であった。全体で多く認められた SOC は神経系障害（34/62 名，54.8%）であり，多く認められた有害事象は頭痛（33/62 名，53.2%）及び浮動性めまい（16/62 名，25.8%）であった。有害事象発現率は，0.25 mg に比べ 4 mg を投与された被験者で高かった。

0.25 mg を投与された被験者の有害事象発現率は，各投与（MF 空腹時，FMI 空腹時，及び FMI 食後）で同程度であった。多く認められた SOC は神経系障害（9/31 名，29.0%）であり，多く認められた有害事象は頭痛（8/31 名，25.8%）であった。頭痛のほとんどは治験薬との関連が否定されなかった（Listing 16.2.7-1.1）。頭痛の重症度はすべて軽度又は中等度であり，ほとんどが発現した同日に後遺症なく消失した。0.25 mg を投与された被験者では，動悸が発現した 1 名を除き，心血管系の有害事象は認められなかった。

4 mg を投与された被験者の有害事象発現率は，各投与（MF 空腹時，FMI 空腹時，及び FMI 食後）で同程度であった。多く認められた SOC は神経系障害（25/31 名，80.6%）であり，次いで心臓障害（17/31 名，54.8%）であった。多く認められた有害事象は，頭痛（25/31 名，80.6%），浮動性めまい（14/31 名，45.2%），及び徐脈（10/31 名，32.3%）であった。頭痛及び浮動性めまいのほとんどは治験薬との関連が否定されず，重症度は軽度又は中等度であり，発現した同日に後遺症なく消失した（Listing 16.2.7-1.1）。

Table 1-6　全体の合計で発現率が 10%超の有害事象発現被験者数及び発現率（A2111 試験，SAF）

SOC	MF 空腹時投与 N = 56	FMI 空腹時投与 N = 56	FMI 食後投与 N = 59	合計 N = 62
PT	n (%)			
合計	28 (50.0)	28 (50.0)	30 (50.8)	45 (72.6)
心臓障害	10 (17.9)	11 (19.6)	11 (18.6)	18 (29.0)
徐脈	6 (10.7)	6 (10.7)	7 (11.9)	10 (16.1)
胃腸障害	3 (5.4)	3 (5.4)	7 (11.9)	10 (16.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.6)	3 (5.4)	3 (5.1)	8 (12.9)
疲労	1 (1.8)	3 (5.4)	3 (5.1)	7 (11.3)
感染症および寄生虫症	4 (7.1)	3 (5.4)	3 (5.1)	10 (16.1)
神経系障害	19 (33.9)	21 (37.5)	19 (32.2)	34 (54.8)
浮動性めまい	6 (10.7)	7 (12.5)	8 (13.6)	16 (25.8)
頭痛	18 (32.1)	14 (25.0)	16 (27.1)	33 (53.2)

Source：Table 14.3.1-1.1

同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

有害事象が次の投与期まで持続した場合，発現した最初の投与期のみで集計した。

Table 1-7　0.25 mg を投与された被験者の合計で発現率が 10%超の有害事象発現被験者数及び発現率（A2111 試験，SAF）

SOC	MF 空腹時投与 N = 30	FMI 空腹時投与 N = 28	FMI 食後投与 N = 30	合計 N = 31
PT	n (%)			
合計	9 (30.0)	6 (21.4)	9 (30.0)	16 (51.6)
感染症および寄生虫症	2 (6.7)	2 (7.1)	2 (6.7)	6 (19.4)
上気道感染	1 (3.3)	2 (7.1)	1 (3.3)	4 (12.9)
神経系障害	4 (13.3)	3 (10.7)	5 (16.7)	9 (29.0)
頭痛	4 (13.3)	2 (7.1)	4 (13.3)	8 (25.8)

Source：Table 14.3.1-1.1

同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

有害事象が次の投与期まで持続した場合，発現した最初の投与期のみで集計した。

Table 1-8　4 mg を投与された被験者の合計で発現率が 10%超の有害事象発現被験者数及び発現率（A2111 試験，SAF）

SOC	MF 空腹時投与 N = 26	FMI 空腹時投与 N = 28	FMI 食後投与 N = 29	合計 N = 31
PT	n (%)			
合計	19 (73.1)	22 (78.6)	21 (72.4)	29 (93.5)
心臓障害	10 (38.5)	11 (39.3)	10 (34.5)	17 (54.8)
徐脈	6 (23.1)	6 (21.4)	7 (24.1)	10 (32.3)
洞性徐脈	2 (7.7)	3 (10.7)	2 (6.9)	5 (16.1)
胃腸障害	3 (11.5)	3 (10.7)	4 (13.8)	7 (22.6)
悪心	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)	4 (12.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.8)	3 (10.7)	2 (6.9)	6 (19.4)
疲労	1 (3.8)	3 (10.7)	2 (6.9)	6 (19.4)
感染症および寄生虫症	2 (7.7)	1 (3.6)	1 (3.4)	4 (12.9)
神経系障害	15 (57.7)	18 (64.3)	14 (48.3)	25 (80.6)
浮動性めまい	5 (19.2)	6 (21.4)	7 (24.1)	14 (45.2)
頭痛	14 (53.8)	12 (42.9)	12 (41.4)	25 (80.6)

Source：Table 14.3.1-1.1
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。
有害事象が次の投与期まで持続した場合，発現した最初の投与期のみで集計した。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

全体の合計並びに 0.25 mg 及び 4 mg を投与された被験者の合計で発現率が 10%超の副作用発現被験者数及び発現率を投与別にそれぞれ Table 1-9，Table 1-10，及び Table 1-11 に示す。

副作用は，全体で 38/62 名（61.3%）に発現した。全体の副作用発現率は，各投与（MF 空腹時，FMI 空腹時，及び FMI 食後）で同程度であった。全体で多く認められた SOC は神経系障害（32/62 名，51.6%）であり，多く認められた副作用は頭痛（30/62 名，48.4%）及び浮動性めまい（16/62 名，25.8%）であった。副作用発現率は，0.25 mg に比べ 4 mg を投与された被験者で高かった。

0.25 mg を投与された被験者の副作用発現率は，MF 空腹時投与（3/30 名，10.0%）及び FMI 空腹時投与（1/28 名，3.6%）と比較して FMI 食後投与（6/30 名，20.0%）で高かった。多く認められた SOC は神経系障害（7/31 名，22.6%）であり，多く認められた副作用は頭痛（5/31 名，16.1%）であった。

4 mg を投与された被験者の副作用発現率は，MF 空腹時投与（17/26 名，65.4%）及び FMI 食後投与（20/29 名，69.0%）と比較して FMI 空腹時投与（22/28 名，78.6%）で高かった。多く認められた SOC は神経系障害（25/31 名，80.6%）であり，次いで心臓障害（17/31 名，54.8%）であ

った。多く認められた副作用は，頭痛（25/31 名，80.6%），浮動性めまい（14/31 名，45.2%），及び徐脈（10/31 名，32.3%）であった。

Table 1-9　全体の合計で発現率が 10%超の副作用発現被験者数及び発現率（A2111 試験，SAF）

SOC	MF 空腹時投与 N = 56	FMI 空腹時投与 N = 56	FMI 食後投与 N = 59	合計 N = 62
PT	n (%)			
合計	20 (35.7)	23 (41.1)	26 (44.1)	38 (61.3)
心臓障害	10 (17.9)	11 (19.6)	10 (16.9)	18 (29.0)
徐脈	6 (10.7)	6 (10.7)	6 (10.2)	10 (16.1)
胃腸障害	3 (5.4)	3 (5.4)	4 (6.8)	7 (11.3)
神経系障害	16 (28.6)	18 (32.1)	18 (30.5)	32 (51.6)
浮動性めまい	6 (10.7)	6 (10.7)	8 (13.6)	16 (25.8)
頭痛	14 (25.0)	13 (23.2)	15 (25.4)	30 (48.4)

Source：Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1
同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
治験薬初回投与後に発現した副作用のみを含めた。
副作用が次の投与期まで持続した場合，発現した最初の投与期のみで集計した。

Table 1-10　0.25 mg を投与された被験者の合計で発現率が 10%超の副作用発現被験者数及び発現率（A2111 試験，SAF）

SOC	MF 空腹時投与 N = 30	FMI 空腹時投与 N = 28	FMI 食後投与 N = 30	合計 N = 31
PT	n (%)			
合計	3 (10.0)	1 (3.6)	6 (20.0)	9 (29.0)
神経系障害	3 (10.0)	1 (3.6)	4 (13.3)	7 (22.6)
頭痛	2 (6.7)	1 (3.6)	3 (10.0)	5 (16.1)

Source：Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1
同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
治験薬初回投与後に発現した副作用のみを含めた。
副作用が次の投与期まで持続した場合，発現した最初の投与期のみで集計した。

Table 1-11　4 mg を投与された被験者の合計で発現率が 10%超の副作用発現被験者数及び発現率（A2111 試験，SAF）

SOC	MF 空腹時投与 N = 26	FMI 空腹時投与 N = 28	FMI 食後投与 N = 29	合計 N = 31
PT	n (%)			
合計	17 (65.4)	22 (78.6)	20 (69.0)	29 (93.5)
心臓障害	10 (38.5)	11 (39.3)	9 (31.0)	17 (54.8)
徐脈	6 (23.1)	6 (21.4)	6 (20.7)	10 (32.3)
洞性徐脈	2 (7.7)	3 (10.7)	2 (6.9)	5 (16.1)
胃腸障害	3 (11.5)	3 (10.7)	4 (13.8)	7 (22.6)
悪心	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)	4 (12.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	3 (10.7)	2 (6.9)	5 (16.1)
疲労	0 (0.0)	3 (10.7)	2 (6.9)	5 (16.1)
神経系障害	13 (50.0)	17 (60.7)	14 (48.3)	25 (80.6)
浮動性めまい	5 (19.2)	6 (21.4)	7 (24.1)	14 (45.2)
頭痛	12 (46.2)	12 (42.9)	12 (41.4)	25 (80.6)

Source：Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1
同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
治験薬初回投与後に発現した副作用のみを含めた。
副作用が次の投与期まで持続した場合，発現した最初の投与期のみで集計した。

3）重症度別の有害事象

有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，全体で 2 名（3.2%）に認められた（Table 14.3.1-1.2）。いずれも 4 mg を投与された被験者で，FMI の空腹時投与の 1 名に失神寸前の状態，及び MF の空腹時投与の 1 名に失神が発現した。失神寸前の状態は，重篤な有害事象として報告され，治験薬との関連が否定されず，被験者は試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

4 mg を投与された 1 名に徐脈及び失神寸前の状態が発現し，いずれも重篤な有害事象として報告された（Listing 16.2.7-1.1）。失神寸前の状態は，治験薬投与から約 8 時間後の採血時に発現した。重症度は徐脈が中等度，及び失神寸前の状態が高度であり，いずれも治験薬との関連は否定されなかった。これらの事象は自然に消失したが，被験者はこれらの事象により試験を中止した。

（4）投与中止に至った有害事象

4 mg を投与された 3 名が有害事象により試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。内訳は，徐脈及び失神寸前の状態が 1 名，徐脈が 1 名，並びに徐脈及び心拍数不整が 1 名であった。徐脈及び失神寸前の状態はいずれも重篤な有害事象として報告された。徐脈及び心拍数不整を除き，いずれも治験薬との関連は否定されなかった。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査の一部の測定値が基準範囲を逸脱したが，ほとんどは投与前又は投与前後に認められた（Listing 16.2.8-2.2）。基準範囲からの逸脱はわずかであり，治験担当医師により臨床的に重要と判断されたものはなかった。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査の一部の測定値が基準範囲を逸脱したが，ほとんどは投与前又は投与前後に認められた（Listing 16.2.8-2.1）。治験担当医師により臨床的に重要と判断されたものはなかった。

3）尿検査

尿検査の一部の測定値が基準範囲を逸脱したが，治験担当医師により臨床的に重要と判断されたものはなかった（Listing 16.2.8-2.3）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

4 mg を投与された被験者では，徐脈が 3 番目に多い有害事象として報告された（10/31 名，32.3%）（Table 14.3.1-1.1）。その他，治験担当医師が臨床的に重要と判断した異常はなかった。

2）12 誘導心電図

全体で 34 名に心電図の異常が報告された（Listing 16.2.9-1.2.1）。このうち臨床的に重要な心電図の異常は，4 mg を投与された 2 名のみに認められ，内訳は徐脈及び Mobitz 1 型第二度房室ブロックが各 1 名であった。いずれも有害事象として報告され，治験薬との関連は否定されず，徐脈が発現した 1 名は試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。

その他，4 mg 投与後に QTcF の延長により 1 名が試験を中止したが，臨床的に重要とは判断されず，有害事象として報告されなかった（Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.9-1.2.1）。

3）心臓モニタリング（テレメトリー）

全体で 37 名に心臓の異常が報告された（Listing 16.2.9-2.2）。このうち臨床的に重要な心臓の異常は 17 名に認められ，ほとんどが徐脈であった。17 名はいずれも 4 mg を投与された被験者であった。徐脈のほかに臨床的に重要な心臓の異常として，Mobitz 1 型第二度房室ブロックが 2 名，心拍数不整が 1 名に認められ，いずれも有害事象として報告された（Listing 16.2.7-1.1）。

PK の結果

（1）PK

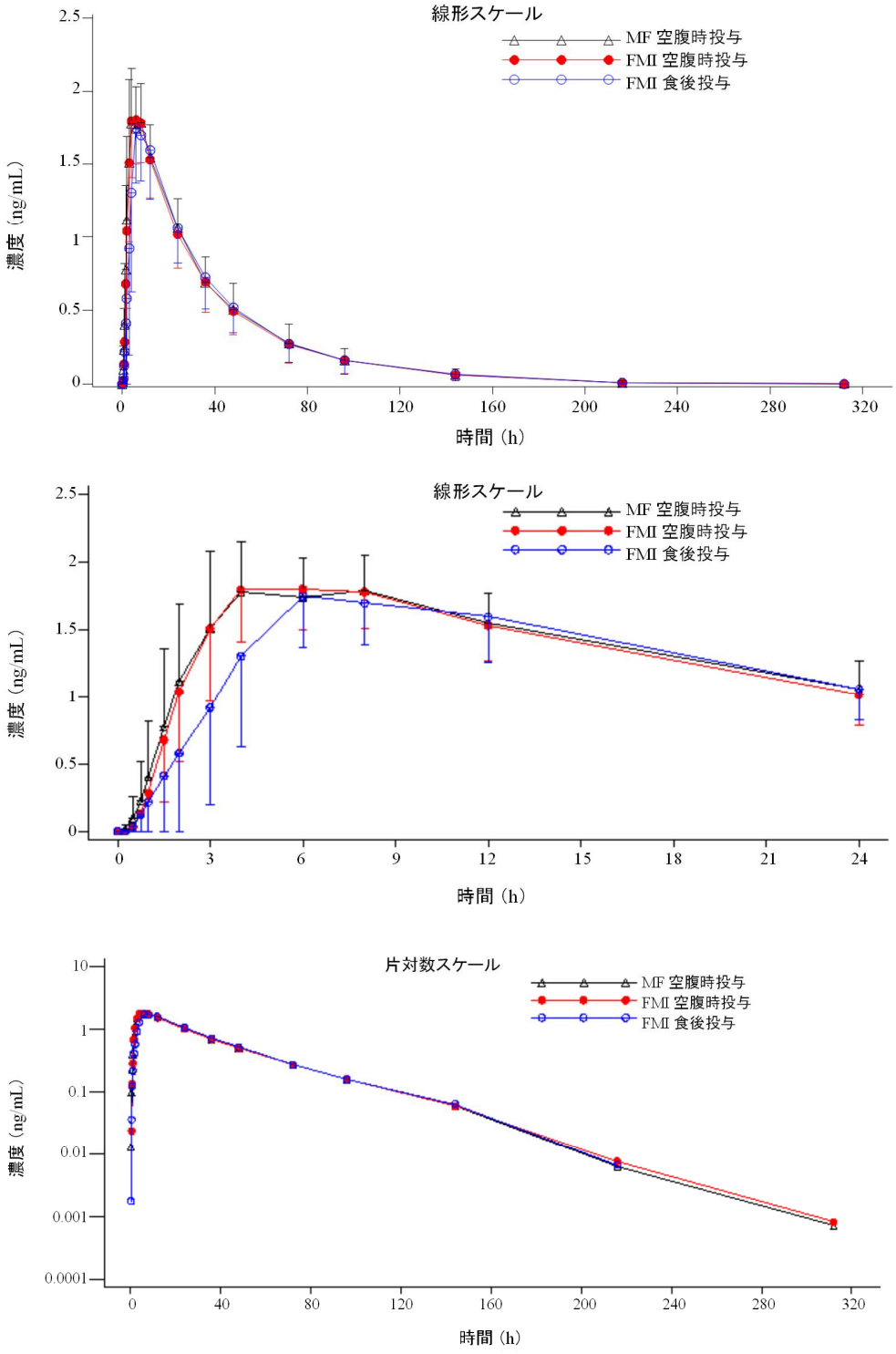
1）血漿中 BAF312 濃度

0.25 mg 及び 4 mg の MF を空腹時及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 1-1（0.25 mg）及び Figure 1-2（4 mg）に，血漿中 BAF312 の PK パラメータを Table 1-12（0.25 mg）及び Table 1-13（4 mg）に示す。また，主要 PK パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間を Table 1-14（0.25 mg）及び Table 1-15（4 mg）に示す。

投与後 320 時間までの血漿中 BAF312 濃度推移は，いずれの用量でも投与（MF 空腹時，FMI 空腹時，及び FMI 食後）にかかわらず同様であった。2 用量ともに，Tmax の中央値が FMI 空腹時投与（4 時間）と比較して FMI 食後投与（6～7 時間）で約 2～3 時間遅延したが，Tmax の範囲はすべての投与間で重複していた。Cmax の幾何平均値は，4 mg の FMI 空腹時投与と比較して，4 mg の FMI 食後投与で約 10%低かった（Table 14.2-1.1）。本試験の結果は，BAF312 の MF の PK に対する食事の影響を検討した試験（A2101 試験）の結果と合致していた。吸収相での違いのほかには，各投与の血漿中 BAF312 濃度推移は重複していた。

2 用量ともに，すべての幾何平均値の比の 90%信頼区間があらかじめ規定した許容域（0.80～1.25）の範囲内であり，FMI 空腹時投与と MF 空腹時投与の生物学的同等性が確認された。同様に，いずれの用量でも FMI 空腹時投与と FMI 食後投与の生物学的同等性が認められた。

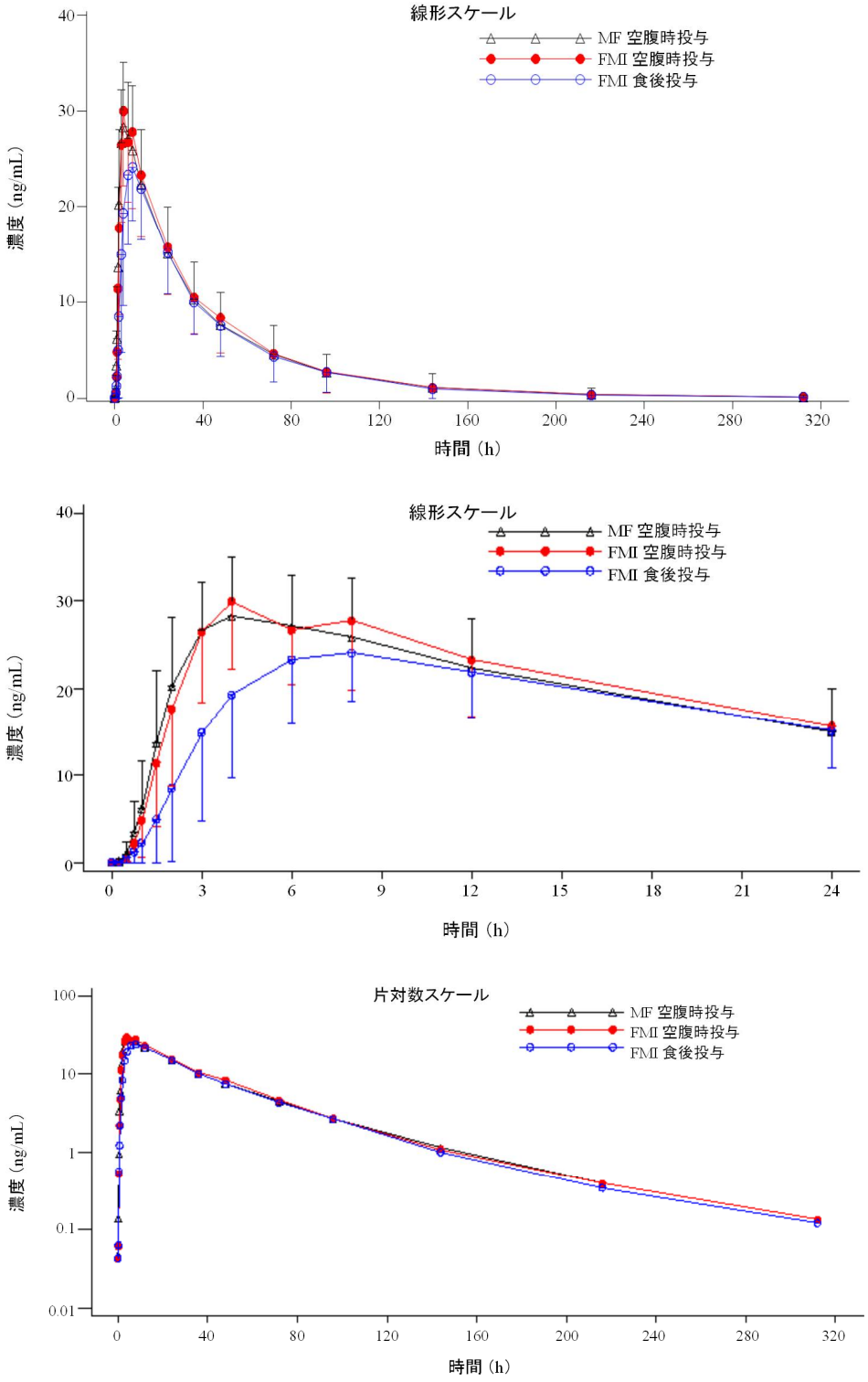
Figure 1-1　0.25 mg の MF を空腹時及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2111 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 11-1，Figure 14.2-1.1

Mean ± SD（上図及び中図），Mean（下図）

Figure 1-2　　4 mg の MF を空腹時及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2111 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 11-2，Figure 14.2-1.2

Mean ± SD（上図及び中図），Mean（下図）

Table 1-12　0.25 mg の MF を空腹時及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の PK パラメータ（A2111 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	MF 空腹時投与	FMI 空腹時投与	FMI 食後投与
Cmax [ng/mL]	1.98 ± 0.265 (13.4) [30]	1.93 ± 0.271 (14.0) [28]	1.95 ± 0.323 (16.6) [30]
AUClast [ng·h/mL]	71.7 ± 19.3 (26.8) [29]	69.4 ± 21.4 (30.8) [24]	69.8 ± 21.1 (30.2) [28]
AUCinf [ng·h/mL]	73.7 ± 19.2 (26.1) [30]	72.7 ± 20.9 (28.7) [28]	72.7 ± 21.2 (29.2) [30]
Tmax [h]	4.00 (2.00～12.0) [30]	4.00 (3.00～8.00) [28]	6.00 (2.00～12.1) [30]
Tlag [h]	0.250 (0.00～0.750) [30]	0.500 (0.250～1.50) [28]	0.750 (0.00～3.00) [30]
T1/2 [h]	31.1 ± 6.59 (21.1) [30]	31.9 ± 6.64 (20.8) [28]	30.8 ± 7.06 (22.9) [30]
Vz/F [L]	156 ± 27.2 (17.5) [30]	163 ± 27.4 (16.8) [28]	157 ± 27.4 (17.4) [30]
CL/F [L/h]	3.59 ± 0.864 (24.0) [30]	3.70 ± 1.02 (27.7) [28]	3.70 ± 1.01 (27.3) [30]

Source：Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.6

Mean ± SD (%CV) [n]，Tmax 及び Tlag は Median (Min～Max) [n]

%CV = SD／mean × 100

Table 1-13　4 mg の MF を空腹時及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の PK パラメータ（A2111 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	MF 空腹時投与	FMI 空腹時投与	FMI 食後投与
Cmax [ng/mL]	30.4 ± 6.18 (20.3) [26]	31.4 ± 8.09 (25.8) [27]	27.0 ± 6.36 (23.6) [28]
AUClast [ng·h/mL]	1160 ± 502 (43.3) [26]	1180 ± 484 (41.1) [26]	1070 ± 438 (40.9) [27]
AUCinf [ng·h/mL]	1170 ± 521 (44.5) [26]	1190 ± 500 (42.1) [26]	1080 ± 442 (40.9) [28]
Tmax [h]	4.00 (2.00～8.00) [26]	4.00 (3.00～8.15) [27]	7.03(3.00～12.0) [28]
Tlag [h]	0.00 (0.00～0.250) [26]	0.00 (0.00～0.250) [27]	0.00 (0.00～1.00) [28]
T1/2 [h]	47.1 ± 9.41 (20.0) [26]	48.4 ± 8.62 (17.8) [26]	44.5 ± 11.0 (24.6) [28]
Vz/F [L]	257 ± 79.0 (30.8) [26]	265 ± 105 (39.5) [26]	257 ± 83.5 (32.4) [28]
CL/F [L/h]	3.91 ± 1.38 (35.3) [26]	3.86 ± 1.45 (37.5) [26]	4.17 ± 1.33 (32.0) [28]

Source：Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.6

Mean ± SD (%CV) [n]，Tmax 及び Tlag は Median (Min～Max) [n]

%CV = SD／mean × 100

Table 1-14　0.25 mg の MF を空腹時及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の PK パラメータの幾何平均値の比（A2111 試験，PK 解析対象集団）

			幾何平均値の比 [a)]	
			推定値	
投与	PK パラメータ	Adjusted geometric mean [a)]	(試験製剤/対照製剤)	90%信頼区間
MF 空腹時投与	Cmax [ng/mL]	1.95	1.01	(0.97, 1.06)
(試験製剤)	AUClast [ng·h/mL]	69.42	1.02	(1.00, 1.05)
	AUCinf [ng·h/mL]	71.48	1.02	(0.99, 1.05)
FMI 食後投与	Cmax [ng/mL]	1.92	1.00	(0.95, 1.04)
(試験製剤)	AUClast [ng·h/mL]	67.31	0.99	(0.97, 1.02)
	AUCinf [ng·h/mL]	69.73	1.00	(0.97, 1.02)
FMI 空腹時投与	Cmax [ng/mL]	1.92	－	－
(対照製剤)	AUClast [ng·h/mL]	67.74	－	－
	AUCinf [ng·h/mL]	70.03	－	－

Source：Table 14.2-1.1
対数変換した PK パラメータを，被験者，投与期，及び投与を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。
a) 対数スケールから逆対数変換した。

Table 1-15　4 mg の MF を空腹時及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の PK パラメータの幾何平均値の比（A2111 試験，PK 解析対象集団）

			幾何平均値の比 [a)]	
			推定値	
投与	PK パラメータ	Adjusted geometric mean [a)]	(試験製剤/対照製剤)	90%信頼区間
MF 空腹時投与	Cmax [ng/mL]	29.53	1.00	(0.94, 1.06)
(試験製剤)	AUClast [ng·h/mL]	1045.99	0.98	(0.94, 1.02)
	AUCinf [ng·h/mL]	1052.84	0.98	(0.94, 1.02)
FMI 食後投与	Cmax [ng/mL]	27.02	0.91	(0.86, 0.97)
(試験製剤)	AUClast [ng·h/mL]	1022.33	0.96	(0.92, 1.00)
	AUCinf [ng·h/mL]	1029.41	0.96	(0.92, 1.00)
FMI 空腹時投与	Cmax [ng/mL]	29.57	－	－
(対照製剤)	AUClast [ng·h/mL]	1067.16	－	－
	AUCinf [ng·h/mL]	1074.10	－	－

Source：Table 14.2-1.1
対数変換した PK パラメータを，被験者，投与期，及び投与を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。
a) 対数スケールから逆対数変換した。