2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 A1101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-1-A1101 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BAF312 in Japanese healthy male subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（日本）

試験期間

2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～2[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

日本人健康男性被験者を対象に，BAF312 を用量漸増で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

日本人健康男性被験者を対象に，BAF312 を単回経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び薬力学（pharmacodynamics，PD）を評価する。

探索目的

CYP2C9 遺伝子多型と BAF312 代謝の関連性を検討する。

試験方法

本試験は，日本人健康男性被験者を対象に BAF312 の安全性，忍容性，PK，及び PD を評価するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増単回経口投与試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

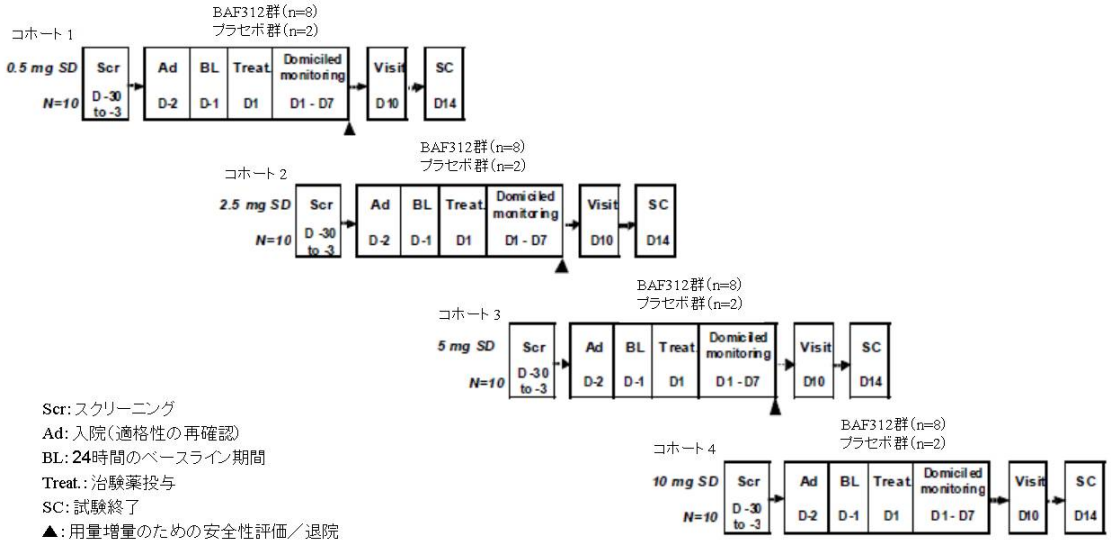
本試験には，計 40 名の日本人健康男性被験者が参加し，コホート 1（0.5 mg），コホート 2（2.5 mg），コホート 3（5 mg），及びコホート 4（10 mg）に各 10 名を組み入れた。各コホー

トに組み入れられた 10 名の被験者は，BAF312 群又はプラセボ群に 8：2 の比でランダム化された。

28 日間のスクリーニング期後，被験者は Day −2～7 までの入院期に移行した。入院期は適格性の再確認及び入院（Day −2），24 時間のベースライン評価（Day −1），及び入院観察（Day 1～7）から構成された。Day 7 に退院後，被験者は Day 10 及び 14 に通院観察を行うこととし，Day 14 を試験終了時評価日とした。

次のコホートへの移行は，Day 7 までに収集したすべての安全性データを，治験責任医師及び治験依頼者が盲検下で評価した上で決定した。

Figure 2-1　　試験デザイン（A1101 試験）



Source：Figure 9-1

本試験期間中，治験実施計画書は計 5 回改訂されたが，いずれも治験薬投与前の改訂であり，試験結果に影響を及ぼす改訂はなかった。

なお，本試験は最高用量を 20 mg として当初計画されたが，A2201 試験で徐脈性不整脈効果が認められたことから，A2201 試験及び A2107 試験の安全性結果，並びに非臨床試験成績に基づき，改訂 3（2010 年 5 月 27 日）で最高用量を 10 mg に変更した。

目標被験者数

目標被験者数：40 名（各コホート 10 名）

被験者数設定の根拠

BAF312 の安全性評価のため，試験デザインに基づく一般的な被験者数として，各コホートの目標被験者数を 10 名に設定した。実薬投与群を 8 名とすると，有害事象の発現率が 10 分の 1 超の場合，1 名以上に有害事象が認められる確率は 57%超となる。有害事象の発現率が 5 分の 1 の

場合，1 名以上に有害事象が認められる確率は 83.2%となる。有害事象の発現率が 12 分の 1 未満の場合，1 名以上に有害事象が認められる確率は 50%未満となる。有害事象の発現率が 100 分の 1 の場合，1 名以上に有害事象が認められる確率は 7.7%となる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. 健康状態が良好であると判断された 20～45 歳の男性
2. 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者
3. 本試験組入れ時の体重が 50 kg 以上で，BMI が 18～29 kg/m^2 の者
4. 容認可能な避妊法を使用し，治験薬投与後 3 ヵ月間は避妊を継続することに同意する者
5. 薬理遺伝学検査への参加に同意する者

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 2-1 に示す。

Table 2-1　　治験薬の製剤と用量（A1101 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	錠剤	0.25 mg 1 mg 5 mg
プラセボ	錠剤	－

Source：Table 9-1

（2）用量及び投与方法

Day 1 に以下の用量の BAF312 又はプラセボを単回経口投与した。

- コホート 1：0.5 mg（0.25 mg 錠 × 2）
- コホート 2：2.5 mg（0.25 mg 錠 × 2 及び 1 mg 錠 × 2）
- コホート 3：5 mg（5 mg 錠 × 1）
- コホート 4：10 mg（5 mg 錠 × 2）

10 時間以上の絶食後，Day 1 の 08：30～10：00 の間に治験薬を水 200 mL で経口投与し，投与後 4 時間以上絶食を継続した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：28 日間

入院期：9 日間

- 適格性再確認及び入院
- 24 時間のベースライン評価
- 入院観察（単回経口投与 + 後観察）

通院観察期：Day 10 及び Day 14（Day 14 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，24 時間ホルター心電図（3 誘導），肺機能検査，眼科検査

PK

血漿中 BAF312 濃度

PD

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 1 回以上投与され，かつ投与後に安全性が 1 回以上評価されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有するすべての被験者
- PD 解析対象集団：評価可能な 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，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，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。

肺機能検査は，肺機能パラメータ（FEV_1，FEV_1/FVC，及び $FEF_{25-75\%}$）について，各評価時点の実測値及び時間を一致させた Day −1 からの変化量と変化率の記述統計量を投与群別に算出した。また，投与後 6 時間の肺機能パラメータについて，投与群（実薬又はプラセボ），測定日及び投与群と測定日の交互作用を固定効果，被験者を変量効果とし，Day −1 の測定値を共変量とした線形混合効果モデルにより解析を行った。投与群間差の推定値（各実薬群 vs 併合したプラセボ群）も示した。

12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図で測定した心拍数について，各評価時点の実測値及び時間を一致させた Day −1 からの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。

24 時間ホルター心電図で測定した心拍数について，被験者ごとに以下の評価指標を算出した。

- Emax(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の治験薬投与後 0～24 時間の最小心拍数
- TEmax(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の治験薬投与後 0～24 時間の最小心拍数に達するまでの時間

各評価指標及び Day −1 からの評価指標の変化量について，投与群別に記述統計量を算出した。各評価指標に対して，投与群を因子，Day −1 の測定値を共変量とした共分散分析を行った。

各評価時点の収縮期血圧，拡張期血圧，及び平均動脈圧の実測値及び時間を一致させたベースラインからの変化量について，投与群別に記述統計量を算出した。

平均動脈圧について，被験者ごとに以下の評価指標を算出した。

- MABP(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の治験薬投与後 0～24 時間の最低平均動脈圧
- TMABP(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の治験薬投与後 0～24 時間の最低平均動脈圧に到達するまでの時間

各評価指標及び Day −1 からの評価指標の変化量について，投与群別に記述統計量を算出した。各評価指標に対して，投与群を因子，Day −1 の測定値を共変量とした共分散分析を行った。

（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：AUCinf，AUClast，AUC0-24h，Cmax，Tmax，T1/2。

各 PK パラメータの記述統計量として，平均値（算術及び幾何）並びに標準偏差（standard deviation，SD）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。

AUCinf，AUClast，AUC0-24h，及び Cmax について，パワーモデルを用いた探索的な用量比例性の評価を行った。

（5）PD

投与群別に，各評価時点の血中リンパ球数及び時間を一致させた Day −1 からの血中リンパ球数の変化量を算出した。

被験者ごとに Day −1 及び Day 1 の以下の評価指標を算出し，各評価時点の記述統計量を投与群別に算出した。

- AUEC(0-24h)：治験薬投与後 0～24 時間の血中リンパ球数 - 曲線下面積
- Emax(0-24h)：治験薬投与後 0～24 時間での血中リンパ球数の最低値
- %Emax(0-24h)：治験薬投与後 0～24 時間での投与前からの血中リンパ球数最低値の変化率

各評価指標について，投与群を因子，Day −1 の測定値を共変量とした共分散分析を行った。投与群間差の推定値（各実薬群 vs 併合したプラセボ群）も示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-2 に示す。

40 名の被験者がランダム化された（実薬投与群 32 名，プラセボ群 8 名）。すべての被験者が試験を完了した。

Table 2-2　　被験者の内訳（A1101 試験，全被験者集団）

	BAF312 群					
	0.5 mg N = 8	2.5 mg N = 8	5 mg N = 8	10 mg N = 8	プラセボ群 N = 8	合計 N = 40
	n (%)					
完了	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	40 (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 2-3 に示す。

ランダム化されたすべての被験者（40 名）が SAF 及び PD 解析対象集団に含まれた。BAF312 の投与を受けたすべての被験者（32 名）が PK 解析対象集団に含まれた。

Table 2-3　　解析対象集団（A1101 試験，全被験者集団）

	BAF312 群					
	0.5 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	プラセボ群	合計
	n (%)					
ランダム化された被験者	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	40 (100)
SAF	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	40 (100)
PK 解析対象集団	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	0 (0.0)	32 (80.0)
PD 解析対象集団	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	40 (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 2-4 に示す。

SAF（40 名）全体での年齢の中央値は 27.0 歳（範囲：20～40 歳）であった。体重の平均値は 62.27 kg（範囲：53.6～74.2 kg），身長の平均値は 171.79 cm（範囲：161.0～184.3 cm），BMI の平均値は 21.144 kg/m^2（範囲：18.20～26.22 kg/m^2）であった。

全被験者が日本人男性であった。投与群別の年齢，体重，並びに BMI の平均値及び中央値は同様であった。

Table 2-4 主な人口統計学的データの特性（A1101 試験，SAF）

		BAF312 群					
		0.5 mg N = 8	2.5 mg N = 8	5 mg N = 8	10 mg N = 8	プラセボ群 N = 8	合計 N = 40
年齢 a) (歳)	Mean ± SD	30.6 ± 4.41	25.0 ± 3.25	26.5 ± 4.00	27.0 ± 6.65	28.9 ± 6.31	27.6 ± 5.22
	Median	31.5	24.5	27.0	26.5	27.5	27.0
	Min～Max	25～36	21～31	21～31	20～40	21～39	20～40
性別 n (%)	男性	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	40 (100)
人種 n (%)	アジア人	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	40 (100)
民族 n (%)	日本人	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	40 (100)
体重 b) (kg)	Mean ± SD	62.89 ± 5.935	64.65 ± 4.257	61.71 ± 3.344	60.88 ± 4.969	61.24 ± 4.659	62.27 ± 4.672
	Median	60.35	64.25	61.60	61.60	61.00	62.25
	Min～Max	57.7～74.2	59.9～73.6	58.0～66.6	53.6～67.6	55.1～69.4	53.6～74.2
身長 b) (cm)	Mean ± SD	167.15 ± 3.785	173.15 ± 4.838	172.36 ± 5.961	173.10 ± 4.413	173.20 ± 5.476	171.79 ± 5.258
	Median	167.00	173.75	171.45	172.75	172.20	171.70
	Min～Max	162.3～173.2	166.0～179.3	161.0～179.0	165.7～181.2	164.8～184.3	161.0～184.3
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	22.531 ± 2.2416	21.604 ± 1.7720	20.820 ± 1.5605	20.305 ± 1.3034	20.462 ± 1.9931	21.144 ± 1.9025
	Median	22.282	22.135	21.008	20.602	19.429	20.951
	Min～Max	19.73～26.22	19.43～23.76	18.20～23.10	18.22～22.00	18.73～23.38	18.20～26.22

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

組み入れられたすべての被験者（40 名）が治験実施計画書の規定に従い，Day 1 に治験薬の投与を受けた。

（2）有害事象

1）有害事象

投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-5 に示す。

有害事象は，BAF312 0.5 mg 群 1 名（12.5%），2.5 mg 群及び 5 mg 群各 3 名（各 37.5%），10 mg 群 7 名（87.5%），及びプラセボ群 1 名（12.5%）に発現した。BAF312 のいずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，頭痛［BAF312 0.5 mg 群 0 名，2.5 mg 群 3 名（37.5%），5 mg 群 2 名（25.0%），10 mg 群 7 名（87.5%），プラセボ群 0 名］及び第二度房室ブロック［BAF312 0.5 mg 群 0 名，2.5 mg 群 0 名，5 mg 群 1 名（12.5%），10 mg 群 2 名（25.0%），プラセボ群 0 名］であった。

SOC「心臓障害」の有害事象として，上記の第二度房室ブロック以外に BAF312 10 mg 群の各 1 名に徐脈及び結節性調律が認められた。これら 5 件の心臓障害の有害事象は，いずれも治験薬投与約 2～7 時間後（日中，非安静時）に発現し，併用治療を必要とせず，自然消失した。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との関連を否定できないと判断した（Listing 16.2.7-1.1）。

ほとんどの有害事象は一過性であり，自然消失したが，6 件の有害事象（血中トリグリセリド増加，接触皮膚炎，感染性皮膚嚢腫，頭痛，不快感，及び蒼白）は非薬物療法又は併用薬（あるいは両方）を必要とした（Listing 16.2.5-1.2）。

Table 2-5　　有害事象発現被験者数及び発現率（A1101 試験，SAF）

SOC PT	BAF312 群				プラセボ群
	0.5 mg N = 8	2.5 mg N = 8	5 mg N = 8	10 mg N = 8	N = 8
	n (%)				
合計	1 (12.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	7 (87.5)	1 (12.5)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	0 (0.0)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
結節性調律	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	7 (87.5)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	7 (87.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
蒼白	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	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。

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。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-6 に示す。

SAF（40 名）全体で 15 名に発現した 25 件の有害事象のうち，2 件の接触皮膚炎を除く 23 件が，治験担当医師により治験薬との関連が否定できないと判断された。

Table 2-6　副作用発現被験者数及び発現率（A1101 試験，SAF）

SOC PT	BAF312 群				プラセボ群 N = 8
	0.5 mg N = 8	2.5 mg N = 8	5 mg N = 8	10 mg N = 8	
	n (%)				
合計	1 (12.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	7 (87.5)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	0 (0.0)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
結節性調律	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	7 (87.5)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	7 (87.5)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
蒼白	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	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。

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。

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

リンパ球数が基準値（範囲：18%～49%）の下限を 1 回以上下回った被験者数及び割合は，BAF312 0.5 mg 群 2 名（25.0%），2.5 mg，5 mg，及び 10 mg 群各 8 名（100%），プラセボ群 1 名（12.5%）であり，用量依存的に高かった（Listing 14.3.4-1.1）。リンパ球数の変化に関する詳細は PD の結果の項に示す。白血球数の平均値は，BAF312 10 mg 群で Day 1 の治験薬投与 6～8 時間後に基準値（3300～9000 × 10^6/L）の上限を上回った（Table 14.3-2.1）。リンパ球数及び白血球数以外に，臨床的に重要な変化は認められなかった。

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異常（中性脂肪増加）が BAF312 0.5 mg 群の 1 名に認められた。本被験者は Day 2 に中性脂肪のピーク値（507 mg/dL）（基準範囲：30～149 mg/dL）が認められた（Listing 14.3.4-1.1）。本事象に対する治療として Day 2～6 まで食事制限による非薬物療法が行われた。中性脂肪値は Day 10 までに徐々に低下し（165 mg/dL），Day 14 には正常値に復した（77 mg/dL）（Listing 14.3.4-1.1）。治験担当医師は本事象の重症度を軽度，治験薬との関連を否定できないと判断した。その他に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や異常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

体重及び体温の変化に臨床的に重要な変化や異常は認められなかった。

収縮期血圧及び拡張期血圧については，治験薬投与後（Day 1）にわずかな低下が認められたが，Day −1 の同一時刻に測定した測定値と比較して，10 mmHg 以内かつ 10%以内の変化であった（Table 14.3-7.4，Table 14.3-7.5，Table 14.3-7.6，Table 14.3-7.7）。また，BAF312 10 mg 群では，治験薬投与 3 時間後に収縮期血圧及び拡張期血圧の低下が認められたが，治験薬投与 5 時間後にはベースライン時の値に復した。試験に用いたすべての用量で MABP(0-24h) の用量依存的な低下が認められた。

2）心電図

BAF312 投与後，用量依存的及び一過性の心拍数減少が認められ，心拍数は治験薬投与 3～4 時間後に最小となった。BAF312 2.5 mg，5 mg，及び 10 mg 群で PR 間隔の延長が認められ，PR 間隔は治験薬投与 6 時間後に最長となった（Table 14.3-5.3）。QTc，QTcF，及び QTcB に臨床的に重要な変化は認められなかった。

3）肺機能検査

肺機能検査では臨床的に重要な変化は認められなかった。

4）眼科検査

眼科検査では臨床的に重要な変化は認められなかった。

PK/PD の結果

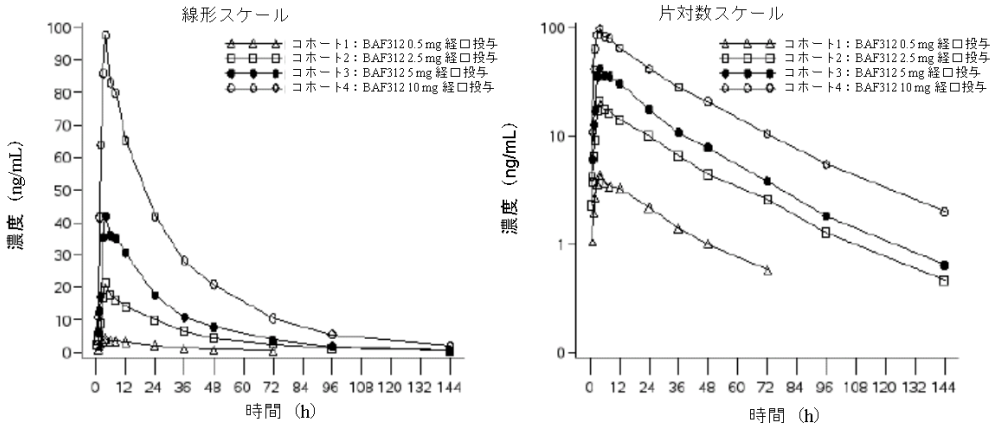
（1）PK

1）血漿中 BAF312 濃度

日本人健康被験者に空腹時単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-2 に，主な PK パラメータを Table 2-7 に示す。

血漿中の BAF312 は投与 0.25 時間後から定量され，投与 3.5～4 時間後（中央値）で最高濃度に達した。個々の被験者の Tmax の最小値は 2 時間，最大値は 12 時間であった。Cmax 及び AUC は，BAF312 0.5～10 mg の範囲で用量比例的に増加した。血漿中 BAF312 濃度の低下は一相性であり，T1/2 の幾何平均値は 28.5～39.7 時間であった。

Figure 2-2　日本人健康被験者に空腹時単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.2
Geometric mean

Table 2-7　日本人健康被験者に空腹時単回経口投与したときの BAF312 の主な PK パラメータ（A1101 試験，PK 解析対象集団）

		0.5 mg N = 8	2.5 mg N = 8	5 mg N = 8	10 mg N = 8
Cmax (ng/mL)	Mean ± SD	4.549 ± 0.71187	21.46 ± 2.7281	46.14 ± 9.9596	101.8 ± 18.092
	Geometric mean	4.501	21.31	45.24	100.4
AUCinf (ng·h/mL)	Mean ± SD	161.5 ± 47.523	686.3 ± 60.479	1288 ± 261.64	3326 ± 1000.0
	Geometric mean	155.9	684.1	1265	3197
AUClast (ng·h/mL)	Mean ± SD	146.8 ± 44.104	666.2 ± 55.064	1269 ± 261.05	3295 ± 988.31
	Geometric mean	141.6	664.3	1245	3167
AUC0-24h (ng·h/mL)	Mean ± SD	72.64 ± 12.129	323.7 ± 29.696	688.6 ± 132.39	1539 ± 254.87
	Geometric mean	71.82	322.6	678.0	1521
Tmax (h)	Median	4.000	4.000	3.500	4.000
	Min～Max	3.00～6.00	3.00～4.00	2.00～12.0	3.00～6.00
T1/2 (h)	Mean ± SD	30.23 ± 9.2286	28.56 ± 2.1996	29.88 ± 7.1618	42.18 ± 14.283
	Geometric mean	28.96	28.49	29.14	39.68

Source：Table 14.2-1.2

2）用量比例性

対数変換した PK パラメータと用量の線形回帰の傾きの推定値を Table 2-8 に示す。

用量比例性は AUC0-24h でのみ確認された。Cmax，AUClast，及び AUCinf は用量依存的に増加したが，傾きの推定値の 90%信頼区間が，あらかじめ定義した棄却域をわずかに外れたため，投与した全用量範囲では（用量範囲の比=20）用量比例性ありとは結論づけられなかった。

Table 2-8　対数変換した PK パラメータと用量の線形回帰の傾きの推定値

PK パラメータ	傾きの推定値	傾きの推定値の 90%信頼区間 下限値	上限値	傾きの推定値の 90%信頼区間の棄却域	用量比例性の有無 a)	用量比例性の範囲 b)
AUClast (ng·h/mL)	1.015	0.950	1.081	0.925～1.074	No	15.643
AUCinf (ng·h/mL)	0.985	0.919	1.052	0.925～1.074	No	15.566
AUC0-24h (ng·h/mL)	1.010	0.967	1.054	0.925～1.074	Yes	–
Cmax (ng/mL)	1.030	0.984	1.076	0.925～1.074	No	18.725

Source：Table 14.2-1.1

a) 用量範囲：0.5～10 mg（用量範囲の比=20）

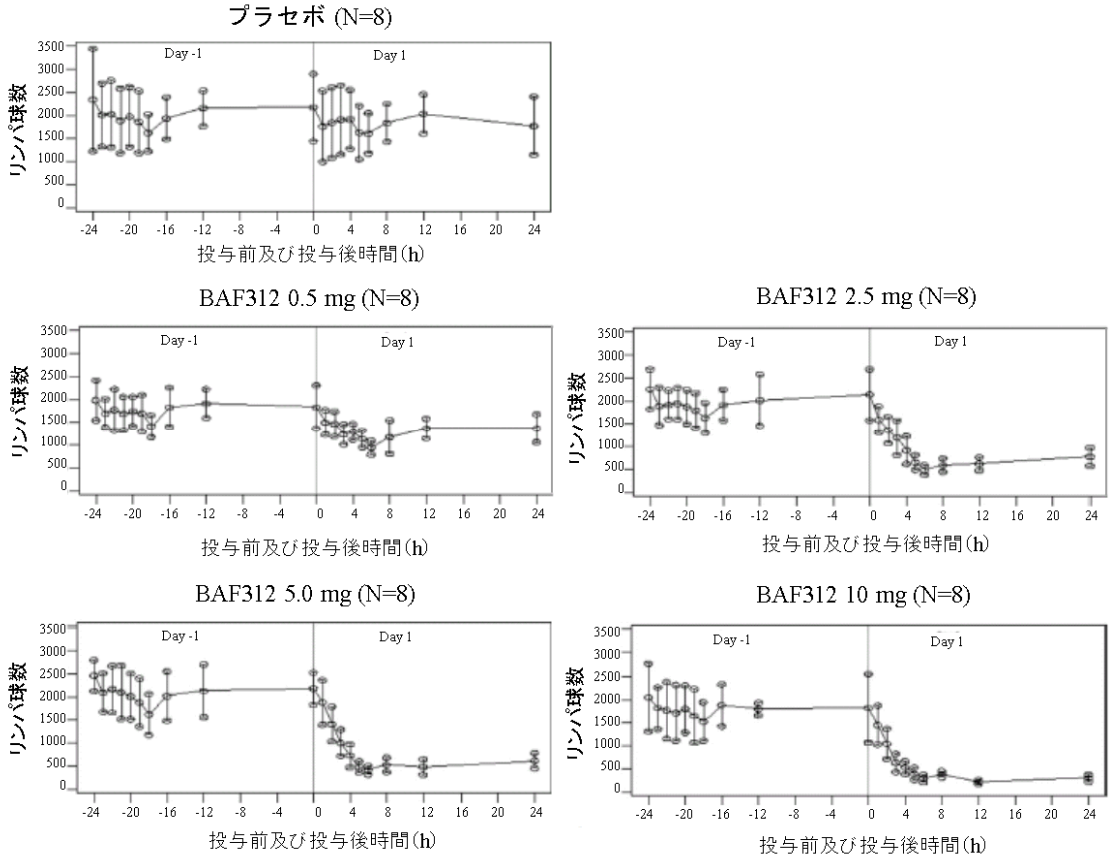
b) PK パラメータの用量比例性が認められる最大用量範囲の比（用量範囲の比が 20 未満の場合）

（2）PD

BAF312 単回経口投与前及び投与後の血中リンパ球数の推移を Figure 2-3 に，AUEC(0-24h) の箱ひげ図を Figure 2-4 に示す。

BAF312 の経口投与直後から血中リンパ球数が減少した。AUEC(0-24h) の平均値は，BAF312 0.5～10 mg の範囲で用量依存的に減少した。Emax(0-24h) についても同様の傾向が認められた。

Figure 2-3　　BAF312 単回経口投与前及び投与後の血中リンパ球数の推移（A1101 試験，PD 解析対象集団）

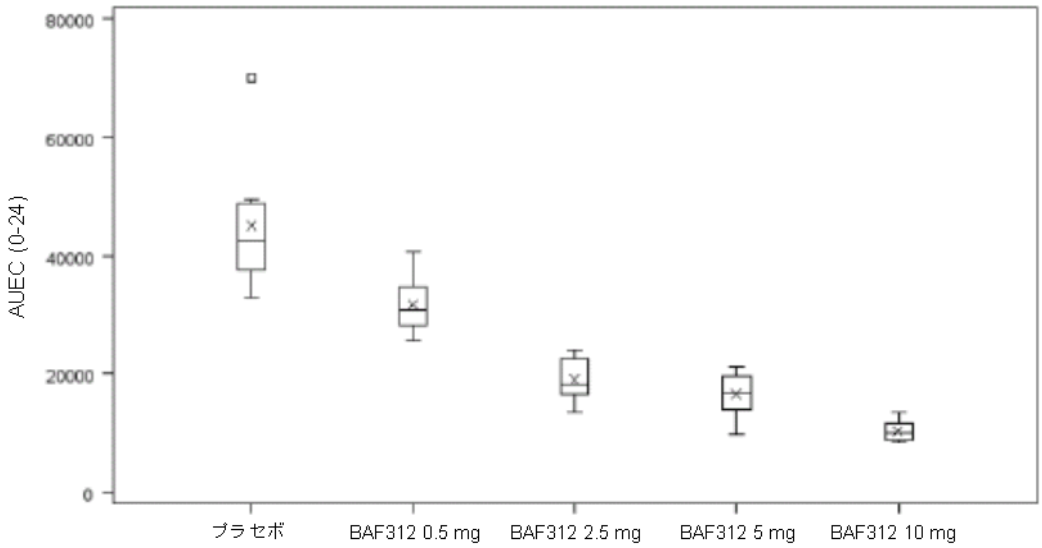


Source：Figure 14.2-2.1

Mean ± SD

リンパ球数の単位は cells/mm^3

Figure 2-4　　AUEC (0-24h) の箱ひげ図（A1101 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.3

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

AUEC の単位は h·cells/mm^3

Day −1 から Day 1 の血中リンパ球数の変化量を Table 2-9 に，Day 1 の PD パラメータを Table 2-10 に示す。

Day −1 の 0 時間時点での血中リンパ球数の中央値は，いずれの投与群も 1900～2400 cells/mm^3 の範囲内であった（Table 14.2-2.3）。BAF312 単回経口投与後には血中リンパ球数の用量依存的な減少が認められ，BAF312 5 mg 及び 10 mg では，いずれも血中リンパ球数の平均値が約 1000 cells/mm^3 減少した。

BAF312 5 mg 以上の投与では，投与前と比較して血中リンパ球数が 80%以上減少した。%Emax(0-24h) の平均値（SD）は，BAF312 0.5 mg で 46.09（14.806），2.5 mg で 75.68（8.093），5 mg で 81.03（4.575），10 mg で 86.57（3.668），及びプラセボで 32.10（7.767）であった。

TEmax(0-24h) の中央値は，BAF312 0.5 mg，2.5 mg，及び 5 mg で 6 時間であり，10 mg では 12 時間であった。

Table 2-9　Day −1 から Day 1 の血中リンパ球数の変化量（A1101 試験，PD 解析対象集団）

	Adjusted mean（cells/mm^3）	プラセボ群に対する群間差（cells/mm^3）
BAF312 0.5 mg	−477.38	−361.44
BAF312 2.5 mg	−887.47	−771.52
BAF312 5 mg	−1032.25	−916.30
BAF312 10 mg	−1114.78	−998.83
プラセボ	−115.95	−

Source：Table 14.2-2.2

Table 2-10　Day 1 の PD パラメータ（A1101 試験，PD 解析対象集団）

	%Emax(0-24h) の Mean ± SD	TEmax(0-24h) の Median（Min～Max）
BAF312 0.5 mg	46.09 ± 14.806	6.00（6.0～6.0）
BAF312 2.5 mg	75.68 ± 8.093	6.00（6.0～12.0）
BAF312 5 mg	81.03 ± 4.575	6.00（5.0～12.0）
BAF312 10 mg	86.57 ± 3.668	12.00（6.0～12.0）
プラセボ	32.10 ± 7.767	5.50（1.0～24.0）

Source：Table 14.2-2.5

2.1.2 A2101 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.1-2-A2101 試験

試験の標題

A first-in-human study for BAF312: A two part, single center, randomized, double-blind, placebo-controlled ascending single dose study to explore the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral BAF312 in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 医療機関（米国）

試験期間

2006 年 10 月 20 日（最初の被験者の初回来院日）～2007 年 8 月 6 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

パート 1：

健康被験者を対象に，BAF312 を用量漸増で単回経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態（pharmacokinetics，PK）プロファイル，及び最大耐容量（maximum tolerable dose，MTD）を評価する。

パート 2：

BAF312 を空腹時及び食後に単回経口投与したときの PK，安全性，及び忍容性を比較する。

副次目的

パート 1：

- BAF312 を用量漸増で単回経口投与したときの血中リンパ球数及びその回復期に対する BAF312 の薬力学（pharmacodynamics，PD）作用，並びに PK/PD の相関性を検討する。
- 健康被験者を対象に BAF312 を用量漸増で単回経口投与したときの心拍数及び心調律に対する用量反応性を検討する。
- BAF312 を用量漸増で単回経口投与したときの肺機能に対する PD 作用を検討する。

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，ヒトに対して BAF312 を初めて投与する，単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，単回投与試験であり，2 つのパートから構成された。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

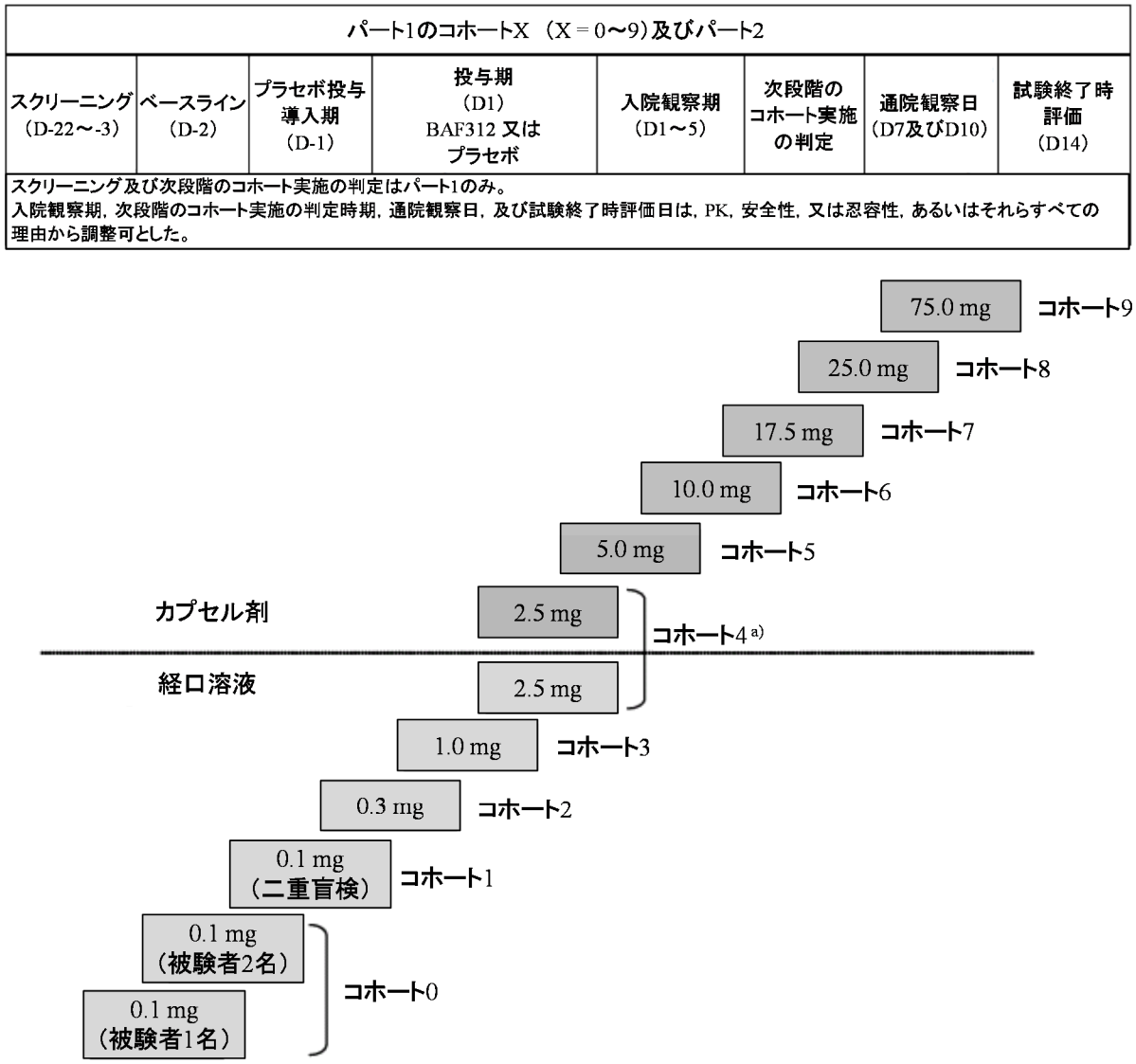
本試験のパート 1 では，コホート 0～9 に BAF312 0.1～75.0 mg 又はプラセボを用量漸増により空腹時に単回経口投与した。コホート 0 では，健康被験者 3 名を対象に，非盲検で初期忍容性を評価した。最初の 1 名に BAF312 を投与して 48 時間観察後，残りの 2 名に投与し，投与後 48 時間に重要な有害事象が発現せず，忍容性が確認された場合，残りの健康被験者を 9 つのコホートごとに割り付けることとした。当初，コホート 0 の開始用量として 2.5 mg が計画され，最初の被験者 1 名に投与されたが，PD 作用が認められたため，治験実施計画書を改訂してコホート 0 の開始用量を 0.1 mg とした。コホート 1～3 及び 5～9 では，各コホートで 10 名に治験薬を投与することとし，10 名をランダム化して，BAF312 群又はプラセボ群に 8 : 2 の比で割り付けた。コホート 4 では，14 名をランダム化し，BAF312 群又はプラセボ群に 12 : 2 の比で割り付けた。より高用量を投与する次段階のコホートの実施，又は次段階のコホートの用量調整の判定を，医学専門家及び治験責任医師から成る用量安全性委員会が行った。

治験薬は，コホート 0～3（0.1～1.0 mg）では経口溶液，コホート 5～9（5.0～75.0 mg）ではカプセル剤を用いた。コホート 4（2.5 mg）では両剤形を用いて半数ずつ投与し，コホート 4 終了後に両剤形のバイオアベイラビリティを比較するための中間解析を行った。

パート 2 では，パート 1 で確認された MTD より 2 段階低い用量を用いて食事の影響を評価した。該当用量をパート 1 で投与された被験者を対象に，パート 2 では食後に単回経口投与した。

本試験のパート 1 及びパート 2 は，それぞれスクリーニング期（Day −22～ −3，パート 1 のみ），ベースライン期（Day −2），プラセボ投与導入期（Day −1），投与期（Day 1），入院観察期（Day 1～5），通院観察期（Day 6～13），及び試験終了時評価（Day 14）で構成された。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2101 試験）



Source：Figure 9-1

a) 中間解析

本試験期間中，治験実施計画書は計 3 回改訂された。1 回目の改訂は治験薬投与開始前，2 回目の改訂は最初の被験者の治験薬投与後に行われた。上述のように，本試験は当初，開始用量として 2.5 mg が計画され，コホート 0 の最初の被験者 1 名に投与されたが，PD 作用が認められたため，残りの 2 名の投与前に開始用量を 0.1 mg に変更する改訂が行われた。3 回目の改訂は軽微であり，解析に影響するものの被験者の安全性に対する影響はなかった。また，コホート 6（10.0 mg）で頭痛及び悪心が多く認められたことから，コホート 7 では計画された 25.0 mg ではなく，中間用量の 17.5 mg を投与することとした。いずれもデータベースロック前の改訂であり，試験結果の解釈に影響を及ぼさないと考えられた。

目標被験者数

目標被験者数：97 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 18～55 歳の男女
2. 体重が 50 kg 以上で，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 2-1 に示す。

0.1～2.5 mg 投与に使用した経口溶液は，下記のカプセル剤から治験薬を取り出し，溶解して使用した。

Table 2-1　　治験薬の製剤及び用量（A2101 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	カプセル剤	2.5 mg 25.0 mg
プラセボ	カプセル剤	—

Source：Table 9-1

（2）用量及び投与方法

各コホートの Day −1 にプラセボを投与した後，Day 1 の同時刻に以下の用量の BAF312 又はプラセボを単回経口投与した。コホート 0～3（0.1～1.0 mg）はすべての被験者にカプセル剤の中の粉末を溶解した経口溶液，コホート 4（2.5 mg）は半数の被験者に経口溶液及び残りの被験者にカプセル剤，コホート 5～9（5.0～75.0 mg）はすべての被験者にカプセル剤を投与した。

空腹時投与では，10 時間以上の絶食後，07：20～9：00 の間に 240 mL の水とともに治験薬を服用した。食後投与では，10 時間以上の絶食後，高脂肪食の朝食を摂取してから 5 分以内に 240 mL の水とともに治験薬を服用した。

- コホート 0：0.1 mg（経口溶液）
- コホート 1：0.1 mg（経口溶液）
- コホート 2：0.3 mg（経口溶液）
- コホート 3：1.0 mg（経口溶液）
- コホート 4：2.5 mg（経口溶液及びカプセル剤）

- コホート 5：5.0 mg（カプセル剤）
- コホート 6：10.0 mg（カプセル剤）
- コホート 7：17.5 mg（カプセル剤）
- コホート 8：25.0 mg（カプセル剤）
- コホート 9：75.0 mg（カプセル剤）

投与（観察）期間

パート 1：

スクリーニング期：20 日間

ベースライン期：各コホート 1 日間

プラセボ投与導入期：各コホート 1 日間

投与期（コホート 0～9）：各コホート 1 日間（単回経口投与）

入院観察期：各コホート 5 日間

通院観察期：各コホート 8 日間

試験終了時評価：各コホート 1 日間

パート 2：

ベースライン期：1 日間

プラセボ投与導入期：1 日間

投与期：1 日間（単回経口投与）

入院観察期：5 日間

通院観察期：8 日間

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，24 時間ホルター心電図，肺機能検査，神経学的検査，眼科検査

PK

血漿中 BAF312 濃度

PD

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 1 回以上投与され，かつ投与後に安全性が 1 回以上評価されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な PK 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。投与群別に記述統計量を算出した。神経学的検査及び眼科検査は，評価結果を一覧で示した。神経学的検査結果の記述統計量を投与群別に算出した。

肺機能検査は，肺機能パラメータ（FEV_1 及び $FEF_{25-75\%}$）について，実測値並びにベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量を投与群別及び測定日別に算出した。また，Day 1（投与後 6 時間），5，7，及び 14 の肺機能パラメータについて，投与群，測定日，及び投与群と測定日の交互作用を固定効果，Day −1 のプラセボ投与後 6 時間の測定値を共変量，被験者を変量効果とした反復測定の線形混合効果モデルにより解析した。投与群間の比較（各用量の実薬群 vs プラセボ併合群）も行った。

心拍数は，以下の評価指標を算出し，投与群別に記述統計量を算出した。

- Emax(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の投与後 0～24 時間の最小心拍数
- TEmax(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の投与後 0～24 時間の最小心拍数に到達するまでの時間
- AUEC(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の投与後 0～24 時間の心拍数の効果-曲線下面積

Emax(0-24h) 及び AUEC(0-24h) について，投与群を因子，Day −1 の測定値を共変量とした共分散分析を行った。時間を一致させたベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量を投与群別に算出した。時間を一致させたベースラインからの変化量は，投与群を固定効果，被験者を変

量効果とした反復測定の線形混合効果モデルにより解析した。投与群間の比較（各用量の実薬群 vs プラセボ併合群）も行った。

各評価時点の収縮期血圧，拡張期血圧，及び平均動脈圧（mean arterial blood pressure，MABP）の実測値並びに時間を一致させたベースラインからの変化量及び変化率について，投与群別に記述統計量を算出した。投与群間の比較（各用量の実薬群 vs プラセボ併合群）も行った。

MABP について，被験者ごとに以下の評価指標を算出し，投与群別に記述統計量を算出した。

- MABP(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の投与後 0～24 時間の最低平均動脈圧
- TMABP(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の投与後 0～24 時間の最低平均動脈圧に到達するまでの時間
- AUCMABP(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の投与後 0～24 時間の平均動脈圧-曲線下面積

MABP(0-24h) 及び AUCMABP(0-24h) について，投与群を因子，Day −1 の測定値を共変量とした共分散分析を行った。投与群間の比較（各用量の実薬群 vs プラセボ併合群）も行った。MABP は，拡張期血圧に収縮期血圧と拡張期血圧の差の 1/3 を加算して算出した。

（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：AUCinf，AUClast，Cmax，Tmax，Tlag，T1/2。各 PK パラメータの記述統計量として，平均値（算術及び幾何），標準偏差（standard deviation，SD），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。

コホート 4 では，経口溶液及びカプセル剤を投与したときの BAF312 の相対的バイオアベイラビリティを評価した。PK パラメータを対数変換し，線形混合効果モデルを用いて解析した。食事の影響は Cmax，AUC0-24h，及び AUCinf により評価し，対数変換した PK パラメータに対して，投与（空腹時及び食後）を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

（5）PD

血中リンパ球数は，以下の評価指標を算出し，投与群別に記述統計量を算出して図示した。

- Emax(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の投与後 0～24 時間の最小血中リンパ球数
- TEmax(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の投与後 0～24 時間の最小血中リンパ球数に到達するまでの時間
- AUEC(0-24h)：Day −1 及び Day 1 の投与後 0～24 時間の血中リンパ球数の効果-曲線下面積

詳細な統計解析又は混合モデルを用いた解析を適宜実施した。欠測値は，AUEC から欠測値の前後の 2 値を内挿又は外挿した。

試験成績

被験者の内訳

パート 1 では，98 名が組み入れられ，すべての被験者が治験薬を投与され，パート 1 を完了した（Listing 16.2.1-1.1）。98 名の内訳は，治験実施計画書で計画された 97 名，及び治験実施計画書改訂前のコホート 0 に組み入れられ，BAF312 2.5 mg を投与された 1 名であった。組み入れられた 98 名以外に，2 名がランダム化後にベースライン時の臨床検査で異常値が認められたため他の被験者に置き換えられた。この 2 名には治験薬が投与されなかった。

パート 2 では，パート 1 のコホート 5（5.0 mg）の BAF312 群の 8 名中 6 名及びプラセボ群の 2 名が再来院して治験薬の投与を受け，パート 2 を完了した。BAF312 群の 2 名はスケジュールの都合により再来院しなかった。

解析したデータセット

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（98 名）が SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。

人口統計学的データの特性

パート 1 の主な人口統計学的データの特性を Table 2-2 に示す。

全体の年齢の中央値は 38.5 歳で，範囲は 18～55 歳であった。被験者の多くが男性（73 名，74.5%）であった。2.5 mg 群及び 25.0 mg 群では，男女の割合がより均衡していた。全体で白人が 28 名（28.6%）及び黒人が 9 名（9.2%）であり，その他が 61 名（62.2%）であった。

パート 2 の被験者は，パート 1 のコホート 5（5.0 mg）で治験薬を投与された被験者と同一である。

Table 2-2 パート 1 の主な人口統計学的データの特性（A2101 試験，SAF）

		BAF312 群									プラセボ併合群	合計
		0.1 mg (経口溶液) N = 11	0.3 mg (経口溶液) N = 8	1.0 mg (経口溶液) N = 8	2.5 mg N = 13	5.0 mg (カプセル) N = 8	10.0 mg (カプセル) N = 8	17.5 mg (カプセル) N = 8	25.0 mg (カプセル) N = 8	75.0 mg (カプセル) N = 8	N = 18	N = 98
年齢 (歳)	Mean ± SD	36.0 ± 13.01	40.8 ± 9.74	28.0 ± 8.12	38.6 ± 8.65	31.4 ± 8.68	37.0 ± 9.35	31.6 ± 6.30	41.8 ± 7.83	40.0 ± 7.87	36.3 ± 12.00	36.3 ± 10.13
	Median	40.0	43.0	23.0	42.0	30.0	39.0	32.5	42.0	41.5	34.0	38.5
	Min～Max	18～55	24～54	21～39	23～51	18～42	20～47	21～40	30～52	24～51	19～54	18～55
性別 n (%)	男性	9 (81.8)	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (53.8)	8 (100)	6 (75.0)	7 (87.5)	4 (50.0)	5 (62.5)	14 (77.8)	73 (74.5)
	女性	2 (18.2)	2 (25.0)	1 (12.5)	6 (46.2)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (22.2)	25 (25.5)
人種 n (%)	白人	4 (36.4)	5 (62.5)	2 (25.0)	2 (15.4)	3 (37.5)	3 (37.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	7 (38.9)	28 (28.6)
	黒人	3 (27.3)	0	1 (12.5)	1 (7.7)	0	0	2 (25.0)	0	0	2 (11.1)	9 (9.2)
	その他	4 (36.4)	3 (37.5)	5 (62.5)	10 (76.9)	5 (62.5)	5 (62.5)	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	9 (50.0)	61 (62.2)
体重 (kg)	Mean ± SD	73.97 ± 12.319	75.40 ± 9.331	74.09 ± 15.577	73.75 ± 12.331	80.28 ± 8.606	77.35 ± 14.520	83.95 ± 11.864	79.86 ± 11.860	70.83 ± 14.006	76.96 ± 11.033	76.45 ± 12.098
	Median	67.30	75.70	71.80	67.60	81.10	75.00	82.15	81.70	70.35	76.55	75.10
	Min～Max	61.8～98.2	59.1～88.5	55.3～95.3	60.3～93.6	69.0～90.9	57.3～97.7	68.9～98.6	61.8～93.1	50.0～94.5	59.0～99.0	50.0～99.0

Source：Table 14.1-1

体重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。

プラセボ併合群は，すべてのコホートのプラセボ群のデータを併合した。

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

治験薬の曝露状況を Table 2-3 に示す。

パート 1 では，すべての被験者が治験実施計画書の規定に従って空腹時に治験薬を単回経口投与された。0.1 mg 及び 2.5 mg の 2 用量を除く BAF312 の各用量コホートでは，それぞれ 8 名が盲検下で BAF312 を投与された。0.1 mg は 11 名に投与され，そのうちコホート 0 の 3 名は非盲検下で，コホート 1 の 8 名は盲検下で BAF312 を投与された。2.5 mg は 13 名に投与され，そのうちコホート 4 の 12 名（経口溶液 6 名及びカプセル剤 6 名）は剤形比較のため盲検下で，1 名は治験実施計画書改訂前のコホート 0 で BAF312（経口溶液）を非盲検下で投与された。プラセボは 18 名に投与された。

パート 2 では，パート 1 のコホート 5 で空腹時に BAF312 5.0 mg を単回経口投与された 8 名のうち 6 名が，食後に 5.0 mg を単回経口投与された。プラセボは 2 名に投与された。

Table 2-3　　治験薬の曝露状況（A2101 試験，SAF）

治験薬	剤形	空腹時／食後	被験者数 N = 98
プラセボ	経口溶液又はカプセル剤	空腹時	18
BAF312 0.1 mg	経口溶液	空腹時	11
BAF312 0.3 mg	経口溶液	空腹時	8
BAF312 1.0 mg	経口溶液	空腹時	8
BAF312 2.5 mg	経口溶液	空腹時	7
BAF312 2.5 mg	カプセル剤	空腹時	6
BAF312 5.0 mg	カプセル剤	空腹時	8
BAF312 10.0 mg	カプセル剤	空腹時	8
BAF312 17.5 mg	カプセル剤	空腹時	8
BAF312 25.0 mg	カプセル剤	空腹時	8
BAF312 75.0 mg	カプセル剤	空腹時	8
プラセボ	カプセル剤	食後	2[a)]
BAF312 5.0 mg	カプセル剤	食後	6[a)]

Source：Listing 16.2.5-1.1

a) パート 2 の被験者は，パート 1 で 5.0 mg を空腹時投与された被験者と同一である。

（2）有害事象

1）有害事象

パート 1 の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-4 に示す。また，空腹時（パート 1）及び食後（パート 2）に BAF312 5.0 mg を投与したときの有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-5 に示す。

パート 1 では，有害事象発現率はプラセボ併合群で 11.1%（2/18 名），BAF312 の各用量で 12.5%（1/8 名）～87.5%（7/8 名）であり，高用量で発現率が高い傾向が認められた。全体で発現率が 5%以上の SOC は，神経系障害（34 名，34.7%），胃腸障害（11 名，11.2%），及び心臓障害（6 名，6.1%）であった。全体で発現率が 5%以上の有害事象は，頭痛（29 名，29.6%），浮動性めまい（11 名，11.2%），及び悪心（11 名，11.2%）であった。

頭痛はすべてのコホートで発現した。BAF312 群では，浮動性めまい及び悪心がそれぞれ 5.0 mg 以上及び 10.0 mg 以上の投与群のみで認められた。心臓障害の有害事象は散発的に発現し，用量依存性は認められなかった。

コホート 6（10.0 mg）では，BAF312 群の 8 名中 7 名（87.5%）に有害事象が発現し，頭痛が 6 名及び悪心が 5 名に認められた。コホート 6 で有害事象発現率が高かったため，コホート 7 では当初計画された 25.0 mg との中間用量である 17.5 mg が投与された。BAF312 群の有害事象発現率は，17.5 mg 群で 37.5%及び 25.0 mg 群で 50%であり，いずれも 10.0 mg 群より低かった。

コホート 9（75.0 mg）の BAF312 群の有害事象発現率は 87.5%であった。洞性徐脈，無力症，悪寒，傾眠，喉頭痛，及び起立性低血圧は，75.0 mg 群のみで認められた。洞性徐脈，無力症，悪寒，傾眠，及び起立性低血圧は，治験薬との関連が否定されなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

これらの結果から MTD は 25.0 mg であると判定され，パート 2 では 5.0 mg が投与された。

BAF312 5.0 mg 投与時の有害事象発現率は，パート 1 の空腹時投与（75.0%）及びパート 2 の食後投与（83.3%）で同程度であった。心臓障害の有害事象発現率は，空腹時投与で 12.5%及び食後投与で 66.7%であり，食後投与で高かった。食後投与では第一度房室ブロックが 4 名に発現したが，空腹時投与では認められなかった。一方，第二度房室ブロックは空腹時投与及び食後投与ともに認められた。頭痛の発現率は，空腹時投与で 62.5%及び食後投与で 33.3%であり，空腹時投与で高かった。

Table 2-4 パート 1 の有害事象発現被験者数及び発現率（A2101 試験，SAF）

	BAF312 群									プラセボ併合群	合計
SOC	0.1 mg (経口溶液) N = 11	0.3 mg (経口溶液) N = 8	1.0 mg (経口溶液) N = 8	2.5 mg N = 13	5.0 mg (カプセル) N = 8	10.0 mg (カプセル) N = 8	17.5 mg (カプセル) N = 8	25.0 mg (カプセル) N = 8	75.0 mg (カプセル) N = 8	N = 18	N = 98
PT	n (%)										
合計	2 (18.2)	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (30.8)	6 (75.0)	7 (87.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (87.5)	2 (11.1)	37 (37.8)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	6 (6.1)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 [a)] (7.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 [a)] (7.7)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
結節性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	1 (5.6)	11 (11.2)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	1 (5.6)	11 (11.2)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
上咽頭炎	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
臨床検査	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

	BAF312 群									プラセボ併合群	合計
SOC	0.1 mg (経口溶液) N = 11	0.3 mg (経口溶液) N = 8	1.0 mg (経口溶液) N = 8	2.5 mg N = 13	5.0 mg (カプセル) N = 8	10.0 mg (カプセル) N = 8	17.5 mg (カプセル) N = 8	25.0 mg (カプセル) N = 8	75.0 mg (カプセル) N = 8	N = 18	N = 98
PT	n (%)										
神経系障害	1 (9.1)	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (30.8)	6 (75.0)	6 (75.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (87.5)	1 (5.6)	34 (34.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	11 (11.2)
頭痛	1 (9.1)	1 (12.5)	1 (12.5)	4 [b] (30.8)	5 (62.5)	6 (75.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	6 (75.0)	1 (5.6)	29 (29.6)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
喉頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)

Source：Table 14.3.1-1.1

a) 治験実施計画書改訂前のコホート 0 に組み入れられ，BAF312 2.5 mg を投与された被験者

b) 4 名のうち 2 名は 2.5 mg の経口溶液を投与された被験者で，2 名は 2.5 mg のカプセル剤を投与された被験者

プラセボ併合群は，すべてのコホートのプラセボ群のデータを併合した。

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。

治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

Table 2-5　空腹時（パート 1）及び食後（パート 2）に BAF312 5.0 mg を投与したときの有害事象発現被験者数及び発現率（A2101 試験，SAF）

	5.0 mg (空腹時投与) N = 8	5.0 mg (食後投与) N = 6
	n (%)	
合計	6 (75.0)	5 (83.3)
心臓障害	1 (12.5)	4 (66.7)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	4 (66.7)
第二度房室ブロック	1 (12.5)	3 (50.0)
神経系障害	6 (75.0)	2 (33.3)
浮動性めまい	1 (12.5)	0 (0.0)
頭痛	5 (62.5)	2 (33.3)

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。
パート 2 の被験者は，パート 1 で 5.0 mg を空腹時投与された被験者と同一である。

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 の副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-6 に示す。

パート 1 では，副作用発現率はプラセボ併合群で 5.6%（1/18 名），BAF312 の各用量で 0.0%～87.5%（7/8 名）であり，高用量で発現率が高い傾向が認められた。BAF312 0.1 mg 群及び 0.3 mg 群では副作用は発現しなかった。全体で発現率が 5%以上の SOC は，神経系障害（31 名，31.6%），胃腸障害（11 名，11.2%），及び心臓障害（6 名，6.1%）であった。全体で発現率が 5%以上の副作用は，頭痛（26 名，26.5%），浮動性めまい（11 名，11.2%），及び悪心（11 名，11.2%）であった。

パート 1 及びパート 2 で BAF312 5.0 mg を投与したときに発現したすべての有害事象が治験薬との関連を否定できないと判断され，副作用発現率はパート 1（空腹時投与）で 75.0%及びパート 2（食後投与）で 83.3%であった。

Table 2-6 パート 1 の副作用発現被験者数及び発現率（A2101 試験，SAF）

	BAF312 群									プラセボ併合群	合計
SOC	0.1 mg (経口溶液) N = 11	0.3 mg (経口溶液) N = 8	1.0 mg (経口溶液) N = 8	2.5 mg N = 13	5.0 mg (カプセル) N = 8	10.0 mg (カプセル) N = 8	17.5 mg (カプセル) N = 8	25.0 mg (カプセル) N = 8	75.0 mg (カプセル) N = 8	N = 18	N = 98
PT	n (%)										
合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (30.8)	6 (75.0)	7 (87.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (87.5)	1 (5.6)	33 (33.7)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	6 (6.1)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 [a)] (7.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 [a)] (7.7)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
結節性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	1 (5.6)	11 (11.2)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	1 (5.6)	11 (11.2)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (30.8)	6 (75.0)	6 (75.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (87.5)	0 (0.0)	31 (31.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	11 (11.2)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	4 [b)] (30.8)	5 (62.5)	6 (75.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	6 (75.0)	0 (0.0)	26 (26.5)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)

	BAF312 群									プラセボ併合群	合計
SOC	0.1 mg (経口溶液) N = 11	0.3 mg (経口溶液) N = 8	1.0 mg (経口溶液) N = 8	2.5 mg N = 13	5.0 mg (カプセル) N = 8	10.0 mg (カプセル) N = 8	17.5 mg (カプセル) N = 8	25.0 mg (カプセル) N = 8	75.0 mg (カプセル) N = 8	N = 18	N = 98
PT	n (%)										
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.0)

Source：Listing 16.2.7-1.1

a) 治験実施計画書改訂前のコホート 0 に組み入れられ，BAF312 2.5 mg を投与された被験者

b) 4 名のうち 2 名は 2.5 mg の経口溶液を投与された被験者で，2 名は 2.5 mg のカプセル剤を投与された被験者

プラセボ併合群は，すべてのコホートのプラセボ群のデータを併合した。

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

本試験では，高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は，コホート 5（5.0 mg）以上の BAF312 群で多く認められた（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

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

血中リンパ球数が基準値下限（基準範囲：0.8～3 × 10^9/L）を下回った被験者数が，用量依存的に増加した（Listing 16.2.8-2.2.3）。血中リンパ球数を除き，血液学的検査の測定値に一貫した傾向は認められなかった。

2）血液生化学的検査

BAF312 5.0 mg 以上を投与したすべてのコホートで，Day 2 に C 反応性蛋白（c-reactive protein, CRP）の中央値が基準値上限を上回った（Table 14.3-1.4）。血液生化学的検査の他の測定値で基準範囲からの逸脱が散発的に認められたが，全般的な傾向は認められなかった（Listing 14.3.4-1.1）。BAF312 0.1 mg 群で発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各 1 件が，臨床的に重要と判断され，有害事象として報告された（Listing 16.2.7-1.1）。

血清シスタチン C の 1.70 mg/L 超への増加が 15 名で認められた。そのうち 6 名が BAF312 17.5 mg 群の被験者であったが，25.0 mg 群及び 75.0 mg 群，並びにパート 2（5.0 mg 食後投与）では認められなかった（Listing 16.2.8-3.1）。血漿 α グルタチオン S-トランスフェラーゼ（alpha-glutathione S-transferase，α-GST）の増加が，BAF312 群の 9 名及びプラセボ併合群の 4 名で認められた。α-GST の一過性の増加は，Day 1，2，又は 4 に最大となり，BAF312 の用量との関連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動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

MABP(0-24h) の中央値に，投与群間で注目すべき差は認められなかった（Table 14.2-2.17）。治験薬投与後に収縮期血圧及び拡張期血圧が低下したが，変化率の平均値はベースライン値の23%以内であった（Table 14.2-2.20，Table 14.2-2.21）。投与群別の AUCMABP(0-24h) の平均値は，すべての BAF312 群でプラセボ併合群より小さかったが，この傾向は用量依存的ではなく，プラセボ併合群との差は小さかった（Figure 14.2-2.19）。

2）12 誘導心電図

心拍数に一過性の減少が認められ，投与後 4〜8 時間に最も減少した（Table 14.2-2.12）。心拍数の減少は，AUEC(0-24h)，Emax(0-24h)，及び TEmax(0-24h) でも同様に認められた（Figure 14.2-2.13，Figure 14.2-2.14，Table 14.2-2.14）。BAF312 1.0 mg 以下では徐脈は報告されなかった（Table 14.3-4.8）。空腹時に BAF312 2.5 mg 以上を投与された被験者のうち 18 名で，徐脈を示唆する心電図所見が異常と判断された（Listing 16.2.9-1.2.1）。パート 2 の BAF312 群では，徐脈を示唆する心電図所見が 2 名に認められたが，いずれも異常とは判断されなかった。

接合部調律異常が BAF312 25.0 mg 群及び 75.0 mg 群で各 1 名に認められた（Table 14.3-4.8）。これらの被験者では，ベースライン時及びプラセボ投与導入期では異常と判断された心電図所見は認められなかった（Listing 16.2.9-1.2.1）。

QTc 間隔は，用いた補正法によって結果が異なった。QTcF のベースラインからの変化量の範囲は，投与後の最初の 4 時間で約−10〜10 ms であった（Figure 14.2-2.45）。一方，QTcB は，高用量投与後の最初の 4 時間にプラセボ併合群で 10 ms 短縮したのに対し，BAF312 群では 30 ms 近く短縮した（Figure 14.2-2.46）。本試験は，綿密な QT 評価試験として計画されていないため，QTcF 及び QTcB のいずれの結果の解釈にも注意が必要である。顕著な徐脈が認められる場合，QT 間隔を適切に算出及び補正することは困難である。QTc 間隔には 10 ms 以上の大きなばらつきがみられ，用量反応関係は認められなかった（Table 14.3-4.1）。

3）肺機能検査

肺機能検査で注目すべき変化は認められなかった。

4）神経学的検査

神経学的検査の結果は，用量に関係なくすべて正常であった。

5）眼科検査

眼科検査では，スネレン指標で BAF312 17.5 mg 群及び 25.0 mg 群の計 8 名にスクリーニング時からの変化が認められた（Listing 16.2.9-7.1）。3 名で視力が上昇し，5 名で視力が低下した。視力の変化に用量反応関係は認められず，被験者背景のばらつきによるものと考えられた。

PK/PD の結果

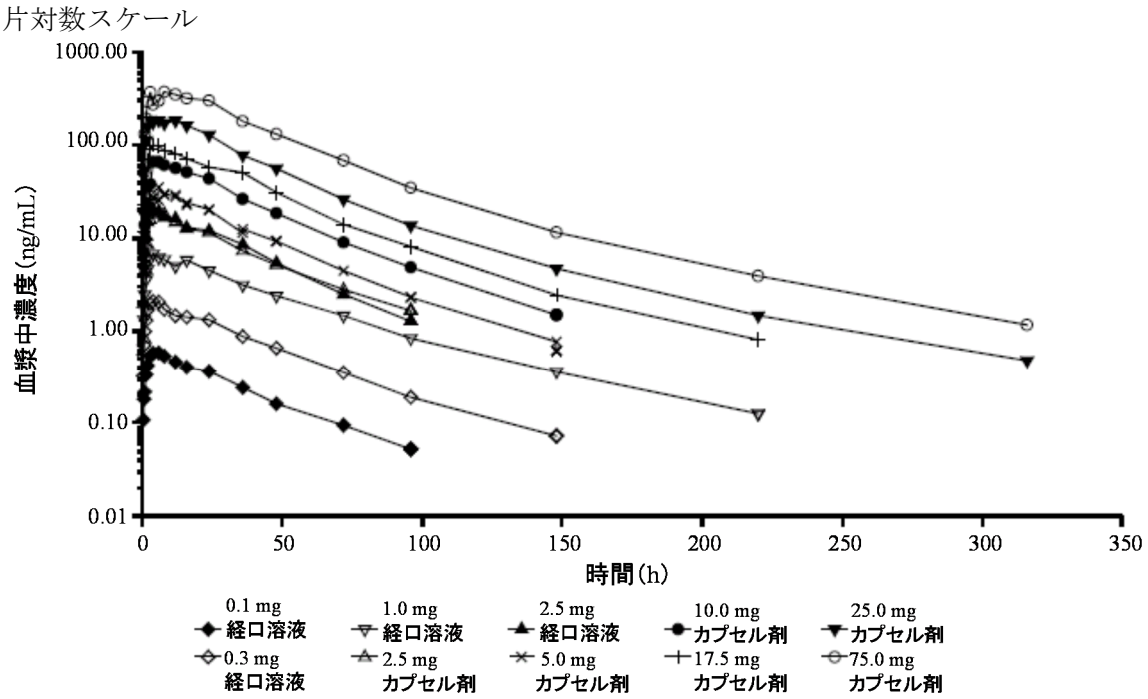
（1）PK

1）血漿中 BAF312 濃度

BAF312 0.1～75.0 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-2 に，血漿中 BAF312 の PK パラメータを Table 2-7 に示す。

血漿中の BAF312 は投与後 0.25 時間から定量され，投与後 3～6 時間（Tmax の中央値）で最高濃度に達した。Tmax の範囲は 1.5～24 時間であった。Cmax 及び AUC0-24h は，BAF312 0.1～75.0 mg の範囲で用量に比例して増加した。Cmax の%CV 幾何平均値は 6%～51%，及び AUC0-24h の%CV 幾何平均値は 10%～62%であった。血漿中 BAF312 濃度は単一指数関数的に低下し，終末相の見かけの T1/2 の幾何平均値は 27.02～56.69 時間であった。

Figure 2-2　BAF312 0.1～75.0 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 16.2.5-2.4
Geometric mean

Table 2-7 BAF312 0.1～75.0 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の PK パラメータ（A2101 試験，PK 解析対象集団）

		AUCinf (ng·h/mL)		AUClast (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)		Tlag (h)	Tmax (h)	T1/2 (h)	
	N	Mean ± SD	Geometric mean [%CV geometric mean]	Mean ± SD	Geometric mean [%CV geometric mean]	Mean ± SD	Geometric mean [%CV geometric mean]	Median (Min～Max)	Median (Min～Max)	Mean ± SD	Geometric mean [%CV geometric mean]
0.1 mg (経口溶液)	11	26.2 ± 9.73	24.6 [39]	24.6 ± 9.63	22.9 [41]	0.661 ± 0.265	0.618 [39]	0.25 (0.00～0.27)	4.00 (3.00～8.00)	34.12 ± 9.68	33.06 [26]
0.3 mg (経口溶液)	8	90.8 ± 17.4	89.3 [20]	88.6 ± 17.0	87.2 [20]	2.26 ± 0.141	2.26 [6]	0.00 (0.00～0.25)	5.00 (4.00～8.00)	34.30 ± 9.43	33.21 [28]
1.0 mg (経口溶液)	8	361 ± 98.0	349 [28]	357 ± 96.4	345 [27]	8.02 ± 3.56	7.43 [42]	0.00 (0.00～0.25)	5.00 (4.00～15.67)	46.91 ± 10.54	45.68 [26]
2.5 mg (経口溶液)	6	803 ± 251	766 [36]	779 ± 246	743 [36]	23.0 ± 7.70	21.9 [35]	0.13 (0.00～0.25)	4.00 (3.00～8.00)	27.58 ± 6.17	27.02 [22]
2.5 mg (カプセル)	7	764 ± 181	745 [25]	741 ± 183	721 [26]	19.6 ± 3.53	19.3 [19]	0.75 (0.50～0.77)	6.00 (4.00～8.02)	29.67 ± 4.80	29.31 [17]
5.0 mg (カプセル)	8	1290 ± 257	1260 [20]	1270 ± 258	1240 [21]	39.3 ± 8.60	38.5 [21]	0.25 (0.00～0.50)	3.00 (2.00～8.02)	31.76 ± 5.77	31.27 [19]
10.0 mg (カプセル)	8	2730 ± 350	2710 [14]	2700 ± 340	2680 [13]	79.5 ± 21.4	77.3 [25]	0.25 (0.00～0.50)	5.00 (3.85～16.00)	32.43 ± 5.29	32.03 [17]
17.5 mg (カプセル)	8	4340 ± 968	4230 [25]	4310 ± 961	4200 [25]	115 ± 29.8	111 [32]	0.25 (0.00～0.52)	4.00 (2.00～8.00)	44.72 ± 15.19	42.32 [38]
25.0 mg (カプセル)	8	8350 ± 1990	8140 [24]	8310 ± 1980	8110 [24]	225 ± 63.6	217 [29]	0.25 (0.00～0.50)	3.50 (1.50～12.00)	48.47 ± 9.31	47.68 [20]
75.0 mg (カプセル)	8	20800 ± 11700	18600 [51]	20700 ± 11600	18500 [51]	542 ± 250	491 [51]	0.25 (0.25～0.50)	6.00 (2.00～24.00)	57.05 ± 6.71	56.69 [12]

Source：Table 16.2.5-2.23～Table 16.2.5-2.28，Table 16.2.5-2.30～Table 16.2.5-2.33

2）用量比例性

BAF312 0.1～75.0 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の PK パラメータと用量の相関性を Table 2-8 に示す。

AUC に用量比例性が認められた。Cmax には本試験の用量範囲で用量比例性が認められなかった。Cmax では，傾きが 1.01（90%信頼区間：0.98～1.04）であり，最大用量（75.0 mg）と最小用量（0.1 mg）の比が大き過ぎたため用量比例性の基準に合致しなかった。

Table 2-8　BAF312 0.1～75.0 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の PK パラメータと用量の相関性（A2101 試験，PK 解析対象集団）

	切片	傾き	90%信頼区間 (傾き)	無効域	用量比例性
Cmax (ng/mL)	1.97	1.01	(0.98, 1.04)	(0.97, 1.03)	なし
AUC0-24h (ng·h/mL)	4.79	1.00	(0.97, 1.03)	(0.97, 1.03)	あり
AUCinf (ng·h/mL)	5.65	1.00	(0.97, 1.02)	(0.97, 1.03)	あり
AUClast (ng·h/mL)	5.62	1.00	(0.98, 1.03)	(0.97, 1.03)	あり

Source：Table 14.2-1.3

モデル：$\ln(PK) = \mu + \beta \ln(用量)$

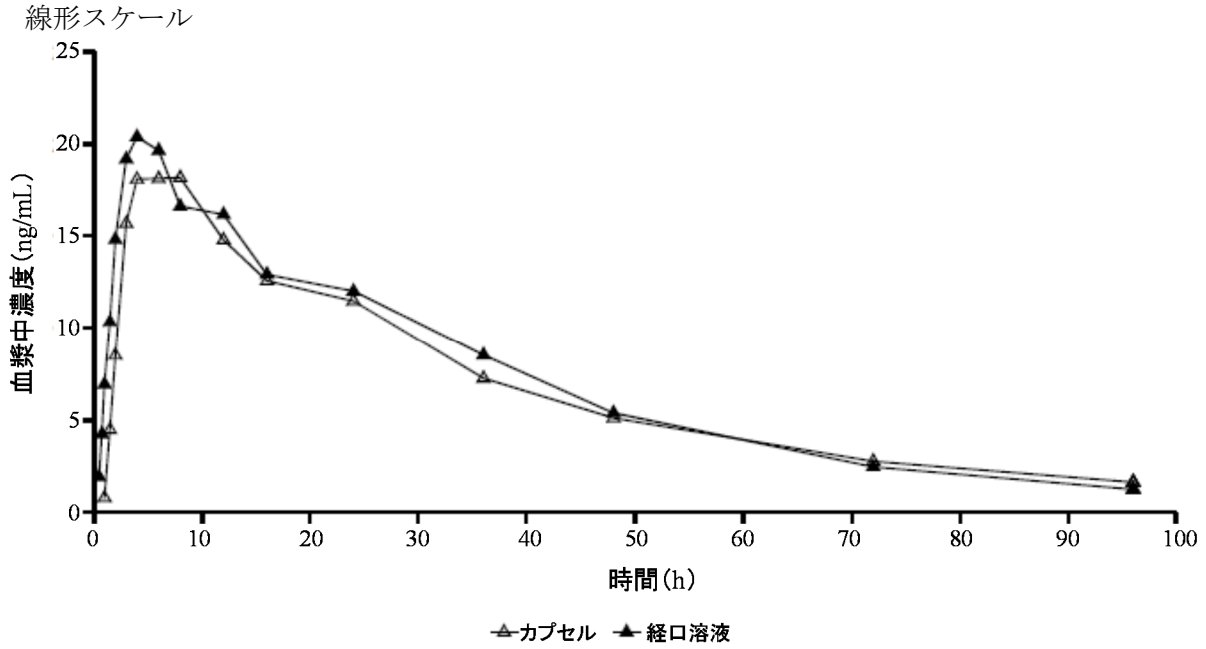
傾きの 90%信頼区間が無効域に完全に含まれる場合，用量比例性ありとした。

3）製剤間の比較

BAF312 2.5 mg の経口溶液及びカプセル剤を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-3 に，血漿中 BAF312 の PK パラメータを Table 2-9 に示す。

血漿中 BAF312 濃度推移は製剤に関係なく同様であった。Tlag 及び Tmax は，いずれも経口溶液と比較してカプセル剤で遅延した。Cmax 及び AUC は，それぞれの被験者間の%CV 幾何平均値も含め，製剤間で同程度であった。

Figure 2-3　BAF312 2.5 mg の経口溶液及びカプセル剤を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）



Source： Figure 16.2.5-2.9

Geometric mean

Table 2-9　BAF312 2.5 mg の経口溶液及びカプセル剤を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の PK パラメータ（A2101 試験，PK 解析対象集団）

	BAF312 2.5 mg	
	経口溶液 (n = 6)	カプセル剤 (n = 7)
Tlag (h) [a)]	0.13 (0.00～0.25)	0.75 (0.50～0.77)
Tmax (h) [a)]	4.00 (3.00～8.00)	6.00 (4.00～8.02)
Cmax (ng/mL) [b)]	23.0 ± 7.70; 21.9 [35]	19.6 ± 3.53; 19.3 [19]
AUClast (ng·h/mL) [b)]	779 ± 246; 743 [36]	741 ± 183; 721 [26]
AUCinf (ng·h/mL) [b)]	803 ± 251; 766 [36]	764 ± 181; 745 [25]
T1/2 (h) [b)]	27.58 ± 6.17; 27.02 [22]	29.67 ± 4.80; 29.31 [17]

Source：Table 16.2.5-2.26，Table 16.2.5-2.27

a) Median (Min～Max)

b) Mean ± SD; Geometric mean [%CV geometric mean]

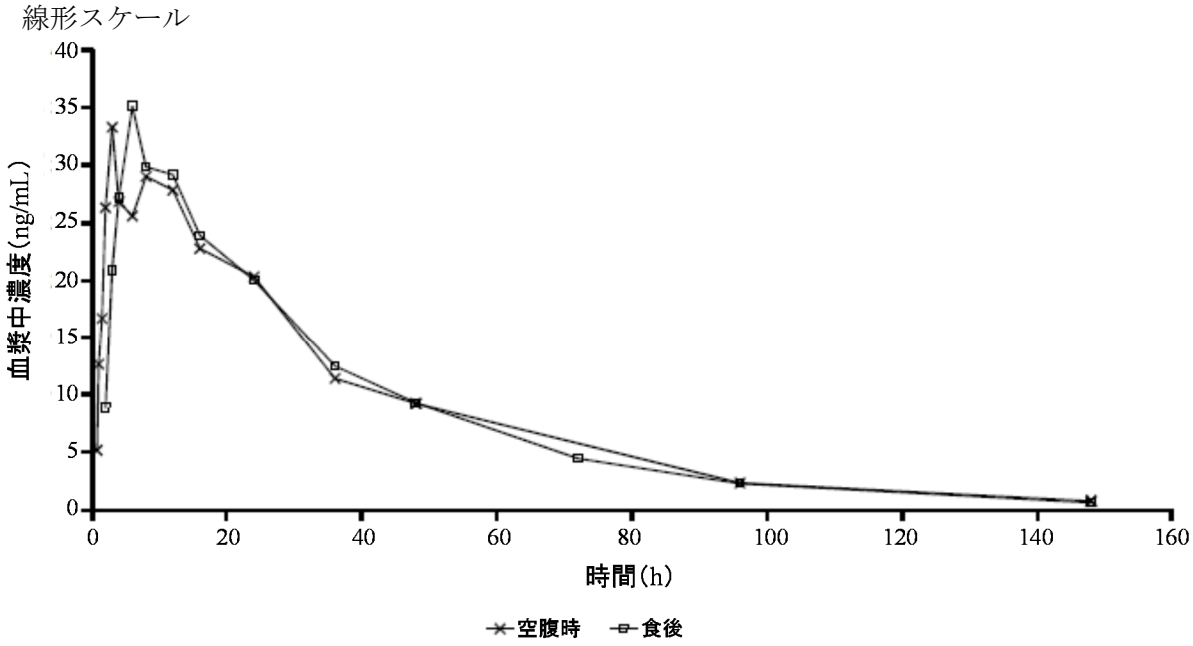
4）食事の影響

BAF312 5.0 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-4 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 2-10 及び Table 2-11 に示す。

Tlag の中央値（範囲）は空腹時投与と比較して食後投与でわずかに延長し，空腹時投与で 0.25 時間（0.00～0.50 時間）及び食後投与で 0.38 時間（0.25～1.00 時間）であった。Tmax の中央値（範囲）は，空腹時投与と比較して食後投与で延長し，空腹時投与で 3.00 時間（2.00～8.02 時間）及び食後投与で 8.00 時間（3.00～8.00 時間）であった。Cmax の幾何平均値は，空腹時投与と比較して食後投与で約 9%低下し（Table 14.2-1.4），空腹時投与及び食後投与でそれぞれ 38.5 ng/mL 及び 36.2 ng/mL であった。食事の有無にかかわらず，すべての AUC が同程度であった。

Cmax，AUC0-24h，及び AUCinf の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.91（0.79～1.05），0.98（0.91～1.05），及び 1.00（0.96～1.04）であり，食事の影響は認められなかった。

Figure 2-4　BAF312 5.0 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 16.2.5-2.15
Geometric mean

Table 2-10　BAF312 5.0 mg を空腹時及び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（A2101 試験，PK 解析対象集団）

	BAF312 5.0 mg	
	空腹時投与 (n = 8)	食後投与 (n = 6)
Tlag (h) [a)]	0.25 (0.00～0.50)	0.38 (0.25～1.00)
Tmax (h) [a)]	3.00 (2.00～8.02)	8.00 (3.00～8.00)
Cmax (ng/mL) [b)]	39.3 ± 8.60; 38.5 [21]	37.5 ± 10.5; 36.2 [30]
AUC0-24h (ng·h/mL) [b)]	596 ± 83.3; 591 [14]	590 ± 109; 581 [20]
AUClast (ng·h/mL) [b)]	1270 ± 258; 1240 [21]	1280 ± 299; 1250 [24]
AUCinf (ng·h/mL) [b)]	1290 ± 257; 1260 [20]	1300 ± 306; 1270 [24]

Source：Table 16.2.5-2.28，Table 16.2.5-2.29

a) Median (Min～Max)

b) Mean ± SD; Geometric mean [%CV geometric mean]

Table 2-11　BAF312 5.0 mg を空腹時及び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（A2101 試験，PK 解析対象集団）

	Adjusted geometric mean			
	食後投与	空腹時投与	幾何平均値の比	90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	36.18	39.76	0.91	(0.79, 1.05)
AUC0-24h (ng·h/mL)	580.87	593.76	0.98	(0.91, 1.05)
AUCinf (ng·h/mL)	1268.91	1268.86	1.00	(0.96, 1.04)
AUClast (ng·h/mL)	1252.42	1245.64	1.01	(0.97, 1.04)

Source：Table 14.2-1.4

（2）PD

1）血中リンパ球数

BAF312 0.1～75.0 mg 及びプラセボを空腹時に単回経口投与したときの血中リンパ球数の AUEC(0-24h) を Figure 2-5 に示す。また，Day 1 の血中リンパ球数の Day −1 からの変化量及びそのプラセボ併合群との差を Table 2-12 に示す。

血中リンパ球数の AUEC(0-24h) の平均値は，BAF312 0.3～10.0 mg を投与したときに用量依存的に減少した。10.0 mg より高用量を投与したとき，AUEC(0-24h) のさらなる減少は認められなかった。同様の傾向が Emax(0-24h) でも認められた（Figure 14.2-2.4）。AUEC(0-24h) 及び Emax(0-24h) に食事の影響は認められなかった（Figure 14.2-2.3，Figure 14.2-2.4）。

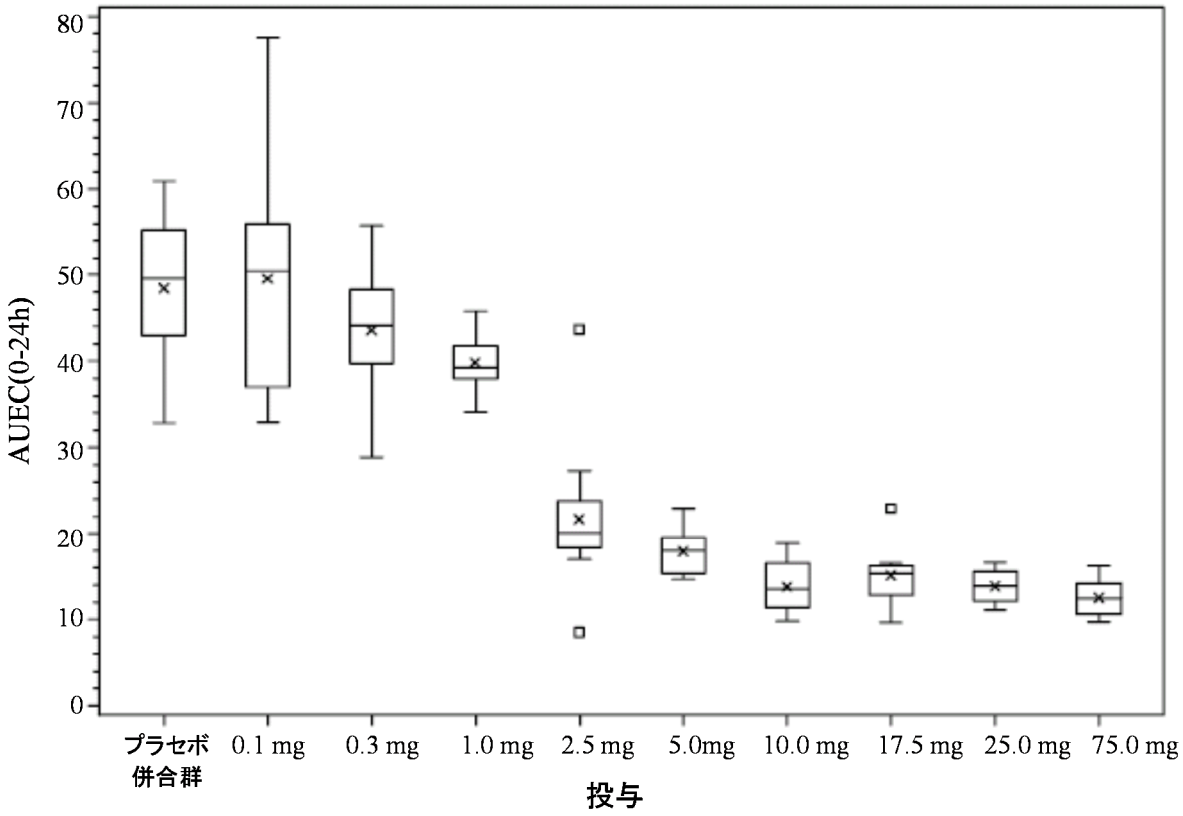
Day −1 の 0 時間の血中リンパ球数の中央値の範囲は，1.80～2.75 × 10^9/L であった（Table 14.2-2.1）。Day −1 と比較して，BAF312 投与後，血中リンパ球数は用量依存的に減少した。10.0 mg 以上の高用量を投与したとき，血中リンパ球数の減少率は 80%以上であった（Table 14.2-2.3）。

5.0 mg 以上のすべての BAF312 群で，血中リンパ球数の変化量の平均値は−1.0 × 10^9/L 以上であった。

TEmax(0-24h) の中央値は，BAF312 10.0，25.0，及び 75.0 mg 群を除くほとんどの投与群で 3.00～7.00 時間であり，10.0 mg 群では 10.00 時間，25.0 mg 群では 18.00 時間，及び 75.0 mg 群では 12.00 時間であった（Table 14.2-2.3）。

BAF312 5.0 mg を単回経口投与したときの血中リンパ球数の推移は，空腹時投与と食後投与で同様であり，食事の影響は認められなかった（Figure 14.2-2.1）。

Figure 2-5　BAF312 0.1～75.0 mg 及びプラセボを空腹時に単回経口投与したときの血中リンパ球数の AUEC(0-24h)（A2101 試験，SAF）



Source：Figure 14.2-2.3

プラセボ併合群は，すべてのコホートのプラセボ群のデータを併合した。

Table 2-12　BAF312 0.1～75.0 mg 及びプラセボを空腹時に単回経口投与したときの Day 1 の血中リンパ球数の Day −1 からの変化量及びそのプラセボ併合群との差（A2101 試験，SAF）

	Adjusted mean ($\times 10^9$/L)	プラセボ併合群との差 ($\times 10^9$/L)
プラセボ併合群	−0.026	
BAF312 群		
0.1 mg (経口溶液)	−0.188	−0.162
0.3 mg (経口溶液)	−0.246	−0.220
1.0 mg (経口溶液)	−0.590	−0.565
2.5 mg	−0.849	−0.823
5.0 mg (カプセル)	−1.164	−1.139
10.0 mg (カプセル)	−1.244	−1.218
17.5 mg (カプセル)	−1.279	−1.253
25.0 mg (カプセル)	−1.390	−1.364
75.0 mg (カプセル)	−1.303	−1.277

Source：Table 14.2-2.5

プラセボ併合群は，すべてのコホートのプラセボ群のデータを併合した。

2.1.3 A2102 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.1-3-A2102 試験

試験の標題

A randomized, parallel double-blind, placebo-controlled, time-lagged, ascending multiple-dose, pharmacokinetic, pharmacodynamic, safety and tolerability study of BAF312 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

健康被験者を対象に，BAF312 を 1 日 1 回，28 日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

副次目的

- BAF312 を 1 日 1 回，28 日間反復経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics，PK）の特徴を明らかにする。
- BAF312 を 1 日 1 回，28 日間反復経口投与したときの血中リンパ球数，白血球サブセット，及びリンパ球の回復期への影響を評価する。

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。

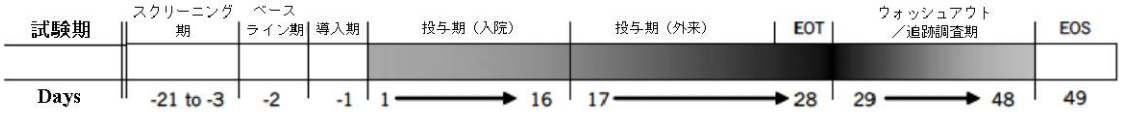
試験方法

本試験は，健康被験者を対象に BAF312 の安全性及び忍容性を評価する，単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，時間差，用量漸増（0.3 mg，1 mg，2.5 mg，10 mg，及び 20 mg）反復経口投与試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

本試験では，5 つのコホートに 12 名ずつ，計 60 名の被験者を組み入れた。各コホートの被験者を，BAF312 群又はプラセボ群に 9：3 の比でランダム化した。被験者が試験を中止する場合，各コホート 12 名を維持するために代替被験者を組み入れることとした。試験期間中に同一被験者を複数のコホートに組み入れることは不可とした。

本試験は 21 日間のスクリーニング期，24 時間のベースライン期（Day −2），24 時間のプラセボ投与導入期（Day −1），28 日間の投与期［Day 1～28（Day 1～16 は入院）］，及び最長 21 日間（試験終了時来院を含む）の投与後の外来による追跡調査期から構成された。試験終了時来院は，コホート 1～3 は最終投与から 14 日後，コホート 4 及び 5 は最終投与から 21 日後に実施した。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2102 試験）



Source：Figure 9-1
EOT = 投与終了時，EOS = 試験終了時

本試験期間中，治験実施計画書は 2 回改訂されたが，試験結果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：60 名（各コホート 12 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であると判断された 18～55 歳の男女
2. BMI が 18～30 kg/m^2，体重が 50 kg 以上，及び腕周りが 42 cm 以下の者
3. 組入れ時の白血球数が 4000～11000/μL の範囲内，及び血小板数が 100000/μL 超の者

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 2-1 に示す。

0.3 mg 及び 1 mg 投与に使用した経口溶液は，下記のカプセル剤（25 mg）から治験薬を取り出し，溶解して使用した。

Table 2-1　　治験薬の製剤及び用量（A2102 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	カプセル剤	2.5 mg 25 mg
プラセボ	カプセル剤	―

Source：Table 9-1

（2）用量及び投与方法

プラセボ投与導入期（Day −1）にすべての被験者にプラセボ（経口溶液又はカプセル）を経口投与し，Day 1 から以下の用量の BAF312 又はプラセボを 1 日 1 回，28 日間反復経口投与した。

- コホート 1：0.3 mg 経口溶液
- コホート 2：1 mg 経口溶液
- コホート 3：2.5 mg カプセル（2.5 mg カプセル × 1）
- コホート 4：10 mg カプセル（2.5 mg カプセル × 4）
- コホート 5：20 mg カプセル（2.5 mg カプセル × 8）

10 時間以上の絶食後，7:00～8:00 の間に治験薬を水 240 mL で経口投与し，投与後 2 時間まで絶食を継続した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：21 日間

ベースライン期：1 日間

プラセボ投与導入期：1 日間

投与期：28 日間（反復経口投与，投与開始から 16 日間は入院して投与）

追跡調査期：最長 21 日間

コホート 1～3 は最終投与から 14 日後，コホート 4 及び 5 は最終投与から 21 日後に試験終了時来院を実施した。

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，24 時間ホルター心電図，肺機能検査，神経学的検査，眼科検査

PK

血漿中 BAF312 濃度

PD

血中リンパ球数，白血球サブセット

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，かつ投与後に安全性が 1 回以上評価されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有するすべての被験者
- 薬力学（pharmacodynamics，PD）解析対象集団：評価可能な PD データを有するすべての被験者

なお，PK 解析の結果，コホート 4（10 mg）及びコホート 5（20 mg）は不適切な投与を受けた可能性があったため，PK 及び PD 解析の集計表及び図にデータを含めなかった。

（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，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，測定時点別，及び被験者別に記述統計量を算出した。

肺機能パラメータ，ホルター心電図による心拍数モニタリング，及び 12 誘導心電図による心電図パラメータの間隔は，測定値及びベースラインからの変化量を投与群及び測定時点別に集計し，図表で示した。

肺機能パラメータ（FEV_1 及び FVC）について，投与群，測定日，及び投与群と測定日の交互作用を固定効果，被験者（投与群にネストした）を変量効果とし，ベースライン値を共変量とした混合効果モデルを用いて解析した。

心拍数について，Day −1 及び治験薬投与後の各評価時点の AUEC(0-24h) を連続モニタリングのデータから算出し，記述統計量を評価時点別に示した。AUEC(0-24h) は，投与群，評価日，及び投与群と評価日の交互作用を固定効果，被験者（投与群にネスト化した）を変量効果とし，ベースライン値を共変量とした混合効果モデルを用いて解析した。

神経学的検査は，mini-mental state examination（MMSE）をスクリーニング時，Day 14，Day 28，及び試験終了時に実施し，認知機能の変化を評価した。MMSE は時間の見当識，場所の見当識，計算（各 5 点），3 段階の口頭命令，3 単語の即時再生及び遅延再生（各 3 点），物品呼称（2

点），文章復唱，書字命令，文章書字，図形模写（各 1 点）の計 11 項目について 30 点満点で評価をし，被験者別及び項目別に集計した。

眼科検査は，ベースライン時，Day 14，及び Day 28 にスネレン指標を用いて左右の目を検査し，視力の評価を行った。評価結果は投与群別に一覧で示した。また，スクリーニング時又はベースライン時及び Day 28 に光干渉断層撮影法（optical coherence tomography，OCT）を用いて中心窩網膜及び網膜視神経線維層の厚みを測定し，投与群別に一覧で示した。

（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，記述統計量を示した：AUClast，AUC0-24h，AUCtau，Cmax，Cmax,ss，Cmin,ss，Cav,ss，Tmax，Tmax,ss，Tlag，T1/2，Racc，Fluc，CL/F，Vz/F。

各 PK パラメータの記述統計量として，平均値（算術及び幾何），標準偏差（standard deviation，SD），並びに変動係数（coefficient of variation，CV）（幾何）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。

反復経口投与初日（Day 1）及び反復経口投与後（Day 28）の Cmax 及び AUClast について，パワーモデルを用いて用量比例性の評価を行った。

（5）PD

投与群別に，各評価時点の血中リンパ球数及び時間を一致させた Day −1（プラセボ投与導入期）からの血中リンパ球数の変化量を集計し，図示した。また，Day −1 及び Day 1 の以下の評価指標を算出し，各評価時点の記述統計量を投与群別に算出した。

- AUEC(0-12h)：治験薬投与後 0～12 時間の血中リンパ球数 - 曲線下面積
- Emax(0-12h)：治験薬投与後 0～12 時間での血中リンパ球数の最低値
- %Emax(0-12h)：治験薬投与後 0～12 時間での投与前からの血中リンパ球数の最大減少率

AUEC(0-12h) 及び Emax(0-12h) については，投与群を因子，Day −1 の測定値を共変量とした共分散分析を行った。投与群間差の推定値及びその 90%信頼区間も示した。

投与群別及び評価時点別に，白血球サブセットの割合を算出した。白血球サブセットの割合のベースラインからの変化量を算出し，投与群別及び評価時点別に集計した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-2 に示す。

本試験に組み入れられた 60 名のうち，53 名が試験を完了した。試験を中止した 7 名の中止理由は，治験実施計画書からの逸脱（BAF312 0.3 mg 群 1 名：規定のスケジュールを遵守不能），有害事象（BAF312 20 mg 群 1 名），及びその他（BAF312 20 mg 群 4 名及びプラセボ群 1 名）であった。その他の理由で試験を中止した 5 名は，いずれもコホート 5（20 mg）に組み入れられた

被験者であり，治験薬の不足のため，投与期間を 11 日間に短縮（Day 28 の評価を Day 11 に実施）して試験を終了した。

Table 2-2　　被験者の内訳（A2102 試験，SAF）

	BAF312					
	0.3 mg 群	1 mg 群	2.5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群	プラセボ群
	n (%)					
投与を受けた被験者	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	15 (100)
完了	8 (88.9)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	4 (44.4)	14 (93.3)
中止	1 (11.1)	0	0	0	5 (55.6)	1 (6.7)
中止理由						
有害事象	0	0	0	0	1 (11.1)	0
治験実施計画書からの逸脱	1 (11.1)	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	4 (44.4) [a)]	1 (6.7) [a)]

Source：Listing 16.2.1-1.1

a) コホート 5（20 mg）に組み入れられた被験者のうち 5 名（4 名は BAF312，1 名はプラセボを投与）は，治験薬不足のため，28 日間の投与期間が 11 日間となった。

解析したデータセット

本試験に組み入れられたすべての被験者（60 名）が SAF に含まれた。評価可能な PK 及び PD データを有するすべての被験者がそれぞれ PK 及び PD 解析対象集団に含まれた。

なお，PK 解析の結果，コホート 4（10 mg）及びコホート 5（20 mg）は不適切な投与を受けた可能性があったため，PK 及び PD 解析の集計表及び図にデータを含めなかった。

人口統計学的データの特性

SAF での主な人口統計学的データの特性を Table 2-3 に示す。

SAF（60 名）全体の年齢の範囲は 18～55 歳であり，男女比は 2：1 であった。5 つの実薬投与群とプラセボ群の人口統計学的特性は概ね同様であったが，BAF312 20 mg 群はすべて男性で，他の投与群と比較して平均年齢が若かった。SAF 全体の約半数の被験者が白人であった。

Table 2-3　　主な人口統計学的データの特性（A2102 試験，SAF）

		BAF312					
		0.3 mg 群 N = 9	1 mg 群 N = 9	2.5 mg 群 N = 9	10 mg 群 N = 9	20 mg 群 N = 9	プラセボ群 N = 15
年齢	Mean ± SD	35.6 ± 13.09	44.6 ± 9.36	44.6 ± 5.81	36.6 ± 10.93	32.7 ± 10.43	35.0 ± 9.75
(歳)	Median	40.0	50.0	45.0	38.0	28.0	34.0
	Min～Max	18～55	29～53	33～55	22～52	23～52	19～55
性別	男性	7 (77.8)	4 (44.4)	5 (55.6)	5 (55.6)	9 (100)	10 (66.7)
n (%)	女性	2 (22.2)	5 (55.6)	4 (44.4)	4 (44.4)	0	5 (33.3)
人種	白人	4 (44.4)	6 (66.7)	5 (55.6)	4 (44.4)	4 (44.4)	8 (53.3)
n (%)	黒人	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	3 (33.3)	0	3 (20.0)
	その他	4 (44.4)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (55.6)	4 (26.7)
体重	Mean ± SD	77.79 ± 12.551	74.67 ± 13.845	75.69 ± 9.245	79.58 ± 14.670	78.66 ± 10.392	76.49 ± 9.795
(kg)	Median	80.00	77.30	72.30	86.40	79.50	77.00
	Min～Max	56.8～96.6	54.4～97.0	62.3～86.2	52.2～100.0	64.5～94.5	59.0～92.2
身長	Mean ± SD	173.1 ± 11.83	165.9 ± 9.58	166.0 ± 9.35	172.2 ± 8.76	174.6 ± 5.20	172.9 ± 8.72
(cm)	Median	177.0	165.0	167.0	173.0	177.0	170.0
	Min～Max	147～185	155～183	152～178	157～183	164～180	157～189
BMI	Mean ± SD	25.84 ± 2.235	26.87 ± 2.205	27.40 ± 1.510	26.61 ± 3.056	25.84 ± 3.393	25.61 ± 2.942
(kg/m^2)	Median	26.30	26.70	27.40	26.50	26.10	25.70
	Min～Max	21.5～28.2	22.6～29.2	25.0～29.0	21.2～29.9	20.4～30.2	20.9～30.1

Source：Table 14.1-3.1
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

本試験に組み入れられた被験者（60 名）のうち，53 名は治験実施計画書の規定に従い，割り付けられた治験薬の投与を 28 日間受けた。

BAF312 0.3 mg 群の 1 名が，治験実施計画書からの逸脱のため Day 26 の投与後に試験を中止した。BAF312 20 mg 群の 1 名が，有害事象のため Day 6 の投与後に試験を中止した。また，コホート 5（20 mg）に組み入れられた被験者のうち 5 名（4 名は BAF312，1 名はプラセボを投与）が，治験薬の不足のため，投与期間が 11 日間となった。

なお，BAF312 20 mg 群の 5 名の被験者で，単回投与時から想定される濃度の最大 14 倍に相当する血漿中 BAF312 濃度（900～1700 ng/mL）が認められた（Listing 16.2.5-2.1）。これは被験者間変動の範囲を超えると考えられ，これらの被験者は誤って BAF312 200～300 mg を投与された可能性が考えられた。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-4 に示す。

SAF 全体で有害事象が認められた被験者は 24 名（40.0%）であり，投与群別では，BAF312 0.3 mg 群で 3 名（33.3%），1 mg 群で 1 名（11.1%），2.5 mg 群で 5 名（55.6%），10 mg 群で 5 名（55.6%），20 mg 群で 4 名（44.4%），及びプラセボ群で 6 名（40.0%）であった。PT 別で発現率が最も高かった有害事象は頭痛であり，投与群別の頭痛の発現率は BAF312 0.3 mg 群で 11.1%（1/9 名），2.5 mg 群で 22.2%（2/9 名），10 mg 群で 44.4%（4/9 名），20 mg 群で 22.2%（2/9 名），及びプラセボ群で 20.0%（3/15 名）であった。頭痛以外で多く認められた有害事象は，心臓，眼，及び肺に関連する有害事象であった。本試験で認められた有害事象の大部分は一過性であり，重症度は軽度又は中等度であった。

Table 2-4　有害事象発現被験者数及び発現率（A2102 試験，SAF）

SOC PT	BAF312 0.3 mg 群 N = 9	BAF312 1 mg 群 N = 9	BAF312 2.5 mg 群 N = 9	BAF312 10 mg 群 N = 9	BAF312 20 mg 群 N = 9	プラセボ群 N = 15
	n (%)					
合計	3 (33.3)	1 (11.1)	5 (55.6)	5 (55.6)	4 (44.4)	6 (40.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性調律	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (6.7)
眼の異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (6.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
神経系障害	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (20.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
頭痛	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (6.7)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (6.7)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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。

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。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-5 に示す。

SAF 全体で副作用が認められた被験者は 18 名（30.0%）であり，投与群別では，BAF312 0.3 mg 群で 1 名（11.1%），1 mg 群で 1 名（11.1%），2.5 mg 群で 4 名（44.4%），10 mg 群で 5 名（55.6%），20 mg 群で 4 名（44.4%），及びプラセボ群で 3 名（20.0%）であった。

Table 2-5　副作用発現被験者数及び発現率（A2102 試験，SAF）

SOC PT	BAF312					プラセボ群 N = 15
	0.3 mg 群 N = 9	1 mg 群 N = 9	2.5 mg 群 N = 9	10 mg 群 N = 9	20 mg 群 N = 9	
	n (%)					
合計	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (44.4)	5 (55.6)	4 (44.4)	3 (20.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性調律	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0.0)
眼の異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
神経系障害	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (20.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
頭痛	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	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。

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。

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象が，BAF312 20 mg 群の 2 名に 3 件［霧視（2 名）及び眼の異常感（1 名）］認められた。霧視と目の異常感が認められた 1 名は，Day 6 の治験薬投与後に有害事象のため試験を中止した。高度の有害事象が発現した 2 名は，いずれも BAF312 曝露量が想定範囲を超えていた（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

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，BAF312 20 mg 群の 1 名が有害事象のため Day 6 の治験薬投与後に試験を中止した。当該被験者は，Day 1 の治験薬投与から約 1 時間後に，頭痛，浮動性めまい，及び関節痛（いずれも重症度は中等度），並びに眼の異常感及び霧視（いずれも重症度は高度）が認められた。治験担当医師はこれらの有害事象を治験薬との関連を否定できないと判断した（Listing 16.2.7-1.1）。本被験者の Day 1 の BAF312 曝露量は想定範囲を超えていた（Listing 16.2.5-2.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

試験期間を通して，血液学的検査で基準範囲外の測定値がいくつか認められたが，BAF312 の薬力学的効果から予測されたリンパ球数の変化以外に，臨床的に重要な異常値は認められなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

試験期間を通して，血液生化学的検査で基準範囲外の測定値がすべての被験者に 1 回以上認められたが，大部分は臨床的に重要な変化ではなかった。クレアチンホスホキナーゼ及び肝機能検査結果で，臨床的に重要な変化及び有害事象と判断された異常が認められた。

臨床的に重要なクレアチンホスホキナーゼの増加が 2 名（BAF312 2.5 mg 群とプラセボ群で各 1 名）に認められ，有害事象として報告された。BAF312 2.5 mg 群の 1 名は，試験終了時の測定値が 8346 IU/L と高値であり（再測定時には 939 IU/L に低下），治験担当医師は治験薬との関連を否定できないと判断した。当該被験者はスクリーニング時の測定値も 2071 IU/L と高値であり（再測定時には 532 IU/L に低下），当該被験者のクレアチンホスホキナーゼ高値の原因は，検査過誤又は被験者の血清中に何らかの干渉物質が存在する可能性が高いと考えられた。プラセボ群の 1 名は，Day 21 の測定値が 1759 IU/L であったが，その他の測定時点ではクレアチンホスホキ

ナーゼの測定値はいずれも基準範囲内であった。治験担当医師により治験薬との関連は否定された（Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-2.1.4）。

肝機能検査（AST，ALT，及び γ-GTP）では，臨床的に重要な肝機能検査値の増加が 3 名（BAF312 2.5 mg 群で 1 名，20 mg 群で 2 名）に認められ，有害事象として報告された。BAF312 2.5 mg 群の 1 名は，試験終了時に AST 及び ALT の増加が認められ（それぞれ 291 IU/L 及び 158 IU/L），いずれも治験薬との関連を否定できないと判断された。再測定時の結果は，それぞれ 51 IU/L 及び 65 IU/L であった。BAF312 曝露量が想定範囲内であった BAF312 20 mg 群の 1 名は，Day 10 に AST，ALT，及び γ-GTP の測定値が増加し（それぞれ 72 IU/L，116 IU/L，及び 389 IU/L），いずれも治験薬との関連を否定できないと判断された。AST 及び ALT の測定値は Day 21 以降に基準範囲内に復したが，γ-GTP の高値は試験終了時まで継続した。当該被験者のその他の肝機能検査パラメータの測定値は，ALP の増加が Day 14 でのみ認められ，アルブミンが Day 5，Day 10，及び Day 14 で基準範囲を下回った。BAF312 曝露量が想定範囲を超えていた BAF312 20 mg 群の 1 名は，Day 18（最終投与 7 日後）に ALT 及び γ-GTP の増加が認められた（135 IU/L 及び 82 IU/L）。これらの測定値は 2 週間にわたり下がっていったが，γ-GTP は試験終了時でも基準範囲を上回っていた。当該被験者のその他の肝機能検査パラメータの測定値は，ビリルビンが Day 25 で基準範囲を上回り，アルブミンが Day 5，Day 10，及び Day 11 で基準範囲を下回った。これらの有害事象として報告された肝機能検査異常の重症度は，BAF312 曝露量が想定範囲内であった BAF312 20 mg 群の 1 名のみが中等度と判断され，その他の 2 名は軽度と判断された（Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-2.1.2，Listing 16.2.8-2.1.3）。

アルブミンの低下には，用量依存性の傾向が認められたが，微量アルブミン尿又は蛋白尿は認められなかった。アルブミンの低下は BAF312 0.3 mg 群では認められず，1 mg 群で 2 名，2.5 mg 群で 5 名，10 mg 群で 6 名，20 mg 群で 5 名に認められた。アルブミンの低下が認められた BAF312 20 mg 群の被験者 5 名のうち 4 名は，BAF312 曝露量が想定範囲内であった被験者であり，想定範囲を超える BAF312 曝露量がアルブミンに影響を与えることはなかった。

全体としては，BAF312 曝露量が血液生化学的検査に影響を与えるという明らかな傾向は，アルブミン以外に認められなかった。

血清シスタチン C 及び血漿 α グルタチオン S-トランスフェラーゼ（alpha-glutathione S-transferase，α-GST）については，いずれの投与群でも被験者に増加が認められたが，腎機能障害又は肝機能障害の前兆を示唆する結果は認められなかった。

3）尿検査

試験期間を通して，尿検査の臨床的に重要な変化及び有害事象と判断された異常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

試験期間を通して，血圧及び脈拍数で基準範囲外の測定値がいくつか認められたが，有害事象と判断されたものはなかった。血圧及び脈拍数の基準範囲外の測定値は，いずれの投与群でも同様に認められた（Table 14.3-3.1）。

2）12 誘導心電図

12 誘導心電図の記録で，いくつかの異常が報告されたが，大部分が T 波の変化及び ST 低下であった。その他の異常としては，BAF312 2.5 mg 群及び 20 mg 群（BAF312 曝露量が想定範囲内の被験者）の各 1 名に左脚前枝ブロック，BAF312 0.3 mg 群及び 20 mg 群（BAF312 曝露量が想定範囲を超えていた被験者）の各 1 名に心室内伝導障害，プラセボ群の 1 名に洞性頻脈が認められた（Listing 16.2.9-1.2.2）。また，BAF312 2.5 mg 群の 1 名に，ほぼすべての評価時点で PR 間隔 203～272 ms を伴う第一度房室ブロックが認められた。当該被験者は Day 1 の治験薬投与から約 2.5 時間後に第二度房室ブロック（Mobitz I 型）も認められ，いずれの事象も有害事象と判断された（Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.9-1.2.2，Listing 16.2.9-1.2.4）。

PR 間隔，QRS 間隔，及び QT 間隔については，治験薬曝露量との明らかな関連は認められなかった。

3）24 時間ホルター心電図

BAF312 投与群で，用量依存的な平均心拍数の減少が Day 1 に認められた。いずれの BAF312 投与群でも，Day 1 の 1 時間ごとの心拍数評価では，治験薬投与後 1 時間から減少が始まり，最低値に達し，治験薬投与後 8～10 時間でベースライン値に復した（Figure 14.2-2.2）。Day 2 でも心拍数の減少が認められたが，Day 1 ほどは顕著ではなかった。

BAF312 投与群の中で，20 mg 群は心拍数の減少が最も大きかった。20 mg 群のすべての被験者（9 名）に，Day 1 の治験薬投与後に顕著な心拍数の減少が認められた。このうち 5 名は BAF312 曝露量が想定範囲を超えていた被験者であったが，曝露量が想定範囲内であった 4 名よりも大きな心拍数の減少は認められなかった（Listing 16.2.9-2.2）。

ホルター心電図の結果，Day 1 に 5 名（BAF312 0.3 mg 群及び 1 mg 群で各 1 名，並びに 2.5 mg 群で 3 名）に第二度房室ブロック（いずれも Mobitz I 型）が認められた。このうち 3 名（BAF312 1 mg 群の 1 名及び 2.5 mg 群の 2 名）に発現した第二度房室ブロックが有害事象と判断された。いずれも認められたのは短時間（1～8 時間）であり，無症候性であった。Day 2 にも第二度房室ブロックが認められたのは 2.5 mg 群の 1 名のみであった。また，1 mg 群の 1 名は，Day 1 に第一度房室ブロックも認められており，有害事象と判断された。BAF312 20 mg 群で BAF312 曝露量が想定範囲を超えていた被験者のうち，房室ブロックが認められた被験者はいなかった（Listing 16.2.7-1.1，Listing16.2.9-2.2）。全体的に，BAF312 の負の変時作用（徐脈並びに無症候性の第一度及び第二度房室ブロックを含む）は Day 1 に認められた。

治験薬投与 1 日目に認められた BAF312 の負の変時作用は，スフィンゴシン 1 リン酸（sphingosine-1-phosphate，S1P）受容体調整薬の特性であり，いずれも良性かつ一過性で治療を必要とするものではなかった。

4）肺機能検査

本試験では，肺機能検査パラメータの統計学的に有意な減少が認められ，この結果は BAF312 の肺機能に対する作用と一致していた。肺機能検査パラメータの変化量は，プラセボ群に対する各 BAF312 投与群の群間差で評価し，FVC の範囲は−1.12～0.45 L（26%の減少～11%の増加），FEV_1 の範囲は−0.78～0.25 L（23%の減少～7.8%の増加）であった（Table 14.2-2.6）。これらの変化は軽度～中等度であり，いずれの投与群でも，変化の大きさに用量や投与日は関連がないと判断された。BAF312 曝露量が想定範囲を超えていた被験者を含め，10 mg 群及び 20 mg 群で他の投与群と異なる肺機能への影響は認められなかった。気管支痙攣又は呼吸困難に関連する有害事象又は臨床症状は認められなかった。

5）神経学的検査

MMSE 並びに注意／警戒，実行機能及び視覚運動速度の Trail Making Test を含む神経学的検査の結果は，用量に関係なく正常であった。BAF312 投与群の MMSE 及び Trail Making Test の変化は，プラセボ群と同様であった。

6）眼科検査

スネレン指標では，BAF312 の用量に関係なく，試験期間を通して注目すべき変化は認められなかった。OCT では，BAF312 1 mg 群の数名の被験者に，中心窩網膜及び網膜視神経線維層の厚みに大きな変化が認められたが，霧視又は眼痛のような有害事象を伴う注目すべき変化は認められなかった。全体的に，眼科検査で重要な変化は認められなかった。BAF312 曝露量が想定範囲を超えていた被験者のスネレン指標及び OCT の結果は，その他の被験者と同程度であった。

PK/PD の結果

コホート 5（20 mg）に組み入れられた被験者のうち 5 名（4 名は BAF312，1 名はプラセボを投与）が，治験薬不足のため全 28 日間の投与期間を完了できず，投与期間が 11 日間となった。当該被験者は，Day 28 に実施する PK 評価を Day 11 に実施し，Day 28 の PK 解析に含めた。

また，コホート 4（10 mg）及びコホート 5（20 mg）の被験者は不適切な投与を受けた可能性があったため（後述），PK 及び PD 解析の集計表及び図にデータを含めなかった。

（1）PK

1）反復経口投与初日（Day 1）の血漿中 BAF312 濃度

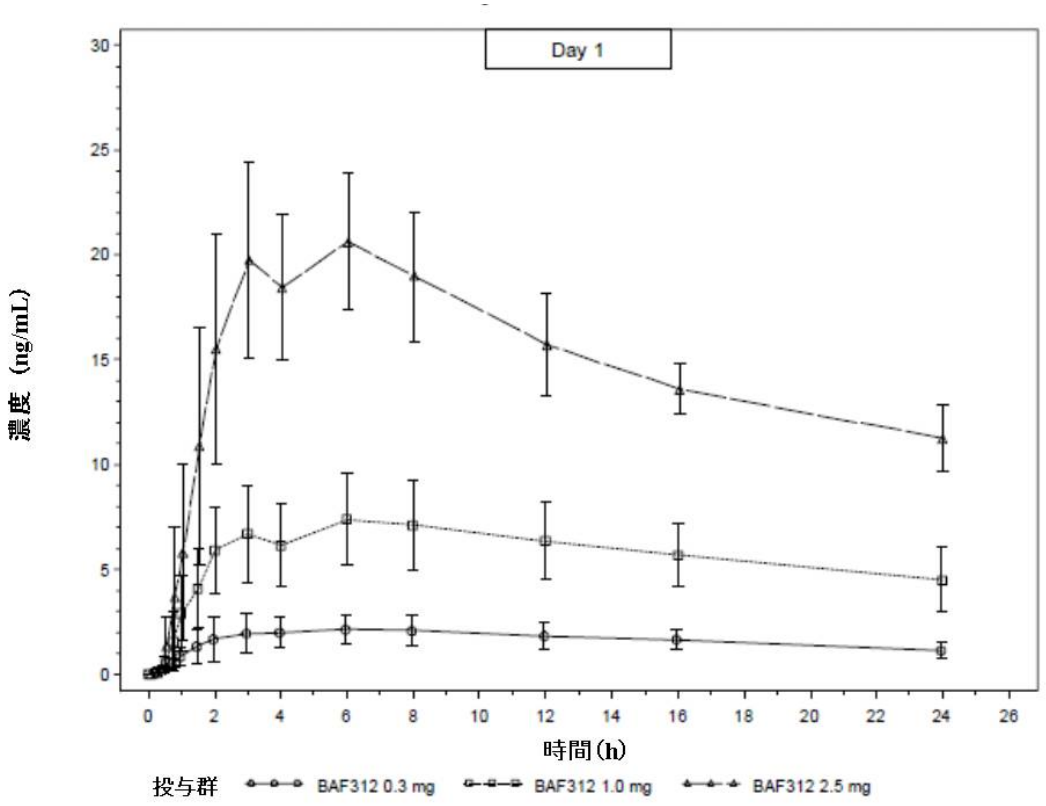
健康被験者に BAF312 0.3 mg，1 mg，及び 2.5 mg を反復経口投与初日に空腹時投与したとき（Day 1）の血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-2 に，PK パラメータを Table 2-6 に示す。

血漿中の BAF312 は治験薬投与の 0.25 時間後から定量され，投与後 6 時間（Tmax の中央値）で最高濃度に達した。個々の被験者の Tmax の最小値は 2 時間，最大値は 16 時間であった

（Listing 16.2.5-2.5）。Cmax 及び AUClast は BAF312 0.3～2.5 mg の範囲で用量比例的に増加した。本試験で推定された Cmax 及び AUC0-24h の幾何平均値は，A2101 試験（用量漸増，単回経口投与試験）で同用量を投与したときの結果と同程度であった。BAF312 0.3～2.5 mg の Cmax の%CV 幾何平均値は 16%～31%，及び AUClast の%CV 幾何平均値は 13%～31%であった。この PK パラメータの被験者間のばらつきは，A2101 試験の結果と同程度であった。

BAF312 20 mg 群の 5 名の被験者で，単回投与時から想定される濃度の最大 14 倍に相当する血漿中 BAF312 濃度（900～1700 ng/mL）が認められた（Listing 16.2.5-2.1）。これは被験者間変動の範囲を超えると考えられ，これらの被験者は誤って BAF312 200～300 mg を投与された可能性が考えられた。

Figure 2-2　健康被験者に BAF312 0.3 mg，1 mg，及び 2.5 mg を反復経口投与初日に空腹時投与したとき（Day 1）の血漿中 BAF312 濃度推移（A2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 11-1，Table 14.2-1.4
Mean ± SD

Table 2-6　健康被験者に BAF312 0.3 mg，1 mg，及び 2.5 mg を反復経口投与初日に空腹時投与したとき（Day 1）の BAF312 の PK パラメータ（A2102 試験，PK 解析対象集団）

	BAF312		
	0.3 mg 群 N = 9	1 mg 群 N = 9	2.5 mg 群 N = 9
Tlag (h) [a)]	0.00 (0.00～0.25)	0.00 (0.00～0.25)	0.25 (0.00～0.73)
Tmax (h) [a)]	6.00 (3.00～16.00)	6.00 (2.00～8.00)	5.93 (2.95～7.97)
Cmax (ng/mL) [b)]	2.15 [31]	7.40 [29]	21.5 [16]
AUClast (ng·h/mL) [b)]	37.9 [31]	133 [27]	353 [13]
AUC0-24h (ng·h/mL) [b)]	37.9 [31]	133 [27]	353 [13]

Source：Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.3

a) Median (Min～Max)

b) Geometric mean [%CV geometric mean]

2）反復経口投与後（Day 28）の血漿中 BAF312 濃度

BAF312 0.3 mg，1 mg，及び 2.5 mg を 1 日 1 回 28 日間，空腹時反復経口投与したとき（Day 28）の血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-3 に，PK パラメータを Table 2-7 に示す。

Day 1 の治験薬投与 24 時間後から Day 28 の治験薬投与 24 時間後までの BAF312 のトラフ濃度を測定し，BAF312 0.3～2.5 mg の大部分の被験者が，反復投与を開始してから約 7 日後に定常状態に達した。Day 1 の AUClast に対する AUCtau の比で算出した Day 28 の Racc の幾何平均値は 1.77～2.24 であり，Day 15 の Racc の幾何平均値（1.91～2.38）と同程度であった。見かけの終末相半減期の幾何平均値は 75.7～88.7 時間であった。しかし，定常状態までの時間と定常状態時の累積係数を考慮すると，見かけの終末相半減期は BAF312 の累積に基づく有効半減期を示すものではない可能性が高い。Day 28 の Racc の幾何平均値が 1.77～2.24 であることを考慮すると，BAF312 の有効半減期は 20～28 時間と考えられる（Boxenbaum and Battle 1995）。BAF312 0.3 mg 群及び 2.5 mg 群の Day 28 の Cmax,ss 及び AUCtau の%CV 幾何平均値は，それぞれ 30%～33%及び 33%～36%であり，反復経口投与初日（Day 1）の経口投与後の被験者間のばらつきと同程度であった（Table 14.2-1.1）。

BAF312 1 mg 群では，BAF312 0.3 mg 群及び 2.5 mg 群と比較して Day 28 の被験者間のばらつきが大きかった。その主な理由としては，1 名の被験者の Day 28 の Cmax 及び AUC が Day 1 と比較して 1/10 程度であったことが考えられる（Listing 16.2.5-2.7）。当該被験者の Day 15 の Cmax は 11.8 ng/mL であり，同日の BAF312 1 mg 群の Cmax の幾何平均値（14.4 ng/mL）と同程度であった（Table 14.2-1.1，Listing 16.2.5-2.5）。

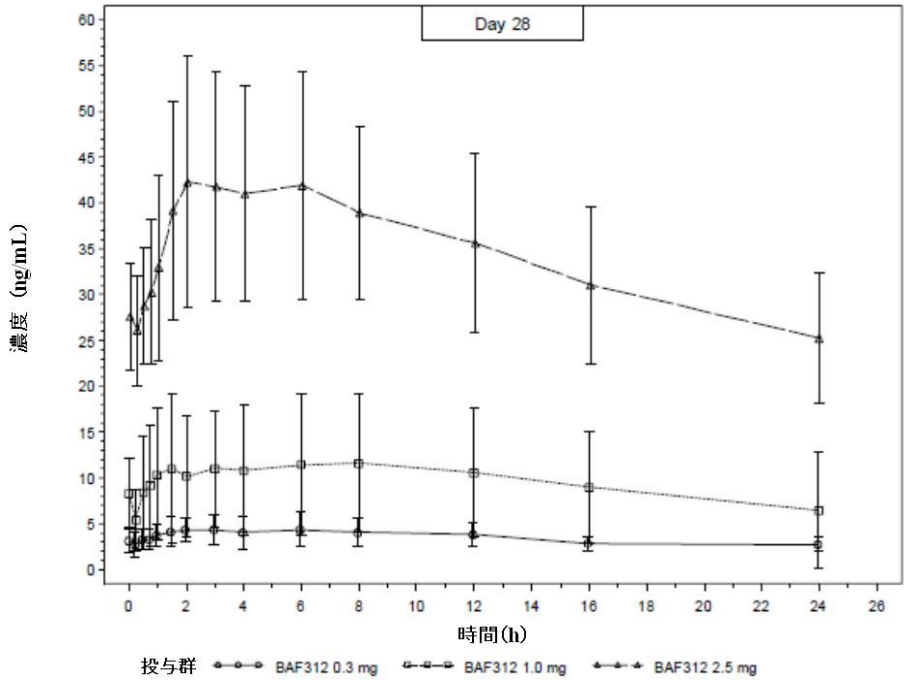
BAF312 10 mg 群では，4 名で Day 15 の Cmax 及び AUClast が Day 1 と同程度又はそれ以下であった。Day 28 では 2 名を除く 7 名で Cmax 及び AUCtau が予想されたよりはるかに大きく，Racc が 5～11 となった（Listing 16.2.5-2.5）。また，1 名では Day 28 の血漿中 BAF312 濃度が非常に低

く，Day 15 以降に BAF312 が投与されなかった又は非常に低用量となった可能性が考えられた（Listing 16.2.5-2.1）。

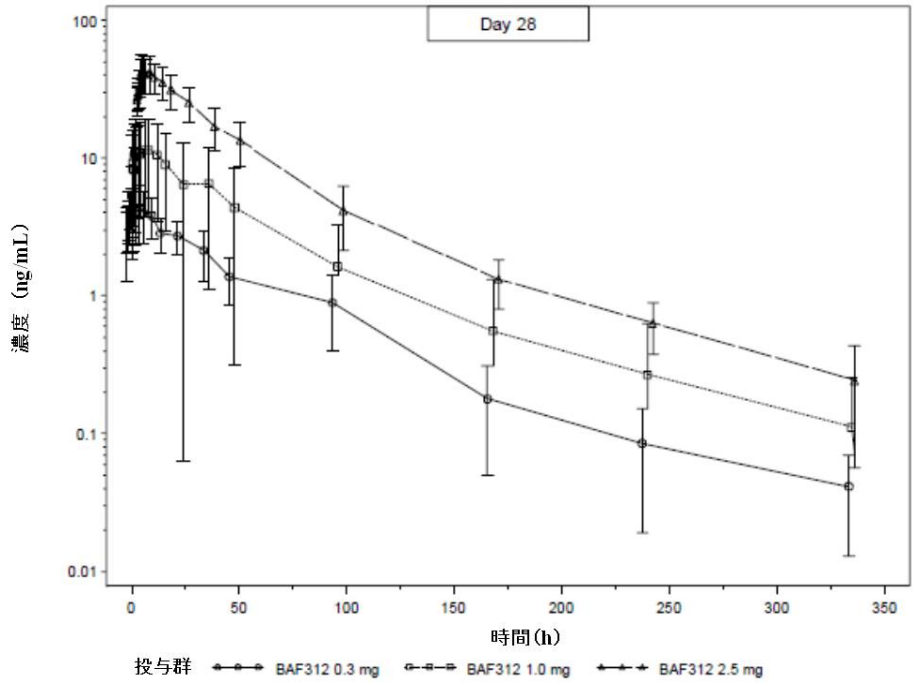
BAF312 20 mg 群では，Day 1 の Cmax 及び AUC0-24h が想定範囲の 7～10 倍であった被験者 5 名のうち，1 名を除く 4 名で，Day 5 でも想定範囲の数倍の血漿中 BAF312 濃度が認められた。血漿中 BAF312 のトラフ濃度から，これらの被験者全員で，Day 5 以降に BAF312 が投与されなかった又は非常に低用量となった可能性が考えられた。

Figure 2-3　健康被験者に BAF312 0.3 mg，1 mg，及び 2.5 mg を 1 日 1 回 28 日間，空腹時反復経口投与したとき（Day 28）の血漿中 BAF312 濃度推移（A2102 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 11-2，Table 14.2-1.4

Mean ± SD

Table 2-7　健康被験者に BAF312 0.3 mg，1 mg，及び 2.5 mg を 1 日 1 回 28 日間，空腹時反復経口投与したとき（Day 28）の BAF312 の PK パラメータ（A2102 試験，PK 解析対象集団）

	BAF312		
	0.3 mg 群 N = 8	1 mg 群 N = 8	2.5 mg 群 N = 9
Tlag (h) [a]	0.00 (0.00～0.00)	0.00 (0.00～0.00)	0.00 (0.00～0.00)
Tmax, ss (h) [a]	2.50 (1.50～8.00)	2.50 (1.00～8.00)	2.00 (0.00～6.00)
Cmax, ss (ng/mL) [b]	4.52 [33]	13.6 [41]	44.1 [30]
AUClast (ng·h/mL) [b]	250 [54]	609 [61]	1900 [35]
AUCtau (ng·h/mL) [b]	82.6 [36]	231 [49]	789 [33]
CL/F (L/h) [b]	3.63 [36]	4.33 [49]	3.17 [33]
Vz/F (L) [b]	412.28 [30]	471.93 [57]	316.25 [37]
Cav, ss (ng/mL) [b]	3.44 [36]	9.63 [49]	32.9 [33]
Cmin, ss (ng/mL) [b]	2.21 [52]	4.87 [48]	22.2 [31]
T1/2 (h) [b] [c]	88.7 [24]	75.7 [11]	75.8 [26]
Fluc (%) [b]	39.75 [79]	45.05 [30]	50.08 (21.18)[d]
Racc [b]	2.20 [16]	1.77 [35]	2.24 [28]

Source：Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.3

VzF 及び T1/2 に関しては，0.3 mg 群の被験者数は 5 名，2.5 mg 群の被験者数は 7 名であった。

a) Median (Min～Max)

b) Geometric mean [%CV geometric mean]

c) T1/2 は終末相半減期に相当。有効半減期（定常状態時の累積係数に基づく）は 20～28 時間であった。

d) Mean (SD)

3）用量比例性

Day 1 及び Day 28 の Cmax 及び AUClast の用量比例性をパワーモデルを用いて評価した。Cmax の Day 1 及び Day 28 の推定値（90%信頼区間）は，それぞれ 1.08（0.97～1.19）及び 1.07（0.96～1.19）であり，AUClast の Day 1 及び Day 28 の推定値（90%信頼区間）は，それぞれ 1.05（0.91～1.19）及び 0.95（0.81～1.09）であった（Table 14.2-1.5）。

（2）PD

1）血中リンパ球数

Day 1 の血中リンパ球数の評価を Table 2-8 に示す。

Day −1 の AUEC(0-12h) 及び Emax(0-12h) に各用量群間で違いはなかったが，Day 1 の治験薬投与後に BAF312 10 mg までの投与群で用量依存的な減少の傾向が認められた。血中リンパ球数の用量依存的な減少が最大となったのは 10 mg 群であった。

Day −1 からの血中リンパ球数最低値の平均変化率は，プラセボ群で 18.4%，BAF312 0.3 mg 群で 23.8%，1 mg 群で 45.7%，2.5 mg 群で 71.2%，10 mg 群で 82.6%，及び 20 mg 群で 83.5%であった（Table 14.2-2.2）。プラセボ群の平均変化率が 18.4%であったのは，概日リズムの変化によるものと考えられた。

Table 2-8　　Day 1 の血中リンパ球数の評価（A2102 試験，PD 解析対象集団）

	投与	Adjusted mean ($\times 10^3/\mu L$)	プラセボに対する群間差	90%信頼区間
AUEC(0-12h)	プラセボ	24.87	0.00	
	0.3 mg	22.52	−2.35	(−4.31, −0.39)
	1 mg	18.16	−6.71	(−8.65, −4.76)
	2.5 mg	11.34	−13.53	(−15.61, −11.44)
	10 mg	9.77	−15.09	(−17.04, −13.15)
	20 mg	10.79	−14.07	(−17.00, −11.15)
Emax(0-12h)	プラセボ	1.69	0.00	
	0.3 mg	1.45	−0.24	(−0.42, −0.06)
	1 mg	1.18	−0.51	(−0.69, −0.33)
	2.5 mg	0.59	−1.10	(−1.28, −0.91)
	10 mg	0.37	−1.32	(−1.50, −1.14)
	20 mg	0.41	−1.28	(−1.46, −1.10)

Source：Table 14.2-2.3

2）白血球サブセット

CD4+，CD8+，CD3+，及び CD45RA+の濃度は，いずれの投与群でもベースラインから Day 14 まで減少し，Day 28 まで減少し続けた。Day 28 以降（治験薬最終投与後），各白血球サブセットの濃度はベースライン値に復した。これらの濃度の減少は BAF312 2.5 mg までの投与群で用量依存的に認められ，2.5 mg 群で減少が最大となった。10 mg 群及び 20 mg 群で認められたこれらの濃度の減少は 2.5 mg 群と同程度であった。CD16+の濃度は BAF312 の影響を受けなかった（Table 14.2-2.4）。

2.1.4 A2105 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.1-4-A2105 試験

試験の標題

A randomized, parallel, double-blind, placebo-controlled, time-lagged, ascending, multiple-dose, pharmacokinetic, pharmacodynamic, safety and tolerability study of BAF312 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

健康被験者を対象に，BAF312 を 1 日 1 回，28 日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

副次目的

- BAF312 を 1 日 1 回，28 日間反復経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics，PK）の特徴を明らかにする。
- BAF312 を 1 日 1 回，28 日間反復経口投与したときの血中リンパ球数，白血球サブセット，及びリンパ球の回復期への影響を評価する。

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，健康被験者を対象に，空腹時の BAF312 の安全性及び忍容性を評価する，単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，時間差，用量漸増（0.3 mg，1 mg，2.5 mg，10 mg，及び 20 mg）反復経口投与試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

本試験は 5 つのコホートから構成され，コホート 1～3 に 8 名ずつ，コホート 4 及び 5 に 12 名ずつ，計 48 名の被験者を組み入れた。コホート 1～3 では，組み入れた被験者を，BAF312 群又はプラセボ群に 6：2 の比でランダム化した。コホート 4 及び 5 では，組み入れた被験者を，BAF312 群又はプラセボ群に 9：3 の比でランダム化した。被験者が 28 日間の投与期を完了する

前に試験を中止する場合，代替被験者を組み入れることとした。本試験では 2 名の代替被験者が組み入れられ，治験薬投与を受けた被験者は計 50 名であった。

コホート 1～3 の投与は同時，又は必要に応じて最大 5 日間の間隔をあけて開始することとした。コホート 4 及び 5 の投与は低用量のコホートから開始することとし，次の用量コホートに移行する前に，規定の基準を満たしていることを必須とした。

本試験は 21 日間のスクリーニング期，24 時間のベースライン期（Day −2），24 時間のプラセボ投与導入期（Day −1），28 日間の投与期を含む 31 日間の入院観察期，及び最大 4 回の外来通院（試験終了時来院を含む）から構成された。試験終了時来院は，コホート 1～3 は最終投与から 14 日後，コホート 4 及び 5 は最終投与から 21 日後に実施した。被験者はベースライン期から Day 31 まで実施医療機関に入院した。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2105 試験）

	スクリーニング期	入院期				外来通院（試験終了時来院を含む）
		ベースライン期	導入期	投与期	退院	
来院日：	-21～-3	-2	-1	1～28	31	35, 38, 42, 49

Source：Figure 9-1

本試験期間中，治験実施計画書は 3 回改訂されたが，試験結果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：48 名（コホート 1～3 に各 8 名，コホート 4 及び 5 に各 12 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であると判断された 18～55 歳の男女
2. BMI が 18～30 kg/m^2，体重が 50 kg 以上，及び腕周りが 42 cm 以下の者
3. 組入れ時の白血球数が 4000～11000/μL の範囲内，及び血小板数が 100000/μL 超の者

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 2-1 に示す。

0.3 及び 1 mg 投与に使用した経口溶液は，下記のカプセル剤から治験薬を取り出し，溶解して使用した。

Table 2-1　　治験薬の製剤及び用量（A2105 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	カプセル剤	2.5 mg 25 mg
プラセボ	カプセル剤	－

Source：Table 9-1

（2）用量及び投与方法

プラセボ投与導入期（Day −1）にすべての被験者にプラセボ（経口溶液又はカプセル）を経口投与し，Day 1 から以下の用量の BAF312 又はプラセボを 1 日 1 回，28 日間経口投与した。

- コホート 1：0.3 mg 経口溶液
- コホート 2：1 mg 経口溶液
- コホート 3：2.5 mg カプセル（2.5 mg カプセル × 1）
- コホート 4：10 mg カプセル（2.5 mg カプセル × 4）
- コホート 5：20 mg カプセル（2.5 mg カプセル × 8）

10 時間以上の絶食後，9:00 頃に治験薬を水 240 mL で経口投与し，投与後 2 時間絶食した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：21 日間

ベースライン期：1 日間

プラセボ投与導入期：1 日間

投与期：28 日間（1 日 1 回，反復経口投与）

退院：Day 31

外来通院：Day 35，Day 38，Day 42，及び Day 49 の最大 4 回（試験終了時来院を含む）

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，24 時間ホルター心電図，24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring，ABPM），24 時間テレメトリー，肺機能検査，神経学的検査，眼科検査

PK

血漿中 BAF312 濃度，尿中 BAF312 濃度

PD

血中リンパ球数，白血球サブセット

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，かつ投与後に安全性が 1 回以上評価されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有するすべての被験者
- 薬力学（pharmacodynamics，PD）解析対象集団：評価可能な PD データを有するすべての被験者

本試験は Day −1，Day 1，Day 7，及び Day 28 に PK 及び PD の評価を行ったため，試験を中止した被験者も，Day −1 及び Day 1 の評価がある場合には解析対象集団に含めた。

（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，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。

バイタルサイン，心電図，及び臨床検査は，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，測定時点別，及び被験者別に記述統計量を算出した。

ホルター心電図による心拍数モニタリング，血圧モニタリング，及び肺機能検査は，測定値及び時間を一致させた Day −1 からの変化量を投与群及び測定時点別に集計し，図表で示した。肺機能パラメータ（FEV_1，$FEF_{25-75\%}$，及び FVC）について，投与群，測定日，及び投与群と測定日の交互作用を固定効果，被験者を変量効果とし，ベースライン値を共変量とした混合効果モデルを用いて解析した。肺機能検査のメタコリン負荷試験について，検査値が 10%低下した被験者の割合を投与群別及び負荷用量別に集計した。心拍数及び血圧について，Day −1 及び治験薬投与後の各評価時点の AUEC(0-24h) を連続モニタリングのデータから算出し，記述統計量を投与群別に示した。解析には Day −1 の AUEC(0-24h) を共変量，投与群，測定日，及び投与群と測定日の交

互作用を固定効果とした共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）を用いた。1 日最低心拍数の解析も同様の方法で行った。

24 時間テレメトリーは，すべての測定値を一覧で示し，投与群別，測定時点別，及び被験者別に記述統計量を算出した。

神経学的検査は，mini-mental state examination（MMSE）をスクリーニング時，Day 14，Day 28，及び試験終了時に実施し，認知機能の変化を評価した。MMSE は時間の見当識，場所の見当識，計算（各 5 点），3 段階の口頭命令，3 単語の即時再生及び遅延再生（各 3 点），物品呼称（2 点），文章復唱，書字命令，文章書字，図形模写（各 1 点）の計 11 項目について 30 点満点で評価をし，被験者別及び項目別に集計した。

眼科検査は，スクリーニング時又はベースライン時，Day 14，及び Day 28 にスネレン指標を用いて左右の目を検査し，視力の評価を行った。評価結果は投与群別に一覧で示した。また，スクリーニング時又はベースライン時及び Day 28 に光干渉断層撮影法（optical coherence tomography，OCT）を用いて中心窩網膜及び網膜視神経線維層の厚みを測定し，投与群別に一覧で示した。

（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：AUClast，AUC0-24h，AUCtau，Cmax，Cmax,ss，Cmin,ss，Cav,ss，Tmax，Tmax,ss，Tlag，T1/2，Racc，Fluc，CL/F，Vz/F。

尿中 BAF312 濃度から，以下の PK パラメータを算出した：Ae0-t，CLr。

各 PK パラメータの記述統計量として，平均値（算術及び幾何），標準偏差（standard deviation，SD），並びに変動係数（coefficient of variation，CV）（幾何）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。

Day 1 の反復経口投与初日の Cmax，AUC0-24h，及び AUClast，並びに Day 28 の反復経口投与後の Cmax，AUCtau，及び AUClast について，パワーモデルを用いて用量比例性の評価を行った。

（5）PD

白血球サブセットの割合を投与群別及び評価時点別に算出した。また，白血球サブセットの割合のベースラインからの変化量を算出し，投与群別及び評価時点別に集計した。血中リンパ球数は，時間を一致させた Day −1（プラセボ投与導入期）からの変化量を算出し，以下の評価指標について記述統計量を被験者別及び評価時点別に示した。

- AUEC：血中リンパ球数 - 曲線下面積
- Emax：血中リンパ球数の最低値
- %Emax：以下の 2 通りについての血中リンパ球数の最大減少率

  1) Day −1，Day 1，及び Day 28 の投与前からの%Emax

- Day −1：100 × (Day −1 の投与前血中リンパ球数 − Day −1 の血中リンパ球数の最低値) / Day −1 の投与前血中リンパ球数
- Day 1：100 × (Day 1 の投与前血中リンパ球数 − Day 1 の血中リンパ球数の最低値) / Day 1 の投与前血中リンパ球数
- Day 28：100 × (Day 1 の投与前血中リンパ球数 − Day 28 の血中リンパ球数の最低値) / Day 1 の投与前血中リンパ球数

2) Day 1 及び Day 28 の時間を一致させた Day −1 からの%Emax

- Day 1：[100 × (Day −1 の評価時点 t の血中リンパ球数 − Day 1 の評価時点 t の血中リンパ球数) / Day −1 の評価時点 t の血中リンパ球数]の最大値
- Day 28：[100 × (Day −1 の評価時点 t の血中リンパ球数 − Day 28 の評価時点 t の血中リンパ球数) / Day −1 の評価時点 t の血中リンパ球数]の最大値

血中リンパ球数及び時間を一致させた Day −1 からの変化量を，投与群別及び評価時点別に集計し，図に示した。AUEC，Emax，及び%Emax を，投与群別及び評価時点別に集計した。また，AUEC，Emax，及び%Emax は，Day −1 の測定値を共変量，投与群及び評価時点（Day 1 及び Day 28）を因子とした ANCOVA モデルを用いて解析し，プラセボ群に対する群間差の推定値及びその 90%信頼区間を示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-2 に示す。

本試験に組み入れられた 50 名（代替被験者 2 名を含む）のうち，44 名が試験を完了した。6 名の被験者が試験を中止し，このうち 3 名は投与期中に，残りの 3 名は追跡調査期中に試験を中止した。6 名の中止理由は，同意撤回（BAF312 0.3 mg 群，10 mg 群，及び 20 mg 群，各 1 名），有害事象（BAF312 2.5 mg 群及びプラセボ群，各 1 名），及び治験管理上の問題（プラセボ群 1 名）であった。

Table 2-2　被験者の内訳（A2105 試験，SAF）

	BAF312					
	0.3 mg 群	1 mg 群	2.5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群	プラセボ群
	n (%)					
投与を受けた被験者	6 (100)	6 (100)	7 (100)	9 (100)	9 (100)	13 (100)
完了	5 (83.3)	6 (100)	6 (85.7)	8 (88.9)	8 (88.9)	11 (84.6)
中止	1 (16.7)	0	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (15.4)
中止理由						
有害事象	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (7.7)
治験管理上の問題	0	0	0	0	0	1 (7.7)
同意撤回	1 (16.7)	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0

Source：Listing 16.2.1-1.1

解析したデータセット

本試験に組み入れられたすべての被験者（50 名）が SAF 及び PD 解析対象集団に含まれた。BAF312 の投与を受けた 37 名（74%）が PK 解析対象集団に含まれた。

本試験は Day −1，Day 1，Day 7，及び Day 28 に PK 及び PD の評価を行ったため，試験を中止した被験者も，Day −1 及び Day 1 の評価がある場合には解析対象集団に含めた。

人口統計学的データの特性

SAF での主な人口統計学的データの特性を Table 2-3 に示す。

SAF（50 名）全体の年齢の中央値（範囲）は 36.0 歳（18～54 歳）であった。人種別の割合は白人が 78.0%（39 名），黒人が 22.0%（11 名）であった。性別の割合は，男性が 86.0%（43 名），女性が 14.0%（7 名）であった。投与群別の年齢，体重，及び BMI の平均値及び中央値は同程度であった。

Table 2-3 主な人口統計学的データの特性（A2105 試験，SAF）

		BAF312						
		0.3 mg 群 N = 6	1 mg 群 N = 6	2.5 mg 群 N = 7	10 mg 群 N = 9	20 mg 群 N = 9	プラセボ群 N = 13	合計 N = 50
年齢 a)	Mean ± SD	34.8 ± 7.78	41.0 ± 7.21	36.1 ± 11.88	35.0 ± 8.46	31.7 ± 9.42	32.8 ± 11.51	34.7 ± 9.75
(歳)	Median	35.5	43.5	37.0	37.0	31.0	30.0	36.0
	Min～Max	22～43	29～48	18～51	24～44	19～45	19～54	18～54
性別	男性	6 (100)	5 (83.3)	6 (85.7)	6 (66.7)	9 (100)	11 (84.6)	43 (86.0)
n (%)	女性	0	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (33.3)	0	2 (15.4)	7 (14.0)
人種	白人	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (100)	7 (77.8)	7 (77.8)	11 (84.6)	39 (78.0)
n (%)	黒人	2 (33.3)	3 (50.0)	0	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (15.4)	11 (22.0)
体重 b)	Mean ± SD	81.72 ± 11.684	83.75 ± 16.450	74.13 ± 10.950	84.22 ± 9.435	78.12 ± 8.363	78.18 ± 14.430	79.78 ± 12.039
(kg)	Median	83.75	83.45	77.70	88.00	76.40	77.50	78.80
	Min～Max	65.5～98.3	64.7～102.9	61.4～90.7	66.0～95.8	63.0～94.3	55.2～106.1	55.2～106.1
身長 b)	Mean ± SD	171.2 ± 10.89	173.7 ± 12.03	169.4 ± 6.85	173.3 ± 7.21	172.8 ± 5.29	172.2 ± 12.38	172.2 ± 9.22
(cm)	Median	172.0	175.0	173.0	176.0	175.0	172.0	173.0
	Min～Max	154～188	159～188	157～175	160～181	163～180	145～189	145～189
BMI	Mean ± SD	27.78 ± 1.837	27.48 ± 1.936	25.84 ± 3.510	27.96 ± 1.828	26.21 ± 2.862	26.25 ± 3.012	26.82 ± 2.653
(kg/m^2)	Median	28.25	27.95	26.00	28.70	26.90	26.30	27.70
	Min～Max	24.3～29.4	24.9～29.4	20.0～30.0	24.8～29.2	19.9～29.1	20.9～29.7	19.9～30.0

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

本試験に組み入れられた被験者（50 名）のうち 47 名は，治験実施計画書の規定に従い，割り付けられた治験薬の投与を 28 日間受けた。

BAF312 2.5 mg 群及びプラセボ群の各 1 名が，有害事象のため Day 21 に試験を中止した（最終投与はそれぞれ Day 15 及び Day 10）。また，BAF312 20 mg 群の 1 名が，同意撤回のため Day 11 に試験を中止した（最終投与は Day 4）（Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-4 に示す。

SAF 全体で有害事象が認められた被験者は 26 名（52.0%）であり，投与群別では，BAF312 0.3 mg 群で 3/6 名（50.0%），1 mg 群で 3/6 名（50.0%），2.5 mg 群で 4/7 名（57.1%），10 mg 群で 6/9 名（66.7%），20 mg 群で 6/9 名（66.7%），及びプラセボ群で 4/13 名（30.8%）であった。SOC 別で最も発現率が高かった有害事象は「神経系障害」（16/50 名，32.0%）であり，PT 別で最も発現率が高かった有害事象は頭痛（14/50 名，28.0%）であった。投与群別の頭痛の発現率は，BAF312 2.5 mg 群で 28.6%（2/7 名），10 mg 群で 55.6%（5/9 名），20 mg 群で 44.4%（4/9 名），及びプラセボ群で 23.1%（3/13 名）であった。BAF312 0.3 mg 群及び 1 mg 群では頭痛は認められなかった。頭痛以外で多く認められた有害事象（全体で発現率 5%以上）は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6/50 名，12.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，及び浮動性めまい（各 3/50 名，6.0%）であった。本試験で認められた有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であり，一過性であった。

Table 2-4　有害事象発現被験者数及び発現率（A2105 試験，SAF）

SOC PT	BAF312					プラセボ群 N = 13	合計 N = 50
	0.3 mg 群 N = 6	1 mg 群 N = 6	2.5 mg 群 N = 7	10 mg 群 N = 9	20 mg 群 N = 9		
	n (%)						
合計	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (57.1)	6 (66.7)	6 (66.7)	4 (30.8)	26 (52.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (4.0)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

SOC PT	BAF312 0.3 mg 群 N = 6	BAF312 1 mg 群 N = 6	BAF312 2.5 mg 群 N = 7	BAF312 10 mg 群 N = 9	BAF312 20 mg 群 N = 9	プラセボ群 N = 13	合計 N = 50
	n (%)						
胃腸障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (7.7)	5 (10.0)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.0)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.0)
悪心	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.0)
歯痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
臨床検査	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (44.4)	1 (7.7)	9 (18.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	1 (7.7)	6 (12.0)
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)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (7.7)	3 (6.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	3 (6.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.0)
体温上昇	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (6.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.0)
側腹部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	5 (55.6)	5 (55.6)	3 (23.1)	16 (32.0)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (6.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	5 (55.6)	4 (44.4)	3 (23.1)	14 (28.0)
運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

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。

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。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-5 に示す。

SAF 全体で副作用が認められた被験者は 18 名（36.0%）であり，投与群別では，BAF312 1 mg 群で 1 名（16.7%），2.5 mg 群で 3 名（42.9%），10 mg 群で 6 名（66.7%），20 mg 群で 5 名（55.6%），及びプラセボ群で 3 名（23.1%）であった。0.3 mg 群では副作用は認められなかった。

Table 2-5　副作用発現被験者数及び発現率（A2105 試験，SAF）

SOC PT	BAF312					プラセボ群	合計
	0.3 mg 群 N = 6	1 mg 群 N = 6	2.5 mg 群 N = 7	10 mg 群 N = 9	20 mg 群 N = 9	N = 13	N = 50
	n (%)						
合計	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (42.9)	6 (66.7)	5 (55.6)	3 (23.1)	18 (36.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (4.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	0 (0.0)	5 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	0 (0.0)	5 (10.0)
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)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	5 (55.6)	4 (44.4)	2 (15.4)	13 (26.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (6.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	5 (55.6)	3 (33.3)	2 (15.4)	12 (24.0)

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。

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。

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象が，BAF312 2.5 mg 群の 1 名（運動障害）及びプラセボ群の 1 名（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められ

た。いずれの被験者も高度の有害事象のため 28 日間の投与期を完了する前に試験を中止し，代替被験者が組み入れられた（Listing 16.2.1-1.1，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

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，BAF312 2.5 mg 群及びプラセボ群の各 1 名が，有害事象のため 28 日間の投与期を完了する前に試験を中止した。BAF312 2.5 mg 群の 1 名は，運動障害（高度）及び認知障害（中等度）のため，プラセボ群の 1 名は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（高度），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（いずれも中等度）のため Day 21 に試験を中止した（最終投与はそれぞれ Day 15 及び Day 10）。いずれの事象も治験薬との関連は否定された（Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

試験期間を通して，血液学的検査で基準範囲外の測定値がいくつか認められたが，BAF312 の薬力学的効果から予測されたリンパ球数の変化以外に，臨床的に重要な異常値は認められなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

試験期間を通して，血液生化学的検査で基準範囲外の測定値がいくつか認められたが，特に傾向は認められなかった。

ALT 増加が 6 名（BAF312 1 mg 群及びプラセボ群で各 1 名，20 mg 群で 4 名）に認められ，臨床的に重要な変化及び有害事象と判断された。BAF312 1 mg 群の 1 名及び 20 mg 群の 4 名の重症度は軽度であり，治験薬との関連が否定できないと判断された。プラセボ群の 1 名の重症度は中等度であり，治験薬との関連は否定された。

AST 増加が 3 名（BAF312 2.5 mg 群，20 mg 群，プラセボ群で各 1 名）に認められ，臨床的に重要な変化及び有害事象と判断された。BAF312 20 mg 群の 1 名の重症度は軽度であり，治験薬との関連が否定できないと判断された。BAF312 2.5 mg 群の 1 名の重症度は軽度であり，治験薬との関連は否定された。プラセボ群の 1 名の重症度は中等度であり，治験薬との関連は否定された。

γ-GTP 増加が 1 名（BAF312 1 mg 群）に認められ，臨床的に重要な変化及び有害事象と判断された。重症度は軽度であり，治験薬との関連が否定できないと判断された。

上記の肝機能パラメータの臨床的に重要な変化のうち，基準範囲の上限値を 3 倍超上回ったのは，プラセボ群の同一被験者に認められた AST 増加（654 IU/L）及び ALT 増加（288 IU/L）のみであった。当該被験者には CK 増加（26380 U/L）も認められた。アミノ基転移酵素及び γ-GTP 増加は一過性であり，血清ビリルビン値の増加を伴わなかった。

LDH 増加が 1 名（プラセボ群）に認められ，臨床的に重要な変化及び有害事象と判断された。重症度は軽度であり，治験薬との関連は否定された。

CK 増加が 3 名（BAF312 0.3 mg 群，2.5 mg 群，プラセボ群で各 1 名）に認められ，臨床的に重要な変化及び有害事象と判断された。BAF312 0.3 mg 群及び 2.5 mg 群の各 1 名の重症度は軽度であった。プラセボ群の 1 名の重症度は高度であった。いずれも治験薬との関連は否定された。

（Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

3）尿検査

試験期間を通して，尿検査で臨床的に重要な変化及び有害事象と判断された異常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

BAF312 1 mg 群の 1 名に体温上昇が認められ，バイタルサインの臨床的に重要な変化及び有害事象と判断された。重症度は軽度であり，治験薬との関連は否定された。その他にバイタルサインで臨床的に重要な変化は認められなかった。

2）24 時間自由行動下血圧測定

いずれの BAF312 投与群（0.3～20 mg）でも，28 日間の投与期間中に，収縮期血圧及び拡張期血圧への注目すべき BAF312 の影響は認められなかった。認められた血圧の変化は，生理的変動によるものであり，治験薬に関連するものではないと考えられた。

3）12 誘導心電図

12 誘導心電図の評価では，BAF312 2.5 mg 群の 1 名に，臨床的に重要な変化及び有害事象と判断された第一度房室ブロックが Day 2 に認められた。重症度は軽度であり，治験薬との関連は否定できないと判断された（Listing 16.2.7-1.1）。

PR 間隔，QRS 間隔，及び QT 間隔については，いずれの投与群でもベースライン値からの増減が認められたが，治験薬曝露量との明らかな関連は認められなかった。

4）24 時間ホルター心電図

すべての BAF312 投与群で，治験薬投与の約 2 時間後に，一過性の用量依存的な平均心拍数の減少が最大となった。投与期間中に，BAF312 10 mg 群及び 20 mg 群で，それぞれ 8/9 名（88.9%）に時間を一致させた Day −1 からの心拍数の 20 bpm 以上の減少が認められたが，プラセボ群でも 3/13 名（23.1%）に認められた。BAF312 20 mg 群では，Day 1 にベースライン値を上

回る一過性の心拍数の増加が認められた。心拍数の増加が最大となったのは治験薬投与から約 8 時間後で，治験薬投与から約 20 時間後にベースライン値に復した（Table 14.3-5.1）。

投与期間中に，BAF312 10 mg 群の 2 名及び 20 mg 群の 1 名の 1 時間ごとの平均心拍数が 40 bpm 以下となった（いずれも Day 1 に認められた）。プラセボ群の 1 名に，Day −1 の睡眠時に注目すべき徐脈（10～20 bpm）が認められた［1 時間ごとの平均心拍数は 54 bpm（範囲：14～93 bpm）］。当該被験者は 28 日間プラセボの投与を受けたが，臨床的に重要な心臓に関する所見は認められなかった（Listing 16.2.9-2.1）。

Day 1 の治験薬投与から約 2 時間後に平均心拍数の減少が最大に達した後，すべての BAF312 投与群で心拍数は回復し，BAF312 10 mg 群及び 20 mg 群では，1 時間ごとの平均心拍数が治験薬投与 4 時間後には，それぞれ 59 bpm（範囲：48～88 bpm）及び 59 bpm（範囲：47～88 bpm），治験薬投与 6 時間後には，それぞれ 60 bpm（範囲：50～89 bpm）及び 80 bpm（範囲：62～106 bpm）となった（Table 14.3-5.1）。

ホルター心電図の結果，6 名（BAF312 1 mg 群で 1 名，10 mg 群で 2 名，及びプラセボ群で 3 名）に 1 回以上の第二度房室ブロックが認められたが，症候性の房室ブロックは認められなかった。いずれの第二度房室ブロックも，持続期間は短く，治験担当医師により良性かつ臨床的に重要ではないと判断された。SOC 別で心臓障害として報告された有害事象は，BAF312 2.5 mg 群の 1 名に認められた第一度房室ブロック 1 件のみであった（Listing 16.2.7-1.1）。全体的に，BAF312 の負の変時作用（徐脈並びに無症候性の第一度及び第二度房室ブロックを含む）は Day 1 に認められた（Listing 16.2.9-2.3）。

治験薬投与 1 日目に認められた BAF312 の負の変時作用は，スフィンゴシン 1 リン酸（sphingosine-1-phosphate，S1P）受容体調整薬の特性であり，いずれも良性かつ一過性で治療を必要とするものではなかった。

5）24 時間テレメトリー

Day 1 では，すべての BAF312 投与群で，治験薬初回投与後 4 時間に，プラセボ投与導入期（Day −1）からの一過性の用量依存的な平均心拍数の減少が認められた。20 mg 群以外の投与群では，一過性の平均心拍数の減少の後，Day −1 の値に復したが，20 mg 群では，Day −1 の値からの増加が認められた。

Day 2 及び Day 14 では，治験薬投与後 24 時間に，Day 1 と同様の顕著な平均心拍数の減少は認められなかった。Day 2 の BAF312 1～10 mg 群で認められた Day −1 からの平均心拍数の減少は散発的であった。Day 2 の BAF312 0.3 mg 群及び 20 mg 群，並びに Day 14 のすべての BAF312 投与群で，Day −1 からの平均心拍数の増加及び減少がいずれも認められた。全体的に，24 時間テレメトリーで記録した BAF312 の平均心拍数への影響は，ホルター心電図で記録した心拍数への影響と一致していた（Table 14.3-7.1）。

6）肺機能検査

本試験では，肺機能検査パラメータの統計学的に有意な減少が認められ，この結果は BAF312 の肺機能に対する作用と一致していた。肺機能検査パラメータの変化量は，時間を一致させたプラセボ群に対する各 BAF312 投与群の群間差で評価し，$FEF_{25-75\%}$の群間差の範囲は−0.70～0.10 L/s（17.5%の減少～2.5%の増加），FEV_1 の群間差の範囲は−0.45～−0.09 L（12.2%の減少～2.4%の減少）であった（Table 14.2-2.6）。これらの変化は軽度～中等度であり，いずれの投与群でも，変化の大きさは用量及び投与日数に依存しないと判断された。また，いずれの BAF312 投与群でも，メタコリン負荷試験で FEV_1 の低下が 10%未満であった被験者の割合に重要な差や傾向は認められなかった。気管支痙攣又は呼吸困難に関連する有害事象又は臨床症状は認められず，肺機能検査パラメータに認められた変化は臨床的に重要ではないと判断された。

7）神経学的検査

臨床的に重要な神経学的検査の異常が BAF312 2.5 mg 群の 1 名に認められた。当該被験者に認められた認知機能の低下は，既往歴に起因すると考えられた。その他の MMSE 並びに注意／警戒，実行機能及び視覚運動速度の Trail Making Test を含む神経学的検査の結果は，用量に関係なく正常であった。BAF312 投与群の MMSE 及び Trail Making Test の変化は，プラセボ群と同様であった。

8）眼科検査

スネレン指標では，BAF312 の用量に関係なく，試験期間中に注目すべき変化は認められなかった。OCT では，黄斑浮腫の徴候は認められなかった。

PK/PD の結果

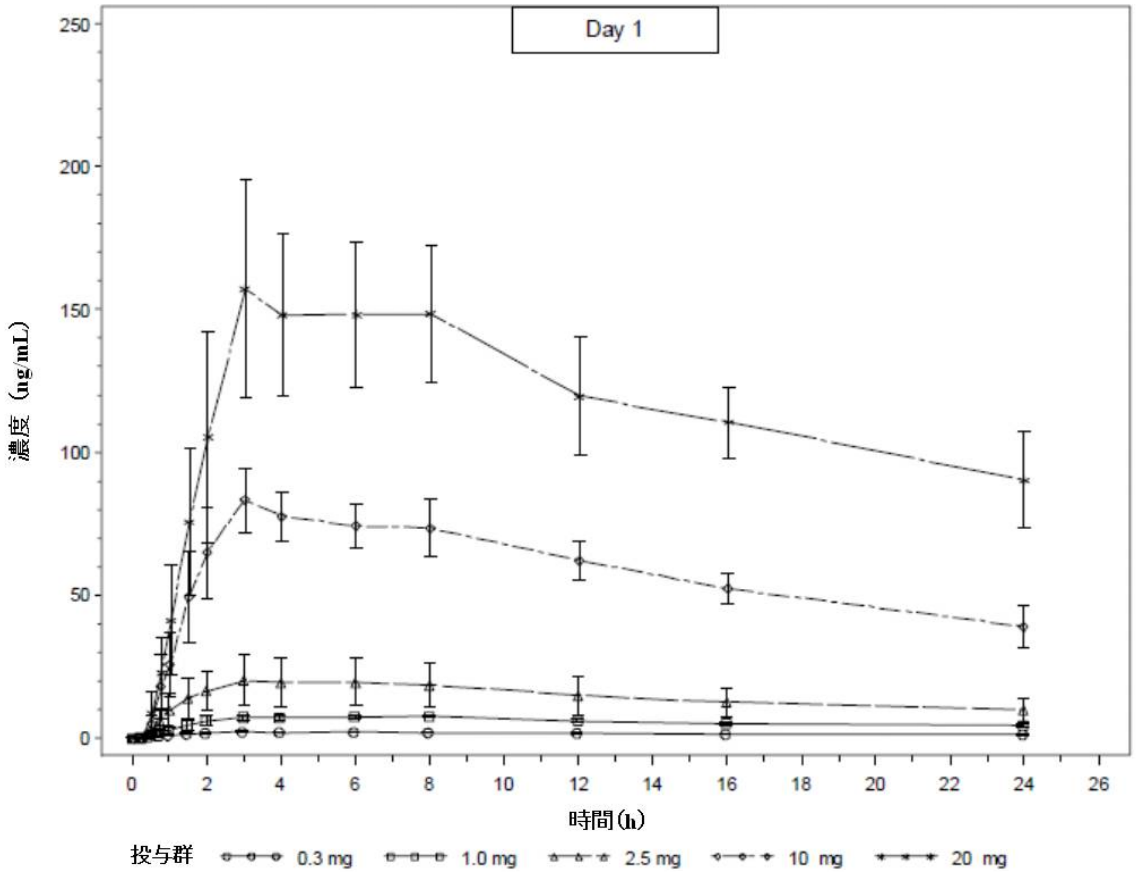
（1）PK

1）反復経口投与初日（Day 1）の血漿中 BAF312 濃度

健康被験者に 0.3 mg，1 mg，2.5 mg，10 mg，及び 20 mg を反復経口投与初日に空腹時投与したとき（Day 1）の血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-2 に，PK パラメータを Table 2-6 に示す。

血漿中の BAF312 は治験薬投与の 0.25 時間後から定量され，投与 3～4.5 時間後（中央値）に最高濃度に達した。個々の被験者の Tmax の最小値は 2 時間，最大値は 8 時間であった。Cmax 及び AUClast は BAF312 0.3～20 mg の範囲で用量比例的に増加した。BAF312 0.3 mg 群，1 mg 群，10 mg 群，及び 20 mg 群では，Cmax の%CV 幾何平均値は 6%～20%，AUClast の%CV 幾何平均値は 8%～14%であった。これらの PK パラメータの被験者間のばらつきは，A2101 試験（用量漸増，単回経口投与試験）の結果と同程度であった。BAF312 2.5 mg 群では，Cmax の%CV 幾何平均値は 88%，AUClast の%CV 幾何平均値は 85%であり，被験者間のばらつきが他の投与群と比較して大きかった。その理由としては，試験期間を通し，1 名の被験者の血漿中 BAF312 濃度が一貫して低かったことが考えられるが，当該被験者の血漿中 BAF312 濃度が低かった理由は不明である（Listing 16.2.5-2.1）。

Figure 2-2　健康被験者に 0.3 mg，1 mg，2.5 mg，10 mg，及び 20 mg を反復経口投与初日に空腹時投与したとき（Day 1）の血漿中 BAF312 濃度推移（A2105 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 11-1，Table 14.2-1.6

Mean ± SD

Table 2-6　健康被験者に 0.3 mg，1 mg，2.5 mg，10 mg，及び 20 mg を反復経口投与初日に空腹時投与したとき（Day 1）の BAF312 の PK パラメータ（A2105 試験，PK 解析対象集団）

	BAF312				
	0.3 mg 群 N = 6	1 mg 群 N = 6	2.5 mg 群 N = 7	10 mg 群 N = 9	20 mg 群 N = 9
Tlag (h) [a]	0.00 (0.00～0.25)	0.00 (0.00～0.00)	0.25 (0.25～1.00)	0.25 (0.25～0.25)	0.25 (0.00～0.25)
Tmax (h) [a]	3.00 (3.00～6.00)	4.50 (2.00～8.00)	3.00 (3.00～6.00)	3.00 (2.00～6.00)	4.00 (3.00～8.00)
Cmax (ng/mL) [b]	2.13 [13]	8.01 [6]	17.4 [88]	84.1 [12]	162 [20]
AUClast (ng·h/mL) [b]	36.2 [10]	136 [8]	293 [85]	1370 [11]	2740 [14]
AUC0-24h (ng·h/mL) [b]	36.2 [10]	136 [8]	293 [85]	1370 [11]	2740 [14]

Source：Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.4

a) Median (Min～Max)

b) Geometric mean [%CV geometric mean]

2）反復経口投与時（Day 28）の血漿中 BAF312 濃度

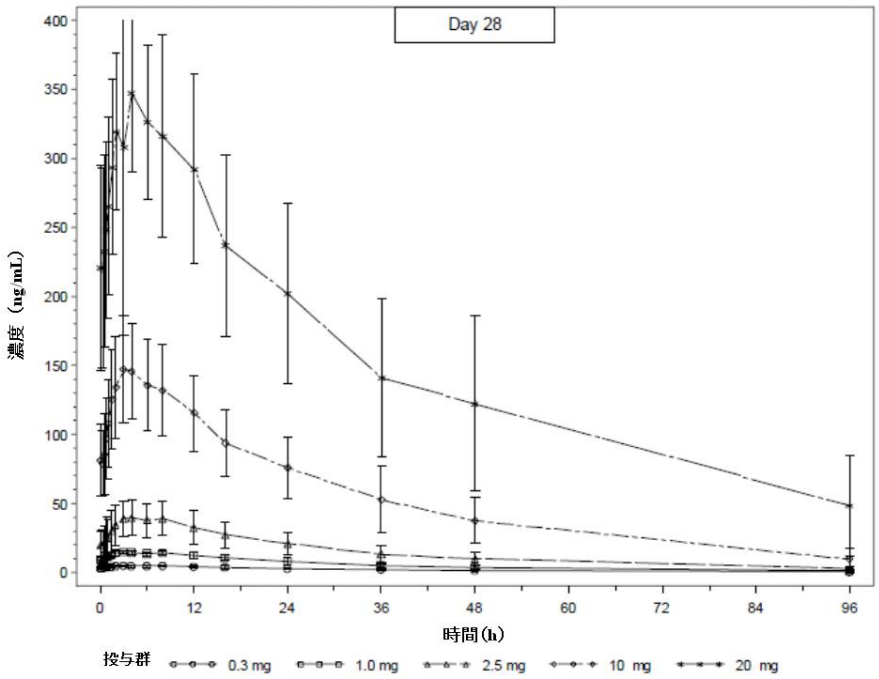
健康被験者に 0.3 mg，1 mg，2.5 mg，10 mg，及び 20 mg を 1 日 1 回 28 日間，空腹時反復経口投与したとき（Day 28）の血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-3 に，PK パラメータを Table 2-7 に示す。

Day 1 の治験薬投与 24 時間後から Day 28 の治験薬投与 24 時間後までの BAF312 のトラフ濃度の測定では，いずれの投与群も，大部分の被験者が反復投与を開始してから約 6 日後に定常状態に達した。Day 1 の AUClast に対する AUCtau の比で算出した Day 28 の Racc の幾何平均値は 1.88～2.72 であり，Day 7 の Racc の幾何平均値（1.81～2.42）と同程度であった。見かけの終末相半減期の幾何平均値は 68.8～110 時間であった。しかし，定常状態までの時間と定常状態時の Racc を考慮すると，この結果は BAF312 蓄積に基づく有効半減期を示すものではない可能性が高い。Day 28 の Racc の幾何平均値が 1.88～2.72 であることを考慮すると，BAF312 の有効半減期は 22～36 時間と考えられる（Boxenbaum and Battle 1995）。

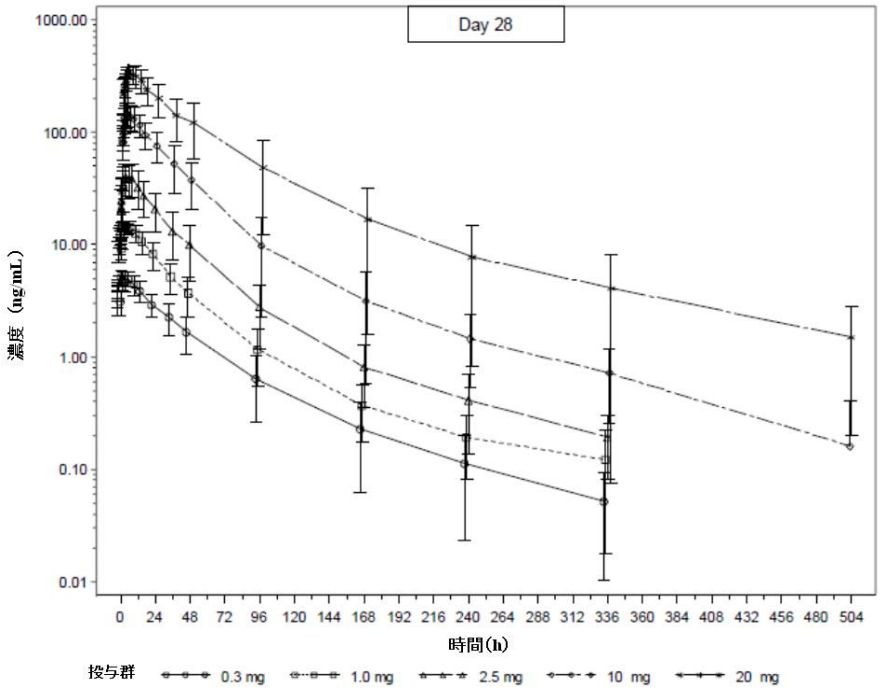
Day 7 及び Day 28 の Cmax 及び AUCtau の%CV 幾何平均値は，Day 7 で 13%～33%及び 16%～37%，Day 28 で 10%～37%及び 16%～45%であり，Day 7 及び Day 28 の Cmax 及び AUCtau の被験者間のばらつきは，反復経口投与初日（Day 1）の結果と同程度であった。BAF312 2.5 mg 群では，他の投与群と比較して Day 7 及び Day 28 の被験者間のばらつきが大きかった。その主な理由としては，1 名の被験者の血漿中 BAF312 濃度が低かった（特に Day 7）ことが考えられる。また，別の 1 名の被験者（代替被験者）は，Day 11 の治験薬投与前の血漿中 BAF312 濃度は 21.4 ng/mL で，Day 11 の BAF312 2.5 mg 群の血漿中 BAF312 濃度の平均値（20.5 ng/mL）と同程度であったが，Day 23 に血漿中 BAF312 濃度が定量下限を下回った。その理由は不明で，治験薬投与記録によると，当該被験者は 1 日 1 回 28 日間，BAF312 2.5 mg の経口投与を受けており，治験責任医師も確認をしていた。当該被験者は，試験終了時まで血漿中 BAF312 濃度が定量下限を下回ったままであった。当該被験者の結果は Day 28 の記述統計量から除外した（Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.6，Listing 16.2.5-2.1）。

Figure 2-3　健康被験者に 0.3 mg，1 mg，2.5 mg，10 mg，及び 20 mg を 1 日 1 回 28 日間，空腹時反復経口投与したとき（Day 28）の血漿中 BAF312 濃度推移（A2105 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 11-2，Table 14.2-1.6

Mean ± SD

Table 2-7　健康被験者に 0.3 mg，1 mg，2.5 mg，10 mg，及び 20 mg を 1 日 1 回 28 日間，空腹時反復経口投与したとき（Day 28）の BAF312 の PK パラメータ（A2105 試験，PK 解析対象集団）

	BAF312				
	0.3 mg 群 N = 6	1 mg 群 N = 6	2.5 mg 群 N = 5	10 mg 群 N = 9	20 mg 群 N = 8
Tlag (h) [a]	0.00 (0.00～0.00)	0.00 (0.00～0.00)	0.00 (0.00～0.00)	0.00 (0.00～0.00)	0.00 (0.00～0.00)
Tmax, ss (h) [a]	3.50 (3.00～12.00)	3.00 (2.00～8.00)	4.00 (3.00～8.00)	3.00 (2.00～6.00)	3.00 (3.00～4.00)
Cmax, ss (ng/mL) [b]	5.31 [16]	14.9 [10]	38.3 [37]	147 [24]	359 [17]
AUClast (ng·h/mL) [b]	240 [38]	608 [28]	1450 [55]	5320 [35]	17000 [46]
AUCtau (ng·h/mL) [b]	97.9 [19]	282 [16]	692 [45]	2580 [24]	6370 [23]
CL/F (L/h) [b]	3.06 [19]	3.55 [16]	3.61 [45]	3.89 [24]	3.21 (0.71) [c]
Vz/F (L) [b]	321 [22]	463 [40]	358 [64]	529 [36]	515 (148) [c]
Cav, ss (ng/mL) [b]	4.08 [19]	11.7 [16]	28.8 [45]	107 [24]	265 [23]
Cmin, ss (ng/mL) [b]	2.83 [27]	7.74 [20]	15.2 [120]	70.6 [30]	166 (88.0) [c]
T1/2 (h) [b] [d]	71.5 [27]	90.4 [27]	68.8 [28]	93.6 [28]	110 [9]
Fluc (%) [b]	54.3 [29]	48.2 [30]	69.3 [39]	63.5 [14]	52.5 [41]
Racc [b]	2.70 [19.1]	2.07 [12.3]	2.72 [47.3]	1.88 [19.2]	2.28 [22.9]

Source：Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.4

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

a) Median (Min～Max)

b) Geometric mean [%CV geometric mean]

c) Mean (SD)

d) T1/2 は終末相半減期に相当。有効半減期（定常状態時の薬物蓄積に基づく）は 22～36 時間であった。

3）用量比例性

Day 1 の反復経口投与初日の Cmax，AUC0-24h，及び AUClast，並びに Day 28 の反復経口投与後の Cmax，AUCtau，及び AUClast の用量比例性をパワーモデルを用いて評価した。

傾きの推定値が約 1 の場合（90%信頼区間の棄却域が 0.947～1.053）に，用量比例性があると判断した（Smith, et al 2000）。Day 28 では，BAF312 0.3～20 mg の範囲で，Cmax 及び AUCtau の用量比例的な増加がみられた。Day 1 の Cmax，AUC0-24h，及び AUClast，並びに Day 28 の AUClast は，傾きの推定値の 90%信頼区間が棄却域をわずかに外れたが，いずれも傾きの推定値は 1 に近かったため，重要ではないと判断された。

4）尿中 BAF312 濃度

BAF312 反復経口投与初日（Day 1）の尿中 PK プロファイルは，以下のとおりであった。

- BAF312 0.3 mg 群，1 mg 群，及び 2.5 mg 群では，尿中から BAF312 は検出されず。

- BAF312 10 mg 群及び 20 mg 群では，治験薬投与後 0～24 時間の尿中に BAF312 の排泄がわずかに認められた（それぞれ最大で投与量の 0.0002%及び 0.0004%）。
- BAF312 10 mg 群及び 20 mg 群の腎クリアランスは，それぞれ 0.02 mL/h 及び 0.03 mL/h であった。

Day 28 の BAF312 反復経口投与後の尿中 PK プロファイルは，以下のとおりであった。

- BAF312 0.3 mg 群，1 mg 群，及び 2.5 mg 群では，治験薬投与後 0～72 時間の尿中に BAF312 の排泄がわずかに認められた（投与量の 0.0001%～0.0112%）。
- BAF312 10 mg 群及び 20 mg 群では，治験薬投与後 0～72 時間の尿中に BAF312 の排泄が認められた（最大で投与量の 0.0021%～0.0022%）。
- BAF312 0.3 mg 群，1 mg 群，及び 2.5 mg 群の腎クリアランスは，0.004～0.33 mL/h であった。
- BAF312 10 mg 群及び 20 mg 群の腎クリアランスは，それぞれ 0.05 mL/h 及び 0.03 mL/h であった。

上記の結果のとおり，BAF312 腎排泄は，Day 1 及び Day 28 ともにわずかであった。BAF312 腎クリアランスがわずかであったことから，BAF312 は腎臓で再吸収されることが示唆された（Table 14.2-1.5）。

（2）PD

1）血中リンパ球数

Day 1 に，すべての BAF312 投与群で血中リンパ球数の用量依存的な減少が認められた。リンパ球数の減少が最大となったのは治験薬の投与から約 4～6 時間後であった。BAF312 0.3～10 mg 群では，Day 28 までの血中リンパ球数に用量依存的な減少が認められた。試験終了時には，BAF312 20 mg 群を除くすべての投与群で，ベースラインの値に復した。BAF312 20 mg 群も，プラセボ投与導入期（Day −1）の値を下回っていたが，試験終了時までに回復の傾向は認められた（Table 14.2-2.1）。

2）白血球サブセット

末梢血において各タイプの白血球サブセットに減少が認められた。とりわけ，CD3+T 細胞及び B 細胞で顕著な減少が認められ，また，CD8+T 細胞よりも CD4+T 細胞で減少が大きかった。未感作 CD4+及び CD8+細胞は，それぞれ末梢エフェクターメモリーCD4+及び CD8+細胞よりも減少が大きかった。ナチュラルキラー細胞や顆粒球では減少は認められなかった。

2.1.5 A2104 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.1-5-A2104 試験

試験の標題

An open label, single oral dose study to investigate the absorption, pharmacokinetics, distribution, metabolism, and elimination of 10 mg [^{14}C] BAF312 in healthy male subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（オランダ）

試験期間

2009 年 6 月 23 日（最初の被験者の初回来院日）～2009 年 8 月 11 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

- 血漿中，尿中，及び糞中の BAF312 の代謝物を同定及び定量し，ヒトでの代謝経路を動物での毒性試験のデータと比較する。
- 尿中及び糞中の総放射能から排泄率及び排泄経路，並びにマスバランスを検討する。
- 利用可能な尿排泄及び糞排泄データから未変化体及び総放射能の吸収を可能な限り評価する。
- BAF312 のヒトでの主な生体内変化経路及び排出メカニズムを明らかにする。
- 血漿中 BAF312 及び主要な代謝物の総放射能の薬物動態（pharmacokinetics，PK）を検討する。

副次目的

該当なし

試験方法

本試験は，男性健康被験者に[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与し，吸収，PK，分布，代謝，及び消失を検討した単施設，非盲検試験である。被験者は，投与日の前日に入院し，夜間 10 時間以上の絶食後，治験薬を投与された。投与前に安全性の評価を行い，検体（血液，尿，及び糞）を採取した。入院観察期間中（Day 1～11）に PK 及び安全性の評価を行い，採取した検体から総放射能，BAF312，及び代謝物を解析した。退院後は，Day 14 及び Day 21 に外来で観察を行い，Day 14 には Day 12 及び Day 13 に自宅で採取した検体（尿及び糞）を持参した。Day 35 に試験終了時評価を行った。Day 21 及び Day 35 にはそれぞれ 24 及び 48 時間の検体（尿及び糞）採取を行った。

本試験期間中の治験実施計画書の改訂はなかった。

目標被験者数

目標被験者数：4 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. 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であると判断された 18～55 歳の男性
2. CYP2C9 の遺伝子型*1*1 を保有する者（CYP2C9*2 及び CYP2C9*3 アレルを保有する者は除外した）
3. 治験薬投与前 12 ヵ月以内に診断，治療，又は調査のため，0.2 mSv を超える放射能の曝露を受けていない者

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 2-1 に示す。

Table 2-1　　治験薬の製剤及び用量（A2104 試験）

治験薬	製剤	用量
[^{14}C]BAF312	バイアル	10 mg

Source：Section 9.4.1

（2）用量及び投与方法

被験者は治験薬をバイアルから直接服用した。10 時間以上の絶食後，空腹時に治験薬を単回経口投与し，投与後 4 時間まで絶食を継続した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：19 日間
ベースライン期：1 日間
投与期：21 日間（単回経口投与＋後観察）
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，心臓モニタリング（テレメトリー）

PK

血液中及び血漿中総放射能濃度，血漿中 BAF312 及び代謝物濃度，尿中排泄量（総放射能，BAF312，及び代謝物），糞中排泄量（総放射能，BAF312，及び代謝物）

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：組み入れられ，[^{14}C]BAF312 が投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：[^{14}C]BAF312 10 mg が投与され，定量可能な PK の測定値を有し，試験を完了したすべての被験者

（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。測定時点別に記述統計量を算出した。

（4）PK

血液中及び血漿中総放射能濃度，並びに血漿中 BAF312 及び代謝物濃度から，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，Tlast，T1/2，AUClast，AUCinf，AUC0-t。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 に関しては，中央値及び範囲（最小値～最大値）を算出した。総放射能，BAF312，及び代謝物の尿中及び糞中排泄率を算出した。

試験成績

被験者の内訳

4 名の健康被験者が本試験に組み入れられ，すべての被験者が試験を完了した。

解析したデータセット

治験薬が投与され，試験を完了したすべての被験者（4 名）が SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。

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 2-2 に示す。

すべての被験者（4 名，100%）が白人男性であった。年齢の平均値（範囲）は，35.8 歳（18～54 歳）であった。

Table 2-2　　主な人口統計学的データの特性（A2104 試験，SAF）

		[^{14}C]BAF312 10 mg N = 4
年齢 (歳)	Mean ± SD	35.8 ± 18.37
	Min～Max	18～54
性別 - n (%)	男性	4 (100)
人種 - n (%)	白人	4 (100)
体重 (kg)	Mean ± SD	77.53 ± 8.113
	Median	78.70
	Min～Max	67.2～85.5
身長 (cm)	Mean ± SD	183.0 ± 6.48
	Median	183.5
	Min～Max	176～189
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	23.111 ± 1.4867
	Median	23.596
	Min～Max	20.97～24.28

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

すべての被験者（4 名）が治験実施計画書の規定に従い，[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与された。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-3 に示す。

有害事象は，3 名に 13 件発現した。最も多く発現した有害事象は頭痛（3 名，75.0%）であり，次いで傾眠及び無力症（各 2 名，50.0%）であった。ほとんどの有害事象が治験薬との関連を否定できないと判断された（Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-3　有害事象発現被験者数及び発現率（A2104 試験，SAF）

SOC PT	[^{14}C]BAF312 10 mg N = 4 n (%)
合計	3 (75.0)
胃腸障害	1 (25.0)
下痢	1 (25.0)
嘔吐	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0)
無力症	2 (50.0)
傷害，中毒および処置合併症	1 (25.0)
節足動物咬傷	1 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)
筋肉痛	1 (25.0)
神経系障害	3 (75.0)
頭痛	3 (75.0)
傾眠	2 (50.0)

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。
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。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-4 に示す。

副作用は，3 名に 9 件発現した。最も多く発現した副作用は頭痛（3 名，75.0%）であり，次いで無力症（2 名，50.0%）であった（Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-4　　副作用発現被験者数及び発現率（A2104 試験，SAF）

SOC PT	[^{14}C]BAF312 10 mg N = 4 n (%)
合計	3 (75.0)
胃腸障害	1 (25.0)
嘔吐	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0)
無力症	2 (50.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)
筋肉痛	1 (25.0)
神経系障害	3 (75.0)
頭痛	3 (75.0)
傾眠	1 (25.0)

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。
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。

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，すべて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

血液学的検査のパラメータに，臨床的に重要な異常値は認められなかった。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査のパラメータに，臨床的に重要な異常値は認められなかった。

3）尿検査

尿検査のパラメータに，臨床的に重要な異常値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

すべての被験者で，複数の測定時点の脈拍数にベースラインからの減少（20%超）が認められたが，いずれの変動も有害事象として報告されなかった（Listing 16.2.9-1.3）。

2）12 誘導心電図

心電図に，臨床的に重要な変動は認められなかった。

3）心臓モニタリング（テレメトリー）

3 名にテレメトリーの異常（断続的な徐脈）が認められたが，いずれも臨床的に重要とは判断されなかった（Listing 16.2.5-3.1，Listing 16.2.9-1.3）。さらに，そのうち 1 名に Wenckebach 型房室ブロックが 1 件認められ，投与後約 2 時間に発現し，投与後約 24 時間まで断続的に持続したが，有害事象として報告されなかった。

PK の結果

（1）PK

1）血漿中濃度

[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能及び BAF312 の濃度推移を Figure 2-1 に，血液中及び血漿中総放射能濃度推移を Figure 2-2 に示す。また，[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの血液中及び血漿中総放射能，並びに血漿中 BAF312 の PK パラメータを Table 2-5 に示す。

血漿中総放射能濃度及び血漿中 BAF312 濃度は，それぞれ投与後 6 時間及び 4 時間（Tmax の中央値）で Cmax に達した。

血漿中総放射能及び BAF312 の濃度-時間曲線は，個々の被験者で同様であった（DMPK RCBAF312A2104c-Figure 1～4）。血漿中総放射能 AUCinf の 37.5%が BAF312 に由来したことから，代謝物の曝露量が大きいことが示された。

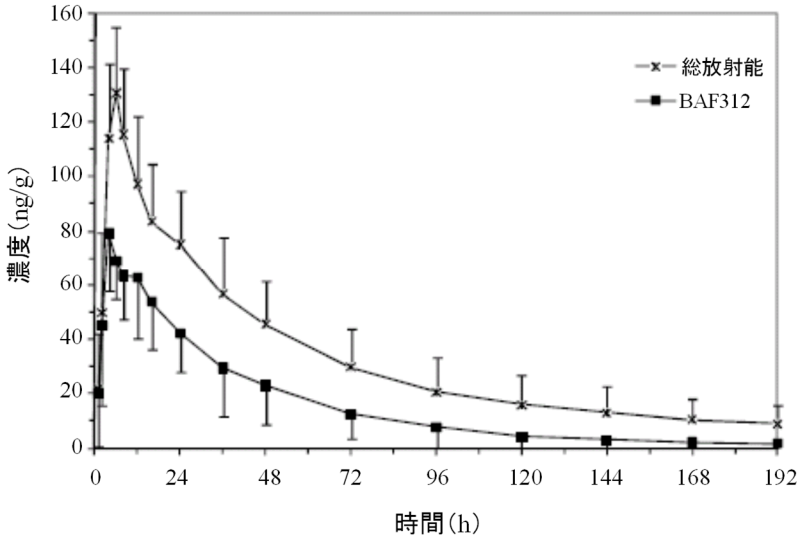
総放射能と BAF312 の全身曝露量の被験者間のばらつきについて，Cmax の%CV 平均値は血漿中総放射能で 18.8%及び血漿中 BAF312 で 24.4%，AUCinf の%CV 平均値はそれぞれ 44.5%及び 59.2%であった（DMPK RCBAF312A2104c-Table 4，Table 5）。

血漿中総放射能は，投与後 312～480 時間定量され，その後定量限界未満となった。血漿中 BAF312 未変化体は，投与後 216～480 時間定量された。血漿中総放射能及び血漿中 BAF312 の T1/2 の平均値は，それぞれ 171 時間及び 56.6 時間であった。

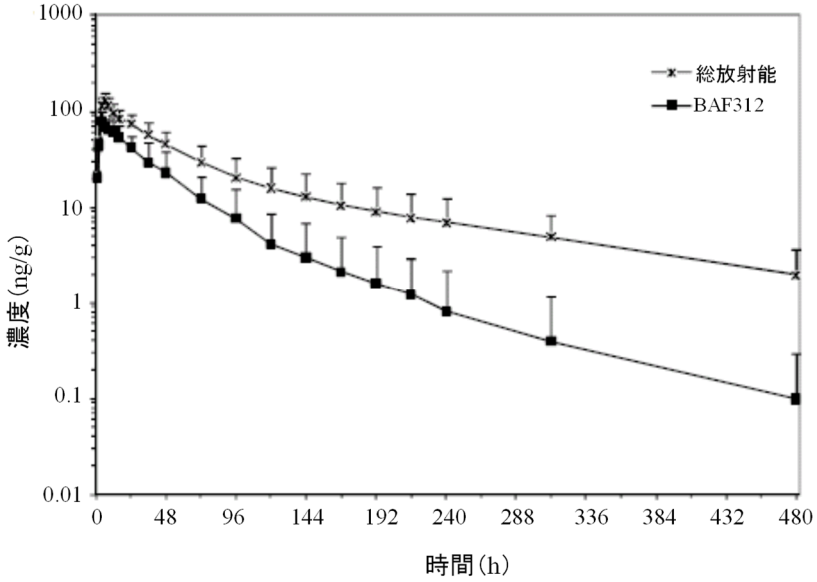
血液中総放射能は，投与後 216～480 時間定量され，その後定量限界未満となった。血液中総放射能に対する血漿中総放射能の AUC の比は約 0.67 であり，BAF312 由来の成分は主に血漿内に留まることが示された。

Figure 2-1　　[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能及び BAF312 の濃度推移（A2104 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール

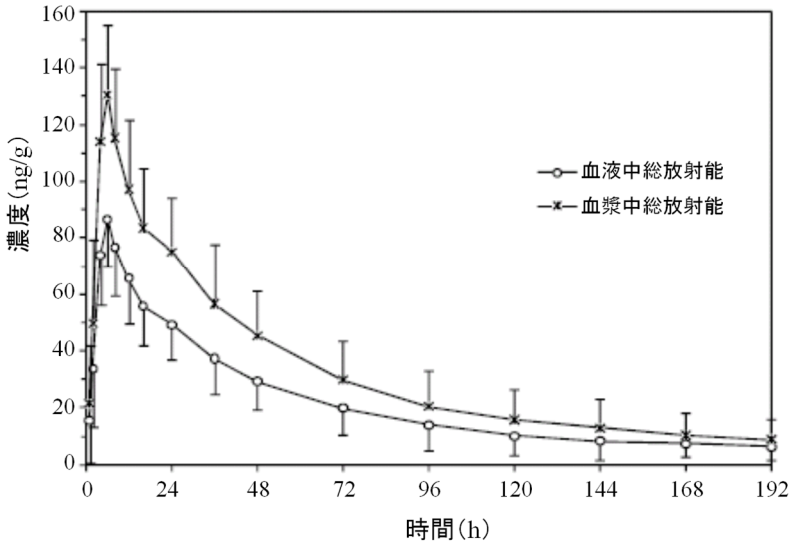


Source：Figure 11-3，Figure 11-4

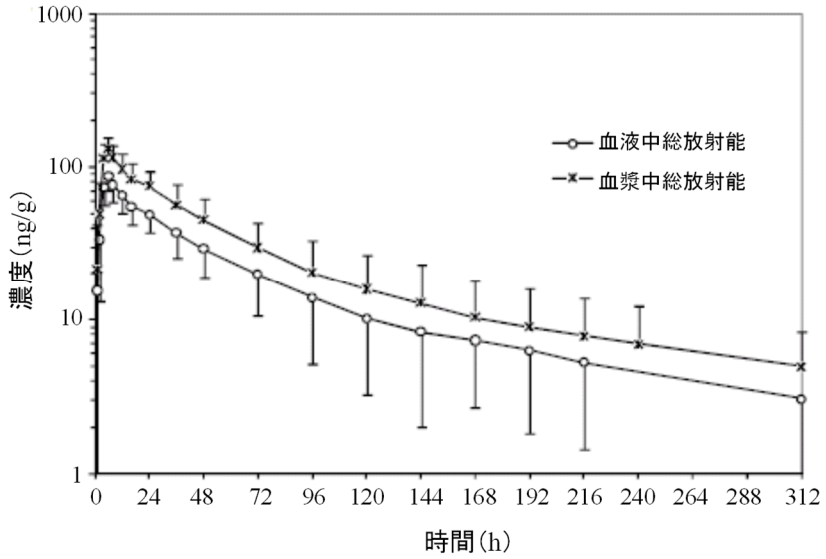
Mean ± SD（上図），Mean + SD（下図）

Figure 2-2　　[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの血液中及び血漿中総放射能濃度推移（A2104 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 11-5，Figure 11-6

Mean ± SD（上図），Mean ± SD（下図）

Table 2-5　[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの血液中及び血漿中総放射能，並びに血漿中 BAF312 の PK パラメータ（A2104 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	血液中総放射能 N = 4	血漿中総放射能 N = 4	血漿中 BAF312 N = 4
Tmax [h] a)	6 (全被験者)	6 (全被験者)	4 (4～6)
Cmax [ng/mL] b)	86.6 ± 16.4	131 ± 24.5	80.4 ± 19.6
Tlast [h] a)	216～480	312～480	216～480
AUClast [ng·h/mL] c)	4899 ± 2439	7646 ± 3592	3196 ± 1897
T1/2 [h]	156 ± 44.7	171 ± 28.6	56.6 ± 19.7
AUCinf [ng·h/mL] c)	5526 ± 2463	8272 ± 3684	3226 ± 1909
血漿中総放射能 AUCinf に占める割合 [%]	66.7 ± 2.80	－	37.5 ± 4.84
AUCinf の外挿比率 [%]	12.5 ± 4.32	8.26 ± 3.37	0.952 ± 0.157

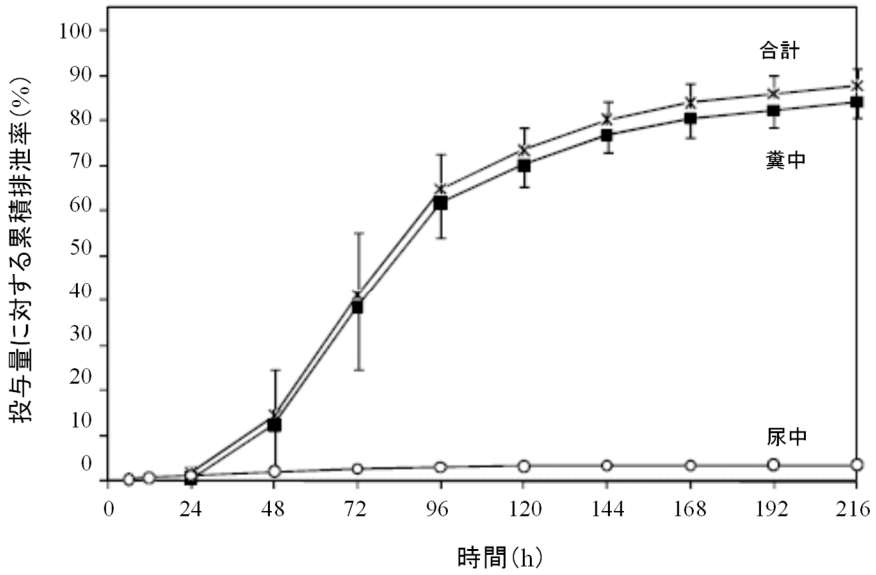
Source：DMPK RCBAF312A2104c-Table 4，Table 5，Table 6
Mean ± SD
a) Tmax は Median (Min～Max)，Tlast は Min～Max
b) 血液中総放射能及び血漿中総放射能は [ng-eq/mL]
c) 血液中総放射能及び血漿中総放射能は [h*ng-eq/mL]

2）放射能の排泄

[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの総放射能の尿中及び糞中累積排泄率の推移を Figure 2-3 に，尿中及び糞中累積排泄率を Table 2-6 に示す。

放射能は主に糞中に排泄された（投与量の最大 87.0%）（DMPK RCBAF312A2104c-Table 8）。投与後 216 時間までに投与した放射能の大部分（87.7%）が糞中及び尿中に排泄された。投与後 312 時間までに放射能の排泄はほぼ完了し（90.4%），累積排泄率の範囲は 88.2%～93.3%であった。

Figure 2-3　[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの総放射能の尿中及び糞中累積排泄率の推移（A2104 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 11-7
Mean ± SD

Table 2-6　[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの総放射能の尿中及び糞中累積排泄率（A2104 試験，PK 解析対象集団）

	総放射能の累積排泄率 (投与量に占める割合%) N = 4		
時間 (h)	尿中	糞中	合計
0～216	3.61 ± 0.371	84.1 ± 3.47	87.7 ± 3.69
0～312	3.70 ± 0.350	86.7 ± 2.46	90.4 ± 2.71

Source：DMPK RCBAF312A2104c-Table 8
Mean ± SD

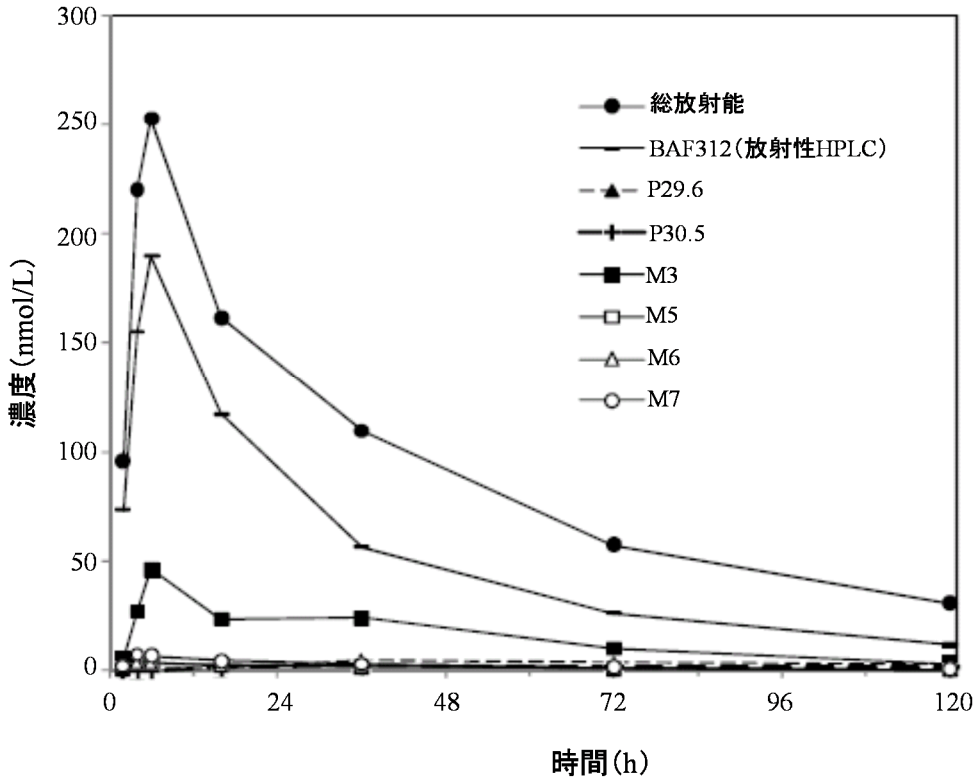
3）血漿中代謝物プロファイル

[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能，BAF312，及び主代謝物の濃度推移を Figure 2-4 に，血漿中 BAF312 及び主代謝物の AUC0-120h を Table 2-7 に示す。

血漿中総放射能に占める割合は，未変化体（BAF312）が最も大きく，血漿中総放射能 AUC0-120h の 57.1%であった。代謝物 M3（水酸化及びグルクロン酸抱合により形成）は血漿中主代謝物であり，血漿中総放射能 AUC0-120h の 18.4%を占めた。検出されたその他の代謝物（代謝物 M5，M6，M7，P29.6，及び P30.5）のピークの割合は小さく，平均してそれぞれ血漿中総放射能 AUC0-120h の 1.51%～3.72%であった。代謝物 M5，M6，及び M7 は水酸化により形成された。

P73.0 は，検体処理の過程でカルボキシル基のメチルエステル化により形成された BAF312 の分解産物であり，血漿中総放射能 AUC0-120h の 1.74%を占めた。

Figure 2-4　[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能，BAF312，及び主代謝物の濃度推移（A2104 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 11-9
HPLC：高速液体クロマトグラフィー
Mean

Table 2-7　[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 及び代謝物の AUC0-120h（A2104 試験，PK 解析対象集団）

		AUC0-120h N = 4		
ピーク	成分/代謝物	Mean ± SD (h*nmol/L)	Min～Max (h*nmol/L)	総放射能に占める割合 Mean ± SD (%)
P29.6	不明	378 ± 103	267～491	3.72 ± 1.49
P30.5	不明	192 ± 57.4	111～244	1.82 ± 0.467
M3	M5 のグルクロン酸抱合体	1850 ± 268	1690～2260	18.4 ± 5.11
M5	水酸化代謝物	156 ± 29.0	122～188	1.51 ± 0.343
M6	水酸化代謝物	170 ± 39.9	135～213	1.63 ± 0.326
M7	水酸化代謝物	282 ± 87.8	175～361	2.75 ± 1.11
BAF312	未変化体	6320 ± 2920	4350～10600	57.1 [a)] ± 5.91
P73.0	検体処理の過程で形成	190 ± 91.7	91.0～275	1.74 ± 0.623
	検出量不明成分の総量	204 ± 29.8	176～231	2.02 ± 0.592
	検体処理及び HPLC の過程で消失	1040 ± 578	622～1900	9.30 ± 2.10
総放射能（放射標識成分の総量）		10800 ± 3700	8200～16100	100

Source：Table 11-5

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

a) 58.8%（検体処理の過程で BAF312 のメチルエステル化により形成された P73.0 を含めた場合）

4）尿中及び糞中代謝物プロファイル

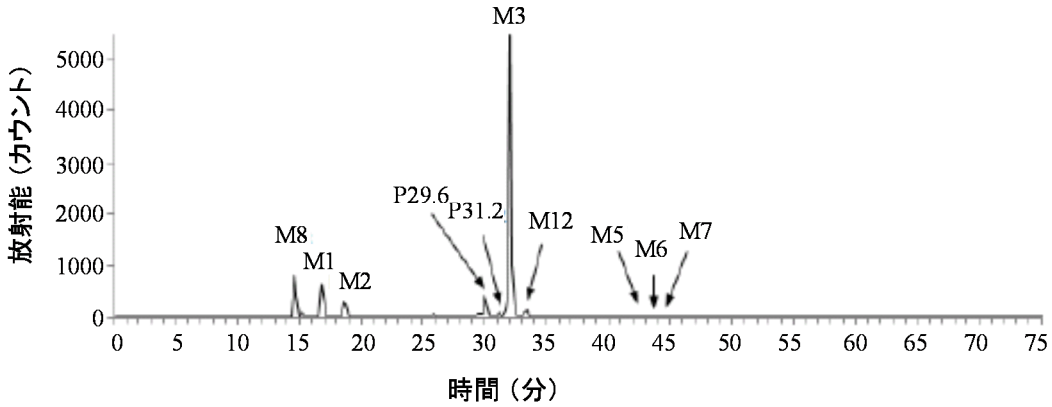
[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの尿中及び糞中の代謝物プロファイル例をそれぞれ Figure 2-5 及び Figure 2-6 に示す。

尿中の代謝物プロファイルは，主成分 M3 及びその他の 9 つの成分で構成された。BAF312 未変化体は検出されず，全身に曝露された BAF312 がほとんど代謝されたことが示唆された。尿中の主代謝物は M3 であり，投与量の 2.08 ± 0.233%（平均値 ± SD，以下同様）を占めた（DMPK RCBAF312A2104c-Table 10）。検出された副成分（M1，M2，M8，M12，及び P29.6）は，それぞれ投与量の 0.1%～0.5%を占めた。代謝物は主にエーテル開裂，加水分解，及びその後の還元により形成された。水酸化代謝物の M5，M6，及び M7 の検出量はわずかであった（それぞれ 0.1%未満）。

糞中の代謝物プロファイルは，3 つの主成分及び 6 つ以上の副成分で構成された。投与後 0～192 時間の糞中に占める BAF312 未変化体の割合は，投与量の 9.2%であった（DMPK RCBAF312A2104c-Table 10）。糞中の主代謝物は M5（水酸化代謝物）及び M4（水酸化及び硫酸化代謝物）であり，それぞれ投与量の 45.1 ± 9.0%及び 12.6 ± 3.1%を占めた。その他の水酸化代謝物である M6 及び M7 は，それぞれ投与量の 3.2 ± 0.6%及び 6.4 ± 1.1%を占めた。

尿中及び糞中の代謝物プロファイルに被験者間で大きな差は認められなかった。

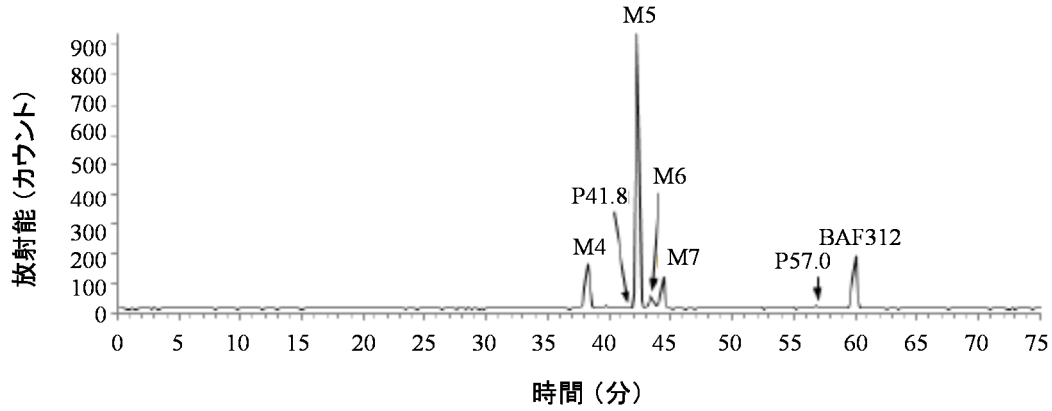
Figure 2-5　[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの尿中の代謝物プロファイル例（A2104 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 11-10

被験者 1 名の投与後 0～192 時間の尿を，96 穴プレートで放射能を検出する HPLC により解析した。

Figure 2-6　[^{14}C]BAF312 10 mg を単回経口投与したときの糞中の代謝物プロファイル例（A2104 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 11-11

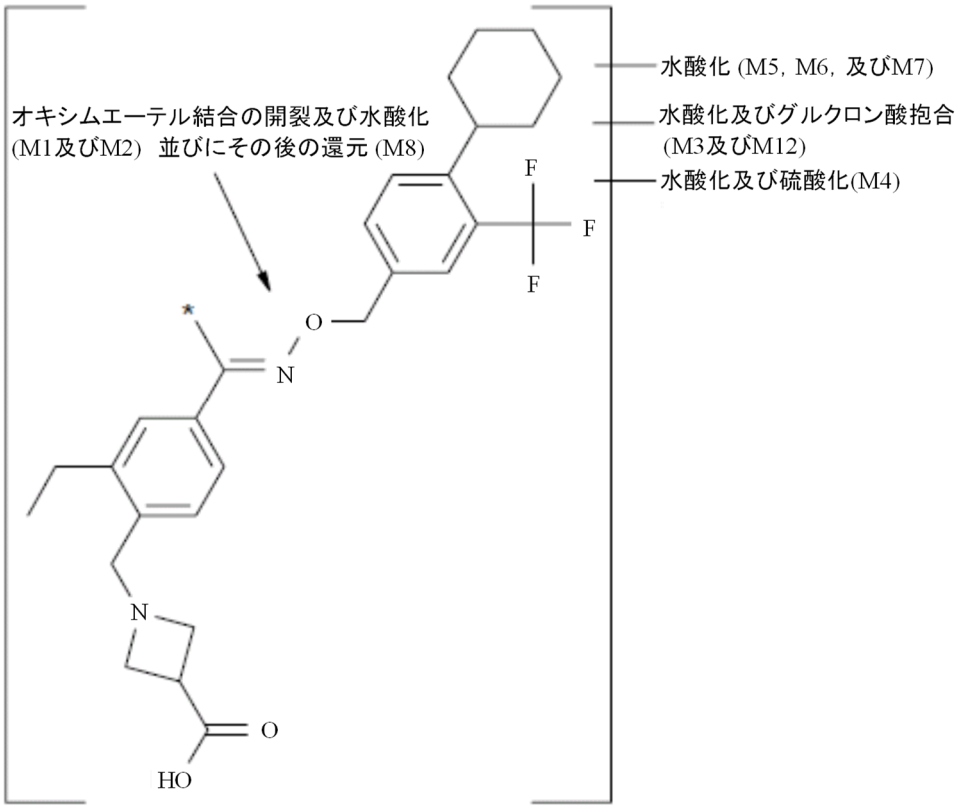
被験者 1 名の投与後 0～192 時間の糞（排泄された総投与量の 96.3%を含む）を，96 穴プレートで放射能を検出する HPLC により解析した。

5）代謝経路

ヒトでの BAF312 の主な生体内変化経路を Figure 2-7 に示す。

BAF312 の生体内変化は概して以下の経路により生じた。第 1 相の代謝反応では，C-水酸化により M5，M6，及び M7 が形成され，オキシムエーテル結合の開裂及び水酸化により M1 及び M2 が形成されて，その後の還元により M8 が形成された。第 2 相の代謝反応では，水酸化代謝物の硫酸化により M4 が，グルクロン酸抱合により M3 及び M12 が形成された。

Figure 2-7　　ヒトでの BAF312 の主な生体内代謝経路（A2104 試験）



Source：Figure 11-12

*：BAF312 の[^{14}C]標識した箇所

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

2.3.1 A2122 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-1-A2122 試験

試験の標題

A single-dose, open-label, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of BAF312 in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment compared to healthy control subjects

治験実施医療機関

3 医療機関（ハンガリー及びロシア）

試験期間

2012 年 10 月 8 日（最初の被験者の初回来院日）～2014 年 3 月 4 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

軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者を対象に，BAF312 0.25 mg を単回経口投与したときの BAF312 及びその代謝物の薬物動態（pharmacokinetics，PK）を健康被験者と比較し検討する。

副次目的

軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者を対象に，BAF312 0.25 mg を単回経口投与したときの BAF312 の安全性及び忍容性を健康被験者と比較し検討する。

探索目的

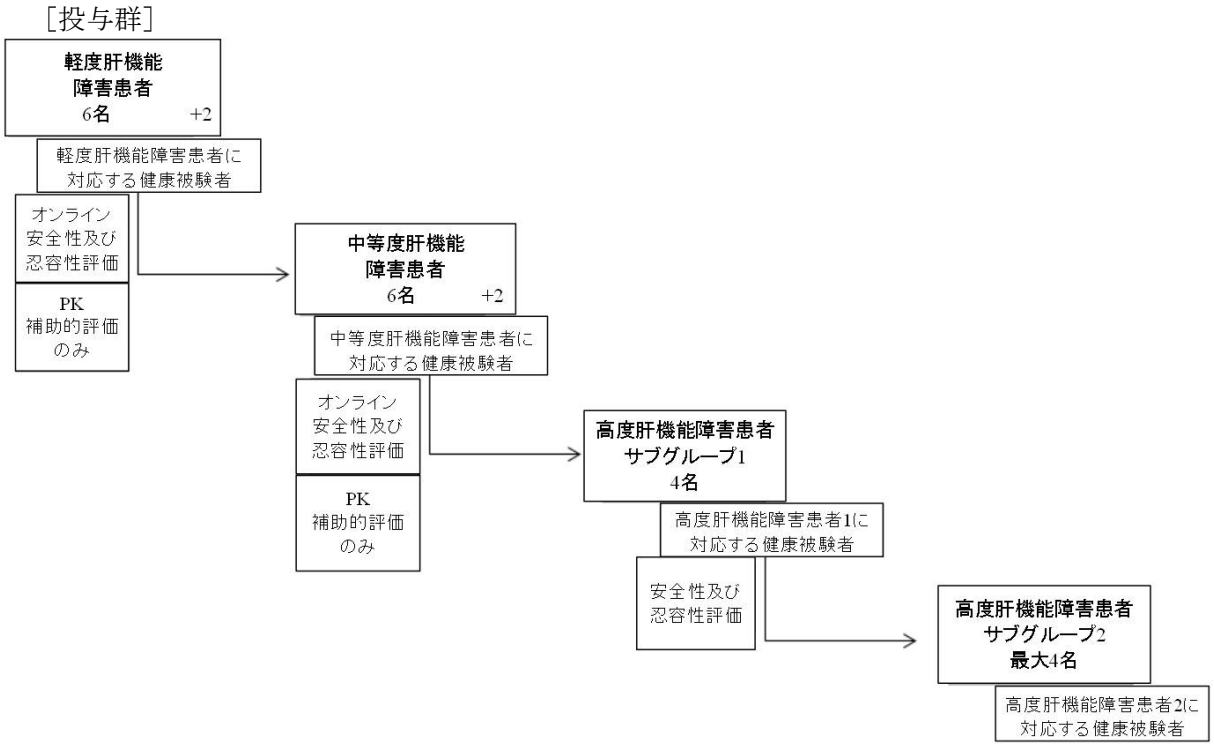
薬物代謝，肝機能障害，及び薬物標的経路に関連する遺伝子の個々の遺伝子多型が，BAF312 に対して異なる反応をもたらすか否かを検討するため，探索的に薬理遺伝学的評価を実施する。

試験方法

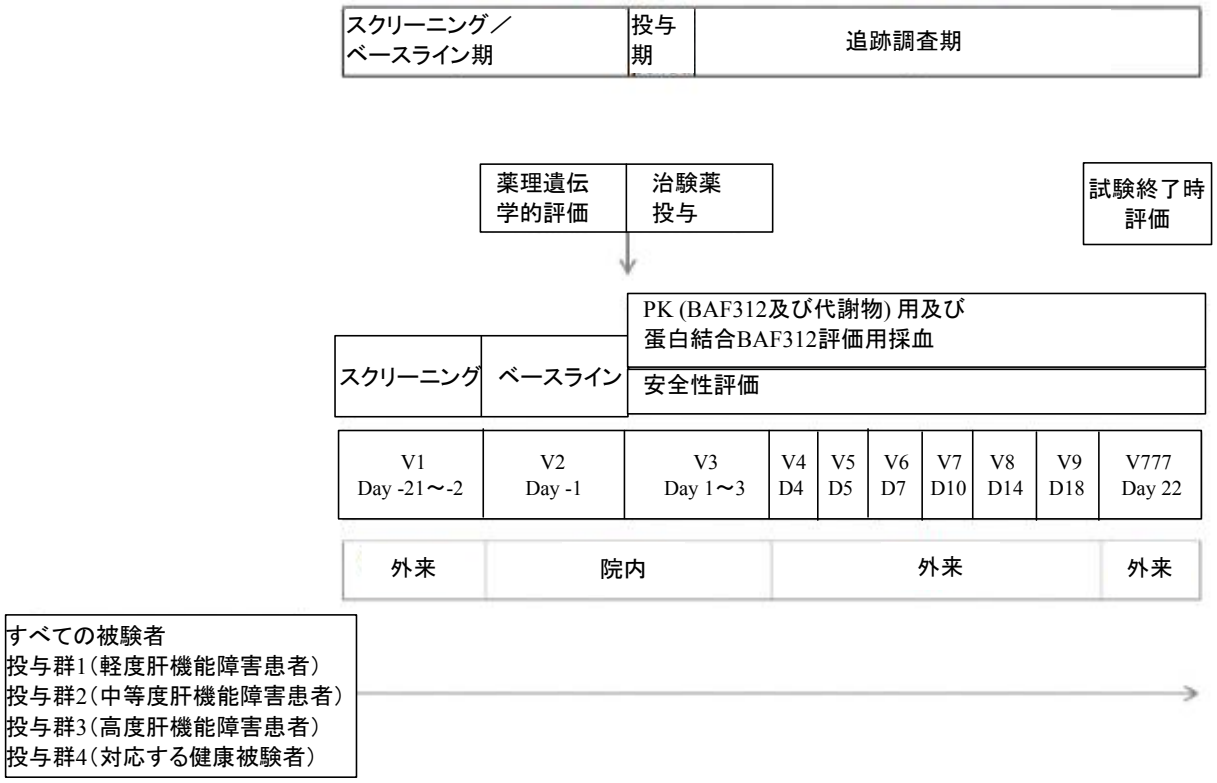
本試験は，肝機能障害患者（投与群 1：軽度，投与群 2：中等度，投与群 3：高度）と，年齢，性別，及び BMI が対応する健康被験者（投与群 4）を比較して，BAF312 の PK を評価する多施設共同，非盲検，並行群間，非検証的試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

本試験は，スクリーニング期（21 日間），ベースライン期（Day −1），投与期（Day 1），及び追跡調査期（21 日間）で構成された。治験薬の初回投与日から約 3 週間で試験終了時評価を実施した。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2122 試験）



［試験期］



Source：Figure 9-1，Figure 9-2

本試験期間中，治験実施計画書は計 2 回改訂されたが，いずれも軽微で試験開始前の改訂であり，試験結果の解釈に影響を及ぼす改訂ではなかった。

目標被験者数

目標被験者数：48 名

被験者数設定の根拠

本試験では，目標被験者数を最大 48 名に設定し，軽度及び中等度肝機能障害患者群に各 8 名，高度肝機能障害患者群に 4～8 名，肝機能障害患者の各投与群に対応する肝機能が正常な健康被験者群に最大 24 名とした。1 名の健康被験者が最大 3 名の肝機能障害患者（投与群 1～3 の各 1 名）に重複して対応することを可としたため，健康被験者数は最大 24 名までで変動した。本試験では，目標被験者数を統計学的な検討に基づいて設定しなかった。各投与群の被験者数を 8 名，変動係数（coefficient of variation，CV）を 30%～50%と仮定した場合に，Simcyp シミュレーションに基づいて得られる PK パラメータの各比（肝機能障害患者 vs 健康被験者）の 90%信頼区間を Table 2-1 に示す。

Table 2-1　　各変動係数での PK パラメータの各比の 90%信頼区間（A2122 試験）

比	CV = 30%	CV = 40%	CV = 50%
1	0.73, 1.37	0.66, 1.52	0.60, 1.67
1.5	1.10, 2.06	0.99, 2.28	0.90, 2.51
2	1.46, 2.74	1.32, 3.04	1.20, 3.34
2.5	1.83, 3.43	1.65, 3.80	1.50, 4.18
3	2.19, 4.11	1.98, 4.56	1.80, 5.01
3.5	2.56, 4.80	2.31, 5.32	2.10, 5.85

Source：Table 9-8
肝機能障害患者と健康被験者の PK パラメータの比
各投与群の被験者数は 8 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

全被験者（投与群 1～4）

1. 白人で，スクリーニング及びベースライン時に 18～70 歳の男女
2. 本試験組入れ時の体重が 50 kg 以上で，BMI が 18～35 kg/m^2 の者
3. スクリーニング時に CYP2C9*1 ホモ接合体遺伝子型を保有することが確認された者。事前スクリーニングの結果，CYP2C9*2 及び CYP2C9*3 アレルを保有することが確認された者は組入れから除外した。

肝機能障害患者（投与群 1～3）

1. スクリーニング時の Child-Pugh 分類 A，B，又は C で示される肝機能障害の基準を満たす者（Table 2-2）
   - 軽度肝機能障害（投与群 1）：Child-Pugh 分類 A（5～6 ポイント）
   - 中等度肝機能障害（投与群 2）：Child-Pugh 分類 B（7～9 ポイント）
   - 高度肝機能障害（投与群 3）：Child-Pugh 分類 C（10～15 ポイント）

Table 2-2　　Child-Pugh 分類

ポイント 項目	1 点	2 点	3 点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40～70	40 未満

Source：臨床・病理　原発性肝癌取扱い規約　第 4 版（2000 年 11 月）
各項目のポイントを加算し，その合計点で分類する。

健康被験者（投与群 4）

1. 各健康被験者は，軽度，中等度，及び高度の肝機能障害を有する各患者と，性別，年齢（± 5 歳），及び BMI（± 10%）が対応する者
2. スクリーニング及びベースライン時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査の結果から健康状態が良好であると判断された者

治験薬，用量及び投与方法

（1）治験薬

治験薬の製剤及び用量を Table 2-3 に示す。

Table 2-3　　治験薬の製剤及び用量（A2122 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	フィルムコーティング錠	0.25 mg

Source：Table 9-3

（2）用量及び投与方法

すべての被験者に BAF312 0.25 mg を 10 時間の絶食後に単回経口投与し，投与後 4 時間以上絶食を継続した。

投与（観察）期間

スクリーニング：21 日間
ベースライン：1 日間
投与期：1 日間（単回経口投与）
追跡調査期：21 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，心臓モニタリング，コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale，C-SSRS）

PK

血漿中 BAF312 及び代謝物（M3 及び M5）濃度，血漿中非結合 BAF312 画分

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与され，安全性に影響を与える治験実施計画書からの逸脱のないすべての被験者
- PK 解析対象集団：試験を完了し，定量可能な PK 濃度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，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 及び代謝物濃度から，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，Vz/F，CL/F。

各 PK パラメータの記述統計量として，平均値（算術及び幾何），標準偏差（standard deviation，SD），並びに CV（幾何）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。

重症度別の肝機能障害患者と年齢，性別，及び BMI が対応する健康被験者との間で PK パラメータを比較するため，分散分析（analysis of variance，ANOVA）を実施した。BAF312 及び代謝物の PK パラメータ（Cmax，AUClast，及び AUCinf）を，肝機能障害患者の重症度別（軽度，中等度，及び高度）の各投与群と対応する健康被験者との間で比較した。投与群を固定効果，対応するペアを変量効果とした線形混合効果モデルを用いて，対数変換した PK パラメータをパラメータごとに解析した。同一の健康被験者データが 1 つのモデル解析で重複して利用されることを避けるため，肝機能障害患者と対応する健康被験者との間の PK パラメータの比較は，投与群別に実施した。各投与群で幾何平均値及び 90%信頼区間を算出した。本試験では，1 名の健康被験者

が最大 3 名の肝機能障害患者（3 つの重症度別に各 1 名）に対応したが，投与群別に解析することにより同じ健康被験者が他の群では別の健康被験者として扱われ，解析結果に影響はなかった。

同様の解析方法で，肝機能障害患者と対応する健康被験者の間で血漿中非結合型 BAF312 の PK パラメータを比較した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-4 に示す。

40 名の被験者が本試験に組み入れられ，すべての被験者が試験を完了した。試験を中止した被験者はいなかった。

Table 2-4　　被験者の内訳（A2122 試験，SAF）

	Child-Pugh 分類				対応する健康被験者				全健康被験者	全被験者
	軽度	中等度	高度	Total	軽度	中等度	高度	Total		
	N = 8	N = 8	N = 8	N = 24	N = 8	N = 8	N = 8	N = 14	N = 16	N = 40
	n (%)				n (%)				n (%)	n (%)
完了	8 (100)	8 (100)	8 (100)	24 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	14 (100)	16 (100)	40 (100)

Source：Table 14.1-1.1

全健康被験者には，対応する被験者 14 名及び対応しない被験者 2 名を含む。

対応する健康被験者群では，一部の被験者が，治験実施計画書で規定されているように 1 名以上に重複して対応したため，合計被験者数が 24 名ではなく 14 名となった。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-5 に示す。

組み入れられ，治験薬を投与されたすべての被験者（40 名）が SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。

Table 2-5　　解析対象集団（A2122 試験，全被験者集団）

	Child-Pugh 分類				対応する健康被験者				全健康被験者	全被験者
	軽度 N = 8	中等度 N = 8	高度 N = 8	Total N = 24	軽度 N = 8	中等度 N = 8	高度 N = 8	Total N = 14	N = 16	N = 40
	n (%)				n (%)				n (%)	n (%)
組入れ被験者	8 (100)	8 (100)	8 (100)	24 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	14 (100)	16 (100)	40 (100)
SAF	8 (100)	8 (100)	8 (100)	24 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	14 (100)	16 (100)	40 (100)
PK 解析対象集団	8 (100)	8 (100)	8 (100)	24 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	14 (100)	16 (100)	40 (100)

Source：Table 14.1-2.1

全健康被験者には，対応する被験者 14 名及び対応しない被験者 2 名を含む。

対応する健康被験者群では，一部の被験者が，治験実施計画書で規定されているように 1 名以上に重複して対応したため，合計被験者数が 24 名ではなく 14 名となった。

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 2-6 に示す。

軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者群と人口統計学的に対応する健康被験者群の被験者背景に差は認められなかった。SAF 及び PK 解析対象集団に含めた 40 名のうち，26 名が男性，14 名が女性であった。年齢（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 50.7 ± 5.65 歳，身長は 170.4 ± 9.53 cm，体重は 79.76 ± 14.809 kg，BMI は 27.427 ± 4.4140 kg/m^2 であった。すべての被験者が白人であった。

Table 2-6 主な人口統計学的データの特性（A2122 試験，SAF）

		Child-Pugh 分類				対応する健康被験者				全健康被験者	全被験者
		軽度 N = 8	中等度 N = 8	高度 N = 8	Total N = 24	軽度 N = 8	中等度 N = 8	高度 N = 8	Total N = 14	N = 16	N = 40
年齢 (歳)	Mean ± SD	53.9 ± 6.20	47.8 ± 6.30	51.8 ± 3.41	51.1 ± 5.83	52.4 ± 4.57	49.1 ± 5.84	50.6 ± 4.34	50.1 ± 5.01	50.1 ± 5.50	50.7 ± 5.65
	Median	52.5	46.5	51.5	50.5	53.5	48.5	50.0	50.0	50.0	50.0
	Min～Max	47～63	40～56	47～57	40～63	44～58	41～58	45～58	41～58	41～58	40～63
身長 (cm)	Mean ± SD	170.0 ± 10.81	174.5 ± 8.28	167.7 ± 10.00	170.7 ± 9.76	172.8 ± 8.78	169.0 ± 10.85	168.9 ± 7.22	169.9 ± 9.53	170.0 ± 9.47	170.4 ± 9.53
	Median	168.5	173.5	172.5	172.5	175.0	172.5	170.0	171.0	171.0	171.5
	Min～Max	154～184	163～190	153～179	153～190	159～184	147～180	159～180	147～184	147～184	147～190
体重 (kg)	Mean ± SD	77.63 ± 17.402	84.91 ± 11.645	78.28 ± 20.156	80.27 ± 16.383	80.78 ± 13.001	78.16 ± 8.716	77.59 ± 12.327	78.04 ± 12.424	79.00 ± 12.554	79.76 ± 14.809
	Median	72.50	85.90	76.25	77.70	78.50	79.20	78.50	75.70	75.70	76.35
	Min～Max	58.0～112.0	69.5～98.0	50.2～106.4	50.2～112.0	66.0～103.0	66.0～91.0	62.8～95.3	62.8～103.0	62.8～103.0	50.2～112.0
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	26.738 ± 4.5390	28.172 ± 5.3943	27.561 ± 5.3942	27.490 ± 4.9337	27.098 ± 4.0963	27.554 ± 3.8183	27.229 ± 4.2345	27.071 ± 3.8320	27.332 ± 3.6493	27.427 ± 4.4140
	Median	24.533	27.724	26.035	25.995	25.617	27.420	25.617	25.617	27.080	25.995
	Min～Max	22.16～33.08	21.14～34.89	21.44～34.75	21.14～34.89	22.46～32.59	22.46～32.44	22.53～32.59	22.46～32.59	22.46～32.59	21.14～34.89
性別 n (%)	男性	6 (75.0)	6 (75.0)	4 (50.0)	16 (66.7)	6 (75.0)	6 (75.0)	4 (50.0)	9 (64.3)	10 (62.5)	26 (65.0)
	女性	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	8 (33.3)	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	5 (35.7)	6 (37.5)	14 (35.0)
人種 n (%)	白人	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	16 (100.0)	40 (100.0)

Source：Table 14.1-3.1

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。

全健康被験者には，対応する被験者 14 名及び対応しない被験者 2 名を含む。

対応する健康被験者群では，一部の被験者が，治験実施計画書で規定されているように 1 名以上に重複して対応したため，合計被験者数が 24 名ではなく 14 名となった。

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

組み入れられたすべての被験者（40 名）が，治験実施計画書の規定に従い，Day 1 に BAF312 0.25 mg を単回経口投与された。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-7 に示す。

40 名中 3 名に重症度が軽度の有害事象が各 1 件発現し，内訳は，中等度肝機能障害患者 1 名（扁桃炎），高度肝機能障害患者 1 名（第一度房室ブロック），及び健康被験者 1 名（四肢痛）であった。肝機能障害患者と健康被験者の有害事象発現率に明らかな差は認められなかった。

Table 2-7　有害事象発現被験者数及び発現率（A2122 試験，SAF）

	Child-Pugh 分類				対応する健康被験者				全健康被験者	全被験者
SOC	軽度 N = 8	中等度 N = 8	高度 N = 8	Total N = 24	軽度 N = 8	中等度 N = 8	高度 N = 8	Total N = 14	N = 16	N = 40
PT	n (%)				n (%)				n (%)	n (%)
合計	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (8.3)	0	0	0	0	1 (6.3)	3 (7.5)
心臓障害	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
第一度房室ブロック	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
感染症および寄生虫症	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
扁桃炎	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.5)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.5)

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。

全健康被験者には，すべての対応する被験者及び対応しない被験者を含む。

対応する健康被験者群では，一部の被験者が 1 名以上に重複して対応した。

2）治験薬との関係を否定できない有害事象（副作用）

高度肝機能障害患者群の 1 名に発現した第一度房室ブロックは，治験担当医師により，治験薬との関連を否定できないと判断された（Listing 16.2.7-1.1）。本事象は無症候性で，発現が確認されてから 20 時間以内に無治療で自然消失した。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象はすべて重症度が軽度であった。

（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

血液学的検査のパラメータに，臨床的に重要な異常値は認められなかった。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査のパラメータに，臨床的に重要な異常値は認められなかった。

3）尿検査

尿検査のパラメータに，臨床的に重要な異常値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

バイタルサインに臨床的に重要な値は認められなかった。

2）12 誘導心電図

12 誘導心電図に臨床的に重要な異常値は認められなかった。Day 1 の治験薬投与後，高度肝機能障害患者群の 1 名に第一度房室ブロックを伴う洞調律が認められた（Listing 16.2.9-1.2.1）。第一度房室ブロックは無症候性で，治験薬との関連を否定できない有害事象として報告され，発現が確認されてから 20 時間以内に無治療で自然消失した（Listing 16.2.7-1.1）。

3）心臓モニタリング

心調律異常の可能性，特に徐脈及び徐脈性不整脈を検出するため，肝機能障害患者を対象に，継続的オンライン心臓モニタリングを BAF312 0.25 mg の単回経口投与後 24 時間実施した。

各重症度の肝機能障害患者を対象としたオンライン心臓モニタリングの結果，重大な徐脈，徐脈性不整脈，又は関連する他の心調律異常は認められなかった。肝機能障害患者に対する用量漸

増時の開始用量として，BAF312 0.25 mg の安全性及び良好な忍容性が示された。本試験では，臨床的に重要な異常は認められなかった。

4）自殺傾向評価

被験者の自殺念慮を，スクリーニング及びベースライン時に既往歴及び C-SSRS により判定した。本試験に組み入れられた被験者のうち，自殺傾向が認められる，又はその既往歴を有する，若しくはスクリーニング前 6 ヵ月以内に自殺未遂の既往歴が確認された被験者はいなかった。さらに，Day 3（投与 48 時間後）の退院前及び試験終了来院時に，C-SSRS による自殺傾向の評価を行った。その結果，組み入れられた被験者に自殺念慮又は自殺傾向は認められなかった。

PK の結果

（1）PK

1）血漿中 BAF312 濃度

軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者，並びに対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-2 に示す。血漿中 BAF312 の主要 PK パラメータ及び副次 PK パラメータをそれぞれ Table 2-8 及び Table 2-9 に，主要 PK パラメータの幾何平均値の比を Table 2-10 に示す。

BAF312 の PK は，過去の試験結果とよく一致していた。肝機能障害患者及び健康被験者のいずれも，BAF312 は 4 時間（Tmax の中央値）で Cmax に達した。BAF312 の Cmax は，対応する健康被験者群と比較して，軽度肝機能障害患者群で 16%上昇したが，中等度及び高度肝機能障害患者群ではそれぞれ約 13%及び約 16%低下した。

BAF312 の Cmax の被験者間の変動係数（%CV 幾何平均値）は，軽度及び高度肝機能障害患者群，並びに対応する健康被験者のすべての投与群で，19.4%～31.8%の範囲内であった。中等度肝機能障害患者群では，%CV 幾何平均値が低かった（13.0%）。

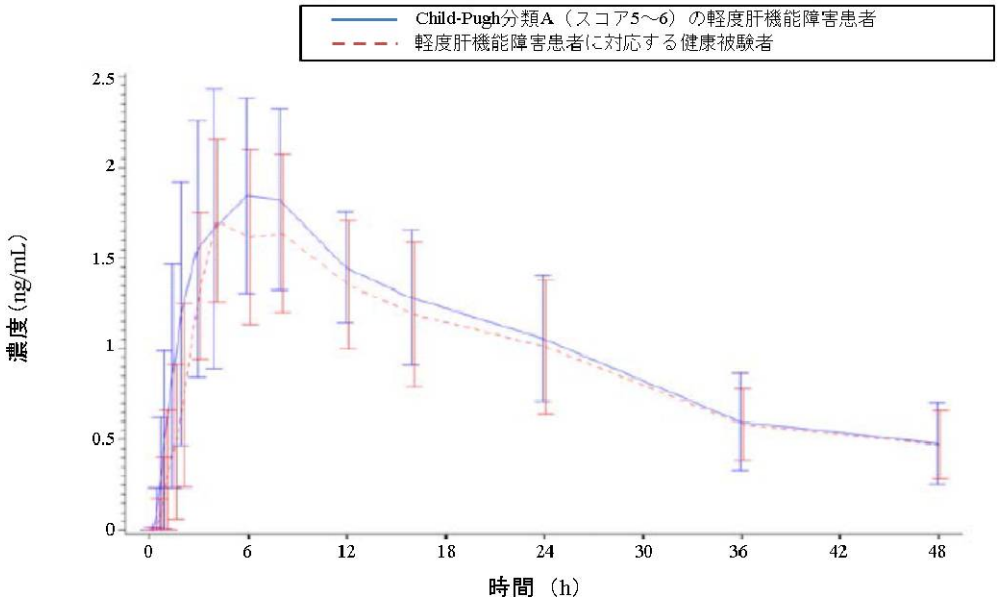
AUCinf 及び AUClast の幾何平均値は，対応する健康被験者群と比較して，軽度肝機能障害患者群で 5%増加し，高度肝機能障害患者群では 15%増加した（Table 14.2-3.1）。しかし，中等度肝機能障害患者群では，対応する健康被験者群と比較して，AUC の幾何平均値が約 11%減少した。AUCinf 及び AUClast の%CV 幾何平均値は，健康被験者群，軽度及び高度肝機能障害患者群で 27.4%～43.1%の範囲内であった。中等度肝機能障害患者群では，%CV 幾何平均値が低かった（約 13%）。

BAF312 の T1/2 の幾何平均値は，軽度及び中等度肝機能障害患者群とそれぞれ対応する健康被験者群で同程度であり，26～28 時間の範囲内であった。BAF312 の見かけの全身クリアランスは，肝機能障害患者群とそれぞれ対応する健康被験者群で同程度であった。

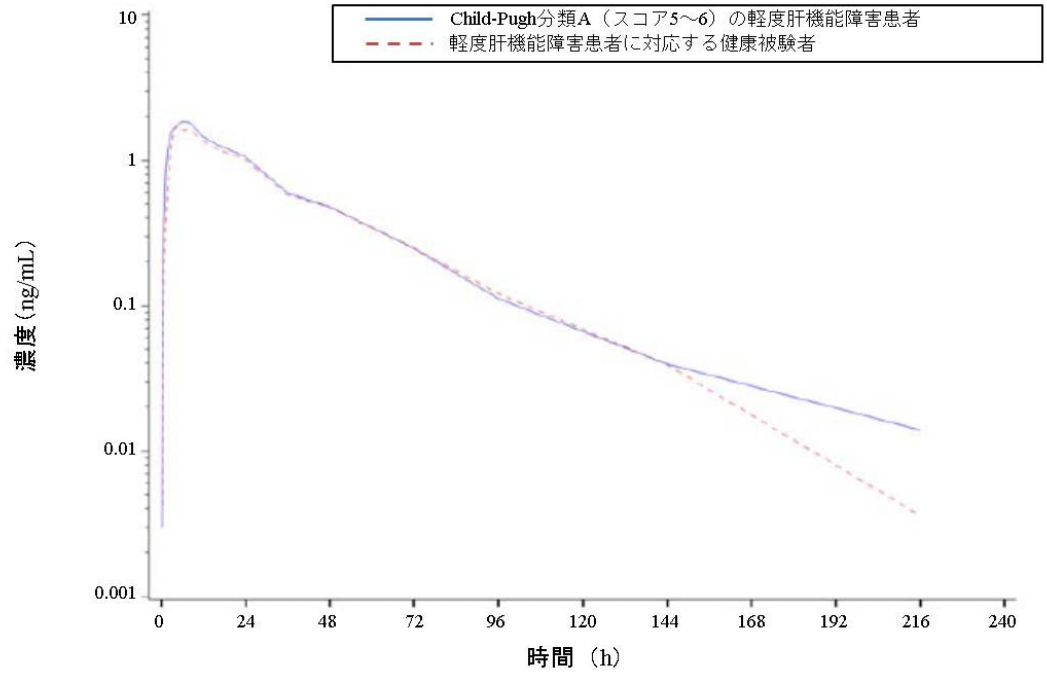
Figure 2-2　軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者，並びに対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2122 試験，PK 解析対象集団）

［軽度肝機能障害患者 vs. 対応する健康被験者］

線形スケール

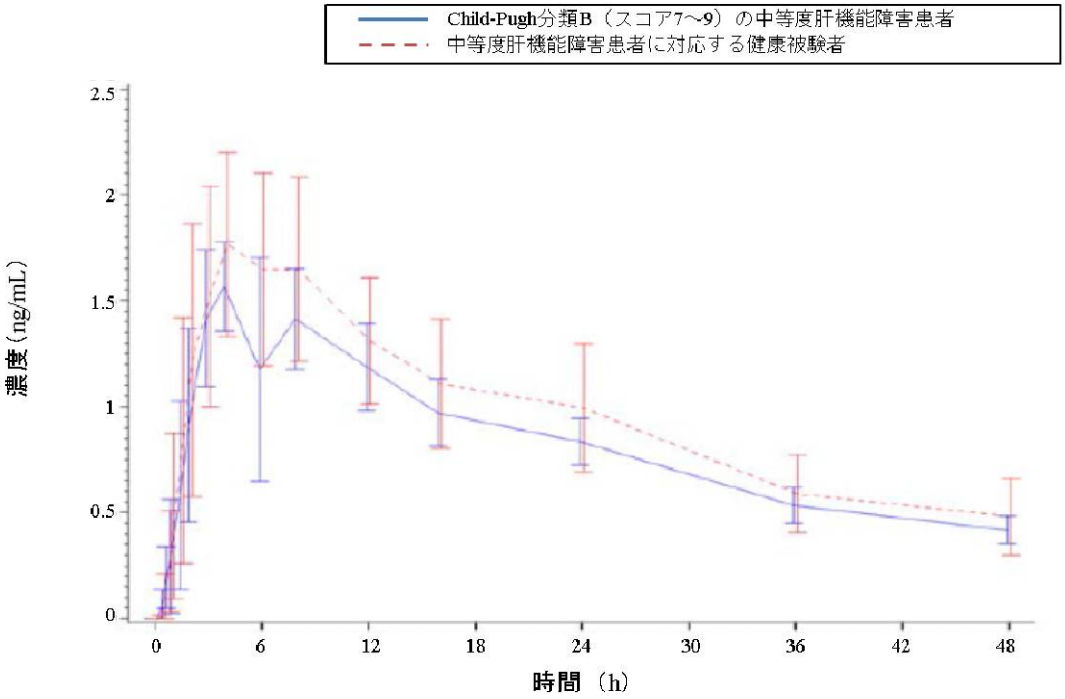


片対数スケール

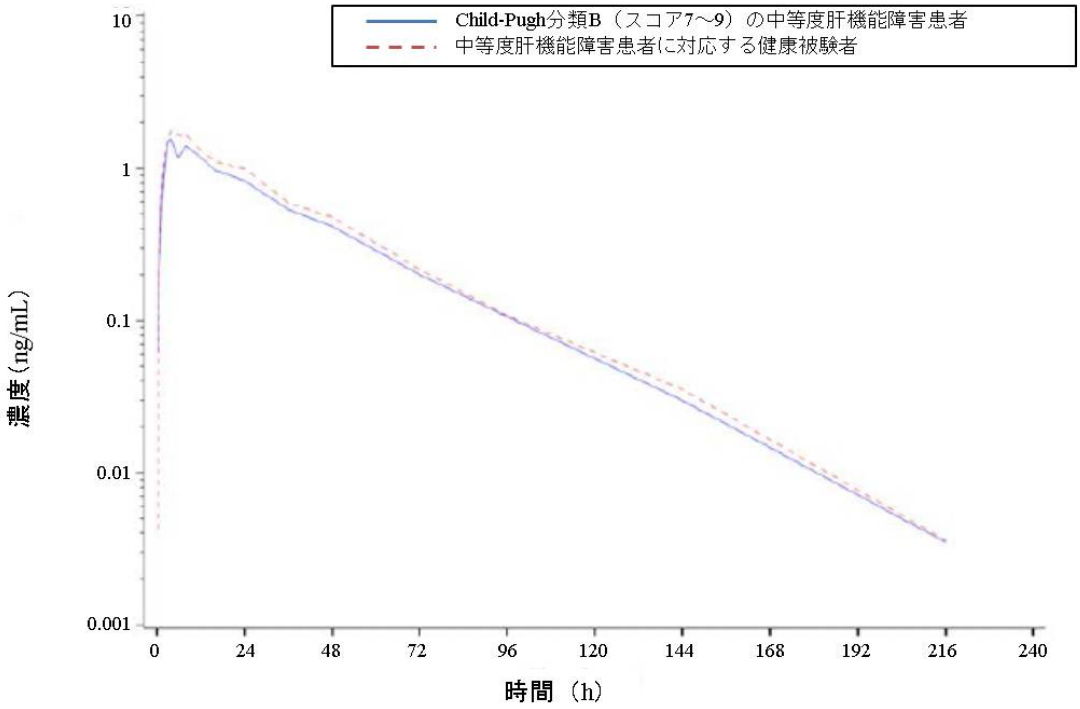


［中等度肝機能障害患者 vs. 対応する健康被験者］

線形スケール

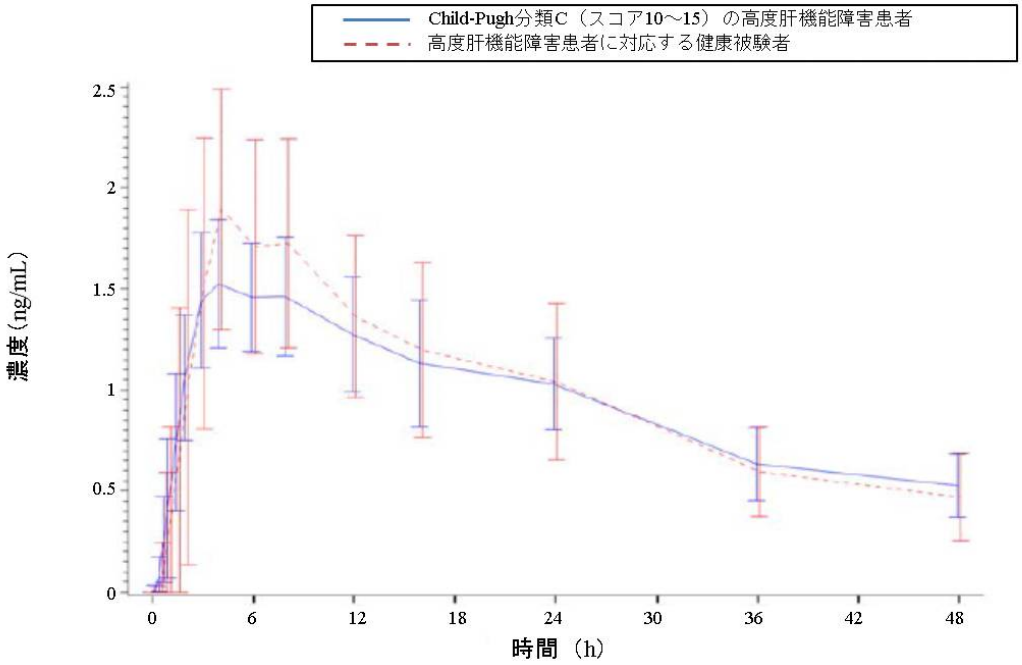


片対数スケール

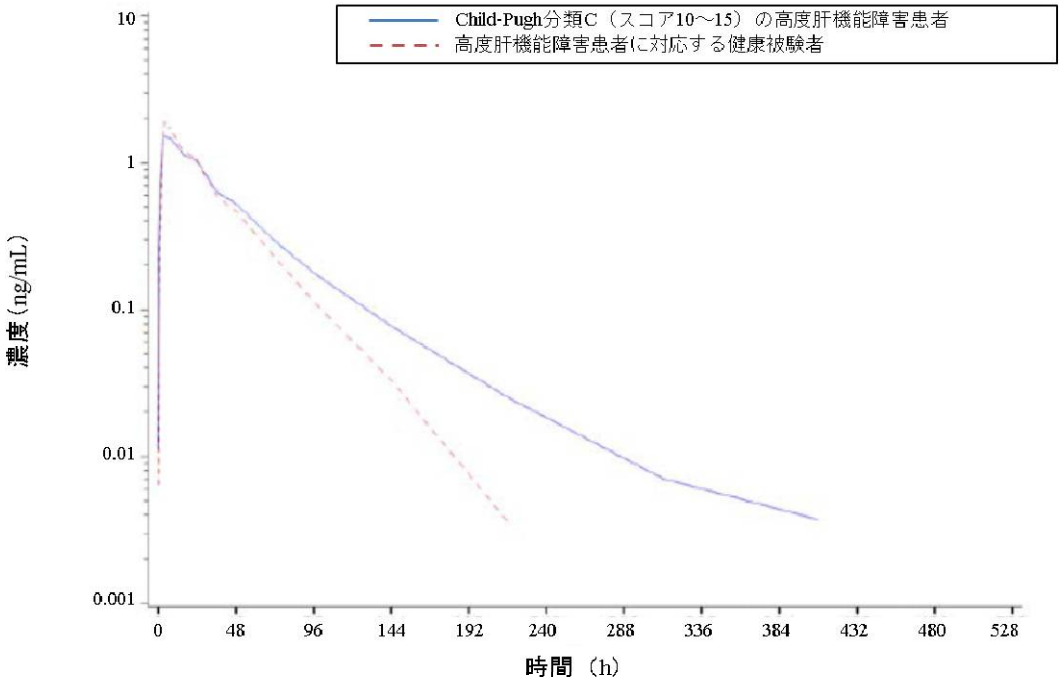


［高度肝機能障害患者 vs. 対応する健康被験者］

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 14.2-1.2

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

定量下限未満の測定値は 0 として扱った。

Table 2-8　肝機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の主要 PK パラメータ（A2122 試験，PK 解析対象集団）

投与群		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)
Child-Pugh 分類 軽度肝機能障害患者	n	8	8	8
	Mean ± SD	68.3 ± 24.5	66.8 ± 24.4	2.03 ± 0.532
	Geometric mean	64.3	62.8	1.96
	%CV geometric mean	39.4	39.9	28.6
軽度肝機能障害患者に 対応する健康被験者	n	8	8	8
	Mean ± SD	64.2 ± 20.8	62.5 ± 20.9	1.74 ± 0.439
	Geometric mean	61.4	59.6	1.69
	%CV geometric mean	32.9	34.4	25.0
Child-Pugh 分類 中等度肝機能障害患者	n	7 [a)]	7 [a)]	7 [a)]
	Mean ± SD	53.9 ± 7.57	52.3 ± 7.51	1.54 ± 0.191
	Geometric mean	53.4	51.9	1.53
	%CV geometric mean	13.2	13.5	13.0
中等度肝機能障害患者に 対応する健康被験者	n	8	8	8
	Mean ± SD	63.2 ± 18.6	61.7 ± 18.7	1.80 ± 0.417
	Geometric mean	61.1	59.6	1.76
	%CV geometric mean	27.4	28.3	21.9
Child-Pugh 分類 高度肝機能障害患者	n	8	8	8
	Mean ± SD	73.7 ± 25.4	71.6 ± 24.5	1.58 ± 0.304
	Geometric mean	70.2	68.2	1.55
	%CV geometric mean	33.7	33.7	19.4
高度肝機能障害患者に 対応する健康被験者	n	8	8	8
	Mean ± SD	64.9 ± 23.6	63.4 ± 23.6	1.94 ± 0.603
	Geometric mean	60.8	59.1	1.86
	%CV geometric mean	41.8	43.1	31.8

Source：Table 14.2-2.1

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

a) 1 名の被験者では，最高血漿中濃度が治験薬投与前の測定時点で認められたため，有効な PK パラメータが算出不可能であった。

Table 2-9　肝機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の副次 PK パラメータ（A2122 試験，PK 解析対象集団）

投与群		Tmax [b)] (h)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Child-Pugh 分類 軽度肝機能障害患者	n	8	8	8	8
	Mean ± SD	4.00 (2.00～8.00)	30.3 ± 15.1	4.15 ± 1.65	168 ± 85.8
	Geometric mean	—	27.4	3.89	154
	%CV geometric mean	—	49.4	39.4	44.8
軽度肝機能障害患者 に対応する健康被験者	n	8	8	8	8
	Mean ± SD	4.00 (3.00～8.00)	27.6 ± 4.86	4.26 ± 1.35	167 ± 53.3
	Geometric mean	—	27.2	4.07	160
	%CV geometric mean	—	17.2	32.9	33.4
Child-Pugh 分類 中等度肝機能障害患者	n	7 [a)]	7 [a)]	7 [a)]	7 [a)]
	Mean ± SD	4.00 (3.00～6.00)	27.0 ± 7.65	4.71 ± 0.577	179 ± 25.7
	Geometric mean	—	26.3	4.68	177
	%CV geometric mean	—	25.5	13.2	14.3
中等度肝機能障害患者 に対応する健康被験者	n	8	8	8	8
	Mean ± SD	4.00 (3.00～8.00)	27.8 ± 5.22	4.21 ± 1.03	167 ± 45.4
	Geometric mean	—	27.4	4.09	162
	%CV geometric mean	—	18.9	27.4	28.1
Child-Pugh 分類 高度肝機能障害患者	n	8	8	8	8
	Mean ± SD	4.00 (3.00～12.00)	40.1 ± 22.6	3.73 ± 1.15	192 ± 48.4
	Geometric mean	—	36.3	3.56	187
	%CV geometric mean	—	46.0	33.7	27.1
高度肝機能障害患者 に対応する健康被験者	n	8	8	8	8
	Mean ± SD	4.00 (3.00～8.00)	25.7 ± 4.55	4.43 ± 1.90	156 ± 44.4
	Geometric mean	—	25.3	4.11	150
	%CV geometric mean	—	17.8	41.8	28.8

Source：Table 14.2-2.1

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

a) 1 名の被験者では，最高血漿中濃度が治験薬投与前の測定時点で認められたため，有効な PK パラメータが算出不可能であった。

b) Mean ± SD ではなく，Median（Min～Max）を示す。

Table 2-10　肝機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の主要 PK パラメータの幾何平均値の比（A2122 試験，PK 解析対象集団）

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

Source：Table 14.2-3.1

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

a) 対数スケールから逆変換した。

b) 1 名の被験者では，最高血漿中濃度が治験薬投与前の測定時点で認められたため，有効な PK パラメータが算出不可能であった。

注：各投与群の被験者数は 8 名

2）BAF312 の血漿蛋白結合

軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者，並びに対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 非結合画分を Table 2-11 に，血漿中非結合型 BAF312 の主要 PK パラメータ及びその幾何平均値の比をそれぞれ Table 2-12 及び Table 2-13 に示す。

肝機能障害患者群（軽度，中等度，高度肝機能障害患者群各 8 名）及び対応する健康被験者群（計 14 名）の血漿検体を用いて平衡ゲル濾過法により血漿蛋白結合を測定した。BAF312 はすべての被験者で血漿蛋白との結合率が高かった（99.9%超）。肝機能の低下に伴って血漿中 BAF312 非結合画分が増加する傾向が認められた。

軽度肝機能障害患者群では，対応する健康被験者群と比較して，血漿中非結合型 BAF312 の AUC 及び Cmax に明らかな増加は認められなかった。

中等度肝機能障害患者群では，血漿中非結合型 BAF312 の AUC 及び Cmax に 15%～17%の増加が認められた。高度肝機能障害患者群では AUC に 50%の増加が認められた。

Table 2-11　軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者，並びに対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 非結合画分（A2122 試験，PK 解析対象集団）

投与群	血漿中 BAF312 非結合画分 (単位なし) Mean
軽度肝機能障害患者	0.000150 (n = 8)
軽度肝機能障害患者に対応する健康被験者	0.000141 (n = 7)
中等度肝機能障害患者	0.000154 (n = 8)
中等度肝機能障害患者に対応する健康被験者	0.000127 (n = 6)
高度肝機能障害患者	0.000186 (n = 8)
高度肝機能障害患者に対応する健康被験者	0.000142 (n = 7)

Source：Table 14.2-4.1

Table 2-12　肝機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 BAF312 の主要 PK パラメータ（A2122 試験，PK 解析対象集団）

投与群		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)
Child-Pugh 分類 軽度肝機能障害患者	n	8	8	8
	Mean ± SD	10.4 ± 4.40	10.2 ± 4.35	0.302 ± 0.085
	Geometric mean	9.53	9.31	0.291
	%CV geometric mean	50.3	50.6	30.9
軽度肝機能障害患者 に対応する健康被験者	n	7	7	7
	Mean ± SD	9.12 ± 2.37	8.88 ± 2.42	0.244 ± 0.057
	Geometric mean	8.84	8.57	0.238
	%CV geometric mean	28.4	30.3	23.4
Child-Pugh 分類 中等度肝機能障害患者	n	7 [a)]	7 [a)]	7 [a)]
	Mean ± SD	8.50 ± 1.60	8.25 ± 1.57	0.242 ± 0.039
	Geometric mean	8.38	8.13	0.239
	%CV geometric mean	18.0	18.2	17.5
中等度肝機能障害患者 に対応する健康被験者	n	6	6	6
	Mean ± SD	7.93 ± 1.77	7.74 ± 1.80	0.225 ± 0.035
	Geometric mean	7.75	7.55	0.223
	%CV geometric mean	25.0	26.0	16.1
Child-Pugh 分類 高度肝機能障害患者	n	8	8	8
	Mean ± SD	14.7 ± 10.6	14.3 ± 10.3	0.291 ± 0.106
	Geometric mean	12.5	12.1	0.276
	%CV geometric mean	62.0	61.7	36.2
高度肝機能障害患者 に対応する健康被験者	n	7	7	7
	Mean ± SD	8.71 ± 2.80	8.51 ± 2.81	0.266 ± 0.060
	Geometric mean	8.29	8.07	0.259
	%CV geometric mean	35.6	37.2	25.0

Source：Table 14.2-2.1a

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

a) 1 名の被験者では，最高血漿中濃度が治験薬投与前の測定時点で認められたため，有効な PK パラメータが算出不可能であった。

Table 2-13　血漿中非結合型 BAF312 の主要 PK パラメータの幾何平均値の比（A2122 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	投与群	n	Adjusted geometric mean [a)]	幾何平均値の比 [a)] (肝機能障害患者 / 健康被験者)	幾何平均値の比 [a)] の 90%信頼区間
AUCinf	軽度肝機能障害患者	8	9.53	1.08	(0.750, 1.55)
(ng·h/mL)	軽度肝機能障害患者に対応する健康被験者	7	8.84	—	—
	中等度肝機能障害患者	7 [b)]	8.60	1.15	(1.05, 1.27)
	中等度肝機能障害患者に対応する健康被験者	6	7.45	—	—
	高度肝機能障害患者	8	12.5	1.50	(0.968, 2.33)
	高度肝機能障害患者に対応する健康被験者	7	8.29	—	—
AUClast	軽度肝機能障害患者	8	9.31	1.09	(0.750, 1.57)
(ng·h/mL)	軽度肝機能障害患者に対応する健康被験者	7	8.57	—	—
	中等度肝機能障害患者	7 [b)]	8.36	1.15	(1.05, 1.27)
	中等度肝機能障害患者に対応する健康被験者	6	7.25	—	—
	高度肝機能障害患者	8	12.1	1.50	(0.963, 2.34)
	高度肝機能障害患者に対応する健康被験者	7	8.07	—	—
Cmax	軽度肝機能障害患者	8	0.291	1.22	(0.953, 1.57)
(ng/mL)	軽度肝機能障害患者に対応する健康被験者	7	0.238	—	—
	中等度肝機能障害患者	7 [b)]	0.248	1.17	(1.08, 1.27)
	中等度肝機能障害患者に対応する健康被験者	6	0.212	—	—
	高度肝機能障害患者	8	0.276	1.11	(0.878, 1.40)
	高度肝機能障害患者に対応する健康被験者	7	0.249	—	—

Source：Table 14.2-3.2

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

a) 対数スケールから逆変換した。

b) 1 名の被験者では，最高血漿中濃度が治験薬投与前の測定時点で認められたため，有効な PK パラメータが算出不可能であった。

注：各投与群の被験者数は 8 名

3）血漿中 M3 濃度

軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者，並びに対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 濃度推移を Figure 2-3 に示す。また，血漿中 M3 の PK パラメータ及び主要 PK パラメータの幾何平均値の比をそれぞれ Table 2-14 及び Table 2-15 に示す。

肝機能障害患者群の M3 の Tmax（中央値）は，対応する健康被験者群と比較して長かった。健康被験者群の M3 の Tmax（中央値）の範囲は 7～12 時間であったが，軽度及び中等度肝機能障害患者群では 24 時間，高度肝機能障害患者群では 30 時間であった。M3 の Cmax は，対応する健康被験者群と比較して，肝機能障害患者群で高かった。肝機能障害の重症度が高く，肝機能が低下するほど，Cmax は上昇した。軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者群の M3 の Cmax（幾何平均値）は，対応する健康被験者群と比較して，それぞれ 67%，81%，及び 194%上昇した（Table 14.2-3.1）。M3 の Cmax の%CV 幾何平均値は，軽度及び中等度の肝機能障害患者群と対応する健康被験者群で同程度（26.6%～43.6%）であった。しかし，高度肝機能障害患者群では，M3 の Cmax の%CV 幾何平均値が 78.1%で，対応する健康被験者群（37.1%）と比較して高かった。

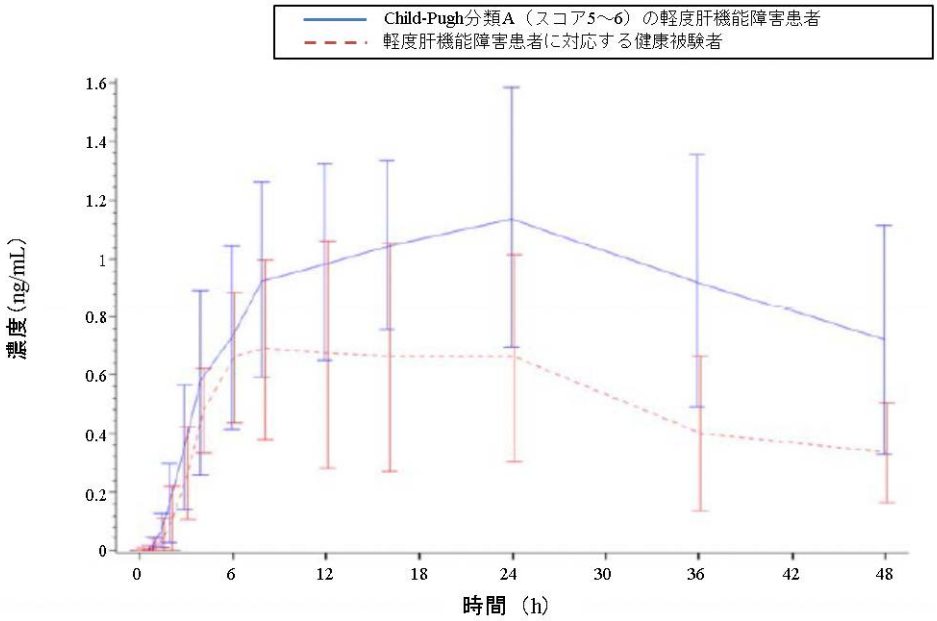
M3 の AUCinf 及び AUClast（平均値）は，対応する健康被験者群と比較して，肝機能障害患者群で大きかった。肝機能障害の重症度が高く，肝機能が低下するほど，M3 の AUC は増加した。M3 の AUCinf 及び AUClast の幾何平均値は，対応する健康被験者群と比較して，軽度肝機能障害患者群でそれぞれ 93%及び 95%（約 1.9 倍）増加し，中等度肝機能障害患者群ではそれぞれ 156%及び 159%（約 2.6 倍）増加し，高度肝機能障害患者群ではそれぞれ 445%及び 455%（約 5.5 倍）増加した（Table 14.2-3.1）。M3 の AUCinf 及び AUClast の%CV 幾何平均値は，対応する健康被験者群（35.7%～52.6%）と比較して，軽度肝機能障害患者群（約 48%）と中等度肝機能障害患者群（約 52%）で同程度であったが，高度肝機能障害患者群（約 95%）では高かった。

M3 の T1/2 の幾何平均値は，軽度及び中等度肝機能障害患者群（それぞれ 31.7 時間及び 33.1 時間）と対応する健康被験者群（それぞれ 37.6 時間及び 36.1 時間）で同程度であった。高度肝機能障害患者群の T1/2 の幾何平均値は 47.2 時間で，対応する健康被験者群（36.6 時間）と比較して長かった。

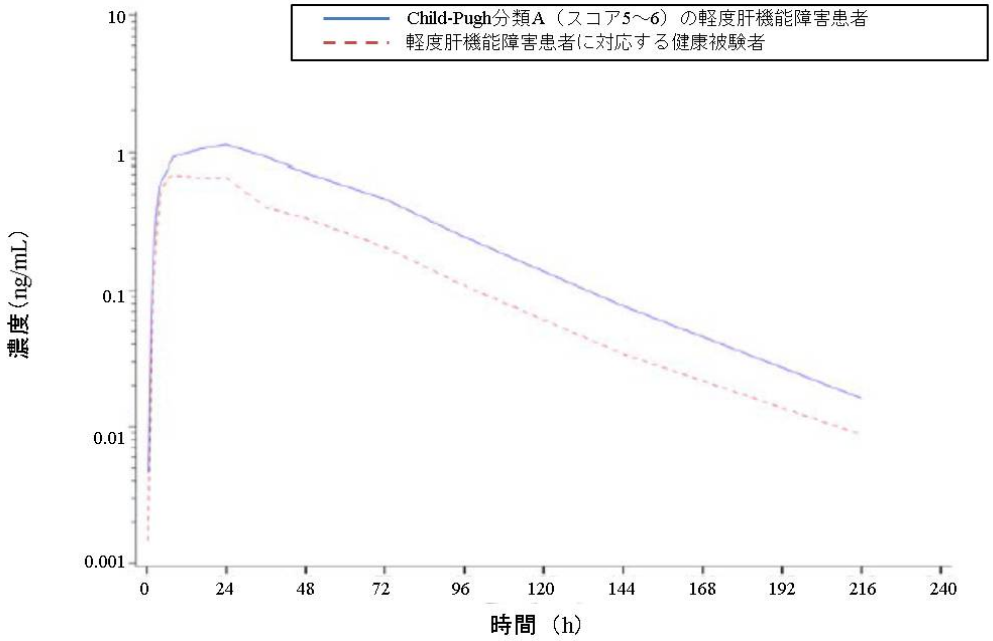
Figure 2-3　軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者，並びに対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 濃度推移（A2122 試験，PK 解析対象集団）

［軽度肝機能障害患者 vs. 対応する健康被験者］

線形スケール

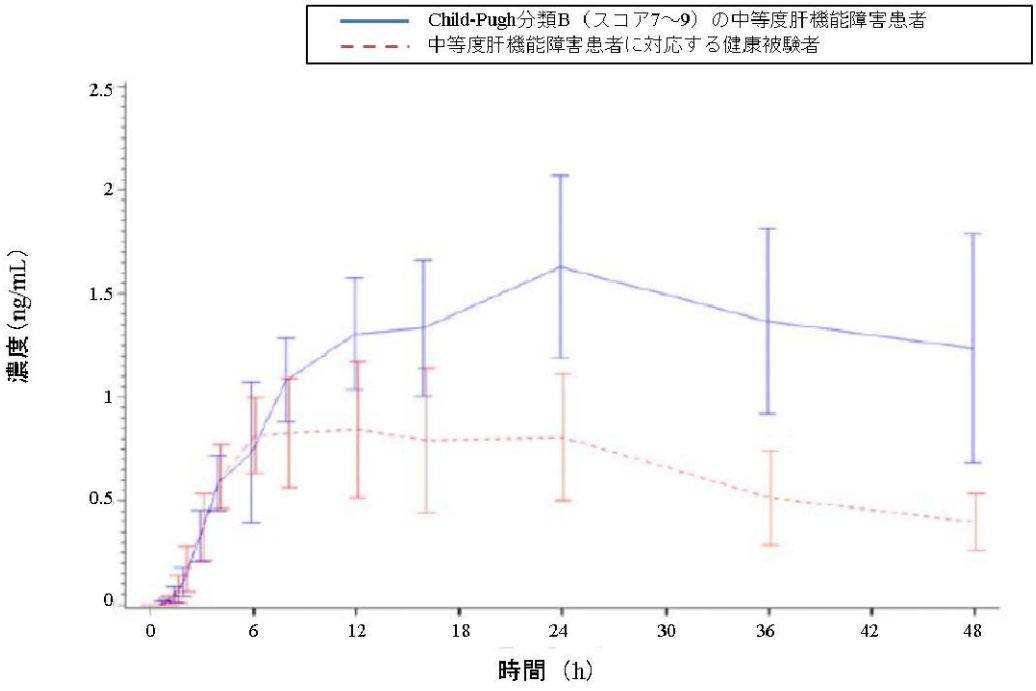


片対数スケール

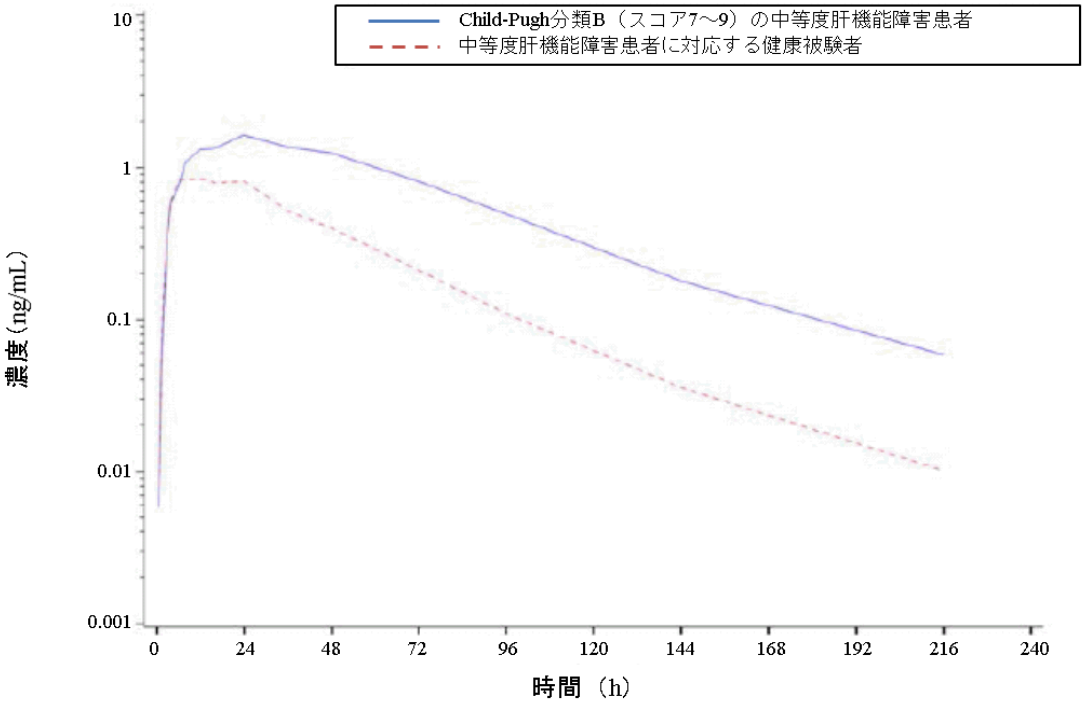


［中等度肝機能障害患者 vs. 対応する健康被験者］

線形スケール

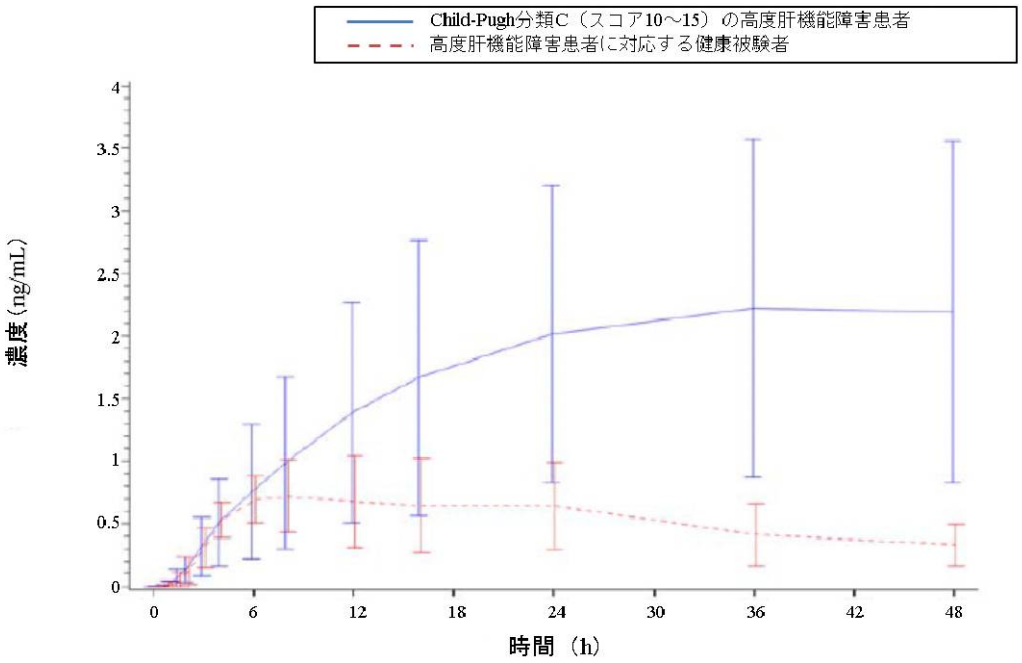


片対数スケール

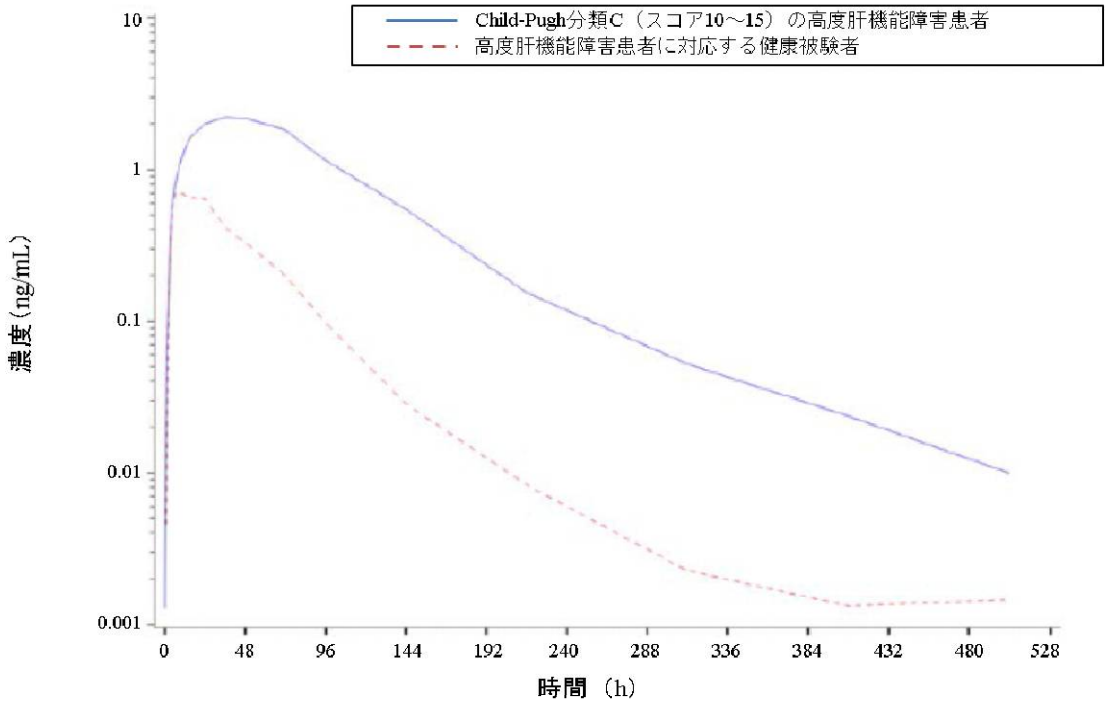


［高度肝機能障害患者 vs. 対応する健康被験者］

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 14.2-1.2

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

定量下限未満の測定値は 0 として扱った。

Table 2-14　肝機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 の PK パラメータ（A2122 試験，PK 解析対象集団）

投与群	AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax[a)] (h)	T1/2 (h)
軽度肝機能障害患者	8	8	8	8	8
	77.8 ± 39.6	76.7 ± 39.6	1.20 ± 0.401	24.00	34.0 ± 14.2
	70.6 [48.2]	69.5 [48.7]	1.16 [29.7]	(8.00～36.00)	31.7 [40.9]
軽度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	8	8	8	8
	41.0 ± 22.5	39.8 ± 22.0	0.751 ± 0.358	12.00	45.1 ± 38.1
	36.7 [52.3]	35.6 [52.6]	0.692 [43.6]	(4.00～24.00)	37.6 [60.7]
中等度肝機能障害患者	7 [b)]	7 [b)]	7 [b)]	7 [b)]	7 [b)]
	128 ± 66.3	127 ± 66.1	1.61 ± 0.448	24.00	34.4 ± 10.3
	115 [52.2]	114 [52.5]	1.56 [26.6]	(24.00～48.00)	33.1 [29.6]
中等度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	8	8	8	8
	47.8 ± 19.4	46.7 ± 18.9	0.898 ± 0.300	9.00	44.1 ± 38.7
	45.1 [35.7]	44.1 [35.8]	0.861 [30.4]	(6.00～24.00)	36.1 [64.1]
高度肝機能障害患者	8	8	8	8	8
	248 ± 152	246 ± 151	2.55 ± 1.42	30.00	50.8 ± 23.4
	196 [94.6]	194 [95.1]	2.14 [78.1]	(16.00～72.00)	47.2 [39.8]
高度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	8	8	8	8
	40.1 ± 22.2	39.0 ± 21.6	0.776 ± 0.332	7.00	44.1 ± 38.4
	36.0 [50.3]	35.1 [50.3]	0.729 [37.1]	(4.00～24.00)	36.6 [60.5]

Source：Table 14.2-2.1

被験者数，Mean ± SD，Geometric mean［%CV geometric mean］を示す。

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

a) Mean ± SD ではなく，Median（Min～Max）を示す。

b) 1 名の被験者では，最高血漿中濃度が治験薬投与前の測定時点で認められたため，有効な PK パラメータが算出不可能であった。

Table 2-15　肝機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 の主要 PK パラメータの幾何平均値の比（A2122 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	投与群	n	Adjusted geometric mean [a)]	幾何平均値の比 [a)] (肝機能障害患者 / 健康被験者)	幾何平均値の比 [a)] の 90%信頼区間
AUCinf	軽度肝機能障害患者	8	70.6	1.93	(1.27, 2.93)
(ng·h/mL)	軽度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	36.7	—	—
	中等度肝機能障害患者	7 [b)]	115	2.56	(1.74, 3.76)
	中等度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	45.1	—	—
	高度肝機能障害患者	8	196	5.45	(2.96, 10.0)
	高度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	36.0	—	—
AUClast	軽度肝機能障害患者	8	69.5	1.95	(1.28, 2.97)
(ng·h/mL)	軽度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	35.6	—	—
	中等度肝機能障害患者	7 [b)]	114	2.59	(1.76, 3.81)
	中等度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	44.1	—	—
	高度肝機能障害患者	8	194	5.55	(3.01, 10.2)
	高度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	35.1	—	—
Cmax	軽度肝機能障害患者	8	1.16	1.67	(1.22, 2.30)
(ng/mL)	軽度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.692	—	—
	中等度肝機能障害患者	7 [b)]	1.56	1.81	(1.40, 2.34)
	中等度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.861	—	—
	高度肝機能障害患者	8	2.14	2.94	(1.78, 4.86)
	高度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.729	—	—

Source：Table 14.2-3.1

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

a) 対数スケールから逆変換した。

b) 1 名の被験者では，最高血漿中濃度が治験薬投与前の測定時点で認められたため，有効な PK パラメータが算出不可能であった。

注：各投与群の被験者数は 8 名

4）血漿中 M5 濃度

軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者，並びに対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 濃度推移を Figure 2-4 に示す。また，血漿中 M5 の PK パラメータ及び主要 PK パラメータの幾何平均値の比をそれぞれ Table 2-16 及び Table 2-17 に示す。

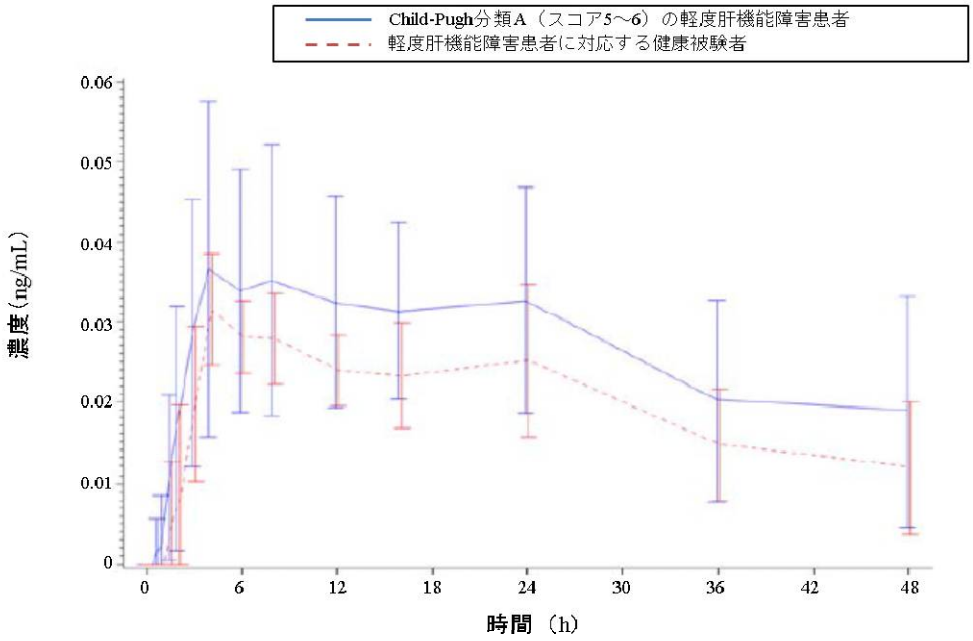
M5 の Tmax（中央値）は軽度及び高度の肝機能障害患者群でそれぞれ 12 時間及び 20 時間であり，対応する健康被験者群（4 時間）と比較して長かった。中等度肝機能障害患者群では，Tmax（中央値）は対応する健康被験者群と同程度であった（4 時間）。M5 の Cmax の幾何平均値は，対応する健康被験者群と比較して，肝機能障害患者群で高く，軽度及び中等度の肝機能障害患者群で 25%，高度肝機能障害患者群では 5%上昇した（Table 14.2-3.1）。M5 の Cmax の%CV 幾何平均値は，対応する健康被験者群（19.7%～39.2%）と比較して，すべての肝機能障害患者群で高かった（32.4%～45.8%）。

M5 の AUClast の幾何平均値は，対応する健康被験者群と比較して，肝機能障害患者群で大きかった。肝機能障害の重症度が高く，肝機能が低下するほど，M5 の AUClast は増加した。M5 の AUClast の幾何平均値は，対応する健康被験者群と比較して，軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者群でそれぞれ 37%，70%，及び 87%増加した（Table 14.2-3.1）。M5 の AUClast の%CV 幾何平均値は，肝機能障害患者群（54.3%～64.0%）と対応する健康被験者群（27.6%～60.5%）で同程度であった。

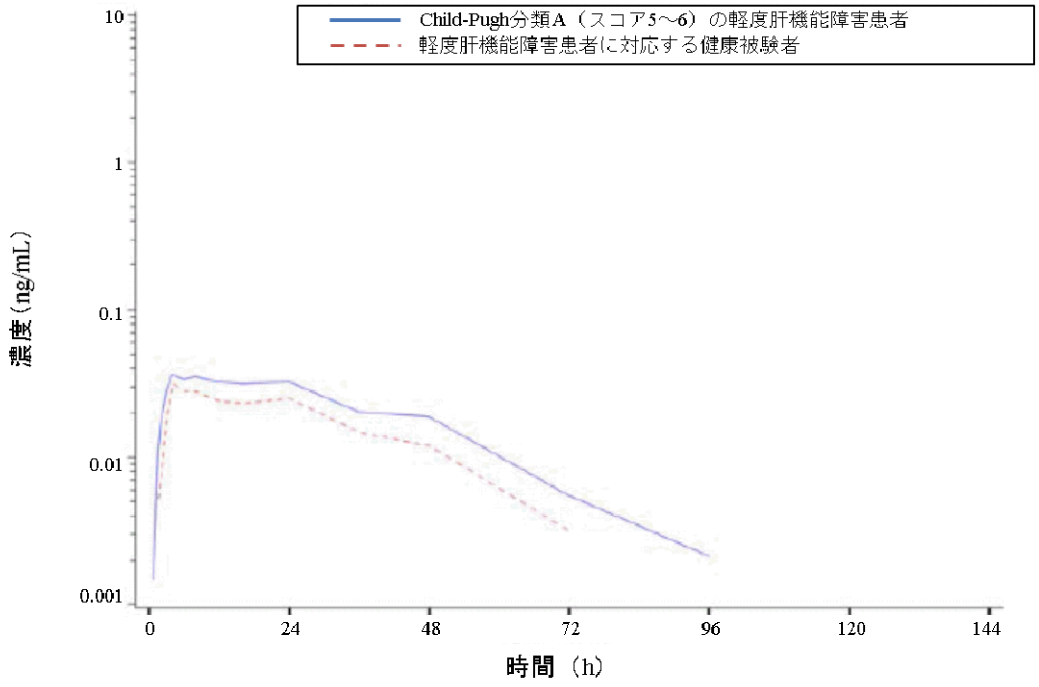
Figure 2-4　軽度，中等度，及び高度の肝機能障害患者，並びに対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 濃度推移（A2122 試験，PK 解析対象集団）

［軽度肝機能障害患者 vs. 対応する健康被験者］

線形スケール

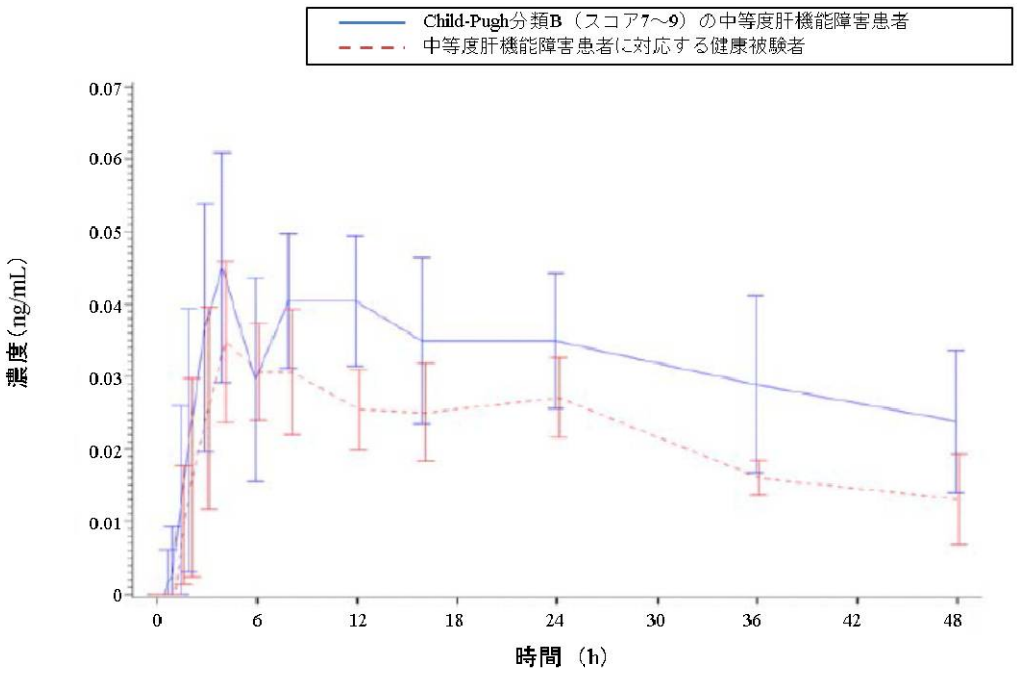


片対数スケール

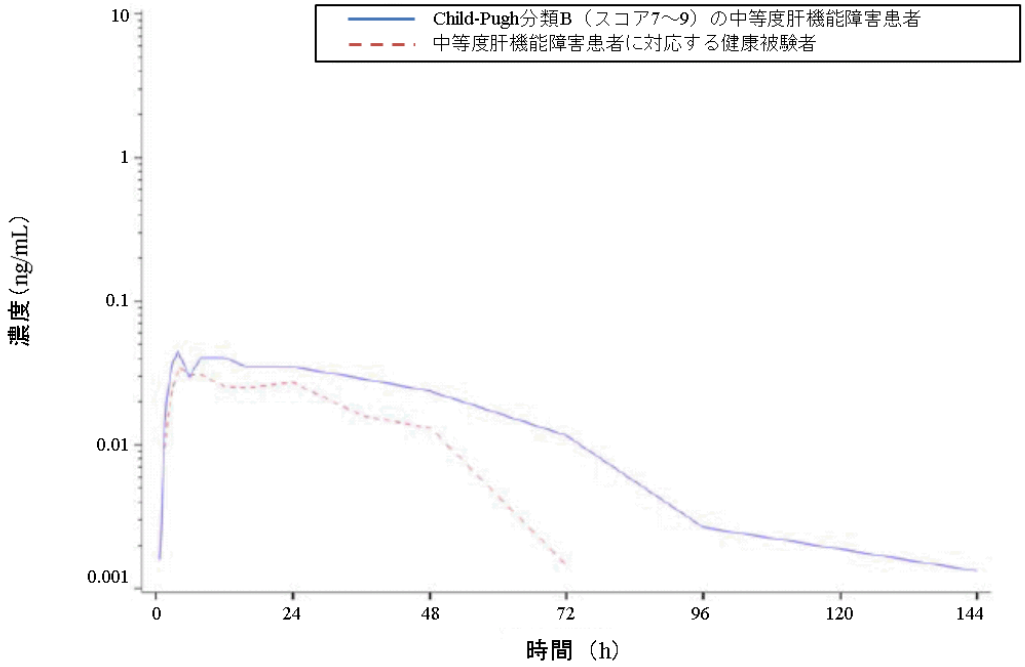


［中等度肝機能障害患者 vs. 対応する健康被験者］

線形スケール

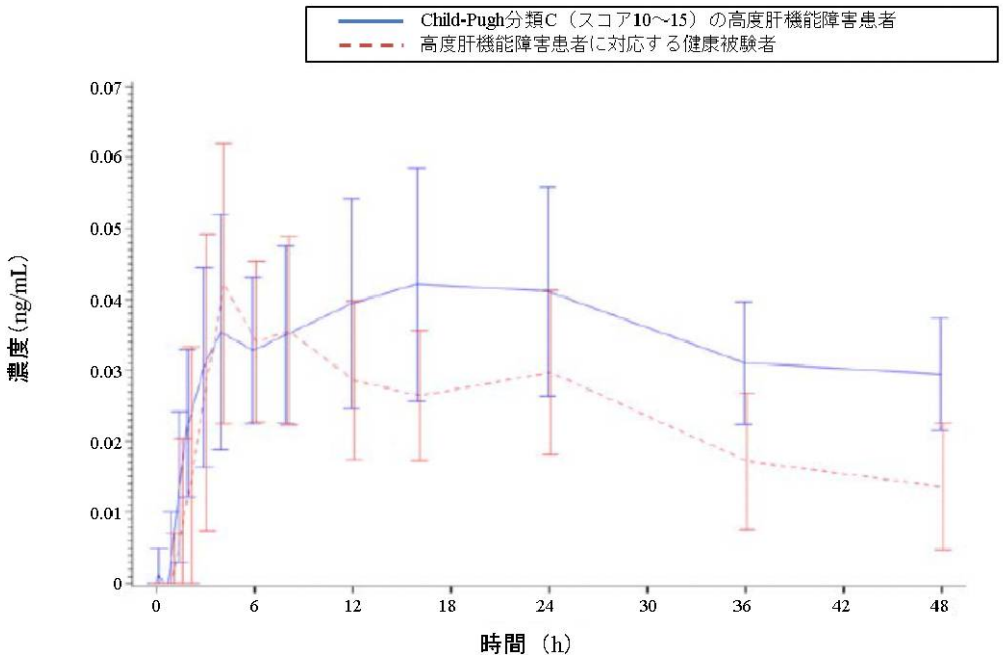


片対数スケール

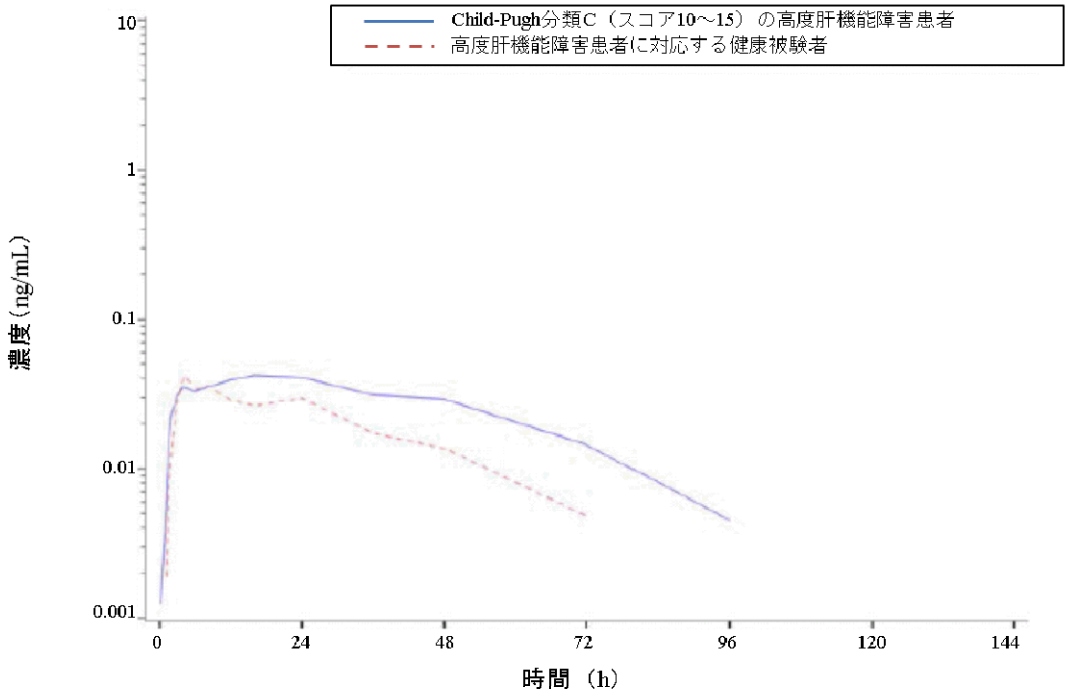


［高度肝機能障害患者 vs. 対応する健康被験者］

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 14.2-1.2

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

定量下限未満の測定値は 0 として扱った。

Table 2-16　肝機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 の PK パラメータ（A2122 試験，PK 解析対象集団）

投与群	AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax [a)] (h)	T1/2 (h)
軽度肝機能障害患者	2	8	8	8	2
	3.29 ± 1.66	1.50 ± 0.990	0.043 ± 0.017	12.00	26.0 ± 8.67
	3.08 [56.4]	1.28 [64.0]	0.040 [44.0]	(4.00～24.00)	25.3 [35.0]
軽度肝機能障害患者に対応する健康被験者	―	8	8	8	―
		1.03 ± 0.473	0.032 ± 0.006	4.00	
		0.938 [49.8]	0.032 [19.7]	(4.00～24.00)	
中等度肝機能障害患者	1	7 [b)]	7 [b)]	7 [b)]	1
	5.26	2.00 ± 1.20	0.046 ± 0.015	4.00	48.4
	5.26	1.77 [54.3]	0.044 [32.4]	(4.00～24.00)	48.4
中等度肝機能障害患者に対応する健康被験者	―	8	8	8	―
		1.08 ± 0.304	0.036 ± 0.009	4.00	
		1.04 [27.6]	0.035 [23.7]	(4.00～24.00)	
高度肝機能障害患者	3	8	8	8	3
	3.43 ± 0.365	2.29 ± 0.782	0.045 ± 0.016	20.00	32.1 ± 2.85
	3.42 [11.0]	2.10 [54.5]	0.042 [45.8]	(4.00～24.00)	32.0 [8.7]
高度肝機能障害患者に対応する健康被験者	1	8	8	8	1
	2.97	1.27 ± 0.661	0.043 ± 0.018	4.00	25.9
	2.97	1.12 [60.5]	0.040 [39.2]	(4.00～24.00)	25.9

Source：Table 14.2-2.1

被験者数，Mean ± SD，Geometric mean［%CV geometric mean］を示す。

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

a) Mean ± SD ではなく，Median（Min～Max）を示す。

b) 1 名の被験者では，最高血漿中濃度が治験薬投与前の測定時点で認められたため，有効な PK パラメータが算出不可能であった。

注：AUCinf 及び T1/2 は，AUCinf の算出値の 20%以上が外挿された，又は調整済み決定係数（adjusted R^2）が 0.75 未満であったため，一部の被験者で算出不可能であった。各投与群の被験者数は 8 名。

Table 2-17　肝機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 の主要 PK パラメータの幾何平均値の比（A2122 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	投与群	n	Adjusted geometric mean [a)]	幾何平均値の比 [a)] (肝機能障害患者 / 健康被験者)	幾何平均値の比 [a)] の 90%信頼区間
AUClast	軽度肝機能障害患者	8	1.28	1.37	(0.923, 2.03)
(ng·h/mL)	軽度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.938	—	—
	中等度肝機能障害患者	7 [b)]	1.77	1.70	(1.20, 2.41)
	中等度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	1.04	—	—
	高度肝機能障害患者	8	2.10	1.87	(1.17, 3.00)
	高度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	1.12	—	—
Cmax	軽度肝機能障害患者	8	0.0403	1.25	(1.02, 1.52)
(ng/mL)	軽度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.0323	—	—
	中等度肝機能障害患者	7 [b)]	0.0447	1.25	(0.975, 1.61)
	中等度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.0356	—	—
	高度肝機能障害患者	8	0.0426	1.05	(0.731, 1.50)
	高度肝機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.0407	—	—

Source：Table 14.2-3.1

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

a) 対数スケールから逆変換した。

b) 1 名の被験者では，最高血漿中濃度が治験薬投与前の測定時点で認められたため，有効な PK パラメータが算出不可能であった。

2.3.2 A2128 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-2-A2128 試験

試験の標題

Open-label study to assess the pharmacokinetics, safety and tolerability of siponimod in healthy subjects with CYP2C9 extensive (EM) and poor metabolizer (PM) phenotype

治験実施医療機関

4 医療機関（オーストラリア，フランス，ヨルダン，及び米国）

試験期間

2013 年 5 月 23 日（最初の被験者の初回来院日）～2015 年 5 月 1 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

CYP2C9 の表現型が poor metabolizer（PM）の健康被験者（遺伝子型*2*3 及び*3*3）に BAF312 0.25 mg を単回経口投与したときの BAF312 の薬物動態（pharmacokinetics，PK）を，CYP2C9 の表現型が extensive metabolizer（EM）の健康被験者（遺伝子型*1*1）と比較する。

副次目的

- CYP2C9 の表現型が PM の健康被験者（遺伝子型*2*3 及び*3*3）に BAF312 0.25 mg を 1 日 1 回，2 日間投与後，0.5 mg を単回経口投与したときの BAF312 及びその代謝物（M3 及び M5）の PK プロファイルを評価する。
- CYP2C9 の遺伝子型*2*3 を保有する健康被験者に BAF312 0.25 mg を単回経口投与したときの BAF312 の代謝物 M3 及び M5 の PK を，CYP2C9 の遺伝子型*1*1 を保有する健康被験者と比較する。
- CYP2C9 の表現型が EM 及び PM の健康被験者に BAF312 0.25 mg を単回経口投与したとき，並びに CYP2C9 の表現型が PM の健康被験者に BAF312 0.25 mg を 1 日 1 回，2 日間投与後，0.5 mg を単回経口投与したときの BAF312 の安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

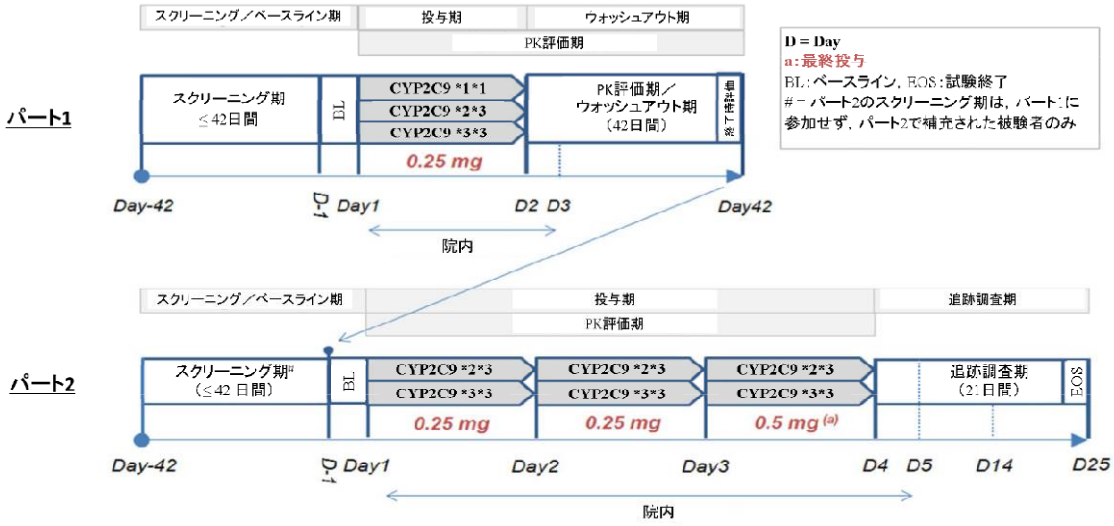
遺伝子多型が BAF312 の PK，安全性，及び忍容性に及ぼす影響を検討するため，探索的に薬理遺伝学的評価を実施する。

試験方法

本試験は，CYP2C9 の各遺伝子型を保有する健康被験者を対象とした，多施設共同，非盲検試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

本試験は 2 つのパートで構成された。パート 1 では，CYP2C9 の表現型が EM 及び PM の健康被験者に BAF312 0.25 mg を単回経口投与した。パート 1 を完了したすべての被験者は 6 週間（42 日間）のウォッシュアウト期を経て，CYP2C9 の遺伝子型*1*1（表現型 EM）を保有する被験者は試験終了時評価を受け，CYP2C9 の遺伝子型*2*3 及び*3*3（表現型 PM）を保有する被験者はパート 2 へ移行した。パート 2 では，パート 1 を完了した CYP2C9 の表現型が PM の健康被験者に BAF312 0.25 mg（Day 1 及び Day 2）及び 0.5 mg（Day 3）を投与した。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2128 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，男性被験者の避妊に関する改訂であり，試験結果の解釈に影響を及ぼす改訂ではなかった。

目標被験者数

目標被験者数：36 名

被験者数設定の根拠

本試験では，パート 1 を完了する被験者数（18 名）を確保するために必要な目標被験者数として，全体の組入れ被験者数を 36 名までと設定した。CYP2C9 の表現型による影響を PK パラメータの比から推定するために十分な精度が得られる被験者数として，パート 1 を完了する被験者数を各遺伝子型 6 名に設定した。各遺伝子型で 6 名がパート 1 を完了した場合，BAF312 の PK パラメータの 1.5 倍の変動を，有意水準 5%，検出力 80%で検出できると考えられた。A2107 試験結果から被験者間の変動係数（coefficient of variation，CV）を 25%と仮定して算出した。パート 1

を完了する被験者数を各遺伝子型 6 名に設定した場合，BAF312 の PK パラメータの比の 90%信頼区間は，90%の信頼確率で，実測平均値の 72%～138%の範囲内であると予想された。目標被験者数は，対数変換した PK パラメータに基づき NQuery Advisor 7.0 を用いて算出した。

CYP2C9 の遺伝子型*1*1 を保有する被験者を，体重（± 10%）により遺伝子型*2*3 及び*3*3 を保有する被験者に対応した。遺伝子型*1*1 を保有する被験者 1 名を最大 2 名の CYP2C9 の表現型 PM の被験者（遺伝子型*2*3 及び*3*3 を保有する被験者各 1 名）に重複して対応することを可とした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験では，CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，又は*3*3 を保有する健康被験者を組み入れ，遺伝子型*1*2，*2*2，又は*1*3 を保有する被験者は除外した。

［選択基準］

1. 18～70 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

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 2-1 に示す。

Table 2-1　　治験薬の製剤及び用量（A2128 試験）

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

Source：Section 9.4.1

（2）用量及び投与方法

各遺伝子型を保有する被験者に同一の用法・用量で治験薬を投与した。夜間 10 時間以上の絶食後，朝に 180～240 mL の水で治験薬を経口投与した。

パート 1：BAF312 0.25 mg 単回経口投与

パート 2：BAF312 0.25 mg 1 日 1 回（Day 1 及び Day 2），BAF312 0.5 mg 単回経口投与（Day 3）

投与（観察）期間

パート 1：

スクリーニング期：41 日間

ベースライン期：1 日間

投与期：1 日間（単回経口投与）

PK 評価／ウォッシュアウト期：42 日間

パート 2：

スクリーニング期（パート 1 に参加しなかった被験者のみ）：41 日間

ベースライン期：1 日間

投与期：3 日間（反復経口投与 + 単回経口投与）

追跡調査期：21 日間

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，ホルター心電図

PK

血漿中 BAF312 及び代謝物（M3 及び M5）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：治験薬が 1 回以上投与され，1 つ以上の評価可能な PK 濃度データを有し，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，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，及び遺伝子型別に集計した。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，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。パート別，遺伝子型別，及び測定時点別に記述統計量を算出し，遺伝子型別及び来院日別に箱ひげ図に示した。ホルター心電図は，パート 1 の Day 1，及びパート 2 の Day 1～3 に実施し，心拍数及び心調律を評価した。

（4）PK

血漿中 BAF312 及び代謝物濃度から，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，AUC0-24h，T1/2，Vz/F（BAF312 のみ），CL/F（BAF312 のみ）。

各 PK パラメータの記述統計量として，平均値（算術及び幾何），標準偏差（standard deviation, SD），並びに CV（幾何）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。

パート 1 の BAF312 の PK パラメータ（Cmax，AUClast，及び AUCinf）を主要評価項目とし，対数変換した PK パラメータを，CYP2C9 遺伝子型を固定効果，パート 1 のベースラインの体重を共変量とした固定効果モデルを用いて解析した。CYP2C9 の遺伝子型*2*3 と*1*1 及び遺伝子型*3*3 と*1*1 の差の推定平均値及び 90%信頼区間を逆変換し，幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間を算出した。

副次評価として，パート 1 では，代謝物（M3 及び M5）の PK パラメータ（Cmax，AUClast，及び AUCinf）及び代謝物の PK パラメータの CYP2C9 の表現型（EM 及び PM）による比較も同様に解析した。また，感度分析として，対数変換した PK パラメータを，遺伝子型を固定効果，対応するペアを共変量とした固定効果モデルを用いて解析した。

パート 2 では，BAF312 及び代謝物（M3 及び M5）の Cmax，Tmax，及び AUC0-24h を副次評価項目として解析した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-2 に示す。

CYP2C9 の表現型が EM 及び PM の被験者 24 名が本試験に組み入れられ，パート 1 を完了した。パート 1 を完了した表現型が PM の被験者 12 名がパート 2 へ移行し，試験を完了した。本試験では，早期に試験を中止した被験者はいなかった。

Table 2-2　　被験者の内訳（A2128 試験，SAF）

	パート 1 N = 24	パート 2 N = 12
	n (%)	
完了	24 (100)	12 (100)

Source：Table 14.1-1.1a，Table 14.1-1.1b
パート 2 にはパート 1 の被験者の一部を組み入れた。

解析したデータセット

パート 1 及び 2 を個別に解析した。パート 1 及び 2 の解析対象集団をそれぞれ Table 2-3 及び Table 2-4 に示す。

パート 1 のすべての被験者 24 名（CYP2C9 の表現型 EM：12 名，PM：12 名），及びパート 2 のすべての被験者 12 名（表現型 PM）が，各パートの SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。

Table 2-3　　パート 1 の解析対象集団（A2128 試験，全被験者集団）

	表現型 EM	表現型 PM			
	CYP2C9*1*1 N = 12	CYP2C9*2*3 N = 6	CYP2C9*3*3 N = 6	Total PM N = 12	合計 N = 24
	n (%)				
組入れ被験者	12 (100)	6 (100)	6 (100)	12 (100)	24 (100)
SAF	12 (100)	6 (100)	6 (100)	12 (100)	24 (100)
PK 解析対象集団	12 (100)	6 (100)	6 (100)	12 (100)	24 (100)

Source：Table 14.1-2.1a

Table 2-4　　パート 2 の解析対象集団（A2128 試験，全被験者集団）

	表現型 PM		
	CYP2C9*2*3 N = 6	CYP2C9*3*3 N = 6	合計 N = 12
	n (%)		
組入れ被験者	6 (100)	6 (100)	12 (100)
SAF	6 (100)	6 (100)	12 (100)
PK 解析対象集団	6 (100)	6 (100)	12 (100)

Source：Table 14.1-2.1b

パート 2 にはパート 1 の被験者の一部を組み入れた。

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 2-5 に示す。

パート 1 に組み入れられた 24 名の年齢（平均値 ± SD，以下同様）は 41.9 ± 16.35 歳であり，CYP2C9 の表現型 EM 及び PM では，それぞれ 45.1 ± 12.80 歳及び 38.8 ± 19.33 歳であった。表現型 PM のうち，遺伝子型*2*3 及び*3*3 の年齢は，それぞれ 38.3 ± 16.67 歳及び 39.2 ± 23.31 歳であった。被験者の大部分が男性（21/24 名，87.5%）であり，表現型 EM 及び PM では，それぞれ 10/12 名（83.3%）及び 11/12 名（91.7%）であった。同様に，被験者の大部分が白人であった（21/24 名，87.5%）。表現型 EM 及び PM の体重は，それぞれ 70.42 ± 11.091 kg 及び 71.25 ± 8.967 kg であった。表現型 PM のうち，遺伝子型*2*3 及び*3*3 の体重は，それぞれ 71.88 ± 11.516 kg 及び 70.62 ± 6.582 kg であった。表現型 EM 及び PM の BMI は，それぞれ 24.018 ± 2.2092 kg/m^2 及び 24.023 ± 2.5307 kg/m^2 であった。表現型 PM のうち，遺伝子型*2*3 及び*3*3 の BMI は，それぞれ 24.135 ± 2.8708 kg/m^2 及び 23.912 ± 2.4120 kg/m^2 であった。体重及び BMI は表現型 EM と PM で同程度であった。

パート 1 に組み入れられた表現型 PM の被験者 12 名すべてが，パート 2 へ移行したため，パート 2 の人口統計学的データの特性は別途示さなかった。

Table 2-5　　主な人口統計学的データの特性（A2128 試験，SAF）

背景因子		表現型 EM CYP2C9*1*1 N = 12	表現型 PM CYP2C9*2*3 N = 6	表現型 PM CYP2C9*3*3 N = 6	表現型 PM Total PM N = 12	合計 N = 24
年齢 (歳)	Mean ± SD	45.1 ± 12.80	38.3 ± 16.67	39.2 ± 23.31	38.8 ± 19.33	41.9 ± 16.35
	Median	44.5	32.5	26.5	29.0	39.5
	Min～Max	23～63	23～68	22～70	22～70	22～70
性別 n (%)	男性	10 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	11 (91.7)	21 (87.5)
	女性	2 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (8.3)	3 (12.5)
人種 a) n (%)	白人	10 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	11 (91.7)	21 (87.5)
	アジア人	1 (8.3)	0	0	0	1 (4.2)
	その他	1 (8.3)	0	1 (16.7)	1 (8.3)	2 (8.3)
体重 (kg)	Mean ± SD	70.42 ± 11.091	71.88 ± 11.516	70.62 ± 6.582	71.25 ± 8.967	70.83 ± 9.873
	Median	67.95	67.50	68.30	68.30	67.95
	Min～Max	59.1～100.4	61.3～92.1	66.0～83.3	61.3～92.1	59.1～100.4
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	24.018 ± 2.2092	24.135 ± 2.8708	23.912 ± 2.4120	24.023 ± 2.5307	24.021 ± 2.3232
	Median	24.220	23.365	24.240	23.905	24.120
	Min～Max	20.75～29.33	20.88～28.03	19.70～27.07	19.70～28.03	19.70～29.33

Source：Table 14.1-3.1a

年齢はスクリーニング時の年齢とし，体重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。

a) 人種は，本試験を実施した一部の国で，規制当局の規定により報告が許容されない人口統計学的データの特性であった。

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。治験薬の用法・用量の調整，又は投与の中断はなかった。

パート 1 では，組み入れられた 24 名（CYP2C9*1*1：12 名，CYP2C9*2*3：6 名，CYP2C9*3*3：6 名）が，BAF312 0.25 mg を単回経口投与された。パート 2 では，パート 1 を完了した CYP2C9*2*3 又は*3*3 の 12 名が，Day 1 及び Day 2 に BAF312 0.25 mg を反復経口投与，Day 3 に BAF312 0.5 mg を単回経口投与された。

（2）有害事象

1）有害事象

パート 1 及び 2 の有害事象発現被験者数及び発現率をそれぞれ Table 2-6 及び Table 2-7 に示す。

パート 1 では，BAF312 を投与された 24 名中 4 名（16.7%）に 1 件以上の有害事象が発現した。発現頻度の高かった有害事象は頭痛であり，2 名（8.3%）に認められた。その他の有害事象（不安，裂傷，顎関節症候群，上気道感染，及びウイルス性発疹）は各 1 名に発現した。

パート 2 では，12 名中 3 名（25.0%）に 1 件以上の有害事象が発現した。発現頻度の高かった SOC は，神経系障害（2 名，16.7%）であった。

Table 2-6　　パート 1 の有害事象発現被験者数及び発現率（A2128 試験，SAF）

SOC PT	表現型 EM	表現型 PM			合計
	CYP2C9*1*1 N = 12	CYP2C9*2*3 N = 6	CYP2C9*3*3 N = 6	Total PM N = 12	N = 24
	n (%)				
合計	2 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (16.7)	4 (16.7)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (4.2)
上気道感染	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (4.2)
ウイルス性発疹	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (4.2)
傷害，中毒および処置合併症	1 (8.3)	0	0	0	1 (4.2)
裂傷	1 (8.3)	0	0	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (4.2)
顎関節症候群	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (4.2)
神経系障害	2 (16.7)	0	0	0	2 (8.3)
頭痛	2 (16.7)	0	0	0	2 (8.3)
精神障害	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (4.2)
不安	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (4.2)

Source：Table 14.3.1-1.1a

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。

Table 2-7　　パート 2 の有害事象発現被験者数及び発現率（A2128 試験，SAF）

SOC PT	表現型 PM CYP2C9*2*3 N = 6	 CYP2C9*3*3 N = 6	 Total PM N = 12
	n (%)		
合計	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	0	1 (8.3)
結膜炎	1 (16.7)	0	1 (8.3)
神経系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
頭痛	1 (16.7)	0	1 (8.3)
傾眠	0	1 (16.7)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)	1 (8.3)
皮膚変色	0	1 (16.7)	1 (8.3)

Source：Table 14.3.1-1.1b
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。
パート 2 にはパート 1 の被験者の一部を組み入れた。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

治験薬との関連を否定できない有害事象は，パート 2 で 1 名に発現した傾眠 1 件のみであり，パート 1 及びパート 2 の他の有害事象はいずれも治験薬との関連が否定された（Table 14.3.1-2.2a, Table 14.3.1-2.2b）。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度であった。重症度が中等度の有害事象が 2 件発現し，パート 1 で 1 名に発現したウイルス性発疹にはイブプロフェンが投与され（Listing 16.2.7-1.1a，Listing 16.2.5-1.2a），パート 2 で 1 名に発現した結膜炎にはクロラムフェニコール点眼薬が投与された（Listing 16.2.7-1.1b，Listing 16.2.5-1.2b）。いずれの事象も転帰は回復であった。

（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

本試験期間中，血液学的検査の一部のパラメータで測定値が基準範囲を逸脱したが，治験担当医師が臨床的に重要と判断したものはなかった（Listing 16.2.8-2.2a，Listing 16.2.8-2.2b）。有害事象として報告された，又は試験実施に影響を及ぼす異常値は認められなかった。

2）血液生化学的検査

本試験期間中，血液生化学的検査の一部のパラメータで測定値が基準範囲を逸脱したが，治験担当医師が臨床的に重要と判断したものはなかった（Listing 16.2.8-2.1a，Listing 16.2.8-2.1b）。1名に激しい運動が原因の CK 値の増加が認められたが，複数回測定するうちに減少した。有害事象として報告された，又は試験実施に影響を及ぼす異常値は認められなかった。

3）尿検査

本試験期間中，尿検査の一部のパラメータで測定値が基準範囲を逸脱したが，治験担当医師が臨床的に重要と判断したものはなかった（Listing 16.2.8-2.3a，Listing 16.2.8-2.3b）。有害事象として報告された，又は試験実施に影響を及ぼす異常値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

本試験期間中，体重，体温，血圧，及び脈拍数に臨床的に重要な変動は認められなかった。バイタルサインに関連する有害事象の報告はなかった。

2）12 誘導心電図（単時点）

本試験期間中，12 誘導心電図に治験担当医師が臨床的に重要と判断した変動は認められなかった。心電図に関連する有害事象の報告はなかった。

3）ホルター心電図

心調律を解析した結果，CYP2C9 の各遺伝子型を保有する被験者間で不整脈に関連する心電図所見の発現率に注目すべき不均衡は認められなかった。上室性不整脈又は心室性不整脈の報告はなかった。

本試験期間中，1 名に徐脈性不整脈が発現した（A2128 試験総括報告書 12.5.3 項）。本被験者は，CYP2C9 の遺伝子型が*3*3 の 71 歳女性であり，第二度房室ブロックの無症候性の発作が 3 回，及び 2.25 秒の洞停止が 1 回認められた。第二度房室ブロック Mobitz I 型の発作 3 回のうち 2 回は安静時及び夜間に確認されたが，その時間帯は，房室結節での陰性変伝導作用の結果として PR 間隔延長を引き起こし，房室ブロック及び洞停止等の徐脈性不整脈が生理学的によく発現する原因となる迷走神経の緊張増幅が生じる時間帯である。確認された房室ブロック及び洞停止はすべて本被験者のみに認められ，完全に無症候性であり，その性質や回数から臨床的に重要ではないと考えられた。

心拍数を解析した結果，BAF312 投与後，臨床的に重要な，又は症候性で規則的な心拍数の減少は認められなかった。パート 1 の Day 1 では，毎時 5 分間の平均心拍数の平均値に，CYP2C9

の遺伝子型の違いによる臨床上の差は認められなかった。Day 1 のホルター心電図測定中，全被験者及び各遺伝子型の被験者で，毎時 5 分間の平均心拍数の平均値は午前 11～12 時頃に昼間の最低値となり（治験薬投与から約 3～4 時間後であり，BAF312 の Tmax の中央値にほぼ一致する），CYP2C9 の遺伝子型が*3*3 の被験者を除いた全被験者で，測定時間中，90%信頼区間下限を含めて常に 50 bpm を上回った（Figure 14.3-4.2.3a，Figure 14.3-4.2.4a）。遺伝子型が*3*3 の被験者では，毎時 5 分間の平均心拍数の平均値の昼間の最低値が，他の遺伝子型と比較して約 3 bpm 少なく，昼間の最低値の時間帯，午後 7 時，及び早朝の 1 時間あたり心拍数の平均値の 90%信頼区間下限が 50 bpm 未満であった（Figure 14.3-4.2.2a）。パート 2 の Day 1～3（Day 4 の朝まで）では，毎時 5 分間の平均心拍数の平均値に，CYP2C9 の遺伝子型の違いによる臨床上の差は認められなかった。毎時 5 分間の平均心拍数の平均値は，全被験者及び各遺伝子型の被験者で，各投与日の午前 11～12 時頃に昼間の最低値となり（Tmax の中央値とほぼ一致），CYP2C9 の遺伝子型が*3*3 の被験者を除いた全被験者で，測定時間中常に 50 bpm を上回った（Figure 14.3-4.2.3b，Figure 14.3-4.2.4b）。パート 1 及び 2 ともに，夜間及び BAF312 投与直後の 1 時間に認められた心拍数の減少は，すべての被験者で無症候性であり，臨床的に重要ではないと考えられた。

両パートともに，全被験者（CYP2C9 のすべての遺伝子型）及び各遺伝子型の被験者を対象に，血漿中総 BAF312 濃度と心拍数（実測値）を用いて濃度反応解析を実施した結果，パート 2 の CYP2C9 遺伝子型が*2*3 の被験者を除き，負の相関が認められた。検討した曝露量の範囲では，負の回帰直線が常に 50 bpm を上回った（Figure 14.2-2.4.1a，Figure 14.2-2.4.1b，Figure 14.2-2.4.2a，Figure 14.2-2.4.2b）。

PK の結果

（1）PK

1）血漿中 BAF312 濃度（パート 1）

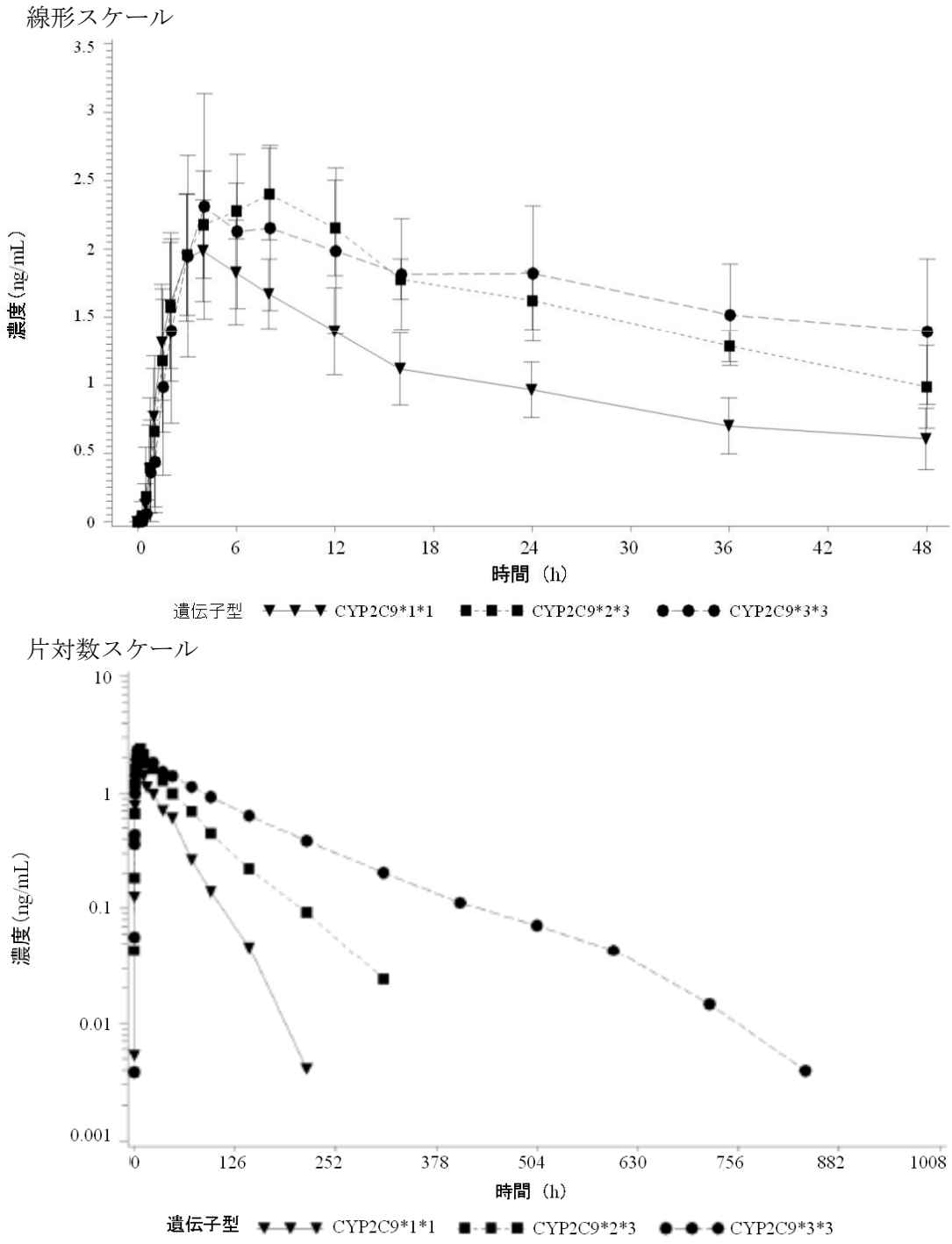
パート 1 で CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-2 に，血漿中 BAF312 の PK パラメータを Table 2-8 に，CYP2C9*1*1 群に対する CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群の BAF312 の主要 PK パラメータの幾何平均値の比を Table 2-9 に示す。

BAF312 は，各遺伝子型で 4～5 時間（Tmax の中央値）で Cmax に達した。Cmax の幾何平均値は，CYP2C9*1*1 群と比較して，CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群でそれぞれ 21%及び 16%高かった。これらの差は臨床的に重要な差ではなかった。AUCinf 及び AUClast の幾何平均値は，対応する CYP2C9*1*1 群と比較して，CYP2C9*2*3 群で 2.05 倍，CYP2C9*3*3 群で 3.84～3.87 倍であった。

BAF312 の Cmax の%CV 幾何平均値は，CYP2C9*1*1 群と CYP2C9*2*3 群で同程度（それぞれ約 17%及び約 13%）であり，CYP2C9*3*3 群では高かった（29%）。AUCinf 及び AUClast の%CV 幾何平均値は，各遺伝子型の 3 群で 15.6%～22.9%であった。

BAF312 の T1/2 の幾何平均値は，CYP2C9*1*1 群（28.1 時間）と比較して，CYP2C9 の表現型が PM の各群で長く，CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群でそれぞれ 50.9 時間及び 126 時間であった。CL/F の幾何平均値は，対応する CYP2C9*1*1 群（3.55 L/h）と比較して，CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群でそれぞれ 1.73 L/h 及び 0.923 L/h と小さかった。

Figure 2-2　パート 1 で CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2128 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.1.1a

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

定量下限未満の測定値は 0 として扱い，図に示さなかった。

Table 2-8　パート 1 で CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の PK パラメータ（A2128 試験，PK 解析対象集団）

	表現型 EM	表現型 PM	
	CYP2C9*1*1 N = 12	CYP2C9*2*3 N = 6	CYP2C9*3*3 N = 6
PK パラメータ	Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV)	Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV)	
Cmax (ng/mL)	2.06 ± 0.375 [12] 2.03 (17.2)	2.47 ± 0.320 [6] 2.45 (13.1)	2.43 ± 0.704 [6] 2.35 (29.0)
Tmax (h) [a)]	4.00 (2.00～6.00) [12]	5.00 (4.00～8.00) [6]	4.00 (4.00～16.0) [6]
AUClast (ng·h/mL)	70.1 ± 15.5 [12] 68.6 (21.3)	142 ± 21.4 [6] 140 (15.6)	272 ± 67.1 [6] 266 (22.9)
AUCinf (ng·h/mL)	71.9 ± 15.8 [12] 70.5 (21.2)	146 ± 22.1 [6] 144 (15.7)	277 ± 66.9 [6] 271 (22.4)
AUC0-24h (ng·h/mL)	32.0 ± 5.87 [12] 31.6 (17.0)	44.9 ± 4.08 [6] 44.7 (9.4)	44.0 ± 12.1 [6] 42.7 (26.6)
T1/2 (h)	28.6 ± 5.40 [12] 28.1 (18.5)	53.0 ± 16.6 [6] 50.9 (31.7)	127 ± 15.9 [6] 126 (12.7)
Vz/F (L)	146 ± 28.6 [12] 144 (18.6)	130 ± 26.3 [6] 127 (20.9)	171 ± 41.6 [6] 167 (24.2)
CL/F (L/h)	3.62 ± 0.724 [12] 3.55 (21.2)	1.75 ± 0.279 [6] 1.73 (15.7)	0.941 ± 0.190 [6] 0.923 (22.4)

Source：Table 14.2-2.2a

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

a) Tmax は Median (Min～Max) [n] を示す。

Table 2-9　パート 1 で CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg 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（A2128 試験，PK 解析対象集団）

		Adjusted geometric mean		幾何平均値の比	
PK パラメータ	CYP2C9 遺伝子型別比較	試験群	対照群	比	90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	*2*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	3.09	2.55	1.21	(1.02, 1.44)
	*3*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	2.95	2.55	1.16	(0.98, 1.37)
AUClast (ng·h/mL)	*2*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	146.45	71.53	2.05	(1.71, 2.45)
	*3*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	276.94	71.53	3.87	(3.24, 4.63)
AUCinf (ng·h/mL)	*2*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	151.39	73.90	2.05	(1.71, 2.45)
	*3*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	284.14	73.90	3.84	(3.22, 4.59)

Source：Table 14.2-3.1

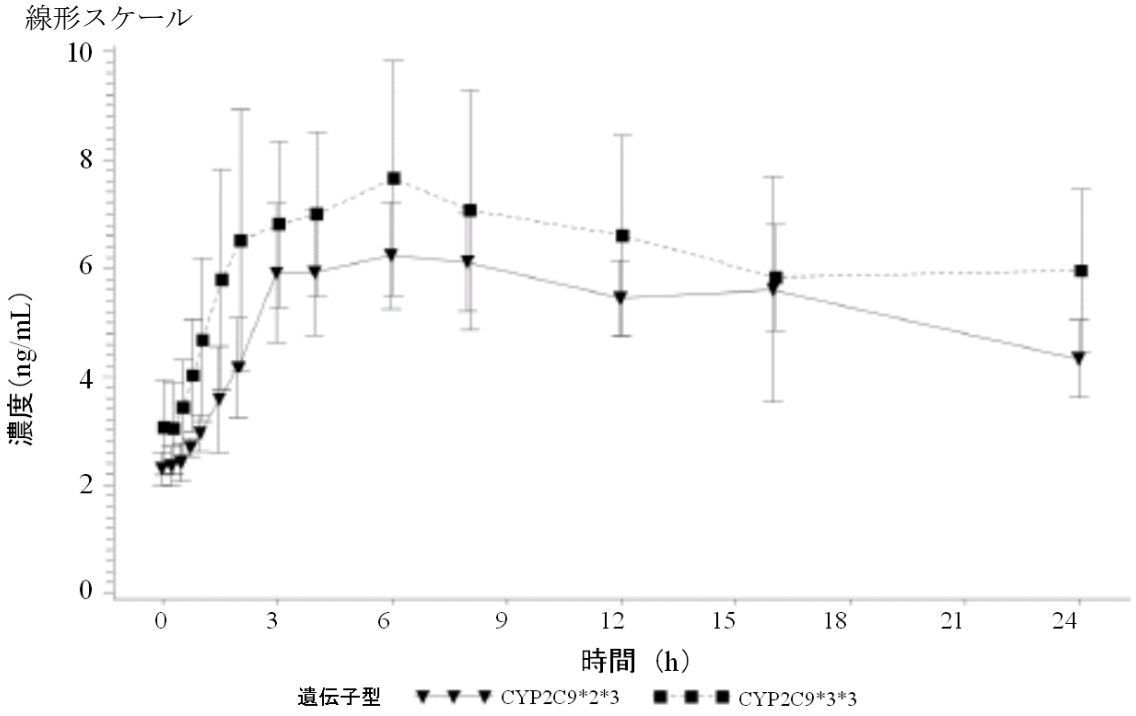
2）血漿中 BAF312 濃度（パート 2）

パート 2 で CYP2C9 の遺伝子型*2*3 及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与後，0.5 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-3 に，血漿中 BAF312 の PK パラメータを Table 2-10 に示す。

BAF312 を反復経口投与した後の PK を検討したが，BAF312 の T1/2 が CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群でそれぞれ 50.9 時間及び 126 時間と長かったことを考慮すると，Day 3 の PK パラメータは定常状態ではないと考えられた。

CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群で曝露量は同程度で，Cmax の幾何平均値はそれぞれ 6.87 ng/mL 及び 7.54 ng/mL であり，AUC0-24h は 125 ng·h/mL 及び 148 ng·h/mL であった。Cmax 及び AUC0-24h の%CV 幾何平均値はパート 1 と同程度で，CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群間で同程度であった（17.4%～25.9%）。Tmax の中央値は，CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群のいずれも，パート 1（4～5 時間）と比較してパート 2 では遅延した（6 時間）。

Figure 2-3　パート 2 で CYP2C9 の遺伝子型*2*3 及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与後，0.5 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2128 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.1.1b

Mean ± SD

パート 2 にはパート 1 の被験者の一部を組み入れた。定量下限未満の測定値は 0 として扱った。

Table 2-10　パート 2 で CYP2C9 の遺伝子型*2*3 及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与後，0.5 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の PK パラメータ（A2128 試験，PK 解析対象集団）

	表現型 PM	
	CYP2C9*2*3 N = 6	CYP2C9*3*3 N = 6
PK パラメータ	Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV)	
AUC0-24h (ng·h/mL)	127 ± 22.9 [6] 125 (17.4)	152 ± 36.8 [6] 148 (24.1)
Cmax (ng/mL)	7.01 ± 1.55 [6] 6.87 (21.4)	7.76 ± 2.08 [6] 7.54 (25.9)
Tmax (h) [a)]	6.00 (3.00～16.0) [6]	6.00 (4.00～12.0) [6]

Source：Table 14.2-2.2b

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

パート 2 にはパート 1 の被験者の一部を組み入れた。

a) Tmax は Median (Min～Max) [n] を示す。

3）血漿中 M3 濃度（パート 1）

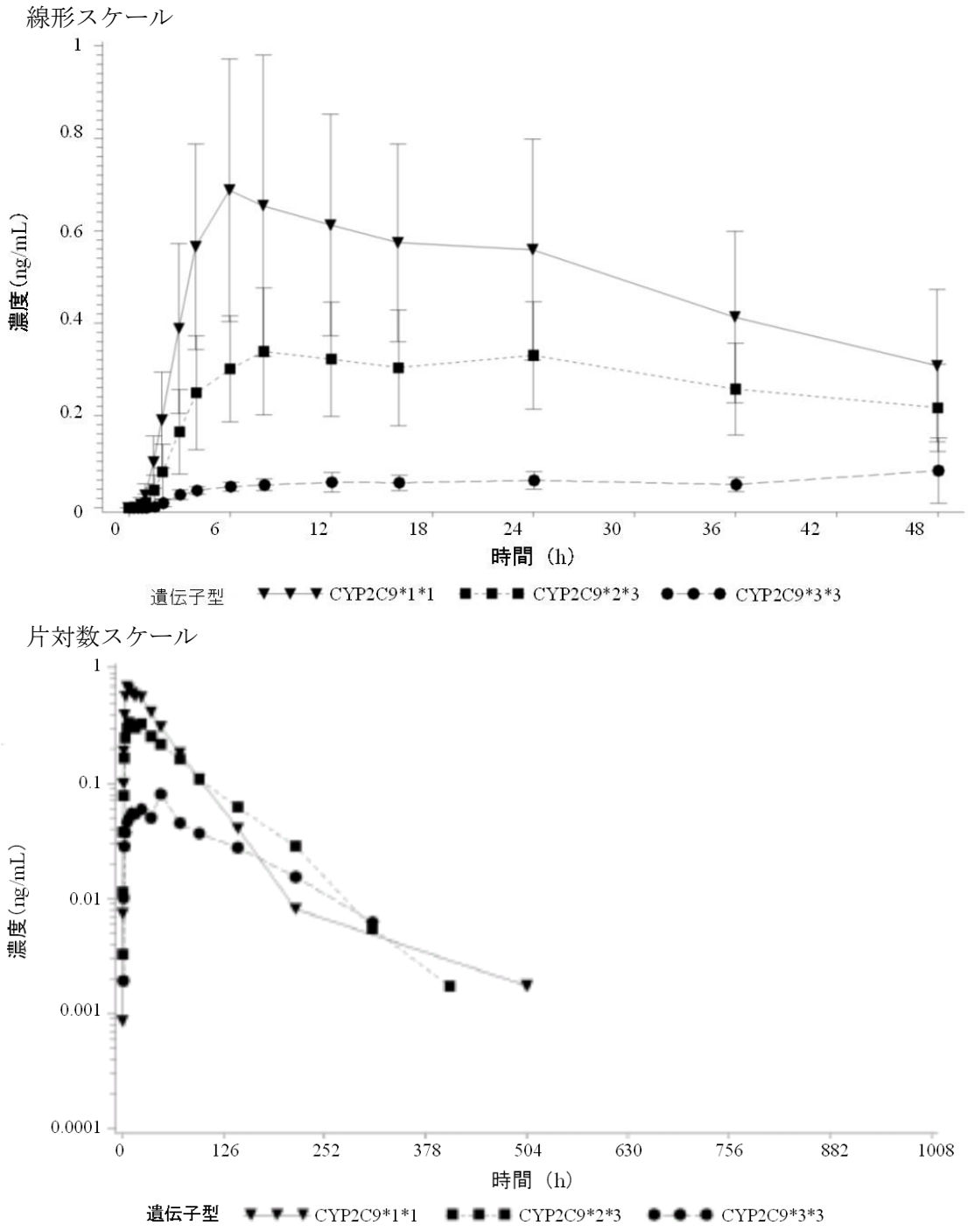
パート 1 で CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 濃度推移を Figure 2-4 に，血漿中 M3 の PK パラメータを Table 2-11 に，CYP2C9*1*1 群に対する CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群の M3 の主要 PK パラメータの幾何平均値の比を Table 2-12 に示す。

CYP2C9*1*1 群の M3 の PK は，BAF312 0.25 mg を単回経口投与した過去の試験（A2129 試験）の結果とよく一致した。CYP2C9*1*1 群では 6 時間（Tmax の中央値）で Cmax に達し，CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群ではそれぞれ 12 時間及び 24 時間で Cmax に達した。Cmax の幾何平均値は，CYP2C9*1*1 群と比較して，CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群でそれぞれ 49%及び 88%低かった。AUCinf 及び AUClast の幾何平均値は，対応する CYP2C9*1*1 群と比較して，CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群でそれぞれ 12%～23%及び 66%～76%小さかった。

M3 の Cmax の%CV 幾何平均値は CYP2C9*1*1 群及び CYP2C9*2*3 群で同程度であり（40.4%～42.0%），CYP2C9*3*3 群では高かった（59.0%）。AUCinf 及び AUClast の%CV 幾何平均値は，各遺伝子型の 3 群で 30.4%～48.0%であった。

M3 の T1/2 の幾何平均値は，CYP2C9*1*1 群（32.9 時間）と比較して CYP2C9 の表現型が PM の各群で長く，CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群でそれぞれ 54.8 時間及び 96.0 時間であった。

Figure 2-4　パート 1 で CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 濃度推移（A2128 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.2.1a

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

定量下限未満の測定値は 0 として扱い，図に示さなかった。

Table 2-11　パート 1 で CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 の PK パラメータ（A2128 試験，PK 解析対象集団）

	表現型 EM	表現型 PM	
	CYP2C9*1*1 N = 12	CYP2C9*2*3 N = 6	CYP2C9*3*3 N = 6
PK パラメータ	Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV)	Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV)	
Cmax (ng/mL)	0.717 ± 0.315 [12] 0.663 (42.0)	0.358 ± 0.126 [6] 0.338 (40.4)	0.0923 ± 0.0659 [6] 0.0795 (59.0)
Tmax (h) [a)]	6.00 (6.00～16.0) [12]	12.0 (8.00～36.0) [6]	24.0 (12.0～72.0) [6]
AUClast (ng·h/mL)	37.6 ± 17.7 [12] 34.4 (44.7)	29.3 ± 13.8 [6] 26.8 (48.0)	8.85 ± 2.93 [6] 8.42 (36.1)
AUCinf (ng·h/mL)	34.5 ± 11.4 [11] 32.7 (34.9)	31.1 ± 13.3 [6] 28.9 (43.2)	11.5 ± 3.21 [5] 11.2 (30.4)
AUC0-24h (ng·h/mL)	12.9 ± 5.24 [12] 12.1 (38.2)	6.66 ± 2.62 [6] 6.19 (45.7)	1.11 ± 0.312 [6] 1.08 (29.0)
T1/2 (h)	33.4 ± 5.94 [11] 32.9 (18.3)	55.7 ± 11.5 [6] 54.8 (20.1)	100 ± 30.3 [6] 96.0 (32.7)

Source：Table 14.2-2.3a

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

a) Tmax は Median (Min～Max) [n] を示す。

Table 2-12　パート 1 で CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 の PK パラメータの幾何平均値の比（A2128 試験，PK 解析対象集団）

		Adjusted geometric mean		幾何平均値の比	
PK パラメータ	CYP2C9 遺伝子型別比較	試験群	対照群	比	90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	*2*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	0.25	0.49	0.51	(0.34, 0.74)
	*3*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	0.06	0.49	0.12	(0.08, 0.18)
AUClast (ng·h/mL)	*2*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	18.59	24.06	0.77	(0.54, 1.11)
	*3*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	5.88	24.06	0.24	(0.17, 0.35)
AUCinf (ng·h/mL)	*2*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	20.88	23.79	0.88	(0.64, 1.20)
	*3*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	8.08	23.79	0.34	(0.24, 0.47)

Source：Table 14.2-3.2

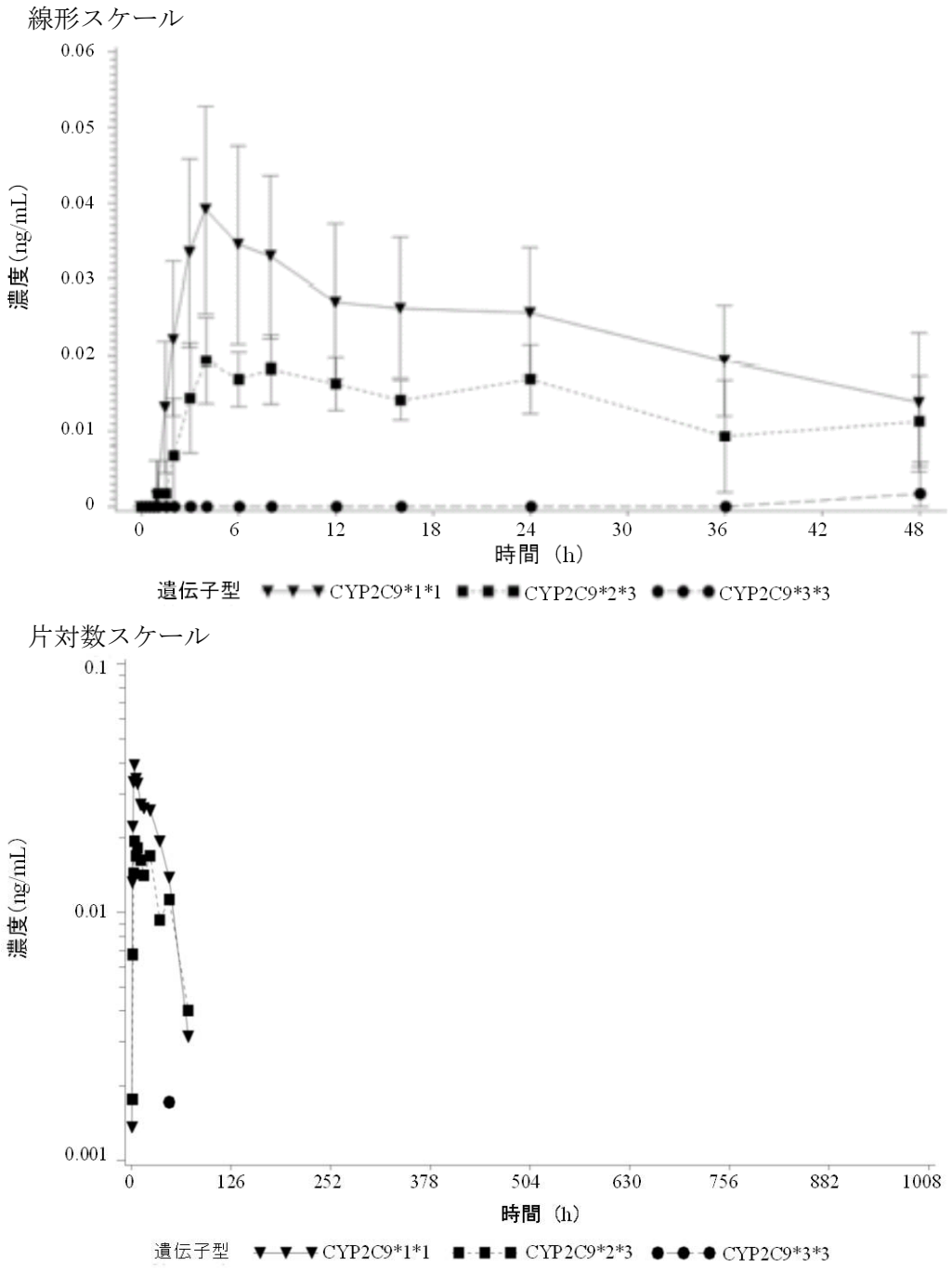
4）血漿中 M5 濃度（パート 1）

パート 1 で CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 濃度推移を Figure 2-5 に，血漿中 M5 の PK パラメータを Table 2-13 に，CYP2C9*1*1 群に対する CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群の M5 の主要 PK パラメータの幾何平均値の比を Table 2-14 に示す。

CYP2C9*1*1 群の M5 の PK は，BAF312 0.25 mg を単回経口投与した過去の試験（A2129 試験）の結果とよく一致した。CYP2C9*1*1 群では 4 時間（Tmax の中央値）で Cmax に達した。CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群では Tmax に遅延がみられ，それぞれ 7 時間及び 48 時間であった。Cmax の幾何平均値は，CYP2C9*1*1 群と比較して，CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群でそれぞれ 47%及び 74%低かった。AUClast の幾何平均値は，対応する CYP2C9*1*1 群と比較して，CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群でそれぞれ 38%及び 95%小さかった。

M5 の Cmax の%CV 幾何平均値は CYP2C9*2*3 群（22.4%）と比較して，CYP2C9*1*1 群で高かった（38.0%）。AUClast の%CV 幾何平均値は，CYP2C9*1*1 群で 50.8%及び CYP2C9*2*3 群で 53.3%であった。

Figure 2-5　パート 1 で CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 濃度推移（A2128 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.3.1a

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

定量下限未満の測定値は 0 として扱い，図に示さなかった。

Table 2-13　パート 1 で CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 の PK パラメータ（A2128 試験，PK 解析対象集団）

	表現型 EM	表現型 PM	
	CYP2C9*1*1 N = 12	CYP2C9*2*3 N = 6	CYP2C9*3*3 N = 6
PK パラメータ	Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV)	Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV)	
Cmax (ng/mL)	0.0401 ± 0.0142 [12] 0.0378 (38.0)	0.0201 ± 0.00464 [6] 0.0197 (22.4)	0.00172 ± 0.00420 [6] NA (NA)
Tmax (h) [a)]	4.00 (3.00～8.00) [12]	7.00 (4.00～24.0) [6]	48.0 (48.0～48.0) [1]
AUClast (ng·h/mL)	1.21 ± 0.551 [12] 1.09 (50.8)	0.726 ± 0.289 [6] 0.664 (53.3)	0.0103 ± 0.0252 [6] NA (NA)
AUC0-24h (ng·h/mL)	0.653 ± 0.221 [12] 0.618 (35.7)	0.356 ± 0.0815 [6] 0.348 (22.1)	0.000 ± NA [1] NA (NA)
T1/2 (h)	39.4 ± 11.5 [11] 37.9 (30.2)	105 ± NA [1] 105 (NA)	—

Source：Table 14.2-2.4a

NA：該当なし

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

データに 0 を含む場合，Geometric mean 及び%CV geometric mean は算出しなかった。

a) Tmax は Median (Min～Max) [n] を示す。

Table 2-14　パート 1 で CYP2C9 の遺伝子型*1*1，*2*3，及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 の PK パラメータの幾何平均値の比（A2128 試験，PK 解析対象集団）

		Adjusted geometric mean		幾何平均値の比	
PK パラメータ	CYP2C9 遺伝子型別比較	試験群	対照群	比	90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	*2*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	0.04	0.07	0.53	(0.40, 0.70)
	*3*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	0.02	0.07	0.26	(0.14, 0.47)
AUClast (ng·h/mL)	*2*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	2.13	3.41	0.62	(0.41, 0.94)
	*3*3 (試験群) vs. *1*1 (対照群)	0.18	3.41	0.05	(0.02, 0.12)

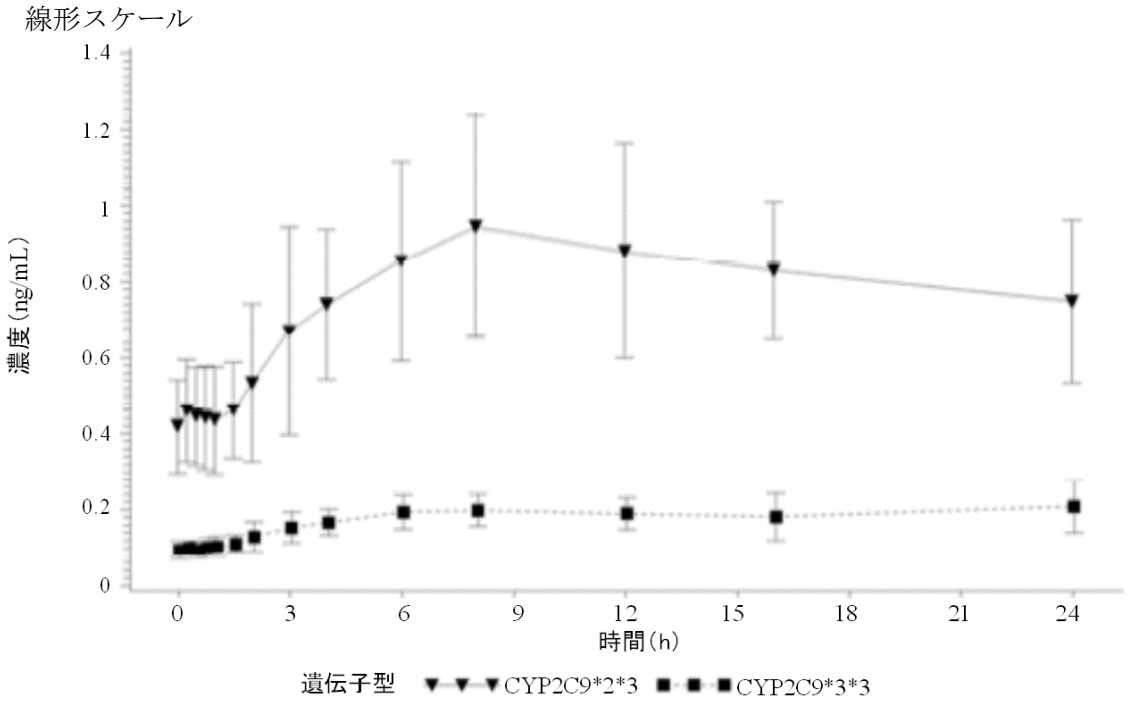
Source：Table 14.2-3.3

5）血漿中 M3 濃度（パート 2）

パート 2 で CYP2C9 の遺伝子型*2*3 及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与後，0.5 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 濃度推移を Figure 2-6 に，血漿中 M3 の PK パラメータを Table 2-15 に示す。

M3 の Cmax 及び AUC0-24h の幾何平均値は，CYP2C9*3*3 群と比較して CYP2C9*2*3 群でそれぞれ 4.6 倍及び 4.3 倍大きかった。Tmax の中央値は，いずれの遺伝子型でも 8 時間であり，パート 1（CYP2C9*2*3 群：12 時間，CYP2C9*3*3 群：24 時間）と比較して早かった。Cmax 及び AUC0-24h の%CV 幾何平均値は，CYP2C9*2*3 群でそれぞれ 28.2%及び 29.5%であり，CYP2C9*3*3 群でそれぞれ 25.5%及び 25.3%であった。

Figure 2-6　パート 2 で CYP2C9 の遺伝子型*2*3 及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与後，0.5 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 濃度推移（A2128 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.2.1b

Mean ± SD

パート 2 にはパート 1 の被験者の一部を組み入れた。定量下限未満の測定値は 0 として扱った。

Table 2-15　パート 2 で CYP2C9 の遺伝子型*2*3 及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与後，0.5 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 の PK パラメータ（A2128 試験，PK 解析対象集団）

	表現型 PM	
	CYP2C9*2*3 N = 6	CYP2C9*3*3 N = 6
PK パラメータ	Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV)	
AUC0-24h (ng·h/mL)	19.0 ± 4.93 [6] 18.4 (29.5)	4.35 ± 1.13 [6] 4.23 (25.3)
Cmax (ng/mL)	1.01 ± 0.247 [6] 0.984 (28.2)	0.220 ± 0.0594 [6] 0.214 (25.5)
Tmax (h) [a)]	8.00 (8.00～16.0) [6]	8.00 (6.00～24.0) [6]

Source：Table 14.2-2.3b

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

パート 2 にはパート 1 の被験者の一部を組み入れた。

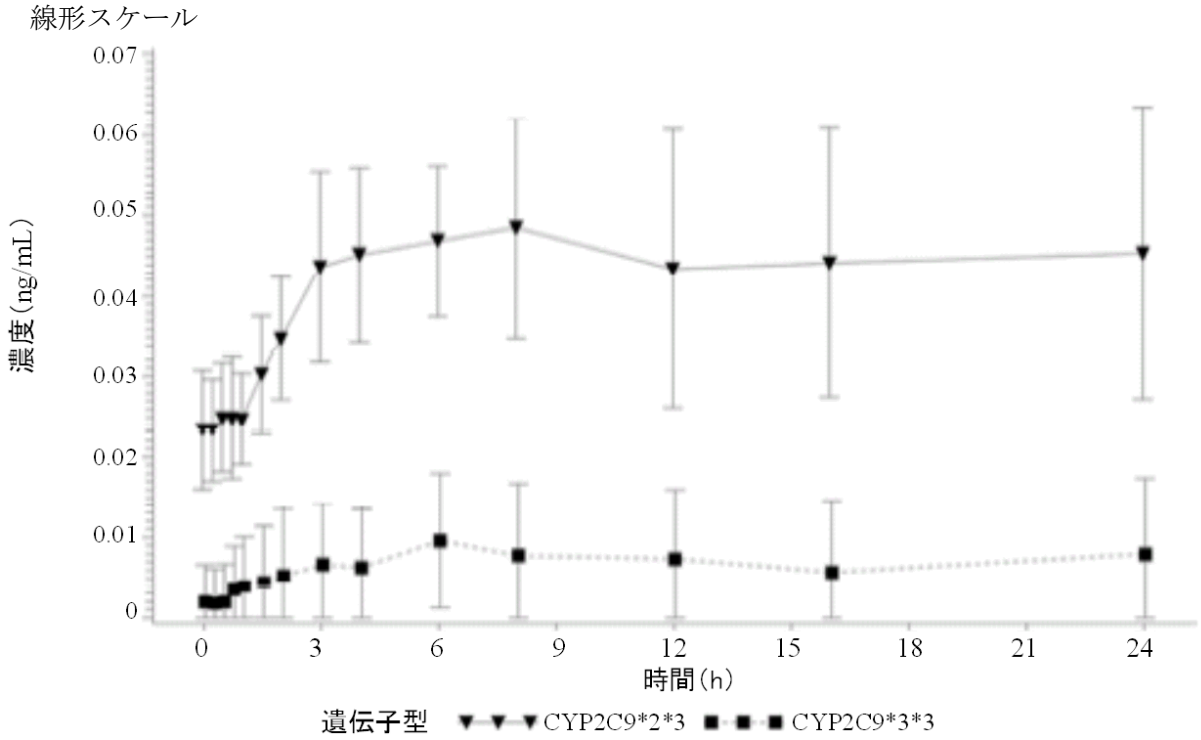
a) Tmax は Median (Min～Max) [n] を示す。

6）血漿中 M5 濃度（パート 2）

パート 2 で CYP2C9 の遺伝子型*2*3 及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与後，0.5 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 濃度推移を Figure 2-7 に，血漿中 M5 の PK パラメータを Table 2-16 に示す。

M5 の Cmax 及び AUC0-24h の平均値は，CYP2C9*3*3 群と比較して，CYP2C9*2*3 群で 4～5 倍大きかった。Tmax の中央値は，CYP2C9*2*3 群及び CYP2C9*3*3 群でそれぞれ 10 時間及び 7 時間であった。Cmax 及び AUC0-24h の%CV 幾何平均値は，CYP2C9*2*3 群で 23.4%～27.5%であり，CYP2C9*3*3 群では AUC0-24h の%CV 幾何平均値が 249.3%であった。

Figure 2-7　パート 2 で CYP2C9 の遺伝子型*2*3 及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与後，0.5 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 濃度推移（A2128 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.3.1b

Mean ± SD

パート 2 にはパート 1 の被験者の一部を組み入れた。定量下限未満の測定値は 0 として扱った。

Table 2-16　パート 2 で CYP2C9 の遺伝子型*2*3 及び*3*3 を保有する被験者に 0.25 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与後，0.5 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 の PK パラメータ（A2128 試験，PK 解析対象集団）

	表現型 PM	
	CYP2C9*2*3 N = 6	CYP2C9*3*3 N = 6
PK パラメータ	Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV)	
AUC0-24h (ng·h/mL)	1.04 ± 0.272 [6] 1.02 (23.4)	0.247 ± 0.191 [4] 0.152 (249.3)
Cmax (ng/mL)	0.0564 ± 0.0156 [6] 0.0547 (27.5)	0.0104 ± 0.00934 [6] NA (NA)
Tmax (h) [a)]	10.0 (3.00～24.0) [6]	7.00 (6.00～24.0) [4]

Source：Table 14.2-2.4b

NA：該当なし

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

データに 0 を含む場合，Geometric mean 及び%CV geometric mean は算出しなかった。

パート 2 にはパート 1 の被験者の一部を組み入れた。

a) Tmax は Median (Min～Max) [n] を示す。

2.3.3 A2129 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-3-A2129 試験

試験の標題

A single-dose, open-label, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of BAF312 in subjects with renal impairment compared to subjects with normal renal function

治験実施医療機関

2 医療機関（米国及びルーマニア）

試験期間

2013 年 7 月 17 日（最初の被験者の初回来院日）～2014 年 11 月 3 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

各重症度の腎機能障害患者を対象に，BAF312 0.25 mg を単回経口投与したときの BAF312 及びその代謝物の薬物動態（pharmacokinetics，PK）を健康被験者と比較し検討する。

副次目的

各重症度の腎機能障害患者を対象に，BAF312 0.25 mg を単回経口投与したときの BAF312 の安全性及び忍容性を健康被験者と比較し検討する。

探索目的

薬物代謝，腎機能障害，及び薬物標的経路に関連する遺伝子の個々の遺伝子多型が，BAF312 に対して異なる反応をもたらすか否かを検討するため，探索的に薬理遺伝学的評価を実施する。

試験方法

本試験は，腎機能障害患者（投与群 1：高度，投与群 2：中等度，投与群 3：軽度）及び健康被験者（投与群 4）を対象とした非ランダム化，非盲検，並行群間，非検証的試験である。投与群 4 は 3 つのサブグループ（投与群 4-1，4-2，及び 4-3）に分けられ，それぞれ投与群 1，2，及び 3 の腎機能障害患者と年齢，性別，及び BMI が対応する健康被験者を組み入れることとした。

試験デザインを Figure 2-1 に示す。

本試験は 21 日間のスクリーニング期，ベースライン期（Day −1），約 13 日間の追跡調査期を含む投与期（治験薬投与は Day 1）から構成され，Day 14（± 1 日）に試験終了来院を行った。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2129 試験）

導入期		投与期							試験終了
Day -21 to -2	Day -1	Day 1	Day 2	3	4	5	7	10	14 (±1 day)
スクリーニング	ベースライン	治験薬投与	検体採取						

Source：Table 9-2

試験のフローチャートを Figure 2-2 に示す。

本試験では，高度腎機能障害患者（投与群 1）の組入れから開始し，投与群 1 の被験者及び投与群 1 に対応する健康被験者の試験完了後に PK 及び安全性の中間解析を行った。中間解析の結果，対応する健康被験者と比較して，高度腎機能障害患者の PK データ［総（非結合型＋結合型）及び非結合型 BAF312 の Cmax 又は AUC］に 50%以上の増加が認められる場合にのみ，軽度及び中等度腎機能障害患者（投与群 2 及び 3）の組入れを行うこととした。

本試験では，中間解析の結果，PK の基準［対応する健康被験者群と比較して，高度腎機能障害患者群の総（非結合型＋結合型）及び非結合型 BAF312 の Cmax 又は AUC に 50%以上の増加が認められる］を満たさず，安全性又は忍容性に関連する臨床的に重要な所見も認められなかった。そのため，本試験は高度腎機能障害患者群及び対応する健康被験者群の組入れのみで完了し，中等度及び軽度腎機能障害患者群，並びに対応する健康被験者群の組入れは行わなかった。

Figure 2-2　　試験のフローチャート（A2129 試験）



Source：Figure 9-1

本試験期間中の治験実施計画書の改訂はなかった。

目標被験者数

目標被験者数：48 名

被験者数設定の根拠

本試験では，目標被験者数を最大 48 名に設定し，高度，中等度，及び軽度の腎機能障害患者群（投与群 1～3）に各 8 名，腎機能障害患者の各投与群に対応する腎機能が正常な健康被験者群（投与群 4-1～4-3）に最大 24 名とした。1 名の健康被験者を最大 3 名の腎機能障害患者（投与群 1～3 の各 1 名）と対応することを可としたため，健康被験者数は最大 24 名までで変動する。被験者数を 8 名，PK パラメータ（Cmax 及び AUC）の変動係数（coefficient of variation，CV）を 30%と仮定した場合，真の比 1.5 を検出力 80%，有意水準 10%で検出できる。各投与群の被験者数を 8 名，PK パラメータ（Cmax 及び AUC）の CV を 30%～50%と仮定した場合の PK パラメータの各比（腎機能障害患者 vs 健康被験者）の 90%信頼区間を Table 2-1 に示す。

Table 2-1　　各変動係数での PK パラメータの各比の 90%信頼区間（A2129 試験）

比	CV = 30%	CV = 40%	CV = 50%
1	0.73, 1.37	0.66, 1.52	0.60, 1.67
1.5	1.10, 2.06	0.99, 2.28	0.90, 2.51
2	1.46, 2.74	1.32, 3.04	1.20, 3.34
2.5	1.83, 3.43	1.65, 3.80	1.50, 4.18

Source：Table 9-8
腎機能障害患者と健康被験者の PK パラメータの比
各投与群の被験者数は 8 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験では，高度腎機能障害患者群（投与群 1）の PK データが事前に設定した PK の基準を満たさず，中等度及び軽度腎機能障害患者群（投与群 2 及び 3）を対象に試験を拡大しなかったため，以下に示す選択／除外基準は投与群 1 及び 4 にのみ適用した。

［選択基準］

全被験者（投与群 1～4）

1. スクリーニング及びベースライン時点で 18～70 歳の男女
2. 本試験組入れ時の体重が 50 kg 以上で，BMI が 18～38 kg/m^2 の者
3. スクリーニング時に CYP2C9*1 ホモ接合体遺伝子型を保有することが確認された者

腎機能障害患者（投与群 1～3）

1. スクリーニング時の MDRD（modification of diet in renal disease）式を用いた推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）が，以下の腎機能障害の基準を満たす者
   - 高度腎機能障害（投与群 1）：eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満
   - 中等度腎機能障害（投与群 2）：eGFR が 30～59 mL/min/1.73 m^2
   - 軽度腎機能障害（投与群 3）：eGFR が 60～89 mL/min/1.73 m^2

健康被験者（投与群 4）

1. スクリーニング時の MDRD 式を用いた eGFR が，正常な腎機能の基準（eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）を満たす者
2. 各健康被験者は，投与群 1 の各腎機能障害患者と，性別，年齢（± 7 歳），及び BMI（± 10%）が対応する者
3. スクリーニング及びベースライン時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査の結果から健康状態が良好であると判断された者

治験薬，用量及び投与方法

（1）治験薬

治験薬の製剤及び用量を Table 2-2 に示す。

Table 2-2　　治験薬の製剤及び用量（A2129 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	フィルムコート錠	0.25 mg

Source：Table 9-3

（2）用量及び投与方法

すべての被験者に BAF312 0.25 mg を 10 時間以上の絶食後に単回経口投与し，投与後 4 時間以上絶食を継続した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：21 日間
ベースライン期：1 日間
投与期：1 日間（単回経口投与）
追跡調査期：約 13 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，心臓モニタリング

PK

血漿中 BAF312 及び代謝物（M3 及び M5）濃度，血漿中非結合 BAF312 画分

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬の投与を受けたすべての被験者
- PK 解析対象集団：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

（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，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。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 及び代謝物濃度から，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，Vz/F，CL/F。

各 PK パラメータの記述統計量として，平均値（算術及び幾何），標準偏差（standard deviation，SD），CV（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。

高度腎機能障害患者群と対応する健康被験者群間で BAF312 及び代謝物の PK パラメータ（Cmax，AUClast，及び AUCinf）を比較した。投与群を固定効果，対応するペアを変量効果とした線形混合効果モデルを用いて，対数変換した PK パラメータをパラメータごとに解析した。各投与群の PK パラメータの最小二乗平均値，並びに高度腎機能障害患者群と対応する健康被験者群間の差の推定値及びその 90%信頼区間を算出した。これらの値を逆変換し，高度腎機能障害

患者群と対応する健康被験者群の PK パラメータの調整幾何平均値，幾何平均値の比，及び比の90%信頼区間を算出した。

また，同様の解析方法で，高度腎機能障害患者群と対応する健康被験者群間の BAF312 の血漿中非結合画分（fraction unbound in plasma，fu）並びに血漿中非結合型(AUClast)u，(AUCinf)u，及び(Cmax)u の比較も行った。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-3 に示す。

16 名の被験者（高度腎機能障害患者群 8 名，対応する健康被験者群 8 名）が本試験に組み入れられ，すべての被験者が試験を完了した。

Table 2-3　被験者の内訳（A2129 試験，SAF）

	高度腎機能障害患者 N = 8	対応する健康被験者 N = 8	合計 N = 16
		n (%)	
完了	8 (100)	8 (100)	16 (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 2-4 に示す。

組み入れられ，治験薬を投与されたすべての被験者（16 名）が SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。

Table 2-4　解析対象集団（A2129 試験，全被験者集団）

	高度腎機能障害患者 N = 8	対応する健康被験者 N = 8	合計 N = 16
		n (%)	
全被験者集団	8 (100)	8 (100)	16 (100)
SAF	8 (100)	8 (100)	16 (100)
PK 解析対象集団	8 (100)	8 (100)	16 (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 2-5 に示す。

高度腎機能障害患者群の年齢の平均値は 57.9 歳，対応する健康被験者群の年齢の平均値は 54.9 歳であった。SAF での性別の割合は等しく，いずれの群でも大部分が白人（75.0%）であった。

Table 2-5　　主な人口統計学的データの特性（A2129 試験，SAF）

		高度腎機能障害患者 N = 8	対応する健康被験者 N = 8
年齢 (歳) [a)]	Mean ± SD	57.9 ± 6.22	54.9 ± 5.28
	Median	56.5	53.0
	Min～Max	51～68	49～66
身長 (cm) [b)]	Mean ± SD	166.1 ± 12.36	168.4 ± 7.45
	Median	168.3	169.3
	Min～Max	148～179	156～179
体重 (kg) [b)]	Mean ± SD	80.68 ± 13.987	83.84 ± 13.727
	Median	84.45	82.70
	Min～Max	56.4～103.0	69.3～99.0
BMI (kg/m^2) [b)]	Mean ± SD	29.13 ± 3.276	29.50 ± 3.762
	Median	28.46	30.09
	Min～Max	24.5～33.0	24.0～34.9
性別 – n (%)	男性	4 (50.0)	4 (50.0)
	女性	4 (50.0)	4 (50.0)
人種 – n (%)	白人	6 (75.0)	6 (75.0)
	黒人	2 (25.0)	2 (25.0)

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

組み入れられたすべての被験者（16 名）が治験実施計画書の規定に従い，Day 1 に BAF312 0.25 mg を単回経口投与された。

（2）有害事象

本試験では，有害事象の報告はなかった。

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

血液学的検査のパラメータに，臨床的に重要な異常値は認められなかった。

高度腎機能障害患者群の 1 名に無症候性のリンパ球数の減少が認められた。Day 3 のリンパ球数が 0.99×10^9/L（基準範囲：1～4×10^9/L）であったが，その後の測定時では基準範囲内に復した（Listing 16.2.8-2.2）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査のパラメータに，臨床的に重要な異常値は認められなかった。

3）尿検査

尿検査のパラメータに，臨床的に重要な異常値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

数名の被験者に高血圧及び起立性の脈拍数増加（座位と比較して立位で 20 bpm 超増加）が認められた。高度腎機能障害患者群で認められた当該所見の一部は，腎臓の基礎疾患又はその他の疾患と関連していた。全体的には，バイタルサインの異常値は孤発性であり，特に傾向は認められず，臨床的に重要な異常とは判断されなかった（Listing 16.2.9-1.1）。

2）12 誘導心電図

12 誘導心電図に関して，臨床的に重要な異常は認められなかった。数名の被験者に QT 間隔の延長が認められたが，いずれも臨床的に重要とは判断されなかった。QT 間隔が 500 ms 超に延長した被験者はいなかった（Listing 16.2.9-1.2.1，Listing 16.2.9-1.2.2）。

3）心臓モニタリング

心調律異常の可能性，特に徐脈及び徐脈性不整脈を検出するため，高度腎機能障害患者を対象に，継続的オンライン心臓モニタリングを BAF312 0.25 mg の単回経口投与後 24 時間実施した。心臓モニタリングの結果，重大な徐脈，徐脈性不整脈，又はその他の心調律異常は認められなかった（Listing 16.2.9-1.2.3）。12 誘導心電図の心拍数データは，高度腎機能障害患者群と対応する健康被験者群で同様であった。腎機能障害患者に対する用量漸増時の開始用量として，BAF312 0.25 mg の安全性及び良好な忍容性が示された。

PK の結果

（1）PK

1）血漿中 BAF312 濃度

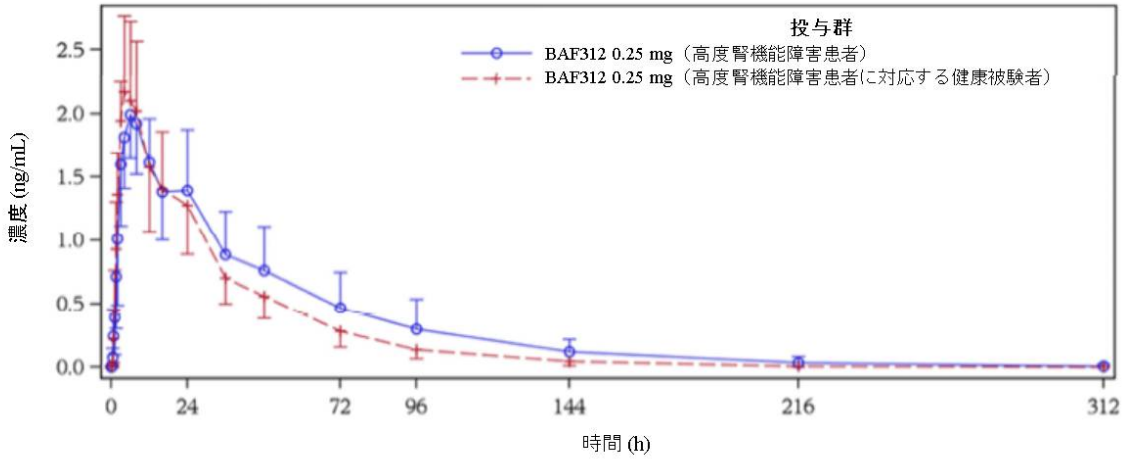
高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-3 に示す。血漿中 BAF312 の主要 PK パラメータ及び副次 PK パラメータをそれぞれ Table 2-6 及び Table 2-7 に，主要 PK パラメータの幾何平均値の比を Table 2-8 に示す。

高度腎機能障害患者に対応する健康被験者群の BAF312 の PK は，過去の試験（A2111 試験）の結果と一致していた。BAF312 は，高度腎機能障害患者群では 6 時間，対応する健康被験者群では 4 時間（いずれも Tmax の中央値）で Cmax に達した。高度腎機能障害患者群では，対応する健康被験者群と比較して，BAF312 の Cmax の幾何平均値が 8%低下し，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値がそれぞれ 23%及び 24%増加したが，臨床的に重要な差ではなかった。

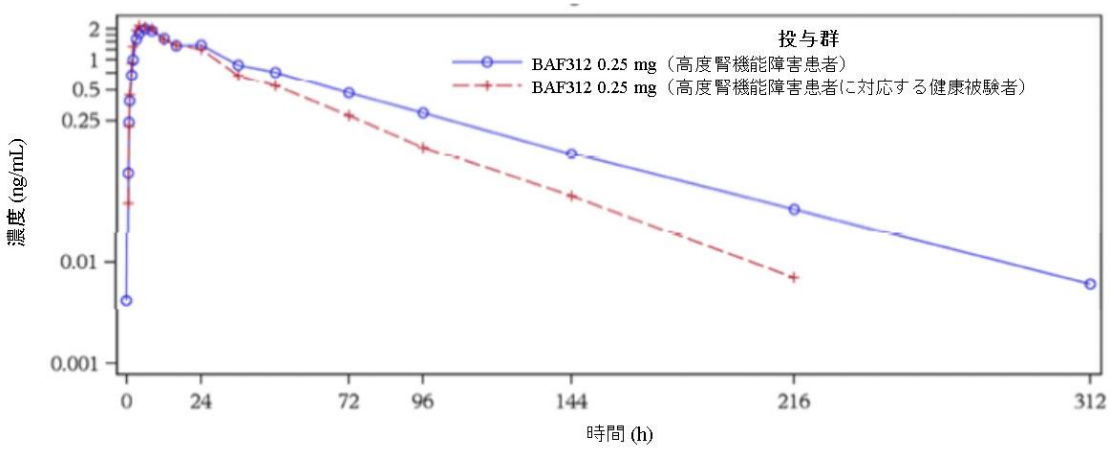
BAF312 の Cmax の%CV 幾何平均値は，高度腎機能障害患者群及び対応する健康被験者群で同程度であり，それぞれ 18.2%及び 23.8%であった。BAF312 の AUClast 及び AUCinf の%CV 幾何平均値は，対応する健康被験者群では 29.4%及び 29.5%であったのに対し，高度腎機能障害患者群では 45.1%及び 44.4%であり，わずかな増加が認められた。BAF312 の T1/2 の幾何平均値は，高度腎機能障害患者群及び対応する健康被験者群で同程度であり，それぞれ 36.2 時間及び 25.4 時間であった。BAF312 の見かけの全身クリアランスの幾何平均値は，高度腎機能障害患者群及び対応する健康被験者群で同程度であり，それぞれ 2.67 L/h 及び 3.32 L/h であった。

Figure 2-3　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2129 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 14.2-1.1

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

定量下限未満の測定値は 0 として解析した。

Table 2-6　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の主要 PK パラメータ（A2129 試験，PK 解析対象集団）

投与群		Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
高度腎機能障害患者	n	8	8	8
	Mean ± SD	2.07 ± 0.360	99.0 ± 45.9	102 ± 46.6
	Geometric mean	2.04	91.0	93.7
	%CV geometric mean	18.2	45.1	44.4
	Median	2.12	87.2	88.4
	Min～Max	1.56～2.53	52.0～193	53.7～197
高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	n	8	8	8
	Mean ± SD	2.27 ± 0.544	76.4 ± 21.5	78.2 ± 22.0
	Geometric mean	2.21	73.8	75.4
	%CV geometric mean	23.8	29.4	29.5
	Median	2.14	77.4	78.9
	Min～Max	1.66～3.16	52.2～109	52.9～110

Source：Table 14.2-1.2

Table 2-7　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の副次 PK パラメータ（A2129 試験，PK 解析対象集団）

投与群		Tmax (h)[a)]	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
高度腎機能障害患者	n	8	8	8	8
	Mean ± SD	—	37.4 ± 11.0	2.87 ± 1.12	143 ± 37.0
	Geometric mean	—	36.2	2.67	139
	%CV geometric mean	—	27.6	44.4	24.9
	Median	6.00	34.4	2.90	127
	Min～Max	4.00～8.00	24.4～60.1	1.27～4.66	109～206
高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	n	8	8	8	8
	Mean ± SD	—	26.3 ± 8.37	3.44 ± 0.989	126 ± 35.1
	Geometric mean	—	25.4	3.32	122
	%CV geometric mean	—	27.6	29.5	29.9
	Median	4.00	24.4	3.20	119
	Min～Max	3.00～8.00	17.9～45.8	2.27～4.73	72.9～172

Source：Table 14.2-1.3

a) Tmax に関しては，Median 及び Min～Max のみ記載した。

Table 2-8　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 の主要 PK パラメータの幾何平均値の比（A2129 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	投与群	N	Adjusted geometric mean [a)]	幾何平均値の比 [a)]	幾何平均値の比の90%信頼区間 [a)]
Cmax (ng/mL)	高度腎機能障害患者	8	2.04	0.92	(0.79, 1.08)
	高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	8	2.21	—	—
AUClast (ng·h/mL)	高度腎機能障害患者	8	91.02	1.23	(0.89, 1.71)
	高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	8	73.76	—	—
AUCinft (ng·h/mL)	高度腎機能障害患者	8	93.65	1.24	(0.90, 1.72)
	高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	8	75.40	—	—

Source：Table 14.2-2.1

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

a) 対数スケールから逆変換した。

2）BAF312 の血漿蛋白結合

高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 非結合画分を Table 2-9 に，血漿中非結合型 BAF312 の主要 PK パラメータ及びその幾何平均値の比を Table 2-10 及び Table 2-11 に示す。

高度腎機能障害患者群（8 名）及び対応する健康被験者群（8 名）の血漿検体を用いて平衡ゲル濾過法により血漿蛋白結合を測定した。BAF312 はすべての被験者で血漿蛋白との結合率が高かった（99.9%超）。個々の被験者の血漿中非結合画分率の範囲は 0.0172%～0.0550%であり，投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

BAF312 の Cmax(u) の幾何平均値は高度腎機能障害患者群と対応する健康被験者群で同程度であった。BAF312 の AUClast(u) 及び AUCinf(u) の幾何平均値は，対応する健康被験者群と比較して高度腎機能障害患者群で増加（いずれも 33%）が認められたが，投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

Table 2-9　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 BAF312 非結合画分（A2129 試験，PK 解析対象集団）

投与群		血漿中 BAF312 非結合画分 (単位なし)
高度腎機能障害患者	n	8
	Mean ± SD	0.000291 ± 0.000110
	Geometric mean	0.000277
	%CV geometric mean	31.1
	Median	0.000252
	Min～Max	0.000216～0.000550
高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	n	8
	Mean ± SD	0.000264 ± 0.0000572
	Geometric mean	0.000258
	%CV geometric mean	22.1
	Median	0.000266
	Min～Max	0.000172～0.000375

Source：Table 14.2-1.6a

Table 2-10　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 BAF312 の主要 PK パラメータ（A2129 試験，PK 解析対象集団）

投与群		Cmax (u) (ng/mL)	AUClast (u) (ng·h/mL)	AUCinf (u) (ng·h/mL)
高度腎機能障害患者	n	8	8	8
	Mean ± SD	0.000580 ± 0.000140	0.0271 ± 0.0116	0.0279 ± 0.0118
	Geometric mean	0.000566	0.0253	0.0260
	%CV geometric mean	22.9	40.8	40.5
	Median	0.000561	0.0255	0.0266
	Min～Max	0.000450～0.000858	0.0156～0.0519	0.0162～0.0530
高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	n	8	8	8
	Mean ± SD	0.000590 ± 0.000174	0.0198 ± 0.00617	0.0203 ± 0.00633
	Geometric mean	0.000572	0.0190	0.0195
	%CV geometric mean	25.8	30.3	30.5
	Median	0.000538	0.0186	0.0189
	Min～Max	0.000445～0.000986	0.0129～0.0319	0.0133～0.0324

Source：Table 14.2-1.6a

Table 2-11　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 BAF312 の主要 PK パラメータの幾何平均値の比（A2129 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	投与群	N	Adjusted geometric mean [a)]	幾何平均値の比 [a)]	幾何平均値の比の90%信頼区間 [a)]
Cmax (u) (ng/mL)	高度腎機能障害患者	8	0.000566	0.99	(0.83, 1.19)
	高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.000572	—	—
AUClast (u) (ng·h/mL)	高度腎機能障害患者	8	0.0253	1.33	(1.00, 1.75)
	高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.019	—	—
AUCinft (u) (ng·h/mL)	高度腎機能障害患者	8	0.026	1.33	(1.02, 1.75)
	高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.0195	—	—
血漿中 BAF312 非結合画分 (fu) (単位なし)	高度腎機能障害患者	8	0.000277	1.07	(0.85, 1.35)
	高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.000258	—	—

Source：Table 14.2-2.2a

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

a) 対数スケールから逆変換した。

3）血漿中 M3 濃度

高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 濃度推移を Figure 2-4 に示す。高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に BAF312 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 の主要 PK パラメータ及び副次 PK パラメータをそれぞれ Table 2-12 及び Table 2-13 に，主要 PK パラメータの幾何平均値の比を Table 2-14 に示す。

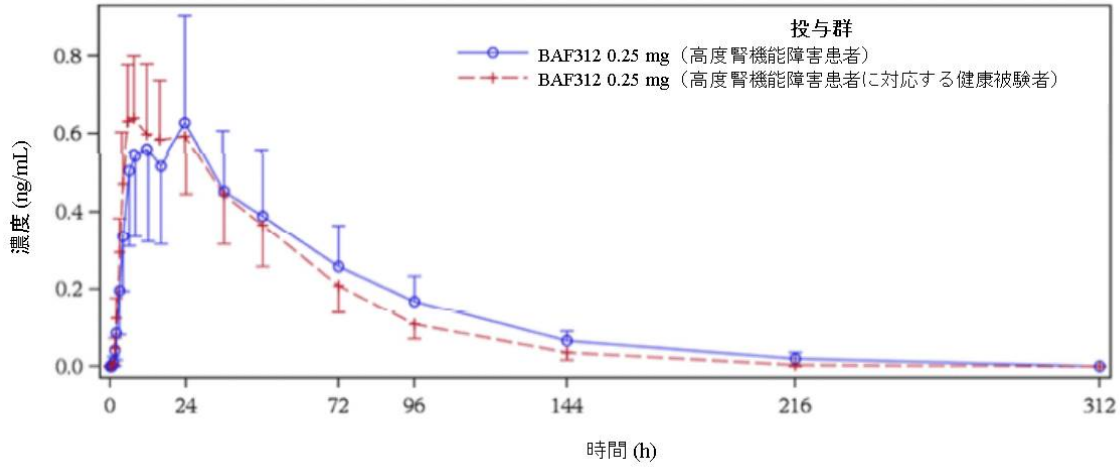
M3 の Tmax（中央値）は，高度腎機能障害患者群では 20 時間，対応する健康被験者群では 8 時間であり，高度腎機能障害患者群で遅延した。曝露量は高度腎機能障害患者群と対応する健康被験者群で同程度であった。高度腎機能障害患者群では，対応する健康被験者群と比較して，M3 の Cmax の幾何平均値が 9%低下し，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値がそれぞれ 11%増加したが，臨床的に重要な差ではなかった。

M3 の Cmax，AUClast，及び AUCinf の%CV 幾何平均値は，対応する健康被験者群と比較して，高度腎機能障害患者群で約 2 倍高かった。投与群別の Cmax，AUClast，及び AUCinf の%CV 幾何平均値は，高度腎機能障害患者群では，それぞれ 48.7%，40.9%，及び 39.9%，対応する健康被験者群では，それぞれ 23.6%，21.9%，及び 21.1%であった。

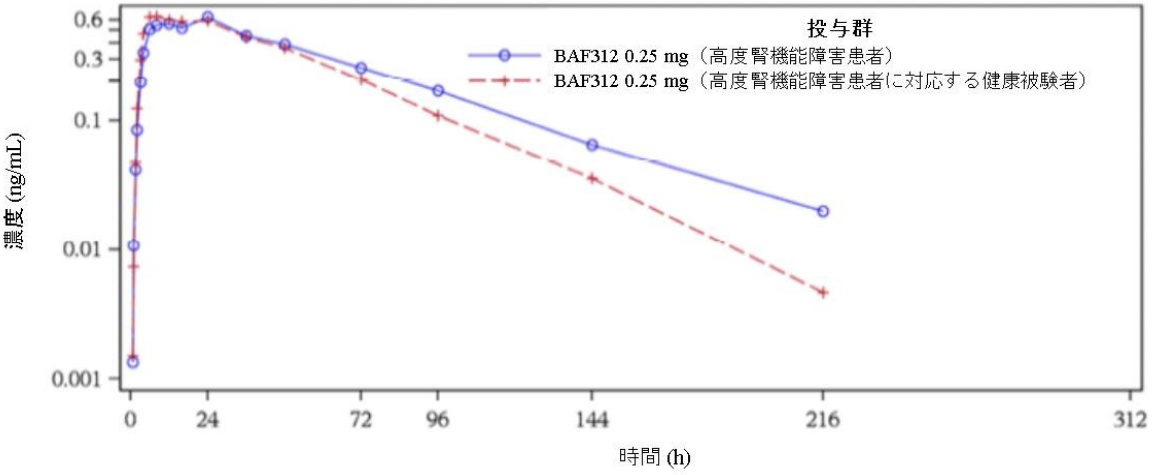
M3 の T1/2 の幾何平均値は，高度腎機能障害患者群及び対応する健康被験者群で同程度であり，それぞれ 36.2 時間及び 28.8 時間であった。

Figure 2-4　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 濃度推移（A2129 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 14.2-1.1

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

定量下限未満の測定値は 0 として解析した。

Table 2-12　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 の主要 PK パラメータ（A2129 試験，PK 解析対象集団）

投与群		Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
高度腎機能障害患者	n	8	8	8
	Mean ± SD	0.666 ± 0.257	44.5 ± 16.3	45.8 ± 16.7
	Geometric mean	0.614	41.8	43.1
	%CV geometric mean	48.7	40.9	39.9
	Median	0.594	43.5	44.2
	Min～Max	0.239～0.990	23.1～65.8	24.7～68.4
高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	n	8	8	8
	Mean ± SD	0.690 ± 0.150	38.5 ± 8.53	39.6 ± 8.51
	Geometric mean	0.674	37.7	38.8
	%CV geometric mean	23.6	21.9	21.1
	Median	0.716	37.3	38.7
	Min～Max	0.454～0.915	27.8～54.2	28.9～55.5

Source：Table 14.2-1.2

Table 2-13　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 の副次 PK パラメータ（A2129 試験，PK 解析対象集団）

投与群		Tmax (h)[a)]	T1/2 (h)
高度腎機能障害患者	n	8	8
	Mean ± SD	—	37.1 ± 8.66
	Geometric mean	—	36.2
	%CV geometric mean	—	23.6
	Median	20.0	35.4
	Min～Max	8.00～36.0	25.9～50.4
高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	n	8	8
	Mean ± SD	—	29.7 ± 8.54
	Geometric mean	—	28.8
	%CV geometric mean	—	26.0
	Median	8.00	27.8
	Min～Max	6.00～24.0	21.5～48.6

Source：Table 14.2-1.3

a) Tmax に関しては，Median 及び Min～Max のみ記載した。

Table 2-14　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 の主要 PK パラメータの幾何平均値の比（A2129 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	投与群	N	Adjusted geometric mean [a)]	幾何平均値の比 [a)]	幾何平均値の比の90%信頼区間 [a)]
Cmax (ng/mL)	高度腎機能障害患者	8	0.61	0.91	(0.66, 1.26)
	高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.67	—	—
AUClast (ng·h/mL)	高度腎機能障害患者	8	41.76	1.11	(0.84, 1.47)
	高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	8	37.66	—	—
AUCinft (ng·h/mL)	高度腎機能障害患者	8	43.06	1.11	(0.84, 1.46)
	高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	8	38.80	—	—

Source：Table 14.2-2.1

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

a) 対数スケールから逆変換した。

4）血漿中 M5 濃度

高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 濃度推移を Figure 2-5 に示す。高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に BAF312 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 の主要 PK パラメータ及び副次 PK パラメータをそれぞれ Table 2-15 及び Table 2-16 に，主要 PK パラメータの幾何平均値の比を Table 2-17 に示す。

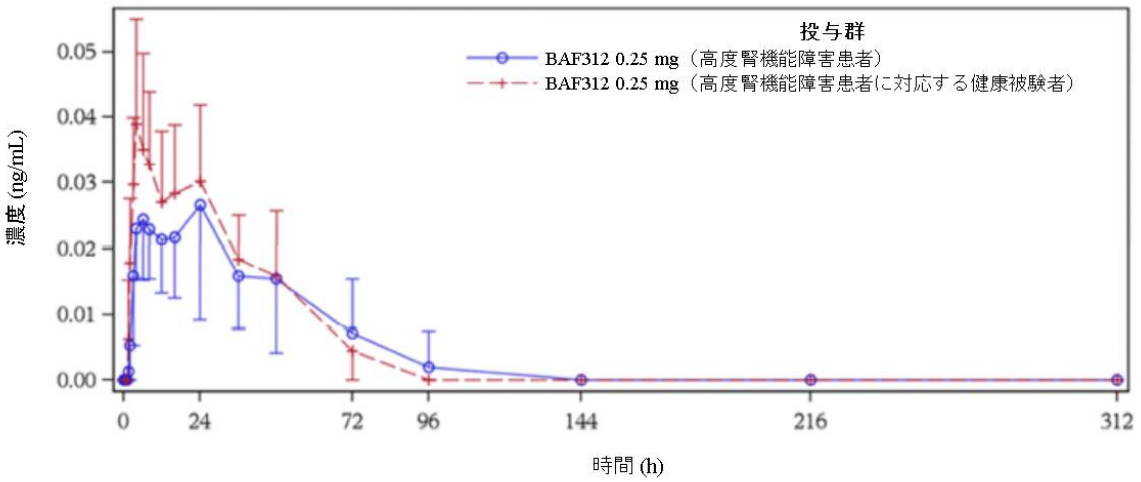
M5 の Tmax（中央値）は，高度腎機能障害患者群では 6 時間，対応する健康被験者群では 4 時間であり，高度腎機能障害患者群で遅延した。

高度腎機能障害患者群の M5 の Cmax 及び AUClast の幾何平均値は，対応する健康被験者群と比較して低く，M5 の Cmax の幾何平均値が 26%，AUClast の幾何平均値が 16%減少したが，臨床的に重要な差ではなかった。

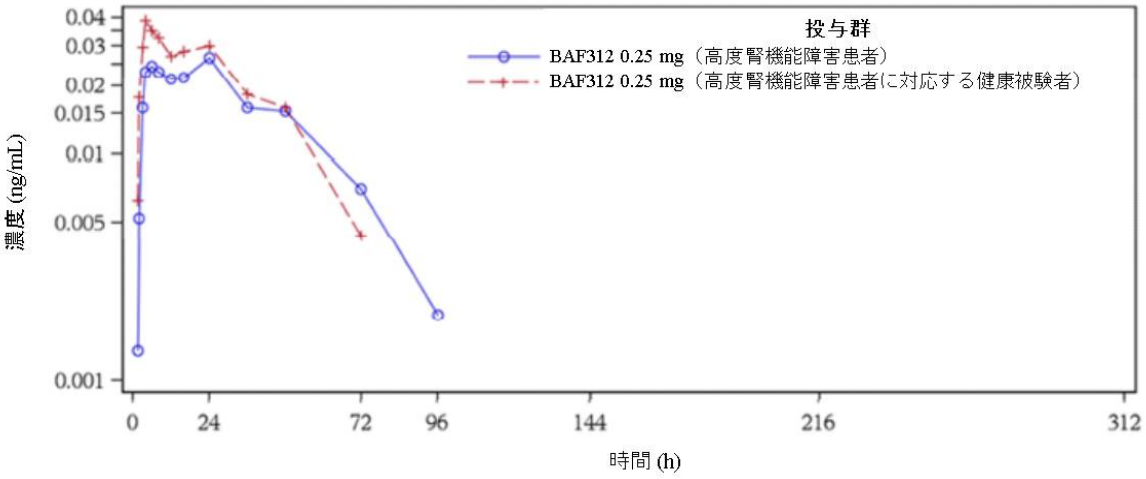
M5 の Cmax 及び AUClast の%CV 幾何平均値は，高度腎機能障害患者群では，それぞれ 47.9%及び 78.7%，対応する健康被験者群では，それぞれ 44.6%及び 51.8%であった。

Figure 2-5　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 濃度推移（A2129 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 14.2-1.1

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

定量下限未満の測定値は 0 として解析した。

Table 2-15　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 の主要 PK パラメータ（A2129 試験，PK 解析対象集団）

投与群		Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
高度腎機能障害患者	n	8	8	0
	Mean ± SD	0.0302 ± 0.0165	1.20 ± 0.858	—
	Geometric mean	0.0273	0.978	—
	%CV geometric mean	47.9	78.7	—
	Median	0.0269	1.02	—
	Min～Max	0.0148～0.0682	0.272～3.13	—
高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	n	8	8	0
	Mean ± SD	0.0395 ± 0.0156	1.29 ± 0.671	—
	Geometric mean	0.0367	1.16	—
	%CV geometric mean	44.6	51.8	—
	Median	0.0363	0.982	—
	Min～Max	0.0179～0.0626	0.650～2.32	—

Source：Table 14.2-1.2

Table 2-16　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 の副次 PK パラメータ（A2129 試験，PK 解析対象集団）

投与群		Tmax (h)[a)]	T1/2 (h)
高度腎機能障害患者	n	8	4
	Mean ± SD	—	41.7 ± 19.1
	Geometric mean	—	38.6
	%CV geometric mean	—	46.9
	Median	6.00	37.7
	Min～Max	4.00～24.0	23.1～68.1
高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	n	8	5
	Mean ± SD	—	39.6 ± 12.2
	Geometric mean	—	38.1
	%CV geometric mean	—	33.2
	Median	4.00	41.9
	Min～Max	4.00～16.0	24.6～55.5

Source：Table 14.2-1.3

a) Tmax に関しては，中央値及び Min～Max のみ記載した。

Table 2-17　高度腎機能障害患者及び対応する健康被験者に 0.25 mg を単回経口投与したときの血漿中 M5 の主要 PK パラメータの幾何平均値の比（A2129 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	投与群	N	Adjusted geometric mean [a)]	幾何平均値の比 [a)]	幾何平均値の比の90%信頼区間 [a)]
Cmax (ng/mL)	高度腎機能障害患者	8	0.03	0.74	(0.50, 1.10)
	高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	8	0.04	—	—
AUClast (ng·h/mL)	高度腎機能障害患者	8	0.98	0.84	(0.50, 1.43)
	高度腎機能障害患者に対応する健康被験者	8	1.16	—	—

Source：Table 14.2-2.1

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

a) 対数スケールから逆変換した。

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

2.4.1 A2124 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.4-1-A2124 試験

試験の標題

An open-label, three-period, single-sequence study to evaluate the effect of the CYP3A4 inhibitor itraconazole (ITR) on siponimod (BAF312) single-dose pharmacokinetics (PK), safety and tolerability in healthy subjects with CYP2C9*1*2 and *1*3 genotypes

治験実施医療機関

2 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

CYP2C9 の遺伝子型*1*2 及び*1*3 を保有する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 BAF312 の薬物動態（pharmacokinetics，PK）に及ぼすイトラコナゾールの影響を検討する。

副次目的

- CYP2C9 の遺伝子型*1*2 及び*1*3 を保有する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 BAF312 の代謝物 M3，M5，及び M17 の PK に及ぼすイトラコナゾールの影響を検討する。
- CYP2C9 の遺伝子型*1*2 及び*1*3 を保有する健康被験者を対象に，BAF312 0.25 mg を単独，又はイトラコナゾールと併用して単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

探索目的

薬物代謝及び薬物標的経路に関連する個々の遺伝子多型が，BAF312 の曝露又は反応に影響を及ぼすか否かを検討するため，同意が得られたすべての被験者を対象として，探索的に薬理遺伝学的評価を実施する。

試験方法

本試験は，CYP2C9 の遺伝子型*1*2（extensive metabolizer：コホート 1）及び*1*3（intermediate metabolizer：コホート 2）を保有する健康被験者を対象に，BAF312 と CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールとの薬物動態学的相互作用を評価する非盲検，単回経口投与，3 期，単一順序，クロスオーバー試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

本試験はスクリーニング期，ベースライン期，及び 3 つの投与期で構成された。投与期 1 では，BAF312 0.25 mg を Day 1 に単回経口投与した。投与期 2 では，イトラコナゾールカプセル 100 mg を 1 日 2 回（200 mg/日），Day 15～18 に反復経口投与した。投与期 3 では，イトラコナゾールカプセル 100 mg の Day 19～31（コホート 1）又は Day 19～35（コホート 2）の反復経口投与と併用して，BAF312 0.25 mg を単回経口投与（Day 19）した。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2124 試験）

スクリーニング期		投与期			
スクリーニング	ベースライン	投与期1： BAF312 単回経口投与（Day 1）	投与期2： イトラコナゾール 反復経口投与	投与期3： BAF312 単回経口投与（Day 19）＋ イトラコナゾール 反復経口投与[a)]	終了時検査
Day -42～-2	Day -1～0	Day 1～14	Day 15～18	Day 19～32/36	Day 32/36

Source：Figure 9-1

a) イトラコナゾールは，コホート 1 では Day 31 まで，コホート 2 では Day 35 まで投与する。

本試験期間中の治験実施計画書の改訂はなかった。

目標被験者数

目標被験者数：32 名

被験者数設定の根拠

本試験では，イトラコナゾールが BAF312 の PK に及ぼす影響を評価するため，CYP2C9 の遺伝子型*1*2 及び*1*3 の各コホートを完了する被験者が 8～12 名必要であった。Simcyp を用いたモデリング・シミュレーションによる検討の結果，イトラコナゾールとの併用投与により，BAF312 の AUC 及び Cmax が，遺伝子型*1*2 を保有する被験者では約 1.2 倍，遺伝子型*1*3 を保有する被験者では約 1.4 倍に増加することが予測された。

BAF312 を単独又はイトラコナゾールとの併用で投与したときの BAF312 の AUC 及び Cmax の幾何平均値の比の信頼区間幅を制御するために目標被験者数を設定した。信頼区間の相対的半値幅を，幾何平均値の 90%信頼区間上限を幾何平均値の推定値で除した値とした。BAF312 の過去の試験（A2116 試験）に基づいて AUC の被験者間の変動係数（coefficient of variation，CV）を 20%と仮定した場合，相対的半値幅を最大で 1.25（対数スケールで 0.223）とするために必要な被験者数は 8 名であった。被験者数を 12 名とした場合の相対的半値幅は 1.14（対数スケールで

0.131）となり，幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限及び上限は，比に指数関数 exp (+/−0.131) を乗じた値となる。

脱落を考慮し，本試験の目標組入れ被験者数を各コホート 16 名に設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. 18～50 歳の健康な男女
2. スクリーニング時の体重が 50～100 kg で，BMI が 18～30 kg/m^2 の者
3. ベースライン期の前に実施した CYP2C9 遺伝子型検査で，遺伝子型が CYP2C9*1*2 を保有する者（コホート 1），又は CYP2C9*1*3 を保有する者（コホート 2）

治験薬，用量及び投与方法

（1）治験薬の製剤及び用量

治験薬の製剤及び用量を Table 2-1 に示す。

Table 2-1　　治験薬の製剤及び用量（A2124 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	錠剤	0.25 mg
イトラコナゾール	カプセル	100 mg

Source：Table 9-1

（2）用量及び投与方法

Day 1：BAF312 0.25 mg を単回経口投与

Day 15～18：イトラコナゾールカプセル 100 mg を 1 日 2 回（200 mg/日）反復経口投与

Day 19：BAF312 0.25 mg を単回経口投与

Day 19～31（コホート 1）又は Day 19～35（コホート 2）：イトラコナゾールカプセル 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与

イトラコナゾールは，曝露量を最大にするため標準的な食事の摂取直後に投与した。BAF312 は，朝のイトラコナゾールの投与から 0.5～1 時間後に投与し，投与後は 4 時間絶食した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：41 日間

ベースライン期：1 日間

投与期 1：14 日間（単回経口投与＋観察期）

投与期 2：4 日間（1 日 2 回反復経口投与）

投与期 3：13 日間（コホート 1，単回経口投与＋反復経口投与）
17 日間（コホート 2，単回経口投与＋反復経口投与）
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，ホルター心電図

PK

血漿中 BAF312 及び代謝物（M3，M5，及び M17）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：治験薬が 1 回以上投与され，1 つ以上の評価可能な PK 濃度データを有し，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，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，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，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。コホート別，投与別，及び測定時点別に記述統計量を算出した。

（4）PK

血漿中 BAF312 及び代謝物濃度から，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，AUC0-24h，T1/2，Vz/F（BAF312 のみ），CL/F（BAF312 のみ）。

各 PK パラメータの記述統計量として，平均値（算術及び幾何），標準偏差（standard deviation, SD），並びに CV（幾何）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。

BAF312 を単独及びイトラコナゾールとの併用で投与したときの BAF312 の Cmax，AUClast，及び AUCinf を主要 PK パラメータとして解析した。対数変換した BAF312 の PK パラメータ（Cmax，AUClast，及び AUCinf）を，投与を固定効果及び被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いてコホート別に解析した。BAF312 単独投与とイトラコナゾール併用投与との差の推定平均値及び 90%信頼区間を逆変換し，BAF312 単独投与に対するイトラコナゾール併用投与の幾何平均値の比及び 90%信頼区間を算出した。BAF312 の代謝物の主要 PK パラメータも同様に解析した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-2 に示す。

30 名の被験者（コホート 1：17 名，コホート 2：13 名）が本試験に組み入れられ，29 名（96.7%）が試験を完了した。コホート 1 の 1 名が治験管理上の理由で治験担当医師の判断により試験を中止した。

Table 2-2　被験者の内訳（A2124 試験，全被験者集団）

	コホート 1 (CYP2C9*1*2) N = 17	コホート 2 (CYP2C9*1*3) N = 13	合計 N = 30
被験者内訳		n (%)	
完了	16 (94.1)	13 (100)	29 (96.7)
中止	1 (5.9)	0	1 (3.3)
中止理由			
治験担当医師の判断	1 (5.9)	0	1 (3.3)

Source：Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-3 に示す。

組み入れられ，治験薬を投与されたすべての被験者（コホート 1：17 名，コホート 2：13 名）が SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。

Table 2-3　　解析対象集団（A2124 試験，全被験者集団）

	コホート 1 (CYP2C9*1*2) N = 17	コホート 2 (CYP2C9*1*3) N = 13	合計 N = 30
		n (%)	
組入れ被験者	17 (100)	13 (100)	30 (100)
SAF	17 (100)	13 (100)	30 (100)
PK 解析対象集団	17 (100)	13 (100)	30 (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 2-4 に示す。

年齢（平均値及び範囲，以下同様）は 36.7 歳（18～50 歳），体重は 75.71 kg（55.8～95.0 kg），及び BMI は 25.375 kg/m^2（19.54～29.54 kg/m^2）であった。被験者のほとんどが男性（93.3%）で，白人（90.0%）であった。

Table 2-4　　主な人口統計学的データの特性（A2124 試験，SAF）

背景因子		コホート 1 (CYP2C9*1*2) N = 17	コホート 2 (CYP2C9*1*3) N = 13	合計 N = 30
年齢(歳)	Mean ± SD	36.5 ± 9.11	36.8 ± 8.46	36.7 ± 8.69
	Median	42.0	38.0	38.5
	Min～Max	18～50	21～49	18～50
性別 - n (%)	男性	15 (88.2)	13 (100)	28 (93.3)
	女性	2 (11.8)	0	2 (6.7)
人種 - n (%)	白人	16 (94.1)	11 (84.6)	27 (90.0)
	黒人	1 (5.9)	2 (15.4)	3 (10.0)
体重 (kg)	Mean ± SD	74.56 ± 12.468	77.22 ± 7.895	75.71 ± 10.647
	Median	74.40	75.50	75.25
	Min～Max	55.8～95.0	66.5～90.9	55.8～95.0
身長 (cm)	Mean ± SD	171.32 ± 10.395	174.15 ± 4.879	172.55 ± 8.456
	Median	172.00	176.00	173.50
	Min～Max	145.0～186.5	165.0～180.0	145.0～186.5
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	25.342 ± 3.1040	25.418 ± 1.8046	25.375 ± 2.5816
	Median	25.960	24.670	25.790
	Min～Max	19.54～29.54	22.61～29.18	19.54～29.54

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，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

1 名を除き，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。1 名は，治験担当医師の判断により Day 16 に試験を中止したため，Day 16 以降の治験薬を投与されなかった。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-5 に示す。

全体で 4 名（コホート 1：3 名，コホート 2：1 名）に 1 件以上の有害事象が発現した。発現頻度の高かった有害事象はコホート 1 の 3 名（17.6%）に発現した頭痛であり，その他の有害事象はコホート 1 の 1 名（5.9%）に発現した血管穿刺部位疼痛，及びコホート 2 の 1 名（7.7%）に発現した腹部不快感であった。頭痛はいずれも投与期 3（BAF312 とイトラコナゾール併用）に発現した。

Table 2-5　有害事象発現被験者数及び発現率（A2124 試験，SAF）

	コホート 1 (CYP2C9*1*2)				コホート 2 (CYP2C9*1*3)			
SOC	BAF312 単独 N = 17	ITR N = 17	BAF312 + ITR N = 16	合計 N = 17	BAF312 単独 N = 13	ITR N = 13	BAF312 + ITR N = 13	合計 N = 13
PT	n (%)				n (%)			
合計	1 (5.9)	0	3 (18.8)	3 (17.6)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
神経系障害	0	0	3 (18.8)	3 (17.6)	0	0	0	0
頭痛	0	0	3 (18.8)	3 (17.6)	0	0	0	0

Source：Table 14.3.1-1.1

ITR：イトラコナゾール

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，発現した投与期でのみ集計した。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

有害事象が認められた 4 名のうち，治験担当医師により副作用と判断された有害事象は，頭痛 1 件のみであった（Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象はすべて重症度が軽度であった。

（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 の薬理作用から予想されるリンパ球数の減少を除いて，臨床的に重要な変化は認められず，コホート及び投与期で違いは認められなかった。

BAF312 0.25 mg を単独で投与したときと比較して，イトラコナゾールとの併用投与の翌日にわずかにリンパ球数の減少の増大が認められたが，臨床的に重要な変化ではないと判断された（Table 14.3-1.1）。

2）血液生化学的検査

臨床的に重要な変化は認められず，コホート及び投与期で違いは認められなかった。

3）尿検査

臨床的に重要な変化は認められず，コホート及び投与期で違い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

いずれのコホートでも，収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍数（座位）に，BAF312 の単独投与及びイトラコナゾールとの併用投与に関連する明確な傾向は認められなかった。

2）心電図

心電図パラメータに臨床的に重要な異常は認められなかった。

ホルター心電図によるモニタリングでは，第二度以上の房室ブロック及び洞停止（RR > 2 秒）は認められなかった。Day 1 と Day 19 の間，及びコホート間でホルター心電図データに重要な違いは認められなかった（Listing 16.2.9-1.2.3）。

PK の結果

（1）PK

1）血漿中 BAF312

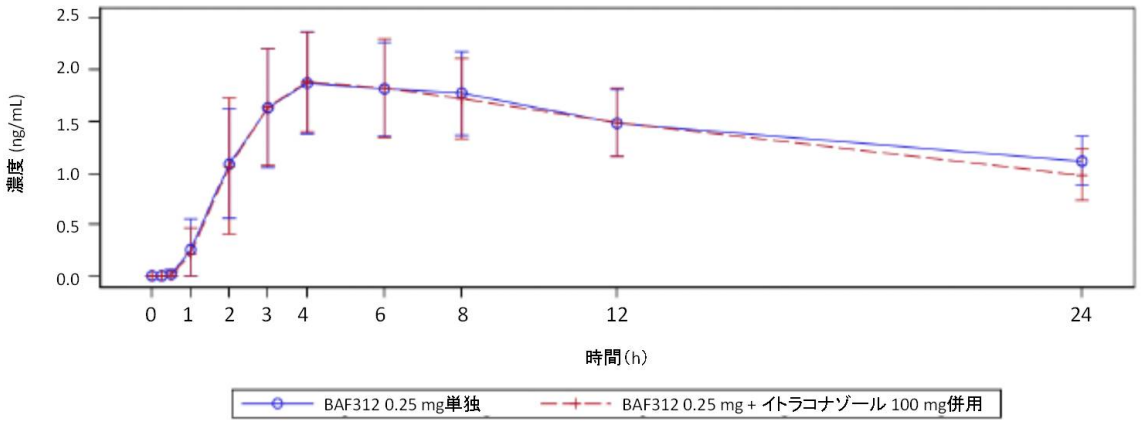
コホート 1 及び 2 で，BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 BAF312 濃度推移をそれぞれ Figure 2-2 及び Figure 2-3 に，血漿中 BAF312 の PK パラメータ及びその幾何平均値の比をそれぞれ Table 2-6 及び Table 2-7 に示す。

BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1），コホート 1（CYP2C9*1*2）の PK パラメータは過去の試験結果（A2111 試験）とよく一致していた。BAF312 は，コホート 1 では投与後 4 時間以内に Cmax に達した。コホート 2（CYP2C9*1*3）では，BAF312 は投与後 6 時間で Cmax に達した。予想されたとおり，BAF312 の Cmax の平均値はコホート間で同程度であったが，AUCinf 及び AUClast の幾何平均値は，コホート 1（CYP2C9*1*2，extensive metabolizer）に比べてコホート 2（CYP2C9*1*3，inrtermediate metabolizer）で約 29%大きかった。同様に，コホート 1 と比較して，コホート 2 では BAF312 の T1/2 の幾何平均値は長く（コホート 1：27.2 時間，コホート 2：39.9 時間），クリアランスは小さかった（コホート 1：3.33 L/h，コホート 2：2.58 L/h）。BAF312 の Cmax 及び AUC の%CV 幾何平均値は，コホート間で同程度であった（15.3%～27.4%）。

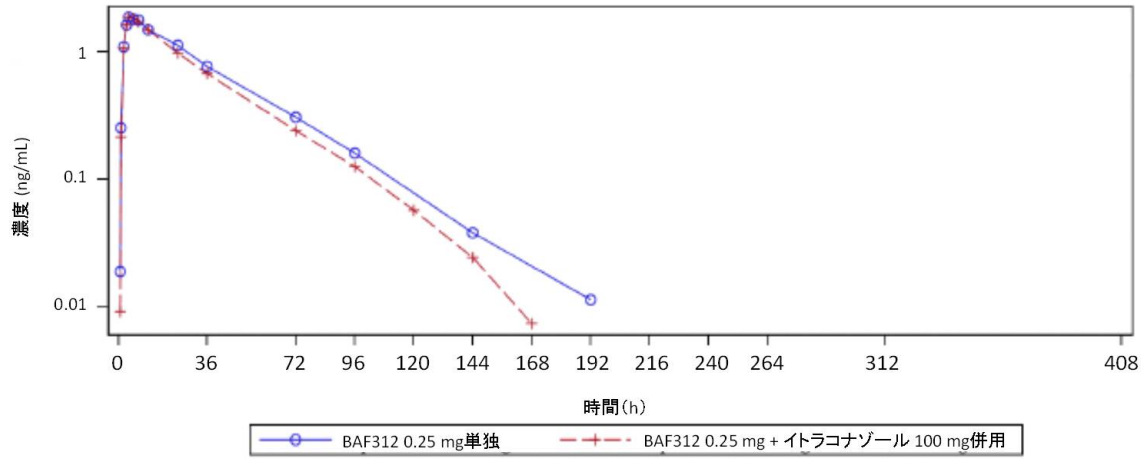
BAF312 0.25 mg をイトラコナゾール 100 mg 1 日 2 回と併用投与したとき（Day 19），血漿中 BAF312 濃度の低下傾向が，コホート 1（CYP2C9*1*2）では多くの被験者に，コホート 2（CYP2C9*1*3）では 1 名を除いてすべての被験者に認められた。BAF312 の AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は，コホート 1 では Day 1 に比べて 9%～10%減少し，コホート 2 では 24%減少した（Table 14.2-1.3）。クリアランスの幾何平均値は Day 1 に比べてわずかに増加し，コホート 1 では Day 1 が 3.33 L/h 及び Day 19 が 3.78 L/h であり，コホート 2 ではそれぞれ 2.58 L/h 及び 3.42 L/h であった。いずれのコホートでも Cmax の幾何平均値及び Tmax の中央値にはイトラコナゾールとの併用投与による影響はみられなかった。全体で，PK パラメータ（Cmax 及び AUC）の%CV 幾何平均値は，Day 1 と同程度であった。

Figure 2-2　コホート 1 で BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 BAF312 濃度推移（A2124 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール

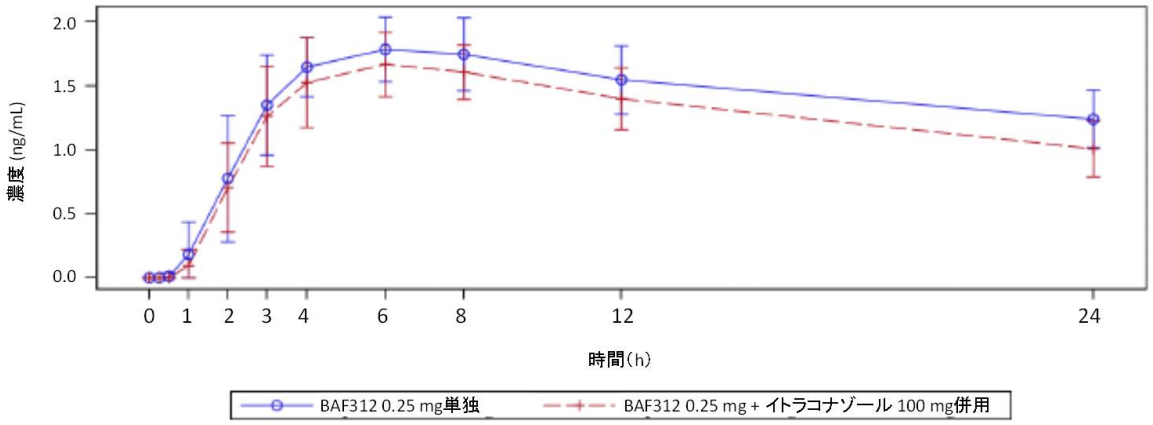


Source：Figure 14.2-1.1，Figure 14.2-1.2

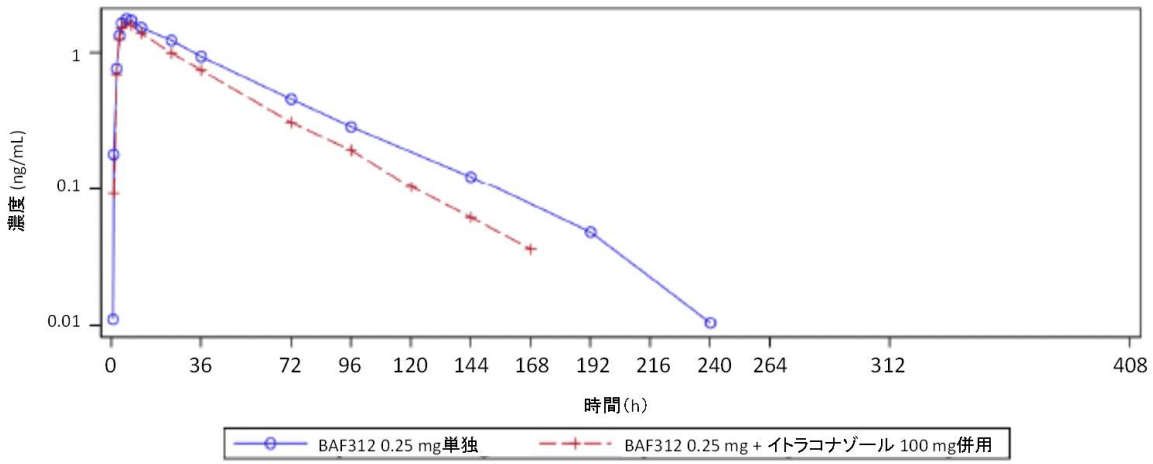
Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

Figure 2-3　コホート 2 で BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 BAF312 濃度推移（A2124 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 14.2-1.1，Figure 14.2-1.2

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

Table 2-6 BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 BAF312 の PK パラメータ（A2124 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	BAF312 単独投与	BAF312 + イトラコナゾール
コホート 1		
AUC0-24 (ng·h/mL)	33.4 ± 7.42 [n = 17] 32.6 (21.5)	32.4 ± 7.74 [n = 16] 31.6 (22.8)
AUCinf (ng·h/mL)	77.4 ± 19.6 [n = 17] 75.0 (26.7)	68.8 ± 19.5 [n = 16] 66.2 (29.4)
AUClast (ng·h/mL)	73.8 ± 19.2 [n = 17] 71.4 (27.4)	66.2 ± 19.2 [n = 16] 63.6 (30.3)
CL/F (L/h)	3.44 ± 0.928 [n = 17] 3.33 (26.7)	3.93 ± 1.12 [n = 16] 3.78 (29.4)
Cmax (ng/mL)	1.97 ± 0.514 [n = 17] 1.91 (24.6)	1.96 ± 0.489 [n = 16] 1.91 (23.6)
T1/2 (h)	27.9 ± 7.00 [n = 17] 27.2 (23.1)	25.1 ± 4.98 [n = 16] 24.6 (20.0)
Tmax (h)	4.00 (3.00～8.00) [n = 17]	4.00 (3.00～8.00) [n = 16]
Vz/F (L)	132 ± 20.4 [n = 17] 131 (16.4)	137 ± 24.8 [n = 16] 134 (19.9)
コホート 2		
AUC0-24 (ng·h/mL)	33.4 ± 5.18 [n = 13] 33.0 (17.1)	29.8 ± 4.95 [n = 13] 29.4 (16.7)
AUCinf (ng·h/mL)	99.5 ± 22.9 [n = 13] 96.8 (25.7)	75.6 ± 20.0 [n = 13] 73.2 (27.2)
AUClast (ng·h/mL)	95.0 ± 22.4 [n = 13] 92.2 (26.4)	72.1 ± 19.1 [n = 13] 69.8 (27.4)
CL/F (L/h)	2.66 ± 0.732 [n = 13] 2.58 (25.7)	3.53 ± 0.949 [n = 13] 3.42 (27.2)
Cmax (ng/mL)	1.83 ± 0.261 [n = 13] 1.81 (15.3)	1.72 ± 0.265 [n = 13] 1.70 (15.6)
T1/2 (h)	40.9 ± 10.3 [n = 13] 39.9 (23.9)	31.9 ± 7.52 [n = 13] 31.1 (23.5)
Tmax (h)	6.00 (3.00～12.0) [n = 13]	6.00 (3.00～8.00) [n = 13]
Vz/F (L)	152 ± 39.1 [n = 13] 148 (23.1)	155 ± 22.5 [n = 13] 153 (15.2)

Source：Table 14.2-1.2

Tmax (Median，Min～Max) を除き，Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV Geometric mean) を示す。

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

n = 欠測値のない被験者数

Table 2-7　BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき及びイトラコナゾールと併用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（A2124 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	投与	n	Adjusted geometric mean	BAF312 + ITR vs. BAF312 単独	
				幾何平均値の比	（90%信頼区間）
コホート 1					
Cmax (ng/mL)	BAF312 単独	17	1.91	1.01	(0.96, 1.06)
	BAF312 + ITR	16	1.92		
AUClast (ng·h/mL)	BAF312 単独	17	71.36	0.91	(0.85, 0.98)
	BAF312 + ITR	16	65.05		
AUCinf (ng·h/mL)	BAF312 単独	17	75.03	0.90	(0.84, 0.96)
	BAF312 + ITR	16	67.67		
コホート 2					
Cmax (ng/mL)	BAF312 単独	13	1.81	0.94	(0.91, 0.97)
	BAF312 + ITR	13	1.70		
AUClast (ng·h/mL)	BAF312 単独	13	92.25	0.76	(0.69, 0.83)
	BAF312 + ITR	13	69.80		
AUCinf (ng·h/mL)	BAF312 単独	13	96.81	0.76	(0.69, 0.82)
	BAF312 + ITR	13	73.19		

Source：Table 14.2-1.3
ITR：イトラコナゾール
n = 欠測値のない被験者数
対数変換した PK パラメータを，投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

2）血漿中代謝物 M3

コホート 1 及び 2 で，BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 M3 濃度推移をそれぞれ Figure 2-4 及び Figure 2-5 に，血漿中 M3 の PK パラメータ及びその幾何平均値の比をそれぞれ Table 2-8 及び Table 2-9 に示す。

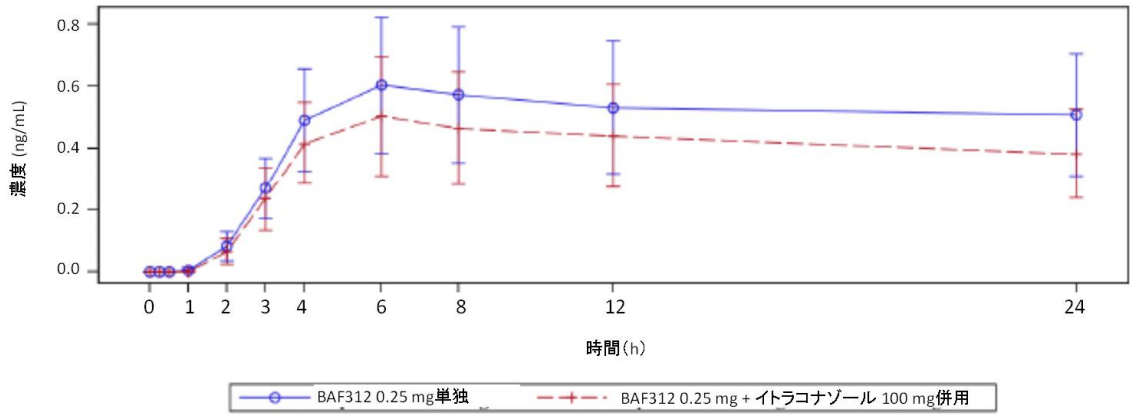
BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1），M3 の Cmax 及び AUC の幾何平均値は，コホート 1（CYP2C9*1*2）と比較してコホート 2（CYP2C9*1*3）でそれぞれ約 37%及び約 16%低かった。M3 の T1/2 の幾何平均値は，コホート 1（32.7 時間）と比較してコホート 2（41.7 時間）でわずかに長かった。個々の被験者の M3 の Tmax は両コホートで同様の範囲（4～24 時間）であったが，Tmax の中央値は，コホート 1 で 6 時間であったのに対し，コホート 2 では 24 時間と遅かった。M3 の Cmax 及び AUC の%CV 幾何平均値は，コホート 1（35.9%～39.0%）と比較してコホート 2（51.2%～54.2%）で大きかった。

BAF312 0.25 mg をイトラコナゾール 100 mg 1 日 2 回と併用投与したとき（Day 19），いずれのコホートでも，M3 の Cmax の幾何平均値は 19%～20%低下し，AUCinf 及び AUClast の幾何平均値はそれぞれ 24%及び 23%～25%減少した（Table 14.2-1.3）。コホート 1 では，M3 の Tmax の中央値（6 時間）にイトラコナゾールとの併用投与による影響はみられなかったが，コホート 2

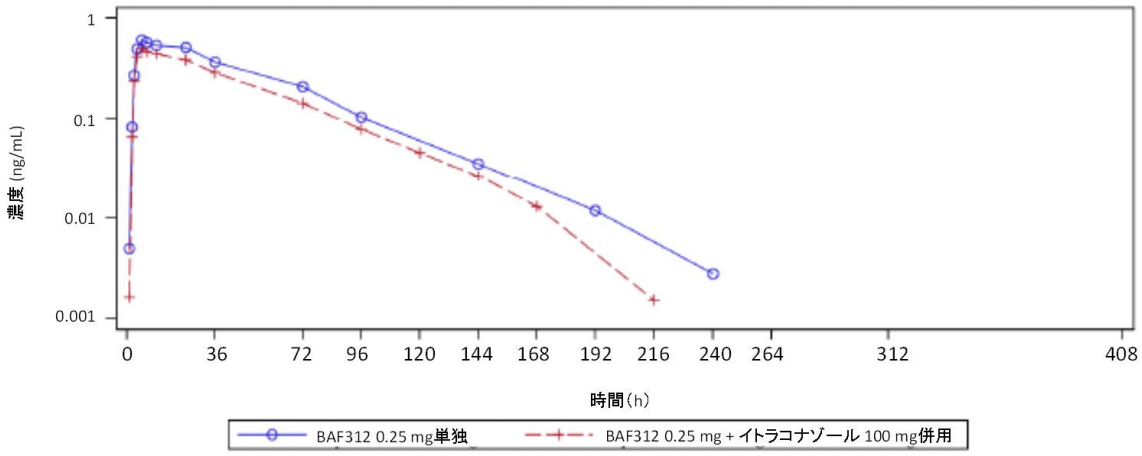
では Tmax の中央値は Day 1（24 時間）に比べて短縮した（12 時間）。M3 の PK パラメータ（Cmax 及び AUC）の%CV 幾何平均値は，いずれのコホートでも，Day 1 と同程度であった。

Figure 2-4　コホート 1 で BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 M3 濃度推移（A2124 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール

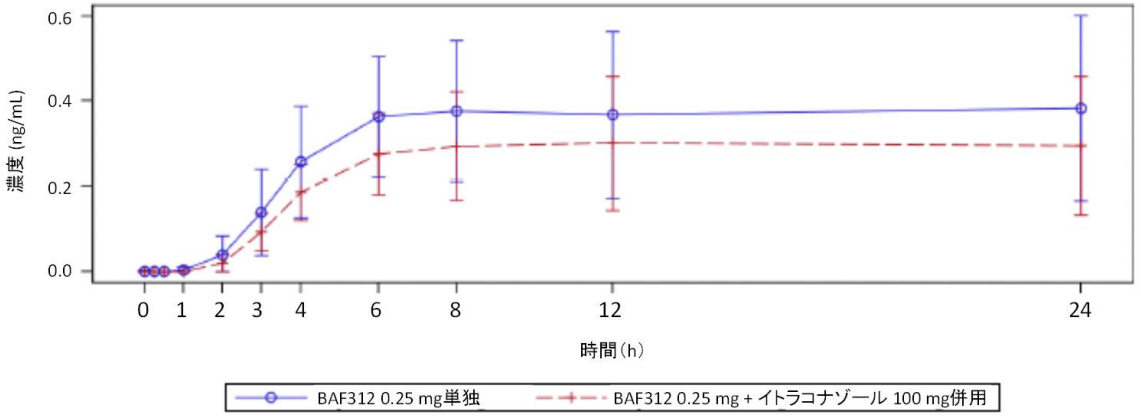


Source：Figure 14.2-1.1，Figure 14.2-1.2

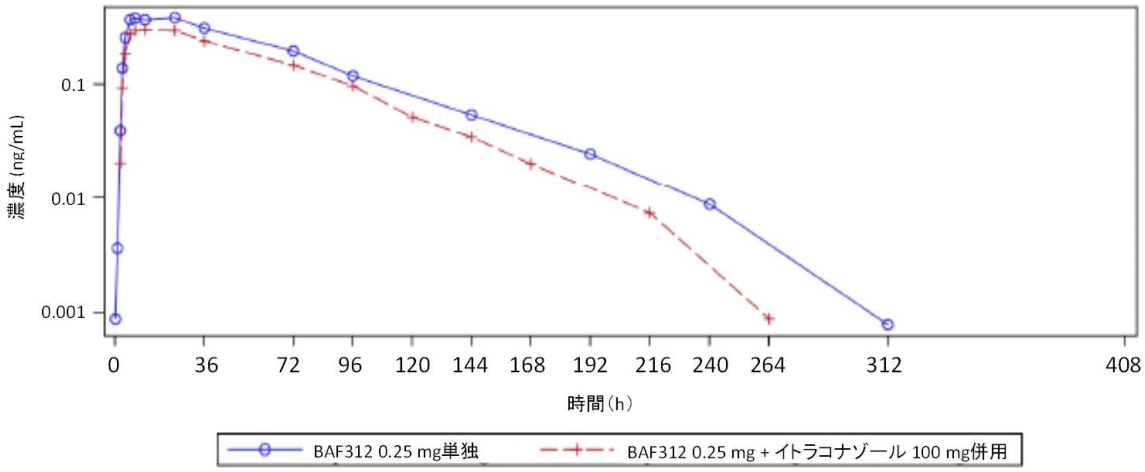
Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

Figure 2-5　コホート 2 で BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 M3 濃度推移（A2124 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 14.2-1.1，Figure 14.2-1.2

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

Table 2-8　BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 M3 の PK パラメータ（A2124 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	BAF312 単独投与	BAF312 + イトラコナゾール
コホート 1		
AUC0-24 (ng·h/mL)	11.3 ± 4.12 [n = 17] 10.7 (36.5)	9.15 ± 3.34 [n = 16] 8.62 (37.1)
AUCinf (ng·h/mL)	35.9 ± 13.0 [n = 17] 33.9 (35.9)	27.2 ± 9.42 [n = 16] 25.8 (33.9)
AUClast (ng·h/mL)	34.9 ± 13.2 [n = 17] 32.7 (39.0)	26.5 ± 9.34 [n = 16] 25.1 (34.5)
Cmax (ng/mL)	0.630 ± 0.227 [n = 17] 0.594 (36.2)	0.516 ± 0.186 [n = 16] 0.488 (35.6)
T1/2 (h)	33.4 ± 7.14 [n = 17] 32.7 (21.8)	30.3 ± 4.65 [n = 16] 30.0 (14.9)
Tmax (h)	6.00 (4.00～24.0) [n = 17]	6.00 (4.00～12.1) [n = 16]
コホート 2		
AUC0-24 (ng·h/mL)	7.66 ± 3.84 [n = 13] 6.89 (51.2)	6.01 ± 2.78 [n = 13] 5.49 (46.4)
AUCinf (ng·h/mL)	32.4 ± 19.1 [n = 13] 28.6 (52.6)	23.9 ± 13.8 [n = 13] 21.6 (43.6)
AUClast (ng·h/mL)	31.5 ± 19.1 [n = 13] 27.7 (54.2)	23.2 ± 13.8 [n = 13] 20.9 (45.2)
Cmax (ng/mL)	0.417 ± 0.214 [n = 13] 0.373 (52.8)	0.328 ± 0.159 [n = 13] 0.298 (48.8)
T1/2 (h)	42.4 ± 8.12 [n = 13] 41.7 (20.1)	38.0 ± 10.3 [n = 13] 36.8 (26.8)
Tmax (h)	24.0 (4.00～24.0) [n = 13]	12.0 (6.00～24.0) [n = 13]

Source：Table 14.2-1.2

Tmax (Median，Min～Max) を除き，Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV Geometric mean) を示す。

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

n = 欠測値のない被験者数

Table 2-9　BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき及びイトラコナゾールと併用投与したときの血漿中 M3 の PK パラメータの幾何平均値の比（A2124 試験，PK 解析対象集団）

				BAF312 + ITR vs. BAF312 単独	
パラメータ	投与	n	Adjusted geometric mean	幾何平均値の比	（90%信頼区間）
コホート 1					
Cmax (ng/mL)	BAF312 単独	17	0.59	0.81	(0.76, 0.87)
	BAF312 + ITR	16	0.48		
AUClast (ng·h/mL)	BAF312 単独	17	32.67	0.77	(0.71, 0.83)
	BAF312 + ITR	16	25.15		
AUCinf (ng·h/mL)	BAF312 単独	17	33.86	0.76	(0.71, 0.82)
	BAF312 + ITR	16	25.85		
コホート 2					
Cmax (ng/mL)	BAF312 単独	13	0.37	0.80	(0.74, 0.87)
	BAF312 + ITR	13	0.30		
AUClast (ng·h/mL)	BAF312 単独	13	27.67	0.75	(0.66, 0.85)
	BAF312 + ITR	13	20.85		
AUCinf (ng·h/mL)	BAF312 単独	13	28.63	0.76	(0.67, 0.86)
	BAF312 + ITR	13	21.63		

Source：Table 14.2-1.3

ITR：イトラコナゾール

n = 欠測値のない被験者数

対数変換した PK パラメータを，投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

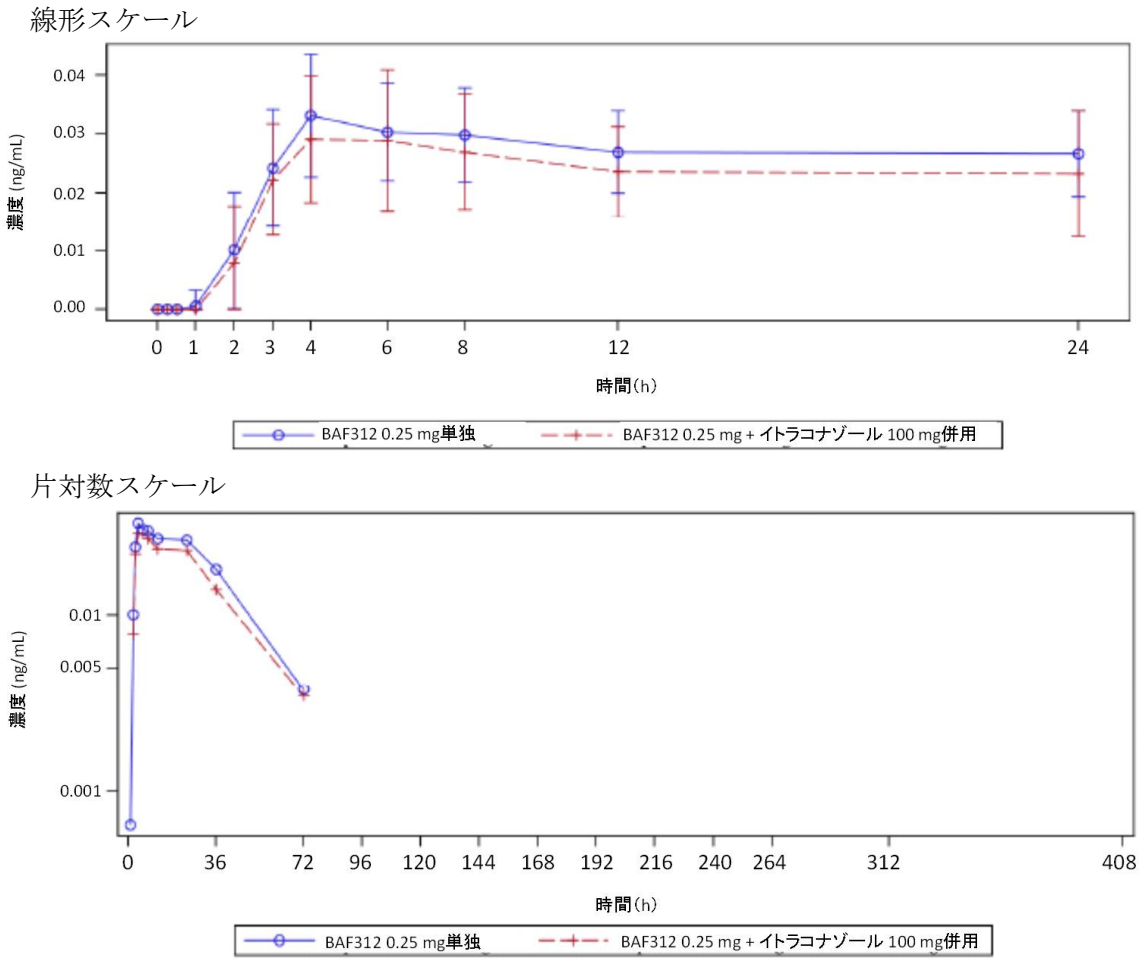
3）血漿中代謝物 M5

コホート 1 及び 2 で，BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 M5 濃度推移をそれぞれ Figure 2-6 及び Figure 2-7 に，血漿中 M5 の PK パラメータ及びその幾何平均値の比をそれぞれ Table 2-10 及び Table 2-11 に示す。

BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1），M5 の Cmax 及び AUClast の幾何平均値はコホート 1（CYP2C9*1*2）と比較してコホート 2（CYP2C9*1*3）でそれぞれ約 40%及び約 48%低かった。M5 の Tmax の中央値は，コホート 1 で 4 時間，コホート 2 で 8 時間であった。M5 の Cmax の%CV 幾何平均値はコホート間で同程度であり，コホート 1 で 32.2%及びコホート 2 で 24.4%であった。AUClast の%CV 幾何平均値は，コホート 1（43.4%）と比較してコホート 2（86.7%）で 2 倍大きかった。

BAF312 0.25 mg をイトラコナゾール 100 mg 1 日 2 回と併用投与したとき（Day 19），M5 の Cmax の幾何平均値は Day 1 と比較して，コホート 1 では 11%，コホート 2 では 16%低下した。M5 の AUCinf の幾何平均値はコホート 1 で 17%減少し，M5 の AUClast の幾何平均値はコホート 1 で 21%，コホート 2 で 36%減少した（Table 14.2-1.3）。いずれのコホートでも，M5 の Tmax の中央値にイトラコナゾールとの併用投与による影響はみられなかった（コホート 1 で 5 時間，コホート 2 で 8 時間）。M5 の PK パラメータ（Cmax 及び AUC）の%CV 幾何平均値は，いずれのコホートでも，Day 1 と同程度であった。

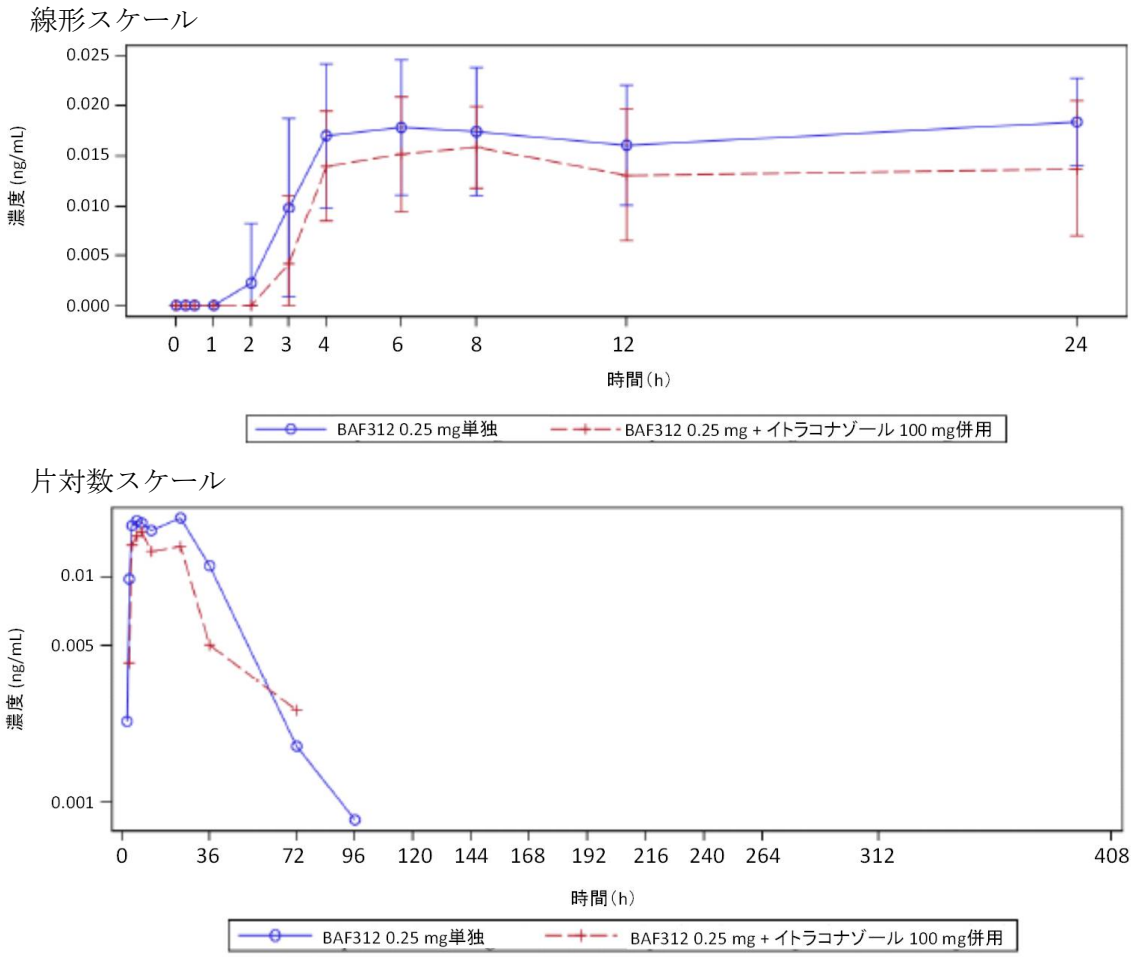
Figure 2-6　コホート 1 で BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 M5 濃度推移（A2124 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1，Figure 14.2-1.2

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

Figure 2-7　コホート 2 で BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 M5 濃度推移（A2124 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1，Figure 14.2-1.2

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

Table 2-10　BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 M5 の PK パラメータ（A2124 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	BAF312 単独投与	BAF312 + イトラコナゾール
コホート 1		
AUC0-24 (ng·h/mL)	0.611 ± 0.156 [n = 17] 0.591 (27.3)	0.541 ± 0.199 [n = 16] 0.512 (34.7)
AUCinf (ng·h/mL)	1.92 ± 0.479 [n = 11] 1.86 (26.5)	1.64 ± 0.844 [n = 11] 1.49 (44.3)
AUClast (ng·h/mL)	1.07 ± 0.460 [n = 17] 0.981 (43.4)	0.921 ± 0.591 [n = 16] 0.791 (59.8)
Cmax (ng/mL)	0.0350 ± 0.0100 [n = 17] 0.0335 (32.2)	0.0321 ± 0.0112 [n = 16] 0.0305 (34.4)
T1/2 (h)	34.6 ± 8.31 [n = 11] 33.7 (23.3)	34.4 ± 9.24 [n = 11] 33.4 (25.4)
Tmax (h)	4.00 (3.00～8.00) [n = 17]	5.00 (3.00～8.00) [n = 16]
コホート 2		
AUC0-24 (ng·h/mL)	0.365 ± 0.114 [n = 13] 0.337 (52.4)	0.290 ± 0.114 [n = 13] 0.260 (59.7)
AUCinf (ng·h/mL)	2.25 ± 0.425 [n = 3] 2.22 (19.7)	2.17 ± 0.274 [n = 3] 2.16 (12.3)
AUClast (ng·h/mL)	0.629 ± 0.398 [n = 13] 0.510 (86.7)	0.461 ± 0.372 [n = 13] 0.325 (119.9)
Cmax (ng/mL)	0.0208 ± 0.0047 [n = 13] 0.0203 (24.4)	0.0175 ± 0.0040 [n = 13] 0.0170 (24.3)
T1/2 (h)	56.0 ± 12.7 [n = 3] 55.0 (24.7)	68.5 ± 19.8 [n = 3] 66.5 (30.2)
Tmax (h)	8.00 (4.00～24.0) [n = 13]	8.00 (4.00～24.0) [n = 13]

Source：Table 14.2-1.2

Tmax (Median，Min～Max) を除き，Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV Geometric mean) を示す。

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

n = 欠測値のない被験者数

Table 2-11　BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき及びイトラコナゾールと併用投与したときの血漿中 M5 の PK パラメータの幾何平均値の比（A2124 試験，PK 解析対象集団）

				BAF312 + ITR vs. BAF312 単独	
パラメータ	投与	n	Adjusted geometric mean	幾何平均値の比	（90%信頼区間）
コホート 1					
Cmax (ng/mL)	BAF312 単独	17	0.03	0.89	(0.83, 0.97)
	BAF312 + ITR	16	0.03		
AUClast (ng·h/mL)	BAF312 単独	17	0.98	0.79	(0.68, 0.92)
	BAF312 + ITR	16	0.78		
AUCinf (ng·h/mL)	BAF312 単独	11	1.85	0.83	(0.68, 1.00)
	BAF312 + ITR	11	1.53		
コホート 2					
Cmax (ng/mL)	BAF312 単独	13	0.02	0.84	(0.79, 0.90)
	BAF312 + ITR	13	0.02		
AUClast (ng·h/mL)	BAF312 単独	13	0.51	0.64	(0.44, 0.93)
	BAF312 + ITR	13	0.33		

Source：Table 14.2-1.3

ITR：イトラコナゾール

n = 欠測値のない被験者数

対数変換した PK パラメータを，投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

コホート 2 の AUCinf は多くの被験者で算出不可能であったため解析しなかった。

4）血漿中代謝物 M17

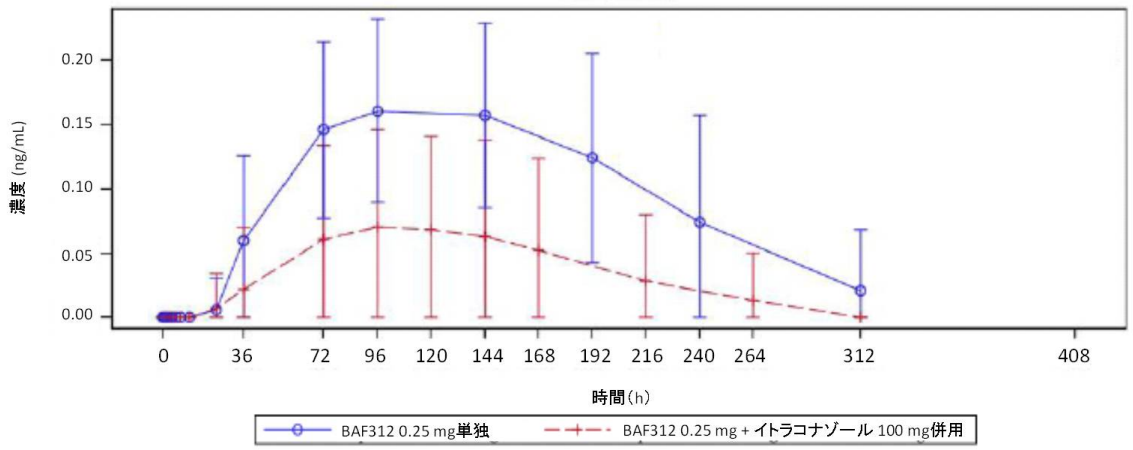
コホート 1 及び 2 で，BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 M17 濃度推移をそれぞれ Figure 2-8 及び Figure 2-9 に，血漿中 M17 の PK パラメータ及びその幾何平均値の比をそれぞれ Table 2-12 及び Table 2-13 に示す。

BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1），M17 の Cmax 及び AUClast の算術平均値は，コホート間で同程度であった。M17 の Tmax の中央値は，両コホートともに 96 時間であった。

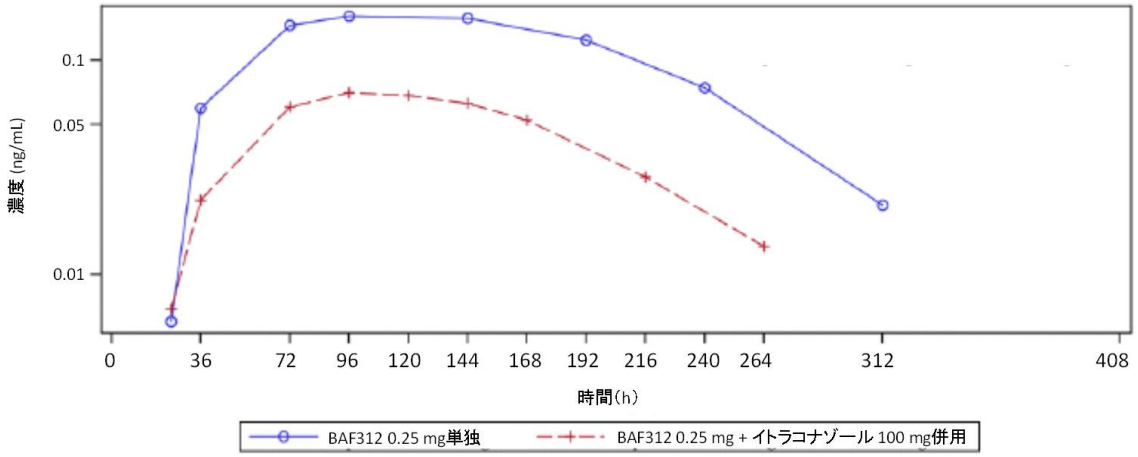
BAF312 0.25 mg をイトラコナゾール 100 mg 1 日 2 回と併用投与したとき（Day 19），M17 の Cmax 及び AUClast の幾何平均値は Day 1 と比較して，コホート 1 ではそれぞれ 28%及び 58%，コホート 2 ではそれぞれ 38%及び 77%減少した（Table 14.2-1.3）。いずれのコホートでも，M17 の Tmax の中央値にイトラコナゾールとの併用投与による影響はみられなかった（96 時間）。

Figure 2-8　コホート 1 で BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 M17 濃度推移（A2124 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール

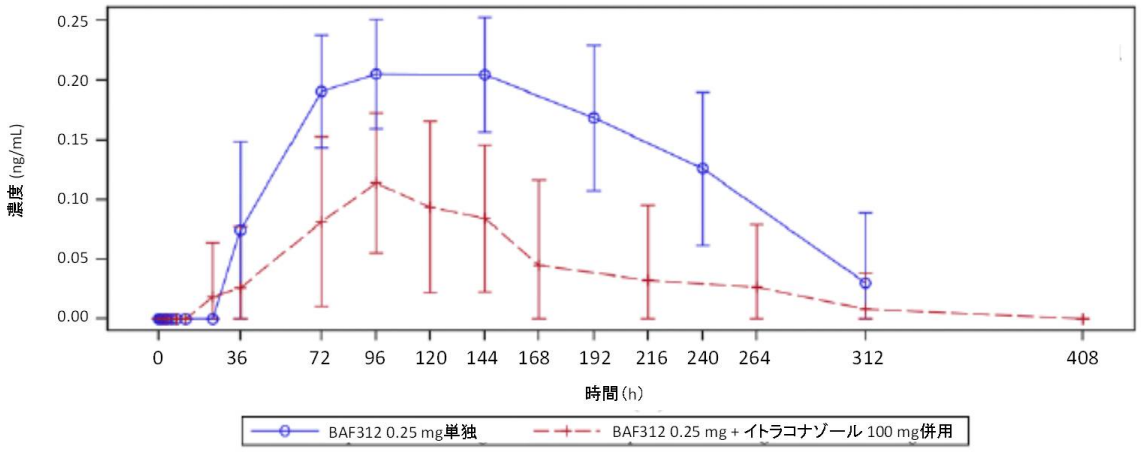


Source：Figure 14.2-1.1

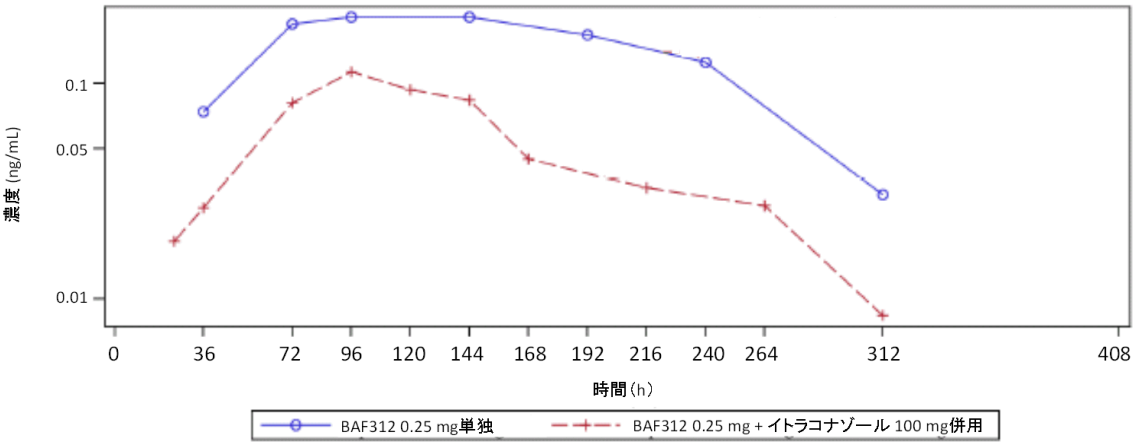
Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

Figure 2-9　コホート 2 で BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 M17 濃度推移（A2124 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 14.2-1.1

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

Table 2-12　BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき（Day 1）及びイトラコナゾールと併用投与したとき（Day 19）の血漿中 M17 の PK パラメータ（A2124 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	BAF312 単独投与	BAF312 + イトラコナゾール
コホート 1		
AUC0-24 (ng·h/mL)	0.0408 ± 0.158 [n = 15]	0.0733 ± 0.220 [n = 9]
AUCinf (ng·h/mL)	78.5 ± 8.07 [n = 6] 78.1 (11.1)	62.6 ± 16.3 [n = 3] 61.1 (28.1)
AUClast (ng·h/mL)	27.7 ± 17.3 [n = 17]	9.92 ± 12.6 [n = 16]
Cmax (ng/mL)	0.167 ± 0.0750 [n = 17]	0.0792 ± 0.0757 [n = 16]
T1/2 (h)	184 ± 51.9 [n = 6] 178 (28.6)	196 ± 89.0 [n = 3] 184 (45.1)
Tmax (h)	96.0 (72.0～192) [n = 15]	96.0 (72.0～144) [n = 9]
コホート 2		
AUC0-24 (ng·h/mL)	0.00 ± 0.00 [n = 13]	0.121 ± 0.284 [n = 12]
AUCinf (ng·h/mL)	74.2 ± 13.8 [n = 7] 73.0 (19.3)	66.9 ± 7.84 [n = 3] 66.6 (12.1)
AUClast (ng·h/mL)	38.1 ± 13.9 [n = 13] 35.2 (48.0)	13.6 ± 14.9 [n = 13]
Cmax (ng/mL)	0.213 ± 0.0470 [n = 13] 0.208 (23.0)	0.124 ± 0.0490 [n = 13]
T1/2 (h)	151 ± 31.0 [n = 7] 149 (20.7)	182 ± 2.22 [n = 3] 182 (1.2)
Tmax (h)	96.0 (96.0～192) [n = 13]	96.0 (72.0～120) [n = 12]

Source：Table 14.2-1.2

Tmax (Median，Min～Max) を除き，Mean ± SD [n] Geometric mean (%CV Geometric mean) を示す。

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

n = 欠測値のない被験者数

Table 2-13　BAF312 0.25 mg を単独で単回経口投与したとき及びイトラコナゾールと併用投与したときの血漿中 M17 の PK パラメータの幾何平均値の比（A2124 試験，PK 解析対象集団）

				BAF312 + ITR vs. BAF312 単独	
パラメータ	投与	n	Adjusted geometric mean	幾何平均値の比	（90%信頼区間）
コホート 1					
Cmax (ng/mL)	BAF312 単独	15	0.18	0.72	(0.64, 0.81)
	BAF312 + ITR	9	0.13		
AUClast (ng·h/mL)	BAF312 単独	15	27.95	0.42	(0.25, 0.72)
	BAF312 + ITR	9	11.81		
コホート 2					
Cmax (ng/mL)	BAF312 単独	13	0.21	0.62	(0.54, 0.72)
	BAF312 + ITR	12	0.13		
AUClast (ng·h/mL)	BAF312 単独	13	35.19	0.23	(0.13, 0.42)
	BAF312 + ITR	12	8.16		

Source：Table 14.2-1.3

ITR：イトラコナゾール

n = 欠測値のない被験者数

対数変換した PK パラメータを，投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

AUCinf は多くの被験者で算出不可能であったため解析しなかった。

2.4.2 A2125 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-2-A2125 試験

試験の標題

An open-label, multiple dose, 2-period, single-sequence study in healthy subjects with the CYP2C9*1*1 (wild type) genotype to evaluate the effect of the CYP2C9/3A4 inducer rifampin on siponimod pharmacokinetics

治験実施医療機関

1 医療機関（米国）

試験期間

2016 年 9 月 19 日（最初の被験者の初回来院日）～2016 年 12 月 1 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 を単独及び CYP2C9/3A4 誘導剤のリファンピシンと併用で反復経口投与したときの BAF312 の薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。

副次目的

- 健康被験者を対象に，BAF312 2 mg を単独及び CYP2C9/3A4 誘導剤のリファンピシンと併用で 1 日 1 回反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- BAF312 を単独及び CYP2C9/3A4 誘導剤のリファンピシンと併用で反復経口投与したときの BAF312 の代謝物（M3 及び M5）の 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。

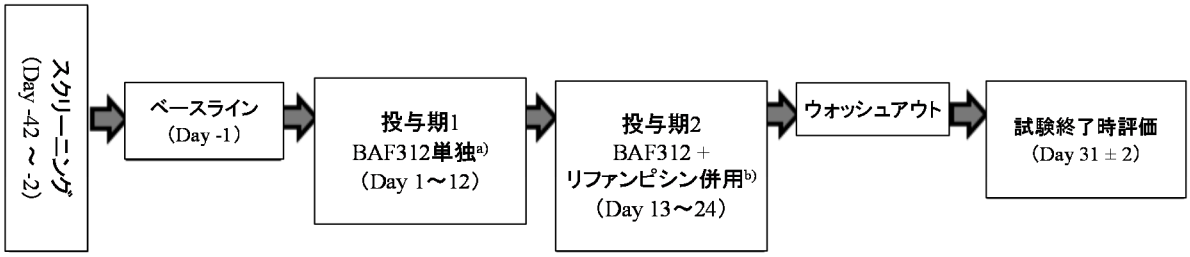
試験方法

本試験は，健康被験者を対象に，BAF312 を単独及び強力な CYP2C9/3A4 誘導剤のリファンピシンと併用で投与したときの BAF312 の PK を評価する，反復投与，2 期，単一順序，非盲検試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

本試験はスクリーニング期，ベースライン期，2 つの投与期，ウォッシュアウト期，及び試験終了時評価で構成された。投与期 1 では，BAF312 を単独で反復経口投与した。BAF312 0.25～1.25 mg を 1 日 1 回，用量漸増で 5 日間投与後，Day 6～12 に BAF312 2 mg を 1 日 1 回反復経口投

与した。投与期 2 では，Day 13～24 に BAF312 2 mg とリファンピシン 600 mg を併用で 1 日 1 回，12 日間反復経口投与した。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2125 試験）



Source：Figure 9-1
a) BAF312 0.25～2 mg を用量漸増で 1 日 1 回反復経口投与
b) BAF312 2 mg + リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与

本試験期間中，治験実施計画書は 1 回改訂された。採血量の変更，除外基準［コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale，C-SSRS）］の追加，及び安全性評価項目（C-SSRS）の追加に関する改訂であった。

目標被験者数

目標被験者数：16 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. 18～45 歳の健康な男女
2. CYP2C9 の遺伝子型*1*1 を保有する者
3. 体重が 50～100 kg，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 2-1 に示す。

Table 2-1　　治験薬の製剤及び用量（A2125 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	フィルムコーティング錠	0.25 mg 0.5 mg 2 mg
リファンピシン	カプセル	300 mg

Source：Table 9-2

（2）用量及び投与方法

投与期 1 では，Day 1～12 に BAF312 を用量漸増で 1 日 1 回反復経口投与した（Table 2-2）。投与期 2 では，Day 13～24 に BAF312 2 mg をリファンピシン 600 mg と併用で 1 日 1 回反復経口投与した。被験者は，夜間 8 時間以上（Day 12 及び 24 は 10 時間以上）の絶食後，朝に治験薬を水 240 mL とともに服用し，投与から約 1 時間後に標準的な朝食を摂取した。Day 1，3，4，及び 5 は，夜間 10 時間以上の絶食後，朝に治験薬を 240 mL の水とともに服用し，投与後 4 時間以上は絶食を継続した。

Table 2-2　　投与期 1 の BAF312 用量漸増スケジュール（A2125 試験）

	Day					
	1	2	3	4	5	6～12
BAF312 用量	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg (0.5 mg 錠 × 1)	0.75 mg (0.5 mg 錠 × 1, 0.25 mg 錠 × 1)	1.25 mg (0.25 mg 錠 × 5)	2 mg

Source：Table 9-1，Section 9.4.2

投与（観察）期間

スクリーニング期：40 日間
ベースライン期：1 日間
投与期 1：12 日間（BAF312 0.25～2 mg の反復経口投与）
投与期 2：12 日間（BAF312 2 mg + リファンピシンの反復経口投与）
ウォッシュアウト期：7 日間（± 2 日間）
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，C-SSRS

PK

血漿中 BAF312 及び代謝物（M3 及び M5）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）：治験薬が投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬が投与され，1 つ以上の利用可能な PK 濃度データを有し，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，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。投与別及び測定時点別に記述統計量を算出した。C-SSRS は，すべての結果を一覧で示した。

（4）PK

血漿中 BAF312 及び代謝物濃度から，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,ss，Cmin,ss，Cav,ss，Tmax,ss，AUClast,ss，AUCtau,ss，Fluc。

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

BAF312 及び代謝物（M3 及び M5）の PK に対するリファンピシンの影響について，対数変換した PK パラメータ（Cmax,ss，AUClast,ss，及び AUCtau,ss）を，投与（BAF312 単独及びリファンピシン併用）を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。投与間の差の点推定値及び 90%信頼区間を逆変換し，BAF312 単独投与に対するリファンピシン併用投与の幾何平均値の比及び 90%信頼区間を算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-3 に示す。

16 名の被験者が組み入れられ，15 名（93.8%）が試験を完了した。1 名（6.3%）が投与期 1 に有害事象（ウイルス感染）により試験を中止した（Listing 14.3.2-1.2）。

Table 2-3　被験者の内訳（A2125 試験，SAF）

	投与期 1 N = 16	投与期 2 N = 15	全体 N = 16
		n (%)	
完了	15 (93.8)	15 (100)	15 (93.8)
中止	1 (6.3)	0	1 (6.3)
有害事象	1 (6.3)	0	1 (6.3)

Source：Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-4 に示す。

治験薬を投与されたすべての被験者（16 名）が SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。

Table 2-4　解析対象集団（A2125 試験，全被験者集団）

	全被験者 N = 16 n (%)
組入れ被験者	16
SAF	16 (100)
PK 解析対象集団	16 (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 2-5 に示す。

年齢（平均値及び範囲，以下同様）は 31.1 歳（18～43 歳），体重は 79.2 kg（62.9～93.1 kg），及び BMI は 25.8 kg/m^2（20.0～29.4 kg/m^2）であった。男性（15 名，93.8%）が女性（1 名，6.3%）より多かった。被験者の多くが黒人（8 名，50.0%）であり，白人が 6 名（37.5%）及びその他が 2 名（12.5%）であった。

Table 2-5　　主な人口統計学的データの特性（A2125 試験，SAF）

背景因子		全被験者 N = 16
年齢 (歳)	n	16
	Mean ± SD	31.1 ± 8.27
	Median	31.0
	Min～Max	18～43
性別 - n (%)	男性	15 (93.8)
	女性	1 (6.3)
人種 - n (%)	白人	6 (37.5)
	黒人	8 (50.0)
	その他	2 (12.5)
体重 (kg)	n	16
	Mean ± SD	79.20 ± 9.350
	Median	81.60
	Min～Max	62.9～93.1
身長 (cm)	n	16
	Mean ± SD	175.34 ± 7.194
	Median	175.30
	Min～Max	163.0～188.1
BMI (kg/m^2)	n	16
	Mean ± SD	25.80 ± 3.008
	Median	27.05
	Min～Max	20.0～29.4

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，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

16 名中 15 名が治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された。1 名は投与期 1 の Day 9 の治験薬投与後に試験を中止し，投与期 1 の Day 10～12（BAF312 2 mg）及び投与期 2 の Day 13～24（BAF312 2 mg とリファンピシン 600 mg 併用）の治験薬を投与されなかった（Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-6 に示す。

全体で 15/16 名（93.8%）に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象発現率は，投与期 1（BAF312 単独）で 50.0%（8/16 名）及び投与期 2（BAF312 とリファンピシン併用）で 86.7%（13/15 名）であった。全体で多く発現した SOC は腎および尿路障害（8/16 名，50.0%）であった。投与期 1（BAF312 単独）で多く発現した有害事象は，失神寸前の状態（3/16 名，18.8%）及び浮動性めまい（2/16 名，12.5%）であった。投与期 2（BAF312 とリファンピシン併用）で多く発現した有害事象は，着色尿（8/15 名，53.3%）であった。

Table 2-6　有害事象発現被験者数及び発現率（A2125 試験，SAF）

SOC PT	投与期 1 （BAF312 単独） N = 16	投与期 2 （BAF312 + リファンピシン） N = 15	全体 N = 16
		n (%)	
合計	8 (50.0)	13 (86.7)	15 (93.8)
眼障害	0	1 (6.7)	1 (6.3)
霧視	0	1 (6.7)	1 (6.3)
胃腸障害	1 (6.3)	4 (26.7)	5 (31.3)
悪心	1 (6.3)	2 (13.3)	3 (18.8)
下痢	0	2 (13.3)	2 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)
疲労	1 (6.3)	0	1 (6.3)
医療機器使用部位反応	0	1 (6.7)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)
口腔ヘルペス	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)
ウイルス感染	1 (6.3)	0	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)
擦過傷	1 (6.3)	0	1 (6.3)
歯牙破折	0	1 (6.7)	1 (6.3)
各種物質毒性	0	1 (6.7)	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (25.0)	2 (13.3)	5 (31.3)
筋肉痛	0	2 (13.3)	2 (12.5)
背部痛	1 (6.3)	0	1 (6.3)
筋痙縮	1 (6.3)	0	1 (6.3)
筋緊張	1 (6.3)	0	1 (6.3)
筋骨格痛	1 (6.3)	0	1 (6.3)
神経系障害	5 (31.3)	3 (20.0)	6 (37.5)
浮動性めまい	2 (12.5)	1 (6.7)	3 (18.8)
頭痛	1 (6.3)	3 (20.0)	3 (18.8)
失神寸前の状態	3 (18.8)	0	3 (18.8)

SOC PT	投与期 1 （BAF312 単独） N = 16	投与期 2 （BAF312 + リファンピシン） N = 15	全体 N = 16
		n (%)	
精神障害	0	1 (6.7)	1 (6.3)
不安	0	1 (6.7)	1 (6.3)
腎および尿路障害	0	8 (53.3)	8 (50.0)
着色尿	0	8 (53.3)	8 (50.0)
尿臭異常	0	1 (6.7)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)
鼻閉	1 (6.3)	0	1 (6.3)
口腔咽頭痛	0	1 (6.7)	1 (6.3)

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）

BAF312 との関連を否定できない副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-7 に示す。

全体で 7/16 名（43.8%）に BAF312 との関連を否定できない副作用が発現した。投与期 1（BAF312 単独）では，BAF312 との関連を否定できない副作用が 4/16 名（25.0%）に発現し，内訳は浮動性めまいが 2/16 名（12.5%），筋緊張，悪心，頭痛，疲労，口腔ヘルペス，ウイルス感染，及び鼻閉が各 1/16 名（6.3%）であった。投与期 2（BAF312 とリファンピシン併用）では，BAF312 との関連を否定できない副作用が 5/15 名（33.3%）に発現し，内訳は頭痛が 3/15 名（20.0%），悪心が 2/15 名（13.3%），筋肉痛，浮動性めまい，口腔ヘルペス，及び霧視が各 1/15 名（6.7%）であった。

なお，リファンピシンとの関連を否定できない有害事象については，Table 14.3.1-1.3 を参照のこと。

Table 2-7　BAF312 との関連を否定できない副作用発現被験者数及び発現率（A2125 試験，SAF）

SOC	投与期 1（BAF312 単独） N = 16	投与期 2（BAF312 + リファンピシン） N = 15	全体 N = 16
PT		n (%)	
合計	4 (25.0)	5 (33.3)	7 (43.8)
眼障害	0	1 (6.7)	1 (6.3)
霧視	0	1 (6.7)	1 (6.3)
胃腸障害	1 (6.3)	2 (13.3)	3 (18.8)
悪心	1 (6.3)	2 (13.3)	3 (18.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	0	1 (6.3)
疲労	1 (6.3)	0	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)
口腔ヘルペス	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)
ウイルス感染	1 (6.3)	0	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)
筋肉痛	0	1 (6.7)	1 (6.3)
筋緊張	1 (6.3)	0	1 (6.3)
神経系障害	2 (12.5)	3 (20.0)	4 (25.0)
浮動性めまい	2 (12.5)	1 (6.7)	3 (18.8)
頭痛	1 (6.3)	3 (20.0)	3 (18.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	0	1 (6.3)
鼻閉	1 (6.3)	0	1 (6.3)

Source：Table 14.3.1-1.3

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

有害事象の重症度は，すべて軽度又は中等度であり，高度の有害事象の報告はなかった。

（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

1 名が有害事象（ウイルス感染）により試験を中止した。本事象は BAF312 との関連が否定され，重症度は軽度で，転帰は回復であった（Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

すべての被験者で，治験薬投与開始後にリンパ球数の減少が認められた（Figure 14.3-1.3）。リンパ球数の平均値は，ベースラインに 1.83×10^9/L（基準範囲：1～3.2×10^9/L）であり，投与期 2 の Day 17 には最低値の 0.69×10^9/L へ減少し，ベースラインからの平均変化量は-1.14×10^9/L であった（Table 14.3-1.1）。リンパ球数の平均値は，投与期 2 の Day 31 及び試験終了時に基準範囲内に回復した（1.73×10^9/L）。1 名を除き，すべての被験者でリンパ球数の測定値が基準範囲を下回ったが，有害事象として報告された異常値はなかった（Listing 16.2.8-2.1）。

リンパ球数の平均値は，投与期 2 の BAF312 とリファンピシンの併用投与時にわずかに増加したが，投与期 2 の治験薬投与が終了するまで 1.0×10^9/L を下回ったままであり（Table 14.3-1.1），BAF312 1 mg を投与した過去の試験で報告された定常状態のリンパ球数の減少量と同程度であった。リンパ球数の平均値は，試験終了時評価日（治験薬の最終投与から約 7 日後）までにベースライン値に近い値に回復し，その回復パターンは，本試験と同用量の BAF312 を投与した過去の試験で認められたものと同様であった。

リンパ球数の減少以外に，血液学的検査の臨床的に重要な変化は認められず，有害事象として報告された血液学的検査の異常値はなかった。

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ず，有害事象として報告された血液生化学的検査の異常値はなかった。

3）尿検査

尿検査の臨床的に重要な変化は認められず，有害事象として報告された尿検査の異常値はなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインの臨床的に重要な変化は認められず，有害事象として報告されたバイタルサインの異常値はなかった。

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ず，有害事象として報告された心電図の異常はなかった。

3）自殺傾向評価

C-SSRS の結果に臨床的に重要な変化は認められず，有害事象として報告されたものはなかった。

PK の結果

（1）PK

1）血漿中 BAF312 濃度

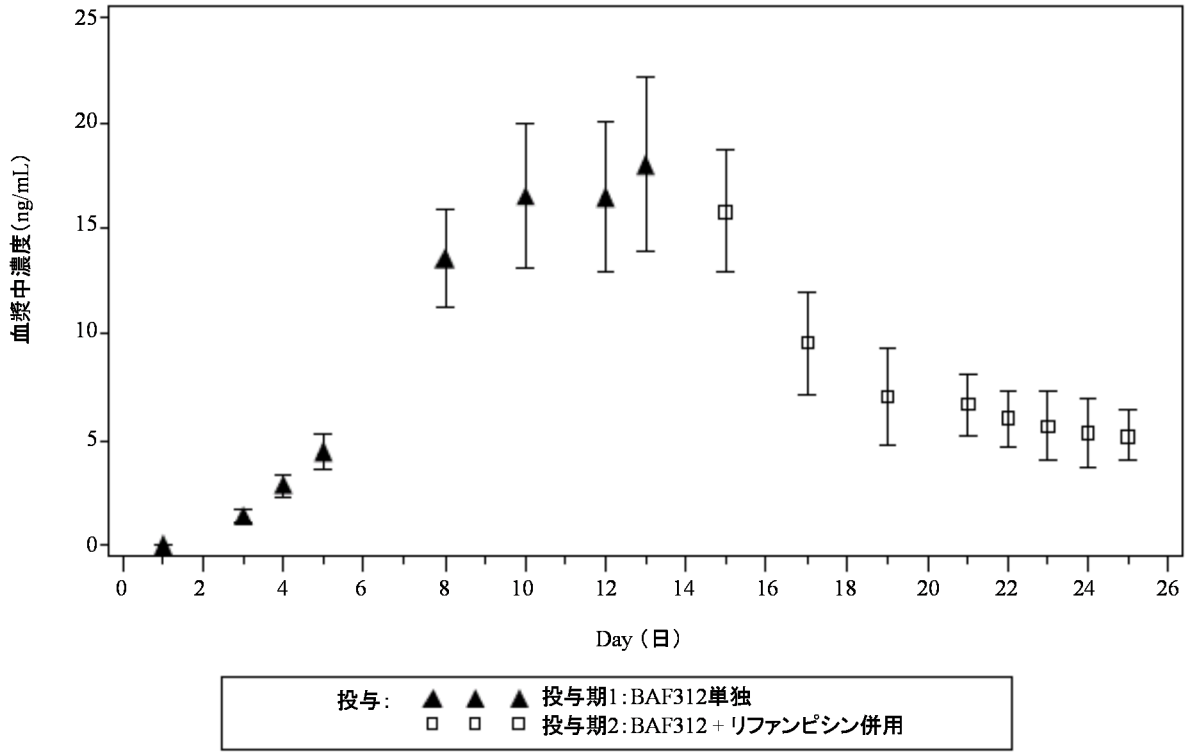
BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの血漿中 BAF312 のトラフ濃度推移を Figure 2-2 に，Day 12 及び 24 の血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-3 に示す。また，BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの Day 12 及び 24 の血漿中 BAF312 の PK パラメータを Table 2-8 に，その幾何平均値の比を Table 2-9 に示す。

BAF312 を反復経口投与したときの血漿中 BAF312 のトラフ濃度の平均値は，Day 10～12 までに定常状態まで上昇した。トラフ濃度の平均値は投与期 2 に低下し，Day 22～24 に新たな定常状態に達した。

Fluc の平均値は Day 12（BAF312 単独）と比較して Day 24（リファンピシン併用）で高く，それぞれ 56.9%及び 114%であった。リファンピシン併用による Tmax,ss の変動は認められず，BAF312 の Tmax,ss の中央値は Day 12 及び 24 でいずれも 4 時間であった。Cmin,ss を除き，PK パラメータの%CV はいずれも両投与期で同程度であり，Cmin,ss の%CV 平均値は Day 12 で 20.6%，Day 24 で 32.9%であった。

BAF312 の総曝露量（AUCtau,ss の幾何平均値）は，Day 12（BAF312 単独）と比較して Day 24（リファンピシン併用）に 50%以上減少し，同様に，Cmax,ss の幾何平均値は 45%低下した（Table 14.2-3.1）。血漿中 BAF312 の PK パラメータの Day 12 に対する Day 24 の幾何平均値の比は，Cmax,ss で 0.55，AUCtau,ss 及び AUClast,ss でいずれも 0.43 であった。曝露量パラメータの幾何平均値の比のすべての 90%信頼区間が，0.80～1.25 の範囲を下回り，リファンピシンとの併用投与による BAF312 の曝露量の減少が示された。

Figure 2-2　　BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの血漿中 BAF312 のトラフ濃度推移（A2125 試験，PK 解析対象集団）

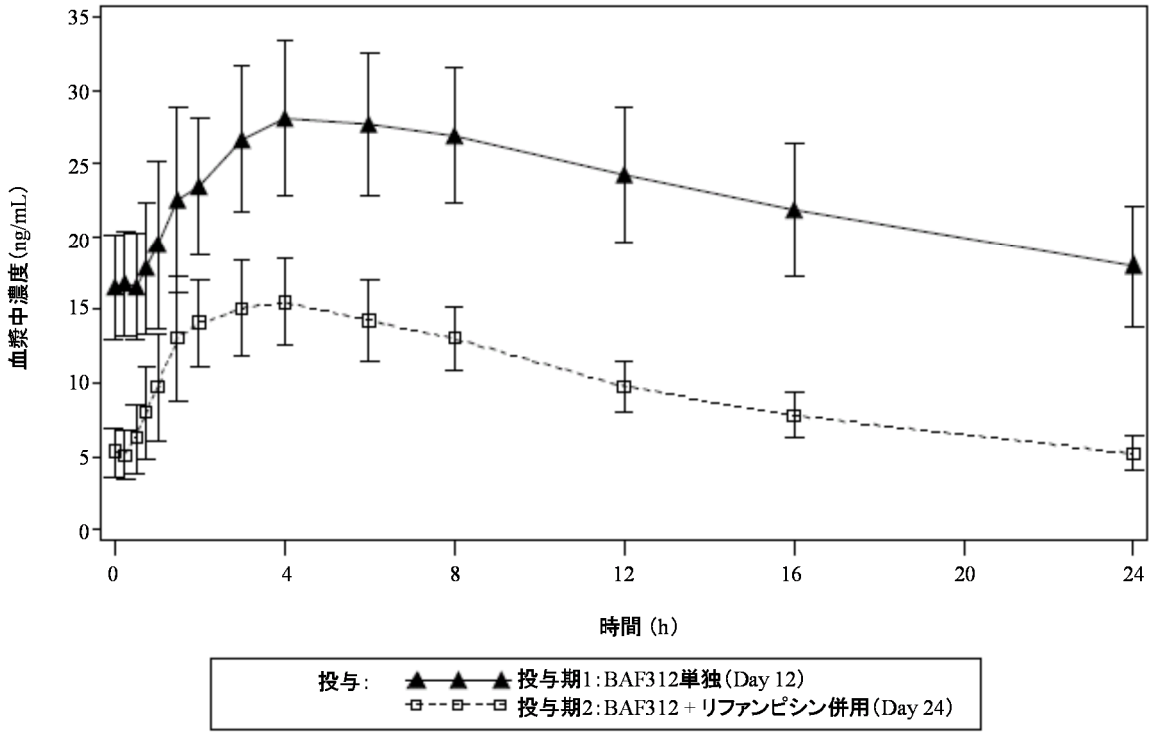


Source：Figure 14.2-1.1

Mean ± SD

定量限界未満（< 0.0500 ng/mL）は 0 として扱った。

Figure 2-3　BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの Day 12 及び 24 の血漿中 BAF312 濃度推移（A2125 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

Mean ± SD

定量限界未満（< 0.0500 ng/mL）は 0 として扱った。

Table 2-8　BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの Day 12 及び 24 の血漿中 BAF312 の PK パラメータ（A2125 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	BAF312 単独 (Day 12) N = 16	BAF312 + リファンピシン併用 (Day 24) N = 15
AUClast,ss (ng·h/mL)	554 ± 102 [n = 15] (18.4) 546 (17.6)	239 ± 43.6 [n = 15] (18.3) 235 (16.9)
AUCtau,ss (ng·h/mL)	554 ± 102 [n = 15] (18.4) 546 (17.6)	239 ± 43.6 [n = 15] (18.3) 235 (16.9)
Cmax,ss (ng/mL)	29.0 ± 5.37 [n = 15] (18.5) 28.6 (17.1)	16.0 ± 3.13 [n = 15] (19.6) 15.7 (17.9)
Cmin,ss (ng/mL)	15.9 ± 3.27 [n = 15] (20.6) 15.6 (20.6)	4.75 ± 1.56 [n = 15] (32.9) 4.32 (58.6)
Cav,ss (ng/mL)	23.2 ± 4.26 [n = 15] (18.4) 22.8 (17.6)	9.94 ± 1.82 [n = 15] (18.3) 9.80 (16.9)
Tmax,ss (h)	4.00 (1.50～8.00) [n = 15]	4.00 (1.50～4.05) [n = 15]
Fluc (%)	56.9 ± 12.1 [n = 15] (21.4) 55.5 (23.4)	114 ± 18.3 [n = 15] (16.1) 112 (15.9)

Source：Table 14.2-2.1

Mean ± SD [n] (%CV) Geometric mean (%CV geometric mean)，Tmax,ss は Median (Min～Max) [n]

%CV = SD／mean × 100

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

Table 2-9　BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの Day 12 及び 24 の血漿中 BAF312 の PK パラメータの幾何平均値の比（A2125 試験，PK 解析対象集団）

				リファンピシン併用 (Day 24) / BAF312 単独 (Day 12)	
PK パラメータ	Day	n	Adjusted geometric mean	幾何平均値の比	90%信頼区間
AUClast,ss (ng·h/mL)	Day 12	15	546		
	Day 24	15	235	0.43	(0.41, 0.45)
AUCtau,ss (ng·h/mL)	Day 12	15	546		
	Day 24	15	235	0.43	(0.41, 0.45)
Cmax,ss (ng/mL)	Day 12	15	28.6		
	Day 24	15	15.7	0.55	(0.52, 0.58)

Source：Table 14.2-3.1

n = 欠測値のない被験者数

対数変換した PK パラメータを，投与を固定効果及び被験者を変量効果とした分散分析を用いて解析した。

2）血漿中 M3 濃度

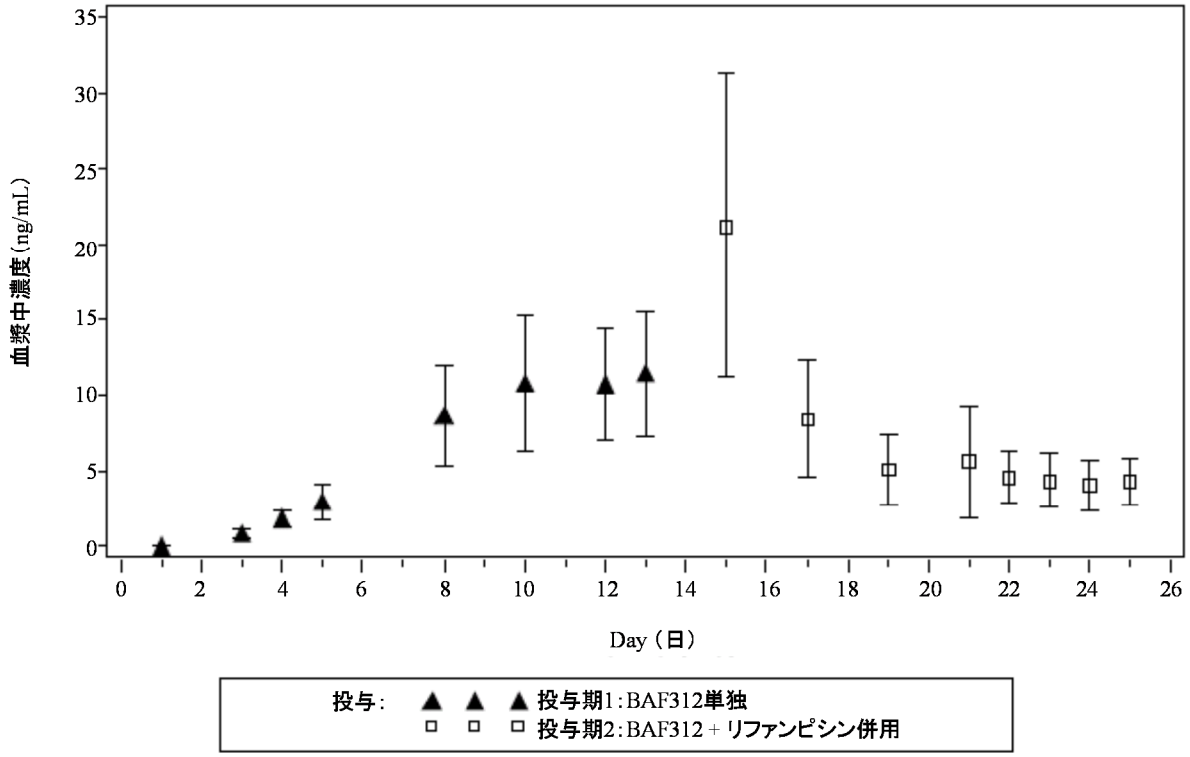
BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの血漿中 M3 のトラフ濃度推移を Figure 2-4 に，Day 12 及び 24 の血漿中 M3 濃度推移を Figure 2-5 に示す。また，BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの Day 12 及び 24 の血漿中 M3 の PK パラメータを Table 2-10 に，その幾何平均値の比を Table 2-11 に示す。

BAF312 を反復経口投与したときの血漿中 M3 のトラフ濃度の平均値は，Day 10～12 までに定常状態まで上昇した。トラフ濃度の平均値は，投与期 2 に低下して Day 24 に最低値となった。

Day 24 の Fluc の平均値（178%）は，Day 12（46.6%）と比較して 3.8 倍であった。M3 の Tmax,ss の中央値は Day 12 及び 24 でいずれも 6 時間であり，リファンピシン併用による Tmax,ss の変動は認められなかった。PK パラメータの%CV はいずれも Day 24 で高かったが，Cmin,ss の%CV 平均値は Day 12 で 37.8%及び Day 24 で 38.1%であり，Day 12 との差が最も小さかった。

M3 の総曝露量（AUCtau,ss の幾何平均値）は，Day 12（BAF312 単独）と比較して Day 24（リファンピシン併用）に 10%減少した（Table 14.2-3.2）。一方，M3 の Cmax,ss の幾何平均値は，Day 24 に 60%近く上昇し，Day 12 に対する Day 24 の幾何平均値の比が 1.53 であった。Cmax,ss の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1.30～1.81 であり，0.80～1.25 の範囲を上回った。AUCtau,ss 及び AUClast,ss の幾何平均値の比（90%信頼区間）はいずれも 0.90（0.78～1.03）であり，M3 の総曝露量に対するリファンピシンの影響はほとんどないと考えられた。リファンピシンとの併用投与により，M3 の Cmax,ss は顕著に上昇したが，M3 の総曝露量に大きな変動は認められなかった。

Figure 2-4　　BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの血漿中 M3 のトラフ濃度推移（A2125 試験，PK 解析対象集団）

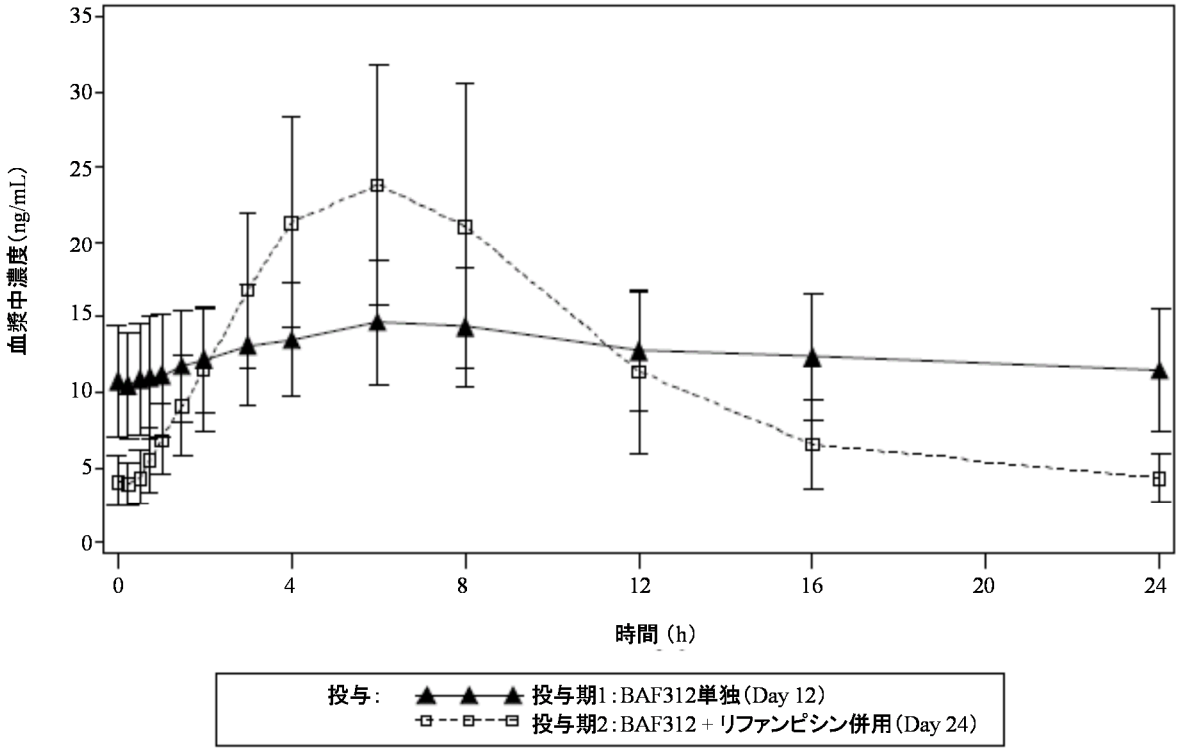


Source：Figure 14.2-1.2

Mean ± SD

定量限界未満（< 0.0100 ng/mL）は 0 として扱った。

Figure 2-5　BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの Day 12 及び 24 の血漿中 M3 濃度推移（A2125 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.2

Mean ± SD

定量限界未満（< 0.0100 ng/mL）は 0 として扱った。

Table 2-10　BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの Day 12 及び 24 の血漿中 M3 の PK パラメータ（A2125 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	BAF312 単独 (Day 12) N = 16	BAF312 + リファンピシン併用 (Day 24) N = 15
AUClast,ss (ng·h/mL)	304 ± 91.2 [n = 15] (30.0) 290 (33.4)	281 ± 103 [n = 15] (36.5) 261 (45.0)
AUCtau,ss (ng·h/mL)	304 ± 91.2 [n = 15] (30.0) 290 (33.4)	281 ± 103 [n = 15] (36.5) 261 (45.0)
Cmax,ss (ng/mL)	15.3 ± 4.15 [n = 15] (27.2) 14.7 (30.3)	24.3 ± 8.57 [n = 15] (35.2) 22.5 (46.2)
Cmin,ss (ng/mL)	9.64 ± 3.65 [n = 15] (37.8) 9.00 (40.5)	3.61 ± 1.38 [n = 15] (38.1) 3.20 (67.2)
Cav,ss (ng/mL)	12.7 ± 3.81 [n = 15] (30.0) 12.1 (33.4)	11.7 ± 4.28 [n = 15] (36.5) 10.9 (45.0)
Tmax,ss (h)	6.00 (1.50～12.0) [n = 15]	6.00 (4.00～8.00) [n = 15]
Fluc (%)	46.6 ± 15.2 [n = 15] (32.6) 43.8 (40.1)	178 ± 24.0 [n = 15] (13.4) 177 (13.9)

Source：Table 14.2-2.2

Mean ± SD [n] (%CV) Geometric mean (%CV geometric mean)，Tmax,ss は Median (Min～Max) [n]

%CV = SD／mean × 100

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

Table 2-11　BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの Day 12 及び 24 の血漿中 M3 の PK パラメータの幾何平均値の比（A2125 試験，PK 解析対象集団）

				リファンピシン併用 (Day 24) / BAF312 単独 (Day 12)	
PK パラメータ	Day	n	Adjusted geometric mean	幾何平均値の比	90%信頼区間
AUClast,ss (ng·h/mL)	Day 12	15	290		
	Day 24	15	261	0.90	(0.78, 1.03)
AUCtau,ss (ng·h/mL)	Day 12	15	290		
	Day 24	15	261	0.90	(0.78, 1.03)
Cmax,ss (ng/mL)	Day 12	15	14.7		
	Day 24	15	22.5	1.53	(1.30, 1.81)

Source：Table 14.2-3.2

n = 欠測値のない被験者数

対数変換した PK パラメータを，投与を固定効果及び被験者を変量効果とした分散分析を用いて解析した。

3）血漿中 M5 濃度

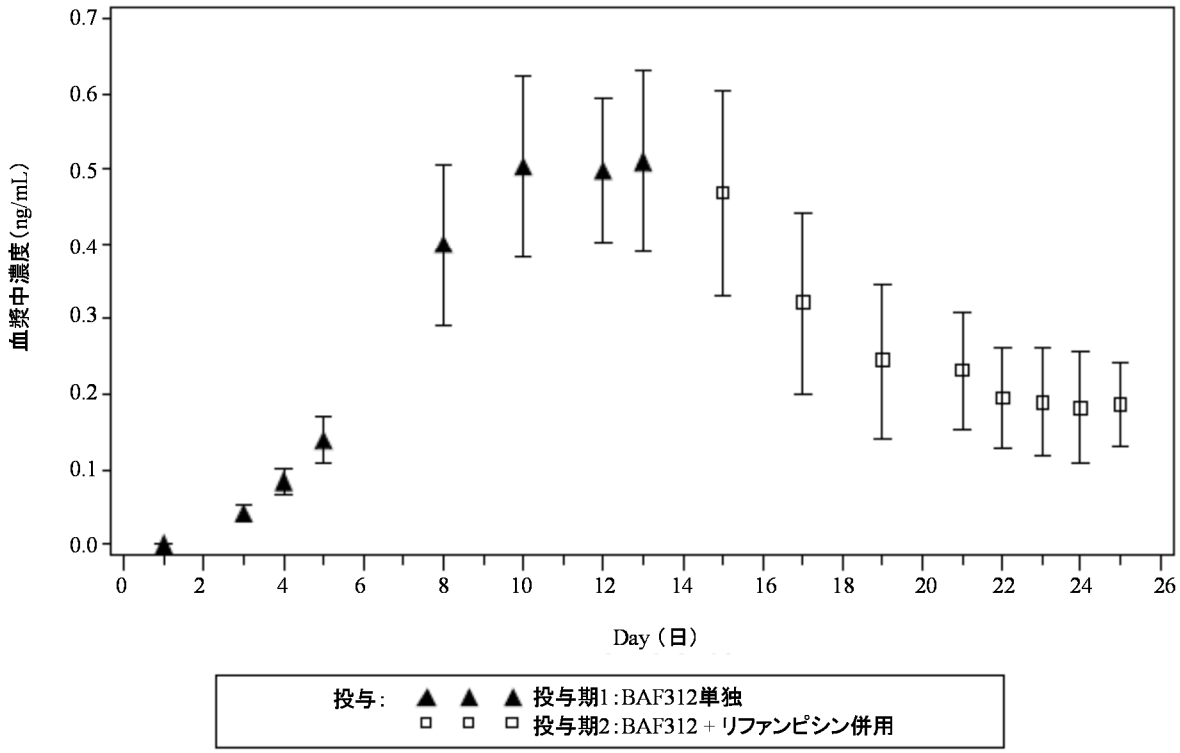
BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの血漿中 M5 のトラフ濃度推移を Figure 2-6 に，Day 12 及び 24 の血漿中 M5 濃度推移を Figure 2-7 に示す。また，BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの Day 12 及び 24 の血漿中 M5 の PK パラメータを Table 2-12 に，その幾何平均値の比を Table 2-13 に示す。

BAF312 を反復経口投与したときの血漿中 M5 のトラフ濃度の平均値は，Day 10～12 までに定常状態まで上昇した。トラフ濃度の平均値は，投与期 2 に低下して Day 24 に最低値となった。

Fluc の平均値は Day 12（43.9%）と比較して Day 24（142%）で高かった。M5 の Tmax,ss の中央値は，Day 12 で 6 時間及び Day 24 で 3 時間であり，リファンピシン併用による Tmax,ss の短縮が認められた。PK パラメータの%CV は，Day 12 と比較して Day 24 でわずかに高かった。

M5 の総曝露量（AUCtau,ss の幾何平均値）は，Day 12（BAF312 単独）と比較して Day 24（リファンピシン併用）に 37%減少し，Day 12 に対する Day 24 の AUCtau,ss 及び AUClast,ss の幾何平均値の比はいずれも 0.63 であった（Table 14.2-3.3）。一方，M5 の Cmax,ss の幾何平均値は，Day 12 と Day 24 で同程度であり，Day 12 に対する Day 24 の幾何平均値の比は 0.96 であった。Cmax,ss の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.86～1.07 であり，0.80～1.25 の範囲内であったが，AUCtau,ss 及び AUClast,ss の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.58～0.68 であり，0.80～1.25 の範囲を完全に下回った。リファンピシンとの併用投与により，M5 の Cmax,ss に変動は認められなかったが，AUCtau,ss 及び AUClast,ss は減少した。

Figure 2-6　　BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの血漿中 M5 のトラフ濃度推移（A2125 試験，PK 解析対象集団）

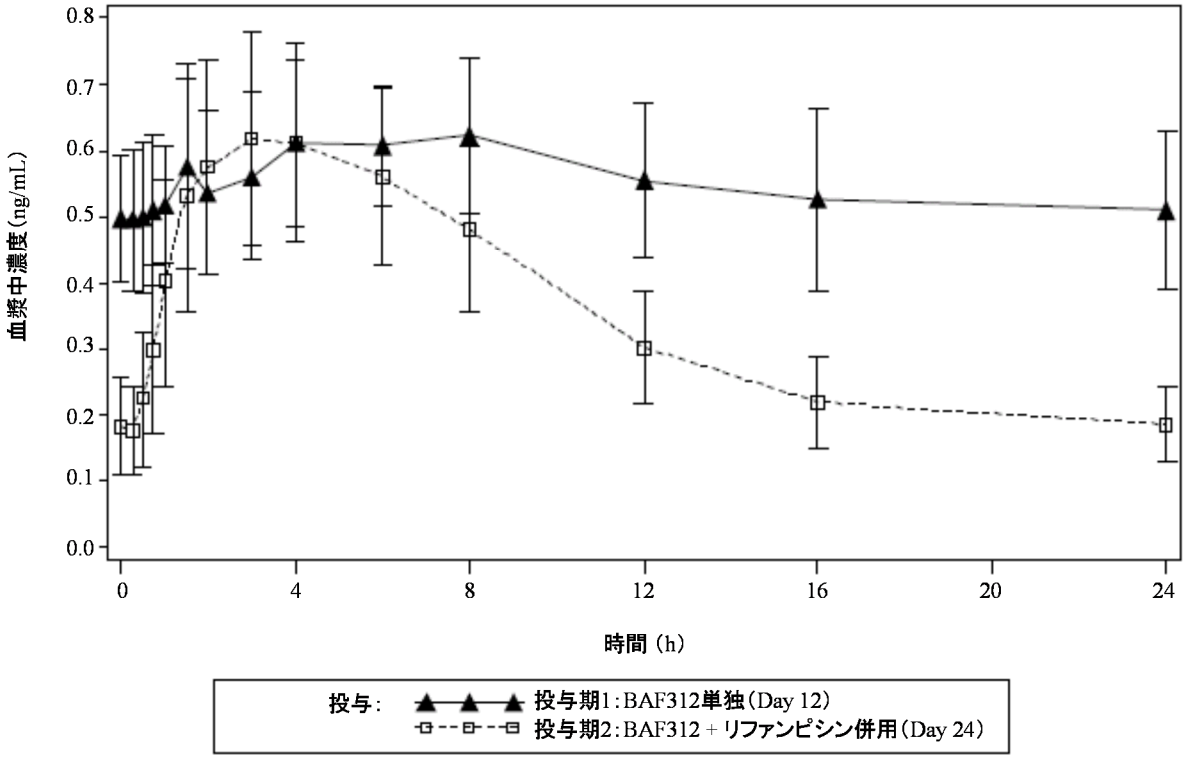


Source：Figure 14.2-1.3

Mean ± SD

定量限界未満（< 0.0100 ng/mL）は 0 として扱った。

Figure 2-7　BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの Day 12 及び 24 の血漿中 M5 濃度推移（A2125 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.3

Mean ± SD

定量限界未満（< 0.0100 ng/mL）は 0 として扱った。

Table 2-12　BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの Day 12 及び 24 の血漿中 M5 の PK パラメータ（A2125 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	BAF312 単独 (Day 12) N = 16	BAF312 + リファンピシン併用 (Day 24) N = 15
AUClast,ss (ng·h/mL)	13.2 ± 2.60 [n = 15] (19.6) 13.0 (18.7)	8.42 ± 1.94 [n = 15] (23.0) 8.21 (24.1)
AUCtau,ss (ng·h/mL)	13.2 ± 2.60 [n = 15] (19.6) 13.0 (18.7)	8.42 ± 1.94 [n = 15] (23.0) 8.21 (24.1)
Cmax,ss (ng/mL)	0.673 ± 0.136 [n = 15] (20.2) 0.661 (19.1)	0.656 ± 0.165 [n = 15] (25.2) 0.634 (29.1)
Cmin,ss (ng/mL)	0.431 ± 0.0912 [n = 15] (21.1) 0.423 (20.2)	0.161 ± 0.0573 [n = 15] (35.7) 0.146 (56.0)
Cav,ss (ng/mL)	0.554 ± 0.109 [n = 15] (19.6) 0.545 (18.7)	0.351 ± 0.0807 [n = 15] (23.0) 0.342 (24.1)
Tmax,ss (h)	6.00 (1.50～12.0) [n = 15]	3.00 (2.00～6.00) [n = 15]
Fluc (%)	43.9 ± 10.3 [n = 15] (23.5) 42.8 (24.2)	142 ± 24.6 [n = 15] (17.3) 140 (17.8)

Source：Table 14.2-2.3

Mean ± SD [n] (%CV) Geometric mean (%CV geometric mean)，Tmax,ss は Median (Min～Max) [n]

%CV = SD／mean × 100

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

Table 2-13　BAF312 を単独及びリファンピシンと併用で反復経口投与したときの Day 12 及び 24 の血漿中 M5 の PK パラメータの幾何平均値の比（A2125 試験，PK 解析対象集団）

				リファンピシン併用 (Day 24) / BAF312 単独 (Day 12)	
PK パラメータ	Day	n	Adjusted geometric mean	幾何平均値の比	90%信頼区間
AUClast,ss (ng·h/mL)	Day 12	15	13.0		
	Day 24	15	8.21	0.63	(0.58, 0.68)
AUCtau,ss (ng·h/mL)	Day 12	15	13.0		
	Day 24	15	8.21	0.63	(0.58, 0.68)
Cmax,ss (ng/mL)	Day 12	15	0.661		
	Day 24	15	0.634	0.96	(0.86, 1.07)

Source：Table 14.2-3.3

n = 欠測値のない被験者数

対数変換した PK パラメータを，投与を固定効果及び被験者を変量効果とした分散分析を用いて解析した。

2.4.3 A2108 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-3-A2108 試験

試験の標題

An open-label, single-dose, drug-drug interaction study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of BAF312 when given alone and in combination with chronic fluconazole treatment in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 医療機関（オーストラリア）

試験期間

2011 年 8 月 18 日（最初の被験者の初回来院日）～2011 年 11 月 28 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 を単独及びフルコナゾールとの併用で単回経口投与したときの BAF312 の薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。

副次目的

健康被験者を対象に，BAF312 を単独及びフルコナゾールとの併用で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

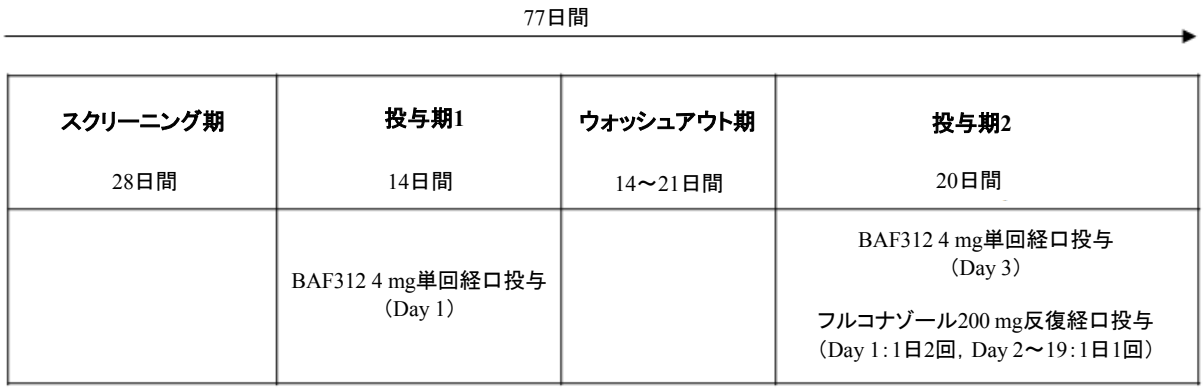
探索目的については，第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象に，BAF312 の PK に対するフルコナゾールの影響を評価する単回経口投与，2 期，単一順序，非盲検試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

本試験はスクリーニング期，ベースライン期，及び 2 つの投与期で構成された。投与期 1 では，BAF312 4 mg を単回経口投与した。投与期 2 では，フルコナゾール 200 mg の Day 1（1 日 2 回）及び Day 2～19（1 日 1 回）の反復経口投与と併用して，BAF312 4 mg を単回経口投与（Day 3）した。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2108 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，軽微な改訂であり，試験結果の解釈に影響を及ぼす改訂ではなかった。

目標被験者数

目標被験者数：14 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. 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であると判断された 18～55 歳の男女
2. 体重が 50 kg 以上で，BMI が 18～30 kg/m^2 の者
3. CYP2C9 の遺伝子型*1*1 を保有する者

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 2-1 に示す。

Table 2-1　　治験薬の製剤及び用量（A2108 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	フィルムコーティング錠	4 mg
フルコナゾール	カプセル剤	200 mg

Source：Table 9-1

（2）用量及び投与方法

投与期 1：BAF312 4 mg を単回経口投与（Day 1）

投与期 2：フルコナゾール 200 mg を反復経口投与（Day 1：1 日 2 回，Day 2～19：1 日 1 回）及び BAF312 4 mg を単回経口投与（Day 3）

被験者は，夜間の絶食後，朝 07：30～09：00 の間に 180～240 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：28 日間

ベースライン期：各投与期の前 1 日間

投与期 1：14 日間（BAF312 単回経口投与）

投与期 2：20 日間（フルコナゾール反復経口投与＋BAF312 単回経口投与）

ウォッシュアウト期：投与期 1 と投与期 2 の間に 14～21 日間

試験終了時評価：1 日間（投与期 2 の最終投与から 17 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

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 つ以上の投与期に評価可能な PK パラメータのデータを有し，PK データに影響を及ぼす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，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。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：AUClast，AUCinf，Cmax，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（幾何）及び変動係数（coefficient of variation，CV）（幾何）を投与期別に算出した。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。

BAF312 を単独及びフルコナゾールとの併用で投与したときの BAF312 の主要 PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）を対数変換し，投与及び被験者を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。BAF312 単独投与とフルコナゾール併用投与との差の 90%信頼区間を逆変換し，BAF312 単独投与に対するフルコナゾール併用投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出した。BAF312 単独投与及びフルコナゾール併用投与の両方の評価可能な PK パラメータを有する被験者のみを解析に含めた。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-2 に示す。

14 名の被験者が本試験に組み入れられ，11 名が治験実施計画書に従い試験を完了し，3 名が試験を中止した。中止理由の内訳は，同意撤回が 2 名及び有害事象が 1 名であった。

Table 2-2　被験者の内訳（A2108 試験，全被験者集団）

	全被験者 N = 14 n (%)
完了	11 (78.6)
中止	3 (21.4)
中止理由	
同意撤回	2 (14.3)
有害事象	1 (7.1)

Source：Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-3 に示す。

治験薬を投与され，評価可能な PK パラメータのデータが得られたすべての被験者（14 名）が SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。このうち両投与期を完了した 11 名を対象に固定効果モデルによる解析を行った。

Table 2-3　　解析対象集団（A2108 試験，全被験者集団）

	全被験者 N = 14 n (%)
組入れ被験者	14 (100)
SAF	14 (100)
PK 解析対象集団	14 (100) [a)]

Source：Table 14.1-2.1

a) このうち両投与期を完了した 11 名を対象に固定効果モデルによる解析を行った。

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 2-4 に示す。

被験者はすべて男性で，白人が 13 名（92.9%）及びアジア人が 1 名（7.1%）であった。民族は，日本人が 1 名及びその他が 13 名であった。年齢の平均値 ± 標準偏差（standard deviation，SD）は 24.1 ± 4.22 歳であり，体重（平均値 ± SD）は 79.47 ± 13.045 kg であった。

Table 2-4　　主な人口統計学的データの特性（A2108 試験，SAF）

		全被験者 N = 14
年齢 (歳)	Mean ± SD	24.1 ± 4.22
	Median	24.5
	Min～Max	18～33
身長 (cm)	Mean ± SD	182.1 ± 6.91
	Median	181.5
	Min～Max	171～195
体重 (kg)	Mean ± SD	79.47 ± 13.045
	Median	80.30
	Min～Max	63.1～107.8
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	23.872 ± 2.7932
	Median	24.317
	Min～Max	20.05～28.35
性別 - n (%)	男性	14 (100)
人種 - n (%)	白人	13 (92.9)
	アジア人	1 (7.1)
民族 - n (%)	日本人	1 (7.1)
	その他	13 (92.9)

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

14 名中 11 名が，治験実施計画書の規定に従い，投与期 1 に BAF312 4 mg の単回経口投与を受け，投与期 2 にフルコナゾール 200 mg の 19 日間反復経口投与（Day 1 のみ 1 日 2 回，Day 2～19 は 1 日 1 回）と併用して BAF312 4 mg の単回経口投与（Day 3）を受けた。

試験を中止した 3 名のうち，2 名は投与期 1 の Day 1 のみ BAF312 4 mg の単回経口投与を受けた。残りの 1 名は，投与期 1 の Day 1 に BAF312 4 mg の単回経口投与を受け，投与期 2 の Day 1（1 日 2 回）及び Day 2（1 日 1 回）にフルコナゾール 200 mg の反復経口投与を受けた。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-5 に示す。

本試験で発現した有害事象は，いずれも過去の臨床試験で報告された有害事象と合致しており，新たに重要な有害事象は認められなかった。

有害事象発現率は，フルコナゾール 200 mg の 1 日 2 回投与（Day 1）（16.7%）及び 1 日 1 回投与（Day 2）（8.3%）と比較して，BAF312 4 mg の単独投与（Day 1～14）（78.6%）及びフルコナゾール併用投与（Day 3～19）（72.7%）で高かった。BAF312 の単独投与及びフルコナゾール併用投与で発現した有害事象の大部分は，治験薬との関連が否定されなかったが，試験終了時までに消失した（Listing 16.2.7-1.1）。全体で多く認められた SOC は，神経系障害（頭痛，浮動性めまい，及び傾眠）であった。

Table 2-5　　有害事象発現被験者数及び発現率（A2108 試験，SAF）

	投与期 1	投与期 2		
	BAF312 4 mg (Day 1～14)	フルコナゾール 200 mg 1 日 2 回 (Day 1)	フルコナゾール 200 mg 1 日 1 回 (Day 2)	フルコナゾール 200 mg + BAF312 4 mg (Day 3～19)
SOC	N = 14	N = 12	N = 12	N = 11
PT	n (%)			
合計	11 (78.6)	2 (16.7)	1 (8.3)	8 (72.7)
心臓障害	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
徐脈	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
胃腸障害	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
腹部不快感	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (18.2)
カテーテル留置部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
感染症および寄生虫症	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	11 (78.6)	1 (8.3)	0 (0.0)	8 (72.7)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
浮動性めまい	6 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (54.5)
頭痛	11 (78.6)	1 (8.3)	0 (0.0)	8 (72.7)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (9.1)
多汗症	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)

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）

副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-6 に示す。

副作用発現率は，フルコナゾール 200 mg の 1 日 2 回投与（Day 1）（8.3%）及び 1 日 1 回投与（Day 2）（0%）と比較して，BAF312 4 mg の単独投与（Day 1～14）（78.6%）及びフルコナゾール併用投与（Day 3～19）（72.7%）で高かった。全体で多く認められた SOC は，神経系障害（頭痛，浮動性めまい，及び傾眠）であった。

Table 2-6　副作用発現被験者数及び発現率（A2108 試験，SAF）

	投与期 1	投与期 2		
	BAF312 4 mg (Day 1～14)	フルコナゾール 200 mg 1 日 2 回 (Day 1)	フルコナゾール 200 mg 1 日 1 回 (Day 2)	フルコナゾール 200 mg + BAF312 4 mg (Day 3～19)
SOC	N = 14	N = 12	N = 12	N = 11
PT	n (%)			
合計	11 (78.6)	1 (8.3)	0 (0.0)	8 (72.7)
心臓障害	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
徐脈	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
神経系障害	11 (78.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (72.7)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
浮動性めまい	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (45.5)
頭痛	11 (78.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (72.7)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Table 14.3.1-1.4，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，発現した投与期のみで集計した。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度であり，高度の有害事象の報告はなかった。

（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

1 名が上気道感染の有害事象により，投与期 1 の Day 13 に試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。本事象の重症度は軽度で，治験薬との関連は否定され，転帰は回復であった。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

本試験期間中，一部の被験者で血液学的検査のパラメータに基準範囲からの逸脱が認められた（Listing 14.3.4-1.1）。有害事象として報告された血液学的検査の異常値はなかった。

2）血液生化学的検査

本試験期間中，一部の被験者で血液生化学的検査のパラメータに基準範囲からの逸脱が認められた（Listing 14.3.4-1.1）。有害事象として報告された血液生化学的検査の異常値はなかった。

3）尿検査

尿検査で臨床的に重要な異常値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

本試験期間中，被験者の体重，体温，血圧，及び脈拍数に臨床的に重要な変動は認められなかった。

2）12 誘導心電図

本試験期間中，一部の被験者で心電図の異常が認められたが，臨床的に重要と判断された異常はなかった（Listing 16.2.9-1.2.1）。本試験では，有害事象として第二度房室ブロックが 1 名（フルコナゾール併用投与時）及び徐脈が 3 名（BAF312 単独投与時 1 名及びフルコナゾール併用投与時 2 名）に報告された。

PK の結果

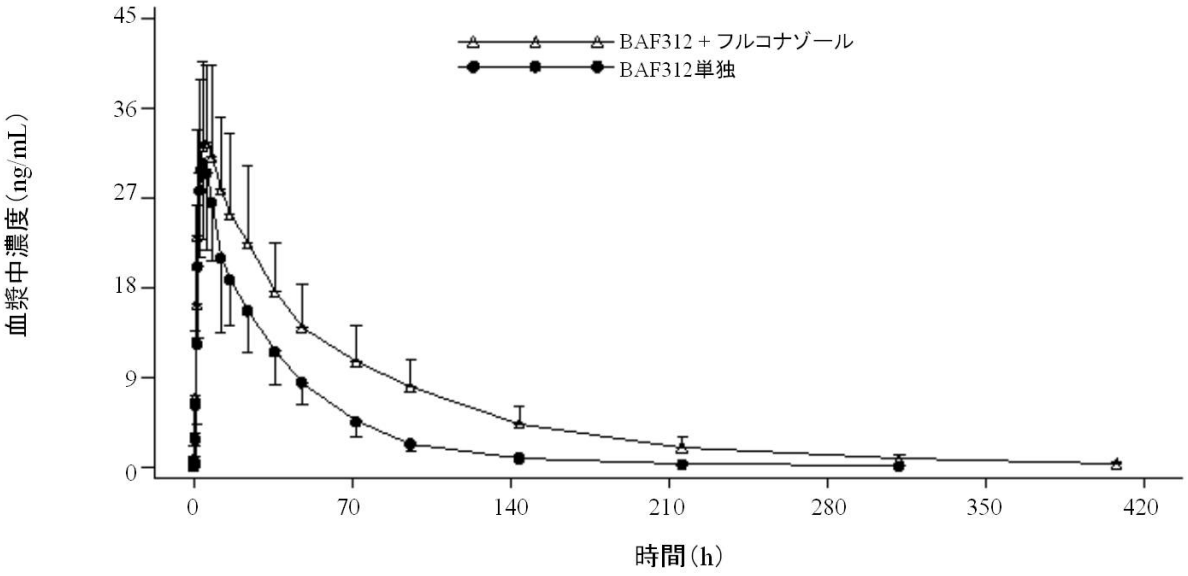
（1）PK

BAF312 4 mg を単独で単回経口投与したとき（投与期 1）及びフルコナゾールと併用投与したとき（投与期 2）の血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-2 に，血漿中 BAF312 の PK パラメータ及び主要 PK パラメータの幾何平均値の比をそれぞれ Table 2-7 及び Table 2-8 に示す。

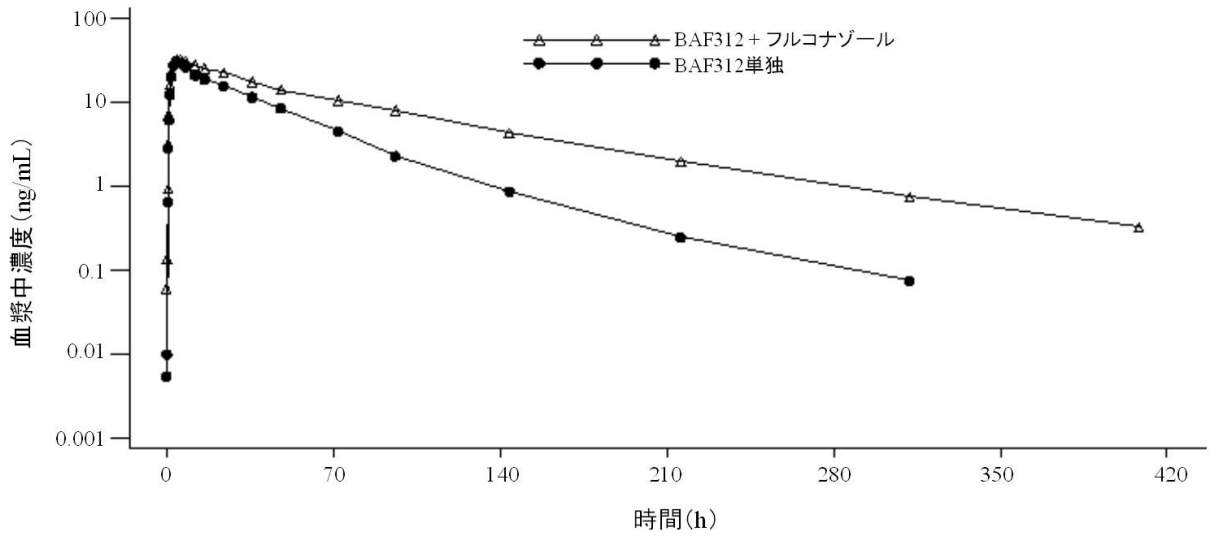
BAF312 4 mg をフルコナゾールと併用投与したときの血漿中 BAF312 濃度は，単独投与したときと比較して全般に高かった。BAF312 を単独投与したときと比較して，フルコナゾールと併用投与したときの T1/2 は 50%延長した。AUCinf 及び AUClast は約 2 倍増加し，幾何平均値の比はそれぞれ 1.98 及び 1.97 であった。一方，フルコナゾール併用投与時の Cmax の上昇は 10%のみであり，Tmax 及び Tlag に変化が認められなかったことから，フルコナゾールは BAF312 の吸収相に影響を及ぼさないことが示唆された。

Figure 2-2　BAF312 4 mg を単独で単回経口投与したとき（投与期 1）及びフルコナゾールと併用投与したとき（投与期 2）の血漿中 BAF312 濃度推移（A2108 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



片対数スケール



Source：Figure 14.2-1

Mean ± SD（上図）及び Mean（下図）

Table 2-7　BAF312 4 mg を単独で単回経口投与したとき（投与期 1）及びフルコナゾールと併用投与したとき（投与期 2）の血漿中 BAF312 の PK パラメータ（A2108 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	投与期 1 BAF312 単独投与 N = 14	投与期 2 BAF312 + フルコナゾール N = 11
AUClast (ng·h/mL)	1111 (23.74)	2164 (31.57)
AUCinf (ng·h/mL)	1116 (23.75)	2190 (32.07)
Cmax (ng/mL)	31.20 (20.03)	33.98 (19.77)
T1/2 (h)	40.63 (16.47)	61.65 (12.25)
Tmax (h)	4.000 (2.00～8.05)	4.000 (3.00～8.00)
Tlag (h)	0.2500 (0.00～0.500)	0.000 (0.00～0.00)
CL/F (L/h)	3.586 (23.75)	1.826 (32.07)
Vz/F (L)	210.2 (30.66)	162.4 (23.22)

Source：Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.3

Tmax 及び Tlag (Median，Min～Max) を除き，Geometric mean (%CV Geometric mean) を示す。

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

Table 2-8　BAF312 4 mg を単独で単回経口投与したとき（投与期 1）及びフルコナゾールと併用投与したとき（投与期 2）の血漿中 BAF312 の主要 PK パラメータの幾何平均値の比（A2108 試験，PK 解析対象集団）

			BAF312 + フルコナゾール vs BAF312 単独	
PK パラメータ	投与	N	幾何平均値の比 [a)]	幾何平均値の比 [a)]の 90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	BAF312 単独投与	11	1.10	(1.04, 1.16)
	BAF312 + フルコナゾール	11	—	—
AUCinf (ng·h/mL)	BAF312 単独投与	11	1.98	(1.87, 2.10)
	BAF312 + フルコナゾール	11	—	—
AUClast (ng·h/mL)	BAF312 単独投与	11	1.97	(1.86, 2.08)
	BAF312 + フルコナゾール	11	—	—

Source：Table 14.2-1.4

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

a) 対数スケールから逆変換した。

2.4.4 A2121 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-4-A2121 試験

試験の標題

An Open-label, multiple-dose, two-treatment period study to evaluate the effect of oral BAF312 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a monophasic oral contraceptive in healthy female volunteers

治験実施医療機関

1 医療機関（オランダ）

試験期間

2012 年 3 月 7 日（最初の被験者の初回来院日）～2012 年 8 月 29 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 4 mg を 1 日 1 回併用投与したときの，エチニルエストラジオール（ethinylestradiol, EE）30 µg 及びレボノルゲストレル（levonorgestrel，LVG）150 µg を含有する単相型経口避妊薬（oral contraceptive，OC）の曝露量（Cmax,ss 及び AUCtau）に対する影響を検討する。

副次目的

- BAF312 4 mg を 1 日 1 回併用投与したときの単相型 OC の薬力学（pharmacodynamics，PD）に対する影響を，卵胞刺激ホルモン（follicle-stimulating hormone，FSH），黄体形成ホルモン（luteinizing hormone，LH），エストラジオール，プロゲステロン，及び性ホルモン結合グロブリン（sex hormone binding globulin，SHBG）の濃度，卵胞サイズ，及び Hoogland スコアにより評価する。
- BAF312 4 mg を単相型 OC と併用して 1 日 1 回反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- BAF312 4 mg を，EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型 OC と併用して，1 日 1 回反復経口投与したときの BAF312 の薬物動態（pharmacokinetics，PK）プロファイルを評価する。

探索目的

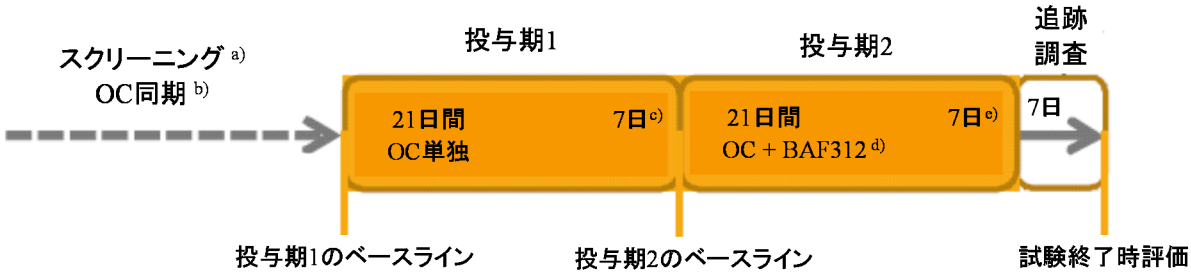
探索目的については，第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

試験方法

本試験は，健康女性被験者を対象とした単施設，2 期，単一順序，非盲検試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

本試験は，スクリーニング／OC 同期期，ベースライン期，2 つの投与期，追跡調査期，及び試験終了時評価で構成された。投与期 1 では，OC を単独で 21 日間反復経口投与し（Day 1～21），その後 7 日間は休薬した（Day 22～28）。さらに，Day 23～28 は，BAF312 0.25～2 mg を用量漸増で反復経口投与した。投与期 2 では，OC と BAF312 4 mg を併用で 21 日間反復経口投与し（Day 29～49），その後 7 日間はいずれも休薬した（Day 50～56）。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2121 試験）



Source：Figure 9-1

EE：エチニルエストラジオール，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型経口避妊薬

a) 90 日間

b) 14 日間以上，3 サイクルまで

c) OC の休薬 7 日間（Day 22～28），及び BAF312 0.25～2 mg の用量漸増投与 6 日間（Day 23～28）

d) OC + BAF312 4 mg の 1 日 1 回反復経口投与（Day 29～49）

e) OC 及び BAF312 の休薬 7 日間（Day 50～56）

本試験期間中，治験実施計画書の改訂はなかった。

目標被験者数

目標被験者数：24 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. 妊娠の可能性がある 18～40 歳の健康な女性
2. 投与期 1 の治験薬投与開始前に EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型 OC を 3 サイクル以上受けている者
3. CYP2C9 の遺伝子型*1*1 を保有する者
4. スクリーニング時及びベースライン時の妊娠検査で陰性の者

5. 体重が 50 kg 以上で，BMI が 18～30 kg/m^2 の者
6. 非喫煙者

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 2-1 に示す。EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型 OC は，市販薬を用いた。

Table 2-1　　治験薬の製剤及び用量（A2121 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	フィルムコーティング錠	0.25 mg
		1 mg
		4 mg

Source：Table 9-1

（2）用量及び投与方法

OC 同期期間中，被験者は OC を 14 日以上 3 サイクルまで（試験開始時に OC 未使用の被験者は 3 サイクル以上）の範囲で服用し，投与期 1 の治験薬投与開始 8 日前に OC の服用を終了した。

投与期 1 では，被験者は Day 1～21 の朝に OC を 240 mL の水とともに服用した。Day 21 は PK 評価のため，被験者は夜間 10 時間の絶食後，朝に OC を服用し，服用後 4 時間まで絶食を継続した。Day 23～28 は BAF312 投与スケジュール（Table 2-2）に従い，被験者は BAF312 を朝の空腹時に 240 mL の水とともに服用し，服用後 1 時間まで絶食を継続した。

投与期 2 では，被験者は Day 29～49 の朝の空腹時に OC 及び BAF312 4 mg を併用して 240 mL の水とともに服用し，服用後 1 時間まで絶食を継続した。Day 49 は PK 評価のため，被験者は夜間 10 時間の絶食後，朝に OC 及び BAF312 4 mg を服用し，服用後 4 時間まで絶食を継続した。

Table 2-2　　BAF312 投与スケジュール（A2121 試験）

	投与期 1							投与期 2
Day	22	23	24	25	26	27	28（投与期 2 のベースライン）	29～49
BAF312 (mg)	NA	0.25	0.25	0.5	0.75	1.25	2	4

Source：Table 9-3
NA：該当せず

投与（観察）期間

スクリーニング期：90 日間

OC 同期期：14 日間～3 サイクルまで（投与期 1 の治験薬投与開始 8 日前に OC の服用を終了）

ベースライン期：各投与期の前 1 日間（投与期 2 のベースラインは投与期 1 の Day 28）

投与期 1

OC 単独投与期：21 日間

休薬／用量漸増期：7 日間（OC 休薬 7 日間及び BAF312 用量漸増投与 6 日間を含む）

投与期 2

OC + BAF312 4 mg 併用投与期：21 日間

休薬期：7 日間

追跡調査期：7 日間

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），バイタルサイン，12 誘導心電図，コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale，C-SSRS）

PK

血漿中 BAF312 濃度，血漿中 EE 濃度，血漿中 LVG 濃度

PD

FSH 濃度，LH 濃度，エストラジオール濃度，プロゲステロン濃度，SHBG 濃度，経膣超音波（transvaginal ultrasound，TVUS），Hoogland スコア

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 つ以上の投与期で 1 つ以上の主要 PK パラメータのデータを有し，PK データに影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者

- PD 解析対象集団：利用可能な PD データを有し，PD データに影響を与える治験実施計画書からの重大な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，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。投与別及び測定時点別に記述統計量を算出した。C-SSRS はすべての結果を一覧で示し，投与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，血漿中 EE 濃度，及び血漿中 LVG 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,ss，Tmax，AUCtau。各 PK パラメータの記述統計量として，平均値（算術及び幾何），標準偏差（standard deviation，SD），及び変動係数（coefficient of variation，CV）（幾何）を算出した。

OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの血漿中 EE 及び血漿中 LVG の主要 PK パラメータ（Cmax,ss 及び AUCtau）を解析した。投与期 1 及び投与期 2 の両方で評価可能な主要 PK パラメータのデータを有する被験者を対象に，対数変換した PK パラメータを，投与及び被験者を固定効果とした線形モデルを用いて解析し，OC 単独投与に対する BAF312 併用投与の幾何平均値の比及び 90%信頼区間を算出した。

（5）PD

すべての PD パラメータについて，投与別（OC 単独及び OC＋BAF312 併用）及び評価時点別に記述統計量を算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-3 に示す。

スクリーニング及び OC 同期後，24 名の被験者が組み入れられ，23 名が試験を完了した。1 名が投与期 1 に同意撤回により試験を中止した。

Table 2-3　　被験者の内訳（A2121 試験，全被験者集団）

	全被験者 N = 24 n (%)
完了	23 (95.8)
中止	1 (4.2)
中止理由	
同意撤回	1 (4.2)

Source：Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-4 に示す。

治験薬を投与されたすべての被験者（24 名）が SAF に含まれた。評価可能な PK パラメータのデータ及び利用可能な PD パラメータのデータを有する 23 名が PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団に含まれた。

Table 2-4　　解析対象集団（A2121 試験，全被験者集団）

	全被験者 N = 24 n (%)
SAF	24 (100)
PK 解析対象集団	23 (95.83)
PD 解析対象集団	23 (95.83)

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 2-5 に示す。

被験者はすべて女性で，年齢（平均値及び範囲，以下同様）は 22.3 歳（18～27 歳），身長は 168.6 cm（157～180 cm），及び BMI は 22.62 kg/m^2（18.08～27.92 kg/m^2）であった。被験者の多くが白人（83.3%）で，黒人が 12.5%，及びその他が 4.2%であった。

Table 2-5　　主な人口統計学的データの特性（A2121 試験，SAF）

		全被験者 N = 24
年齢 (歳)	Mean ± SD	22.3 ± 2.47
	Median	23.0
	Min～Max	18～27
体重 (kg)	Mean ± SD	64.37 ± 8.819
	Median	65.10
	Min～Max	50.4～82.6
身長 (cm)	Mean ± SD	168.6 ± 6.19
	Median	168.5
	Min～Max	157～180
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	22.615 ± 2.6022
	Median	22.445
	Min～Max	18.08～27.92
性別 - n (%)	女性	24 (100)
人種 - n (%)	白人	20 (83.3)
	黒人	3 (12.5)
	その他	1 (4.2)

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，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

24 名中 23 名が治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を受け，試験を完了した。1 名は Day 6 の投与後，同意撤回により試験を中止した。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-6 に示す。

有害事象発現率は，OC 単独投与（16/24 名，66.7%）及び BAF312 単独投与（16/23 名，69.6%）で同程度であり，OC + BAF312 4 mg 併用投与では高かった（20/23 名，87.0%）。全体で多く発現した SOC は神経系障害（17/24 名，70.8%），一般・全身障害および投与部位の状態（11/24 名，45.8%），及び感染症および寄生虫症（10/24 名，41.7%）であった。全体で多く発現した有害事

象は頭痛（16/24 名，66.7%）であり，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）。

Table 2-6　有害事象発現被験者数及び発現率（A2121 試験，SAF）

SOC PT	OC 単独投与 N = 24	BAF312 単独投与 N = 23	OC + BAF312 4 mg 併用投与 N = 23	全体 N = 24
	n (%)			
合計	16 (66.7)	16 (69.6)	20 (87.0)	21 (87.5)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
胃腸障害	3 (12.5)	3 (13.0)	8 (34.8)	9 (37.5)
腹痛	1 (4.2)	0 (0.0)	4 (17.4)	4 (16.7)
アフタ性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
下痢	1 (4.2)	2 (8.7)	1 (4.3)	3 (12.5)
悪心	2 (8.3)	1 (4.3)	7 (30.4)	8 (33.3)
嘔吐	1 (4.2)	0 (0.0)	3 (13.0)	3 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.7)	6 (26.1)	4 (17.4)	11 (45.8)
カテーテル留置部位関連反応	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
疲労	1 (4.2)	5 (21.7)	4 (17.4)	9 (37.5)
冷感	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.2)
口渇	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
血管穿刺部位疼痛	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
血管穿刺部位反応	1 (4.2)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (8.3)
感染症および寄生虫症	2 (8.3)	3 (13.0)	6 (26.1)	10 (41.7)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
上咽頭炎	2 (8.3)	3 (13.0)	3 (13.0)	8 (33.3)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
臨床検査	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.2)
心拍数増加	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)	3 (13.0)	6 (26.1)	7 (29.2)
関節痛	1 (4.2)	2 (8.7)	0 (0.0)	3 (12.5)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (17.4)	4 (16.7)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.2)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	3 (12.5)
頚部痛	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
神経系障害	12 (50.0)	6 (26.1)	14 (60.9)	17 (70.8)
注意力障害	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (8.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (8.7)	4 (16.7)
体位性めまい	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)

SOC PT	OC 単独投与 N = 24	BAF312 単独投与 N = 23	OC + BAF312 4 mg 併用投与 N = 23	全体 N = 24
	n (%)			
頭痛	11 (45.8)	4 (17.4)	12 (52.2)	16 (66.7)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (8.3)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
生殖系および乳房障害	1 (4.2)	3 (13.0)	0 (0.0)	4 (16.7)
月経困難症	0 (0.0)	3 (13.0)	0 (0.0)	3 (12.5)
腟分泌物	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)
口腔咽頭痛	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (17.4)	4 (16.7)
頭部粃糠疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
日光皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)

Source：Table 14.3.1-1.1

EE：エチニルエストラジオール，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型経口避妊薬

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）

副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-7 に示す。

副作用発現率は，BAF312 単独投与で 47.8%（11/23 名）及び OC＋BAF312 4 mg 併用投与で 69.6%（16/23 名）であり，OC 単独投与では副作用は報告されなかった。全体で多く発現した SOC は神経系障害（15/24 名，62.5%）であり，全体で多く発現した副作用は頭痛（13/24 名，54.2%）であった。

Table 2-7　副作用発現被験者数及び発現率（A2121 試験，SAF）

SOC PT	OC 単独投与 N = 24	BAF312 単独投与 N = 23	OC + BAF312 4 mg 併用投与 N = 23	全体 N = 24
	n (%)			
合計	0 (0.0)	11 (47.8)	16 (69.6)	17 (70.8)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (8.7)	7 (30.4)	7 (29.2)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	3 (12.5)
下痢	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.2)
悪心	0 (0.0)	1 (4.3)	7 (30.4)	7 (29.2)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	3 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	4 (17.4)	4 (17.4)	8 (33.3)
疲労	0 (0.0)	4 (17.4)	4 (17.4)	8 (33.3)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (8.7)	3 (12.5)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (8.7)	3 (12.5)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
神経系障害	0 (0.0)	6 (26.1)	13 (56.5)	15 (62.5)
注意力障害	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (8.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (8.7)	3 (12.5)
頭痛	0 (0.0)	4 (17.4)	12 (52.2)	13 (54.2)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)

Source：Listing 16.2.7-1.1

EE：エチニルエストラジオール，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 μg 及び LVG 150 μg を含有する単相型経口避妊薬

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，発現した投与期のみで集計した。

3）重症度別の有害事象

本試験で発現した有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度であり，高度の有害事象の報告はなかった。

（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

本試験期間中，一部の被験者で血液学的検査のパラメータに基準範囲からの逸脱が認められたが（Listing 16.2.8-2.2），有害事象として報告された血液学的検査の異常値はなかった。

2）血液生化学的検査

本試験期間中，一部の被験者で血液生化学的検査のパラメータに基準範囲からの逸脱が認められたが（Listing 16.2.8-2.1），有害事象として報告された血液生化学的検査の異常値はなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

本試験期間中，被験者の体重，体温，血圧，及び脈拍数に臨床的に重要な変動は認められなかった。

2）12 誘導心電図

臨床的に重要と判断され，有害事象として報告された心電図の異常はなかった。

3）自殺傾向評価

すべての被験者に自殺念慮又は自殺行為の徴候は認められなかった。

PK/PD の結果

（1）PK

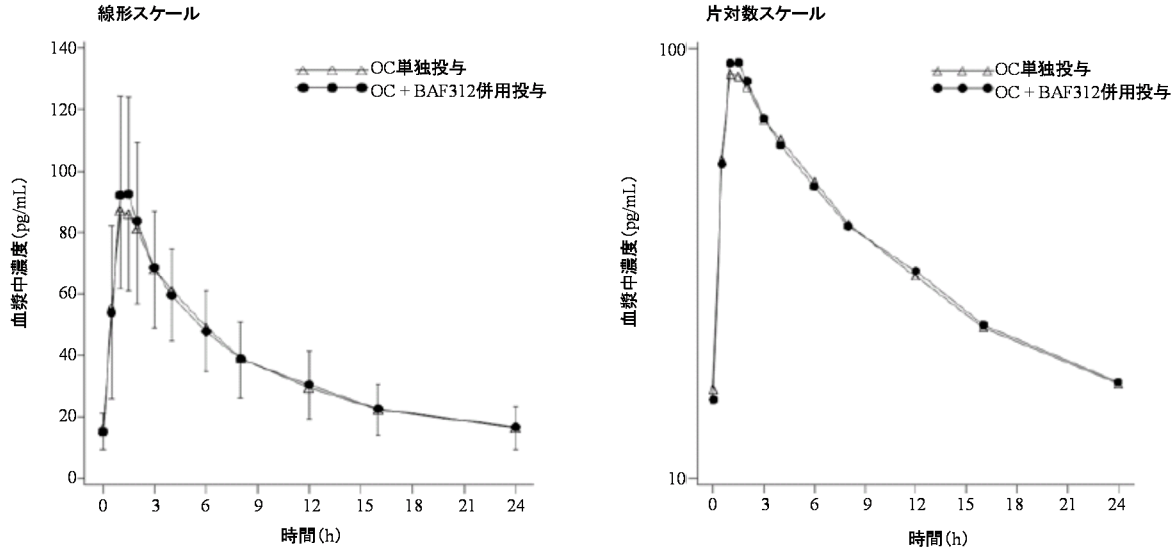
1）血漿中 EE 及び LVG 濃度

OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの血漿中 EE 濃度推移及び血漿中 LVG 濃度推移をそれぞれ Figure 2-2 及び Figure 2-3 に，血漿中 EE 及び LVG の主要 PK パラメータの幾何平均値の比を Table 2-8 に示す。

OC を BAF312 との併用で投与したときの血漿中 EE の Cmax,ss の平均値 ± SD は 96.0 ± 33.2 pg/mL，Tmax の中央値は 1 時間であり，AUCtau の平均値 ± SD は 881 ± 264 h*pg/mL であった（Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4）。血漿中 EE の Cmax,ss 及び AUCtau の平均値は，OC の単独投与及び BAF312 との併用投与で同程度であった。Cmax,ss 及び AUCtau の%CV 幾何平均値は，OC の単独投与でそれぞれ 31.4%及び 29.5%，BAF312 との併用投与でそれぞれ 36.2%及び 31.7%であった。

OC を BAF312 との併用で投与したときの血漿中 LVG の Cmax,ss の平均値 ± SD は 9380 ± 2410 pg/mL，Tmax の中央値は 1 時間であり，AUCtau の平均値 ± SD は 119000 ± 37500 h*pg/mL であった（Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4）。血漿中 LVG の Cmax,ss 及び AUCtau の平均値は，OC の単独投与と比較して BAF312 との併用投与でそれぞれ 18%及び 29%増加した。Cmax,ss 及び AUCtau の%CV 幾何平均値は，OC の単独投与でそれぞれ 17.0%及び 25.2%，BAF312 との併用投与でそれぞれ 24.5%及び 28.5%であり，OC の単独投与及び BAF312 との併用投与で同程度であった。

Figure 2-2　　OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの血漿中 EE 濃度推移（A2121 試験，PK 解析対象集団）

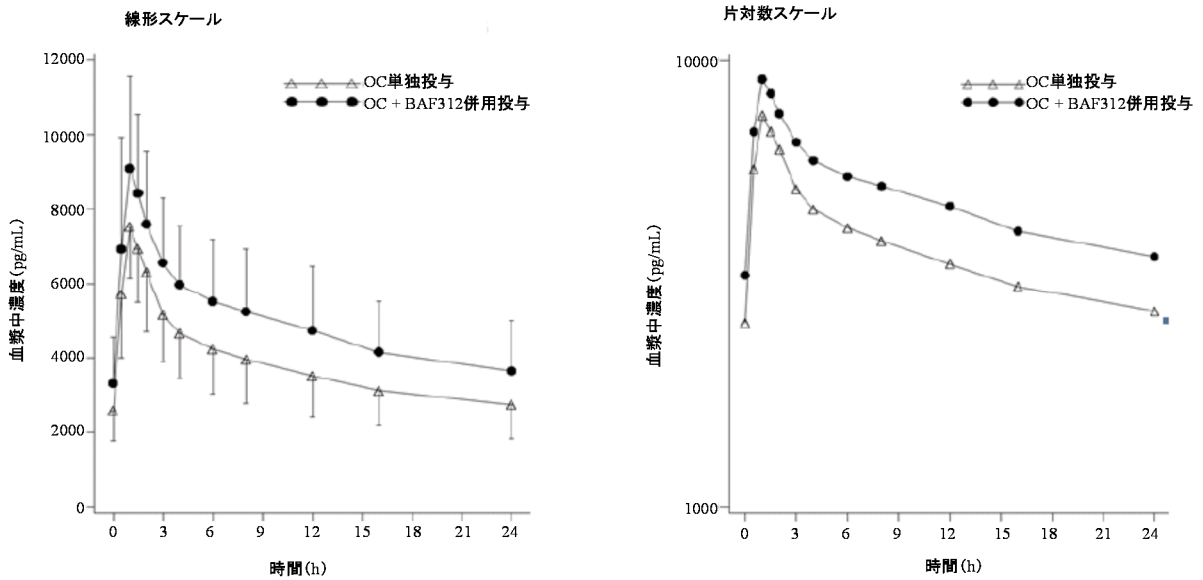


Source：Figure 14.2-1.1

Mean ± SD（左図），Mean（右図）

EE：エチニルエストラジオール，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型経口避妊薬

Figure 2-3　　OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの血漿中 LVG 濃度推移（A2121 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

Mean ± SD（左図），Mean（右図）

EE：エチニルエストラジオール，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型経口避妊薬

Table 2-8　　OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの血漿中 EE 及び LVG の主要 PK パラメータの幾何平均値の比（A2121 試験，PK 解析対象集団）

					OC + BAF312 併用 vs OC 単独	
	PK パラメータ	投与	N	Adjusted geometric mean [a)]	幾何平均値の比 [a)]	幾何平均値の比 [a)] の 90%信頼区間
EE	Cmax,ss (pg/mL)	OC + BAF312 併用	23	90.6	1.02	(0.96, 1.08)
		OC 単独	23	88.9	―	―
	AUCtau (h*pg/mL)	OC + BAF312 併用	23	843	1.00	(0.96, 1.05)
		OC 単独	23	840	―	―
LVG	Cmax,ss (pg/mL)	OC + BAF312 併用	23	9110	1.18	(1.11, 1.26)
		OC 単独	23	7700	―	―
	AUCtau (h*pg/mL)	OC + BAF312 併用	23	115000	1.29	(1.24, 1.34)
		OC 単独	23	88900	―	―

Source：Table 14.2-1.1

EE：エチニルエストラジオール，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型経口避妊薬

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

a) 対数スケールから逆変換した。

2）血漿中 BAF312 濃度

OC を BAF312 との併用で投与したときの血漿中 BAF312 の Cmax,ss の平均値 ± SD は 85.4 ± 23.9 ng/mL，Tmax の中央値は 4 時間であり，AUCtau の平均値 ± SD は 1490 ± 476 ng·h/mL であった（Table 14.2-2.3，Table 14.2-2.4）。Cmax,ss 及び AUCtau の%CV 幾何平均値はそれぞれ 26.9%及び 30.8%であった。曝露量の被験者間のばらつき及び Tmax は，BAF312 4 mg を単回経口投与した過去の試験（A2111 試験）と同程度であった。BAF312 4 mg を反復経口投与したときの定常状態の PK パラメータのデータは得られていないが，BAF312 の線形の PK を考慮すると，定常状態の BAF312 の PK は，BAF312 の単独投与及び OC との併用投与と同様であると考えられた。

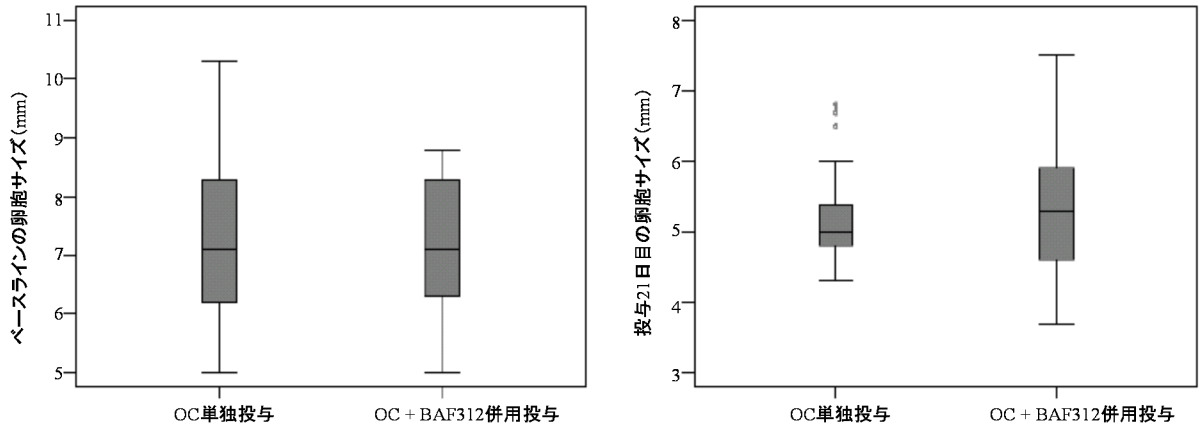
（2）PD

1）経膣超音波（TVUS）

OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの卵胞サイズの箱ひげ図を Figure 2-4 に示す。

ベースライン，Day 21，28，及び 49 に TVUS を用いて卵胞の最大径を測定した。投与期 1 では，卵胞サイズ（平均値 ± SD，以下同様）に縮小が認められ，ベースラインの 7.26 ± 1.378 mm から Day 21 の 5.19 ± 0.701 mm に縮小した（Table 14.2-2.7）。投与期 2 でも同様に，卵胞サイズは Day 28 の 7.18 ± 1.185 mm から Day 49 の 5.34 ± 0.951 mm に縮小した。1 名を除いたすべての被験者で，両投与期のベースライン及び投与 21 日目（Day 21 及び 49）の卵胞サイズが 10 mm 未満であり，排卵抑制が認められた。1 名は投与期 1 のベースラインの卵胞サイズが 10.3 mm であった（Listing 16.2.9-2.5）。

Figure 2-4　OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの卵胞サイズ（A2121 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.2

EE：エチニルエストラジオール，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型経口避妊薬

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

2）FSH，LH，エストラジオール，プロゲステロン，及び SHBG 濃度

OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの FSH，LH，エストラジオール，及びプロゲステロンの最高濃度の記述統計量を Table 2-9 に，それぞれの箱ひげ図を Figure 2-5（FSH 濃度），Figure 2-6（LH 濃度），Figure 2-7（エストラジオール濃度），及び Figure 2-8（プロゲステロン濃度）に示す。また，OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの SHBG 濃度の箱ひげ図を Figure 2-9 に示す。

OC を BAF312 との併用で投与したときの FSH，LH，及びエストラジオールの最高濃度，並びに SHBG 濃度に，OC の単独投与と比較して臨床的に重要な変化は認められなかった。プロゲステロン濃度はすべての被験者で 5 nmol/L 未満を維持し，BAF312 との併用投与中に排卵は認められなかった（Listing 16.2.9-2.4）。

OC を BAF312 との併用で投与したときの PK/PD の相関性に，OC の単独投与と比較して臨床的に重要な変化は認められなかった。OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの血漿中 EE の PK と SHBG 濃度との間に相関性は認められなかったが，血漿中 LVG の PK と SHBG 濃度との間には正の相関が認められ，OC の単独投与及び BAF312 との併用投与時の血漿中 LVG の Cmax,ss 及び AUCtau の増加に伴う，SHBG 濃度の上昇が認められた（Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.6）。

Table 2-9　OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの FSH，LH，エストラジオール，及びプロゲステロンの最高濃度（A2121 試験，PD 解析対象集団）

		OC 単独 (21 日間) + BAF312 0.25～2 mg 用量漸増 (6 日間) n = 23	OC + BAF312 4 mg 併用 (21 日間) n = 23
FSH (U/L)	Mean ± SD	4.9996 ± 2.00071	4.7687 ± 1.99273
	%CV mean	40.0	41.8
	Geometric mean	4.5609	4.3721
	%CV geometric mean	49.0	46.1
	Median	5.0900	4.4500
	Min～Max	1.790～8.720	1.510～9.580
LH (U/L)	Mean ± SD	5.2870 ± 3.84455	4.5769 ± 3.73686
	%CV mean	72.7	81.6
	Geometric mean	3.7576	3.3717
	%CV geometric mean	141.1	102.4
	Median	4.8200	3.4400
	Min～Max	0.102～16.500	0.455～15.500
エストラジオール (pmol/L)	Mean ± SD	132.90 ± 67.782	205.09 ± 132.286
	%CV mean	51.0	64.5
	Geometric mean	122.23	178.74
	%CV geometric mean	40.5	53.8
	Median	120.70	172.90
	Min～Max	73.4～400.0	73.4～623.9
プロゲステロン (nmol/L)	Mean ± SD	1.170 ± 0.4777	1.255 ± 0.3595
	%CV mean	40.8	28.6
	Geometric mean	1.098	1.205
	%CV geometric mean	35.9	30.3
	Median	1.030	1.270
	Min～Max	0.67～2.73	0.64～2.08

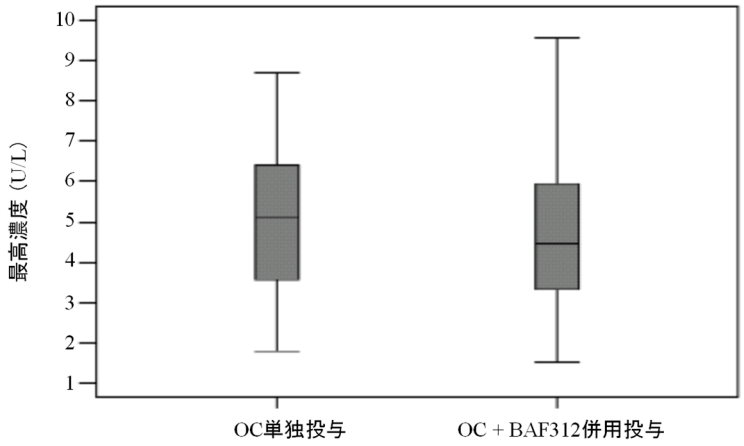
Source：Table 14.2-2.6.1

EE：エチニルエストラジオール，FSH：卵胞刺激ホルモン，LH：黄体形成ホルモン，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型経口避妊薬

%CV = SD／Mean × 100

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

Figure 2-5　　OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの FSH の最高濃度（A2121 試験，PD 解析対象集団）



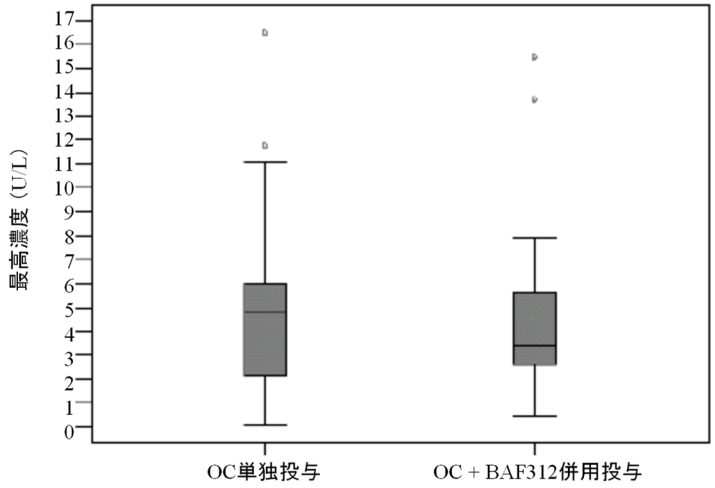
Source：Figure 14.2-2.2

EE：エチニルエストラジオール，FSH：卵胞刺激ホルモン，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型経口避妊薬

投与期 1（Day 3～23 に測定）及び投与期 2（Day 31～51 に測定）の各投与期間中の最高濃度を示す。

箱内の横線は中央値を示す。箱の上端は第三四分位数，下端は第一四分位数を示す。ひげは，箱の上端から第三四分位数 + 四分位範囲 × 1.5 の範囲内の最大値まで，及び下端から第一四分位数 − 四分位範囲 × 1.5 の範囲内の最小値までを示す。

Figure 2-6　　OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの LH の最高濃度（A2121 試験，PD 解析対象集団）



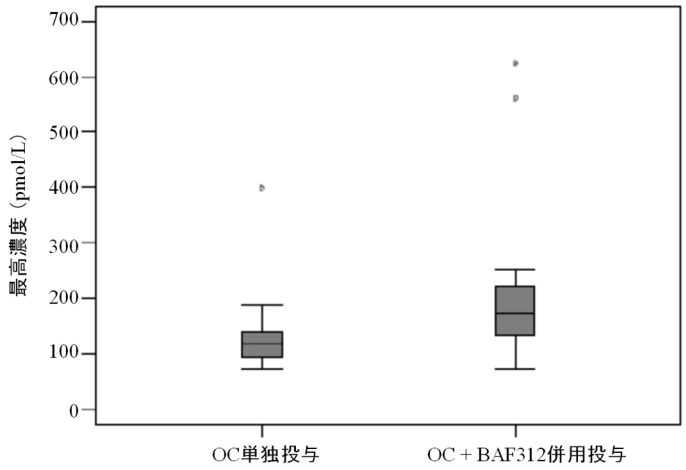
Source：Figure 14.2-2.2

EE：エチニルエストラジオール，LH：黄体形成ホルモン，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型経口避妊薬

投与期 1（Day 3～23 に測定）及び投与期 2（Day 31～51 に測定）の各投与期間中の最高濃度を示す。

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

Figure 2-7　　OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときのエストラジオールの最高濃度（A2121 試験，PD 解析対象集団）



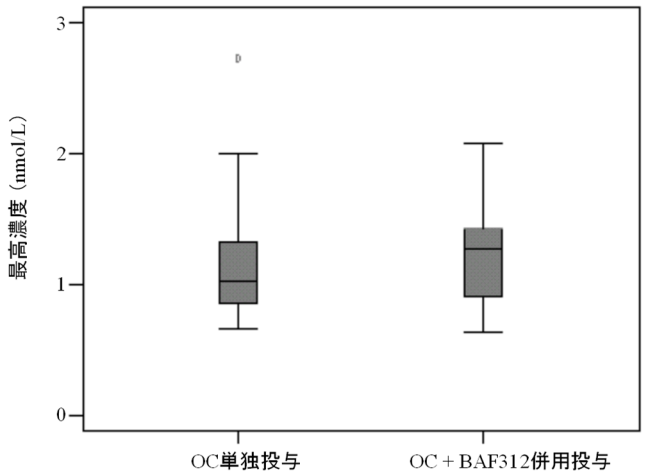
Source：Figure 14.2-2.2

EE：エチニルエストラジオール，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 μg 及び LVG 150 μg を含有する単相型経口避妊薬

投与期 1（Day 3～23 に測定）及び投与期 2（Day 31～51 に測定）の各投与期間中の最高濃度を示す。

箱内の横線は中央値を示す。箱の上端は第三四分位数，下端は第一四分位数を示す。ひげは，箱の上端から第三四分位数＋四分位範囲 × 1.5 の範囲内の最大値まで，及び下端から第一四分位数－四分位範囲 × 1.5 の範囲内の最小値までを示す。丸は外れ値を示す。

Figure 2-8　　OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときのプロゲステロンの最高濃度（A2121 試験，PD 解析対象集団）



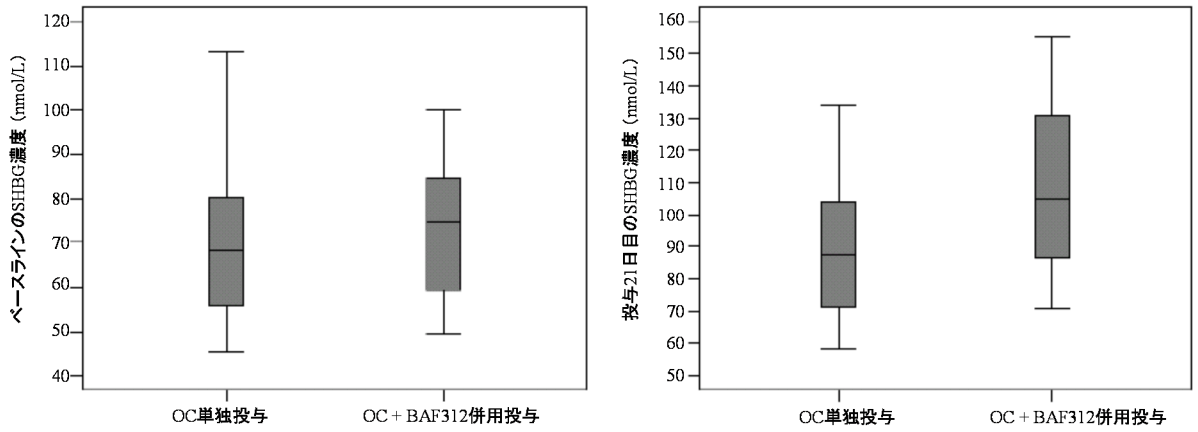
Source：Figure 14.2-2.2

EE：エチニルエストラジオール，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 μg 及び LVG 150 μg を含有する単相型経口避妊薬

投与期 1（Day 3～23 に測定）及び投与期 2（Day 31～51 に測定）の各投与期間中の最高濃度を示す。

箱内の横線は中央値を示す。箱の上端は第三四分位数，下端は第一四分位数を示す。ひげは，箱の上端から第三四分位数＋四分位範囲 × 1.5 の範囲内の最大値まで，及び下端から第一四分位数－四分位範囲 × 1.5 の範囲内の最小値までを示す。丸は外れ値を示す。

Figure 2-9　　OC を単独及び BAF312 との併用で投与したときの SHBG 濃度（A2121 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.2

EE：エチニルエストラジオール，LVG：レボノルゲストレル，OC：EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する単相型経口避妊薬，SHBG：性ホルモン結合グロブリン

箱内の横線は中央値を示す。箱の上端は第三四分位数，下端は第一四分位数を示す。ひげは，箱の上端から第三四分位数 + 四分位範囲 × 1.5 の範囲内の最大値まで，及び下端から第一四分位数 − 四分位範囲 × 1.5 の範囲内の最小値までを示す。

3）Hoogland スコア

両投与期のベースライン及び投与 21 日目（Day 21 及び 49）に Hoogland スコアを算出した。投与期 1 のベースラインの 1 名を除き，すべての被験者で試験期間中の排卵抑制が確認された（Table 14.2-2.8）。

2.4.5 A2116 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-5-A2116 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate pharmacodynamic and/or pharmacokinetic interaction of BAF312 (siponimod) and propranolol when co-administered in healthy subjects

治験実施医療機関

2 医療機関（米国）

試験期間

2012 年 8 月 7 日（最初の被験者の初回来院日）～2012 年 10 月 25 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 とプロプラノロールを 10 日間併用投与したときの負の変時作用を評価する。

副次目的

- 健康被験者を対象に，BAF312 を 10 日間反復経口投与した後，プロプラノロールを反復経口投与し，BAF312 とプロプラノロールの併用投与時（Day 20）の負の変時作用を評価する。
- プロプラノロールを 10 日間反復経口投与した後，BAF312 を反復経口投与し，BAF312 漸増開始時，及び最高用量の BAF312 とプロプラノロールを併用投与したときの負の変時作用，並びに BAF312 を 10 日間反復経口投与した後，プロプラノロールを反復経口投与し，併用開始時及び Day 16 に BAF312 とプロプラノロールを併用投与したときの負の変時作用を評価する。
- BAF312 又はプロプラノロールを 10 日間反復経口投与した後に，それぞれプロプラノロール又は BAF312 を併用投与したときの，心機能（Day 11，Day 16，及び Day 20）及び肺機能（Day 12 及び Day 19）への影響を評価する。
- 健康被験者を対象に，BAF312 とプロプラノロールを併用投与したときの定常状態時の薬物間相互作用［BAF312 のプロプラノロールの薬物動態（pharmacokinetics，PK）への影響及びプロプラノロールの BAF312 の PK への影響］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

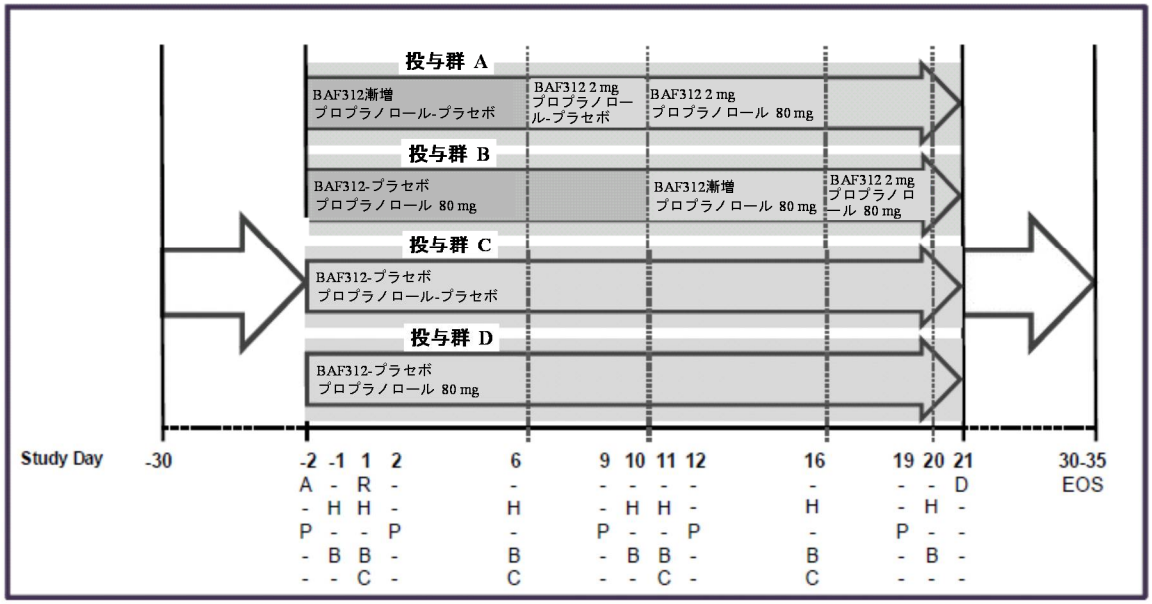
本試験は，健康被験者を対象に，BAF312 と β 遮断薬であるプロプラノロールを併用投与したときの薬力学（pharmacodynamics，PD）及び PK の薬物間相互作用を評価する，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

本試験には計 76 名の被験者が組み入れられ，Day 1 に以下の 4 つの投与群に 1：1：1：1 の比でランダム化された。

- **投与群 A**：BAF312 を Day 1～6 に漸増投与，BAF312 2 mg を Day 7～20 に反復投与するとともに，プロプラノロールのプラセボを Day 1～10 に反復投与，プロプラノロール 80 mg を Day 11～20 に反復投与した。
- **投与群 B**：プロプラノロール 80 mg を Day 1～20 に反復投与するとともに，BAF312 のプラセボを Day 1～10 に反復投与，BAF312 を Day 11～16 に漸増投与，BAF312 2 mg を Day 17～20 に反復投与した。
- **投与群 C**：BAF312 及びプロプラノロールのプラセボを Day 1～20 に反復投与した。
- **投与群 D**：プロプラノロール 80 mg を Day 1～20 に反復投与するとともに，BAF312 のプラセボを Day 1～20 に反復投与した。

本試験は最長 28 日間のスクリーニング期，2 日間のベースライン期，及び 20 日間の投与期から構成され，試験終了時評価は，最終投与から約 10 日後に実施した。スクリーニング期に適格性が確認された被験者は，ベースライン評価のために治験薬初回投与の約 36 時間前に入院し，Day 20 の治験薬最終投与 24 時間後までの約 22 日間入院した。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2116 試験）



A: 入院
B: 血圧プロファイル
C: 心臓モニタリング（テレメトリー）
D: 退院
H: ホルター心電図
P: 肺機能検査（スパイロメトリー）
R: ランダム化
EOS: 試験終了来院

Source：Figure 9-1

本試験期間中，治験実施計画書の改訂はなかった。

目標被験者数

目標被験者数：76 名（各投与群 19 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. 既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，スクリーニング時の 24 時間ホルター心電図評価，及び臨床検査で健康状態が良好であり，スクリーニング時の予測 FEV_1 が 90%以上で正常であると判断された 18～55 歳の男女
2. 組入れ時の体重が 50 kg 以上，BMI が 18～30 kg/m^2 の範囲内の者

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 2-1 に示す。

プロプラノロール（80 mg，徐放製剤）は処方薬を使用した。

Table 2-1　　治験薬の製剤及び用量（A2116 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	フィルムコーティング錠	0.25 mg
		1 mg
BAF312 プラセボ	フィルムコーティング錠	－
プロプラノロール	徐放製剤	80 mg
プロプラノロール　プラセボ	硬ゼラチンカプセル	－

Source：Table 9-1

（2）用量及び投与方法

Day 1 から最長で Day 20 まで，夜間絶食後，毎朝 8：00～10：00 の間に治験薬を水 180～240 mL で経口投与した。Day 10 及び Day 20 は，治験薬投与後 4 時間まで絶食を継続し，その他の投与日は，標準的な朝食が治験薬投与後 1 時間以上経ってから提供された。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 28 日間

ベースライン期：2 日間

投与期：20 日間

試験終了時評価を治験薬最終投与から約 10 日後に実施した。

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（血液学的検査及び血液生化学的検査），バイタルサイン，12 誘導心電図，コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale，C-SSRS）

PK

血漿中 BAF312 濃度，血漿中プロプラノロール濃度

PD

12 誘導ホルター心電図（心拍数，PR 間隔，徐脈性不整脈），血圧，肺機能検査（スパイロメトリー）

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：治験薬が 1 回以上投与され，1 回以上の評価可能な PK データを有し，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いすべての被験者
- PD 解析対象集団：評価可能な PD データを有し，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，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，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。

バイタルサイン，心電図，及び臨床検査は，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，測定時点別，及び被験者別に記述統計量を算出した。

（4）PK

血漿中 BAF312 濃度及び血漿中プロプラノロール濃度から，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,ss，Tmax,ss，Cmin,ss，Cav,ss，AUCtau,ss，Fluc,ss。

各 PK パラメータの記述統計量として，平均値（算術及び幾何），標準偏差（standard deviation, SD），並びに変動係数（coefficient of variation，CV）（算術及び幾何）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。定量下限を下回る濃度は 0 として取り扱った。データセットが 0 を含む場合，幾何平均値は算出しなかった。

対数変換した PK パラメータ（Cmax,ss 及び AUCtau,ss）を，投与群及び被験者を固定効果とした線形モデルを用いて解析した。BAF312 又はプロプラノロール単独投与に対する BAF312 及びプロプラノロール併用投与の幾何平均値の比の推定値及びその 90%信頼区間を算出した。

（5）PD

主要評価項目は，治験薬投与後 24 時間までの時間を一致させたベースラインからの 1 時間あたりの平均心拍数の最大減少量（Emax）とした。Emax は，投与群，投与日，並びに投与群及び投与日の相互作用を固定効果，24 時間ベースライン心拍数の平均値を共変量，被験者を変量効果とした混合効果共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）モデルを用いて解析し，Day 20 のプロプラノロール単独投与群（投与群 D）に対する BAF312 及びプロプラノロール併用投与群（投与群 A 及び B の併合）の差を算出した。BAF312 及びプロプラノロール併用投与群とプロプラノロール単独投与群の同等性を確認するために 95%信頼区間及び p 値を算出した。

血圧について，治験薬投与後 24 時間までの時間を一致させたベースラインからの平均動脈圧の最大減少量（Emax）を算出し，投与群，投与日，並びに投与群及び投与日の相互作用を固定効果，24 時間ベースライン平均動脈圧（MABP）の平均値を共変量，被験者を変量効果とした混合効果 ANCOVA モデルを用いて解析した。

PR 間隔について，時間を一致させたベースラインからの変化量及び測定値を算出し，投与群，投与日，並びに投与群及び投与日の相互作用を固定効果，ベースライン PR 間隔の平均値を共変量，被験者を変量効果とした混合効果 ANCOVA モデルを用いて解析した。

肺機能パラメータ（FEV_1）について，ベースラインからの変化量及び測定値を算出し，投与群，投与日，並びに投与群及び投与日の相互作用を固定効果，各パラメータのベースライン測定値の平均値を共変量，被験者を変量効果とした混合効果 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 2-2 に示す。

本試験に組み入れられた 76 名のうち，73 名が試験を完了した。試験を中止した 3 名の主な中止理由は，有害事象（投与群 A で 1 名），治験管理上の問題（投与群 B で 1 名），及び同意撤回（投与群 C で 1 名）であった。

Table 2-2　被験者の内訳（A2116 試験，SAF）

	投与群 A N = 19	投与群 B N = 19	投与群 C N = 19	投与群 D N = 19	全体 N = 76
			n (%)		
完了	18 (94.7)	18 (94.7)	18 (94.7)	19 (100)	73 (96.1)
中止	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (3.9)
中止理由					
有害事象	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
治験管理上の問題	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source：Table 14.1-1.1

投与群 A：BAF312 を Day 1～6 に漸増投与，BAF312 2 mg を Day 7～20 に反復投与するとともに，プロプラノロールのプラセボを Day 1～10 に反復投与，プロプラノロール 80 mg を Day 11～20 に反復投与

投与群 B：プロプラノロール 80 mg を Day 1～20 に反復投与するとともに，BAF312 のプラセボを Day 1～10 に反復投与，BAF312 を Day 11～16 に漸増投与，BAF312 2 mg を Day 17～20 に反復投与

投与群 C：BAF312 及びプロプラノロールのプラセボを Day 1～20 に反復投与

投与群 D：プロプラノロール 80 mg を Day 1～20 に反復投与するとともに，BAF312 のプラセボを Day 1～20 に反復投与

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-3 に示す。

本試験でランダム化されたすべての被験者（76 名）が SAF 及び PD 解析対象集団に含まれた。プラセボのみを投与された投与群 C の 19 名及びプロプラノロール濃度データが欠測であった投与群 D の 1 名を除く 56 名が PK 解析対象集団に含まれた。

Table 2-3　解析対象集団（A2116 試験，全被験者集団）

	投与群 A N = 19	投与群 B N = 19	投与群 C N = 19	投与群 D N = 19	全体 N = 76
			n (%)		
ランダム化集団	19 (100)	19 (100)	19 (100)	19 (100)	76 (100)
SAF	19 (100)	19 (100)	19 (100)	19 (100)	76 (100)
PK 解析対象集団	19 (100)	19 (100)	0 (0.0)	18 (94.7)	56 (73.7)
PD 解析対象集団	19 (100)	19 (100)	19 (100)	19 (100)	76 (100)

Source：Table 14.1-2.1

投与群 A：BAF312 を Day 1～6 に漸増投与，BAF312 2 mg を Day 7～20 に反復投与するとともに，プロプラノロールのプラセボを Day 1～10 に反復投与，プロプラノロール 80 mg を Day 11～20 に反復投与

投与群 B：プロプラノロール 80 mg を Day 1～20 に反復投与するとともに，BAF312 のプラセボを Day 1～10 に反復投与，BAF312 を Day 11～16 に漸増投与，BAF312 2 mg を Day 17～20 に反復投与

投与群 C：BAF312 及びプロプラノロールのプラセボを Day 1～20 に反復投与

投与群 D：プロプラノロール 80 mg を Day 1～20 に反復投与するとともに，BAF312 のプラセボを Day 1～20 に反復投与

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 2-4 に示す。

SAF（76 名）全体での年齢の平均値 ± SD は 37.1 ± 10.27 歳（範囲：19～55 歳）であった。性別の割合は男性が 80.3%（61 名），女性が 19.7%（15 名）であった。人種別の割合は白人が 59.2%（45 名），黒人が 38.2%（29 名），その他が 2.6%（2 名）であった。体重の平均値 ± SD は 77.9 ± 11.39 kg（範囲：53.1～104.7 kg），BMI の平均値 ± SD は 26.16 ± 2.57 kg/m^2（範囲：20.23～30.48 kg/m^2）であった。

Table 2-4　主な人口統計学的データの特性（A2116 試験，SAF）

		投与群 A N = 19	投与群 B N = 19	投与群 C N = 19	投与群 D N = 19	全体 N = 76
年齢 (歳)[a)]	Mean ± SD	35.2 ± 10.77	37.7 ± 9.19	36.1 ± 9.30	39.2 ± 11.97	37.1 ± 10.27
	Median	34.0	40.0	36.0	41.0	38.0
	Min～Max	19～53	22～54	19～51	19～55	19～55
性別 - n (%)	男性	15 (78.9)	16 (84.2)	13 (68.4)	17 (89.5)	61 (80.3)
	女性	4 (21.1)	3 (15.8)	6 (31.6)	2 (10.5)	15 (19.7)
人種 - n (%)	白人	13 (68.4)	10 (52.6)	10 (52.6)	12 (63.2)	45 (59.2)
	黒人	5 (26.3)	9 (47.4)	8 (42.1)	7 (36.8)	29 (38.2)
	その他	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
身長 (cm)[b)]	Mean ± SD	171.3 ± 8.09	174.0 ± 9.75	170.1 ± 10.30	174.0 ± 9.63	172.4 ± 9.44
	Median	173.0	171.0	171.0	172.0	172.0
	Min～Max	157～187	161～193	151～189	157～196	151～196
体重 (kg)[b)]	Mean ± SD	75.0 ± 13.39	82.1 ± 9.40	76.3 ± 10.73	78.4 ± 11.28	77.9 ± 11.39
	Median	80.0	81.0	71.0	78.0	79.0
	Min～Max	53.1～100.5	64.8～104.7	62.0～94.7	58.0～98.6	53.1～104.7
BMI (kg/m^2)[b)]	Mean ± SD	25.34 ± 2.66	27.13 ± 2.45	26.32 ± 2.44	25.83 ± 2.57	26.16 ± 2.57
	Median	26.04	27.85	26.44	26.13	26.41
	Min～Max	20.23～30.27	22.77～30.48	20.77～28.97	21.59～29.76	20.23～30.48

Source：Table 14.1-3.1

投与群 A：BAF312 を Day 1～6 に漸増投与，BAF312 2 mg を Day 7～20 に反復投与するとともに，プロプラノロールのプラセボを Day 1～10 に反復投与，プロプラノロール 80 mg を Day 11～20 に反復投与

投与群 B：プロプラノロール 80 mg を Day 1～20 に反復投与するとともに，BAF312 のプラセボを Day 1～10 に反復投与，BAF312 を Day 11～16 に漸増投与，BAF312 2 mg を Day 17～20 に反復投与

投与群 C：BAF312 及びプロプラノロールのプラセボを Day 1～20 に反復投与

投与群 D：プロプラノロール 80 mg を Day 1～20 に反復投与するとともに，BAF312 のプラセボを Day 1～20 に反復投与

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

本試験に組み入れられた被験者（76 名）のうち，73 名は治験実施計画書の規定に従い，割り付けられた治験薬の投与を最長 20 日間受けた。

投与群 A の 1 名が，有害事象のため Day 20 に試験を中止した（最終投与は Day 19）。投与群 B の 1 名が，治験管理上の問題のため Day 15 に試験を中止した（最終投与は Day 14）。投与群 C の 1 名が，同意撤回のため Day 16 に試験を中止した（最終投与は Day 15）(Listing 16.2.1-1.1, Listing 16.2.5-1.1)。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-5 に示す。

SAF 全体（76 名）で有害事象が認められた被験者は 36 名（47.4%）であった。投与群別では，投与群 A で 11 名（57.9%），投与群 B で 10 名（52.6%），投与群 C で 8 名（42.1%），及び投与群 D で 7 名（36.8%）であり，投与群 A 及び B の発現率は同程度であったが，投与群 C 及び D と比較して高かった。SOC 別で最も発現率が高かった有害事象は「胃腸障害」及び「神経系障害」（各 16 名，21.1%）であった。PT 別で最も発現率が高かった有害事象は頭痛（11 名，14.5%）であり，次いで下痢（6 名，7.9%），便秘及び浮動性めまい（各 5 名，6.6%）であった。

Table 2-5　有害事象発現被験者数及び発現率（A2116 試験，SAF）

SOC PT	投与群 A N = 19	投与群 B N = 19	投与群 C N = 19	投与群 D N = 19	全体 N = 76
			n (%)		
合計	11 (57.9)	10 (52.6)	8 (42.1)	7 (36.8)	36 (47.4)
胃腸障害	4 (21.1)	3 (15.8)	5 (26.3)	4 (21.1)	16 (21.1)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
便秘	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.3)	0 (0.0)	5 (6.6)
下痢	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (10.5)	6 (7.9)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
胃食道逆流性疾患	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
悪心	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	3 (3.9)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
冷感	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
肝胆道系障害	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
肝機能異常	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.5)	7 (9.2)
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
胃腸炎	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (2.6)
気道感染	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (2.6)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
臨床検査	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
肝機能検査異常	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
代謝および栄養障害	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (2.6)
食欲減退	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
背部痛	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

SOC PT	投与群 A N = 19	投与群 B N = 19	投与群 C N = 19	投与群 D N = 19	全体 N = 76
			n (%)		
神経系障害	4 (21.1)	3 (15.8)	4 (21.1)	5 (26.3)	16 (21.1)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
浮動性めまい	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	5 (6.6)
頭痛	3 (15.8)	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (21.1)	11 (14.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
錯感覚	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
傾眠	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
不規則月経	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (6.6)
咽喉乾燥	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
口腔咽頭痛	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (3.9)
上気道うっ血	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	3 (3.9)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (2.6)

Source：Table 14.3.1-1.1

投与群 A：BAF312 を Day 1～6 に漸増投与，BAF312 2 mg を Day 7～20 に反復投与するとともに，プロプラノロールのプラセボを Day 1～10 に反復投与，プロプラノロール 80 mg を Day 11～20 に反復投与

投与群 B：プロプラノロール 80 mg を Day 1～20 に反復投与するとともに，BAF312 のプラセボを Day 1～10 に反復投与，BAF312 を Day 11～16 に漸増投与，BAF312 2 mg を Day 17～20 に反復投与

投与群 C：BAF312 及びプロプラノロールのプラセボを Day 1～20 に反復投与

投与群 D：プロプラノロール 80 mg を Day 1～20 に反復投与するとともに，BAF312 のプラセボを Day 1～20 に反復投与

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）

副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-6 に示す。

SAF 全体（76 名）で副作用が認められた被験者は 20 名（26.3%）であった。投与群別では，投与群 A で 9 名（47.4%），投与群 B で 4 名（21.1%），投与群 C で 2 名（10.5%），及び投与群 D で 5 名（26.3%）であった。大部分の副作用は，重症度が軽度であり，試験終了時までに消失した。

Table 2-6　副作用発現被験者数及び発現率（A2116 試験，SAF）

SOC	投与群 A N = 19	投与群 B N = 19	投与群 C N = 19	投与群 D N = 19	全体 N = 76
PT			n (%)		
合計	9 (47.4)	4 (21.1)	2 (10.5)	5 (26.3)	20 (26.3)
胃腸障害	2 (10.5)	2 (10.5)	0 (0.0)	3 (15.8)	7 (9.2)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
便秘	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
胃食道逆流性疾患	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
悪心	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (2.6)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
冷感	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
肝胆道系障害	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
肝機能異常	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
臨床検査	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
肝機能検査異常	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
神経系障害	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)	4 (21.1)	9 (11.8)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (2.6)
頭痛	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	3 (15.8)	7 (9.2)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
不規則月経	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source：Listing 16.2.7-1.1

投与群 A：BAF312 を Day 1～6 に漸増投与，BAF312 2 mg を Day 7～20 に反復投与するとともに，プロプラノロールのプラセボを Day 1～10 に反復投与，プロプラノロール 80 mg を Day 11～20 に反復投与

投与群 B：プロプラノロール 80 mg を Day 1～20 に反復投与するとともに，BAF312 のプラセボを Day 1～10 に反復投与，BAF312 を Day 11～16 に漸増投与，BAF312 2 mg を Day 17～20 に反復投与

投与群 C：BAF312 及びプロプラノロールのプラセボを Day 1～20 に反復投与

投与群 D：プロプラノロール 80 mg を Day 1～20 に反復投与するとともに，BAF312 のプラセボを Day 1～20 に反復投与

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（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

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，投与群 A の 1 名が，肝機能検査異常のため Day 20 に試験を中止した（最終投与は Day 19）。本事象の重症度は軽度であり，治験薬との関連は否定できないと判断された。本事象は追跡調査期に消失した（Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

試験期間を通して，血液学的検査で基準範囲外の測定値が何名かの被験者に認められたが，臨床的に重要と判断され，試験中止に至った異常は認められなかった。BAF312 の薬力学的効果により，BAF312 の投与を受けた被験者にリンパ球数の減少が認められた。試験終了時には，投与群 A の 1 名を除き，すべての被験者のリンパ球数が正常値に復した。投与群 A の 1 名は，肝機能検査異常のため試験を中止し，Day 20（最終投与日の翌日）に実施した試験終了時評価でリンパ球数が 0.70×10^9/L であった（Listing 16.2.8-2.2）。

2）血液生化学的検査

試験期間を通して，血液生化学的検査で基準範囲外の測定値が何名かの被験者に認められた。投与群 A の 3 名に，基準値の 5 倍以上（又は同程度）の臨床的に重要な肝酵素の増加が認められ，うち 1 名は試験を中止した（有害事象名：肝機能検査異常）。その他に，投与群 A の 1 名に，臨床的に重要なクレアチンホスホキナーゼの増加が認められた。これら 4 名に認められた臨床的に重要な異常は，有害事象として報告された（Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-2.1）。その他に臨床的に重要と判断された異常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

試験期間を通して，被験者の体重及び体温に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2）12 誘導心電図

試験期間を通して，被験者の 12 誘導心電図の結果に臨床的に重要な変化は認められなかった。

3）自殺傾向評価

C-SSRS の質問に対する反応では，いずれの被験者にも自殺念慮又は自殺行為の徴候は認められなかった。

PK/PD の結果

（1）PK

1）血漿中 BAF312 濃度

BAF312 2 mg を単独で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与群 A の Day 10）及びプロプラノロール 80 mg と併用で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与群 A の Day 20）の血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 2-2 に，本試験及び A2118 試験での BAF312 の AUCtau の比較を Figure 2-3 に示す。また，BAF312 の PK パラメータを Table 2-7 に，BAF312 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の調整済み幾何平均値，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を Table 2-8 に示す。

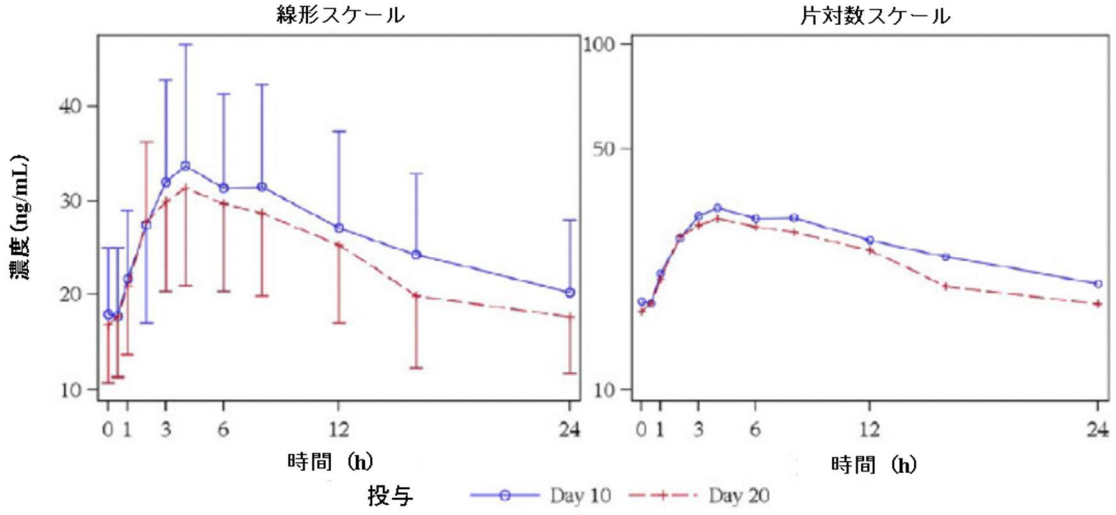
BAF312 2 mg を単独で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与群 A の Day 10）の血漿中 BAF312 濃度は，投与 4 時間後（中央値）に最高濃度に達した。AUCtau,ss 及び Cmax,ss の平均値 ± SD は，それぞれ 630 ± 220 ng·h/mL 及び 35.3 ± 12.0 ng/mL であった。AUCtau,ss 及び Cmax,ss の被験者間のばらつきは中程度であり，AUCtau,ss の%CV 幾何平均値は 31.1%，Cmax,ss の%CV 幾何平均値は 30.6%であった。

BAF312 2 mg をプロプラノロール 80 mg と併用で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与群 A の Day 20）の血漿中 BAF312 濃度は，投与 4 時間後（中央値）に最高濃度に達した。AUCtau,ss 及び Cmax,ss の平均値 ± SD は，それぞれ 569 ± 187 ng·h/mL 及び 31.9 ± 10.2 ng/mL であった。AUCtau,ss の%CV 幾何平均値は 37.1%，Cmax,ss の%CV 幾何平均値は 36.7%であった。

BAF312 2 mg をプロプラノロール 80 mg と併用で投与したときの AUCtau,ss 及び Cmax,ss の幾何平均値は，BAF312 2 mg を単独で投与したときと比較して約 7%低かった。しかし，BAF312 2 mg 単独投与に対する BAF312 2 mg 及びプロプラノロール 80 mg の併用投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の範囲内（0.80～1.25）であった。

本試験の BAF312 の定常状態での PK データを，A2118 試験で健康被験者を対象に BAF312 2 mg を単独で反復経口投与したとき（Day 10）の PK データと比較した。A2118 試験での Cmax,ss の範囲は 13.6～63.5 ng/mL であったのに対し，本試験で BAF312 2 mg を単独で投与したときの Cmax,ss の範囲は 22.8～72.2 ng/mL であった（Table 14.2-1.5）。本試験の 1 名の被験者の AUCtau,ss が A2118 試験のデータと比較して高かった。しかし，本試験で BAF312 2 mg を単独で投与したときと，BAF312 2 mg をプロプラノロール 80 mg と併用で投与したときの AUCtau,ss は A2118 試験の AUCtau,ss と重なっていた。BAF312 2 mg を単独で投与したときの AUCtau,ss 及び Cmax,ss の%CV 幾何平均値は，A2118 試験ではそれぞれ 26.7 及び 27.6，本試験ではそれぞれ 31.1 及び 30.6 であり，両試験で同程度であった。

Figure 2-2　BAF312 2 mg を単独で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与群 A の Day 10）及びプロプラノロール 80 mg と併用で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与群 A の Day 20）の血漿中 BAF312 濃度推移（A2116 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

投与群 A は Day 1～10 に BAF312 2 mg（Day 1～6 は 0.25～2 mg まで漸増）を単独で，Day 11～20 に BAF312 2 mg をプロプラノロール 80 mg と併用で投与

Mean ± SD

Table 2-7　BAF312 の PK パラメータ（A2116 試験，PK 解析対象集団）

	投与群 A		投与群 B
	Day 10 (n = 19)	Day 20 (n = 18)	Day 20 (n = 17)
Tmax,ss [a)] (h)	4.00 (3.00～8.00)	4.00 (2.00～8.00)	4.00 (2.00～6.00)
Cmax,ss [b)] (ng/mL)	35.3 ± 12.0 [33.7; 30.6]	31.9 ± 10.2 [30.2; 36.7]	26.6 ± 10.0 [23.3; 72.1]
Cmin,ss [b)] (ng/mL)	14.9 ± 5.53 [c)]	15.6 ± 6.71 [13.6; 71.6]	11.8 ± 5.81 [9.66; 88.6]
Cav,ss [b)] (ng/mL)	26.3 ± 9.15 [25.0; 31.1]	23.7 ± 7.78 [22.4; 37.1]	19.3 ± 7.66 [17.0; 69.7]
AUCtau,ss [b)] (ng·h/mL)	630 ± 220 [601; 31.1]	569 ± 187 [538; 37.1]	464 ± 184 [408; 69.7]
Fluc,ss [b)] (%)	74.6 ± 18.4 [72.7; 22.8]	71.0 ± 16.8 [69.4; 22.2]	77.1 ± 23.9 [73.7; 31.8]

Source：Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.7

投与群 A は Day 1～10 に BAF312 2 mg（Day 1～6 は 0.25～2 mg まで漸増）を単独で，Day 11～20 に BAF312 2 mg をプロプラノロール 80 mg と併用で投与，投与群 B は Day 1～10 にプロプラノロール 80 mg を単独で，Day 11～20 にプロプラノロール 80 mg を BAF312 2 mg（Day 11～16 は 0.25～2 mg まで漸増）と併用で投与。

a) Median (Min～Max)

b) Mean ± SD [Geometric mean; %CV geometric mean]

c) 投与群 A の Day 10 の Cmin,ss の最小値は 0 であったため，幾何平均値及び%CV 幾何平均値は算出しなかった。

Table 2-8　BAF312 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の調整済み幾何平均値，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（A2116 試験，PK 解析対象集団）

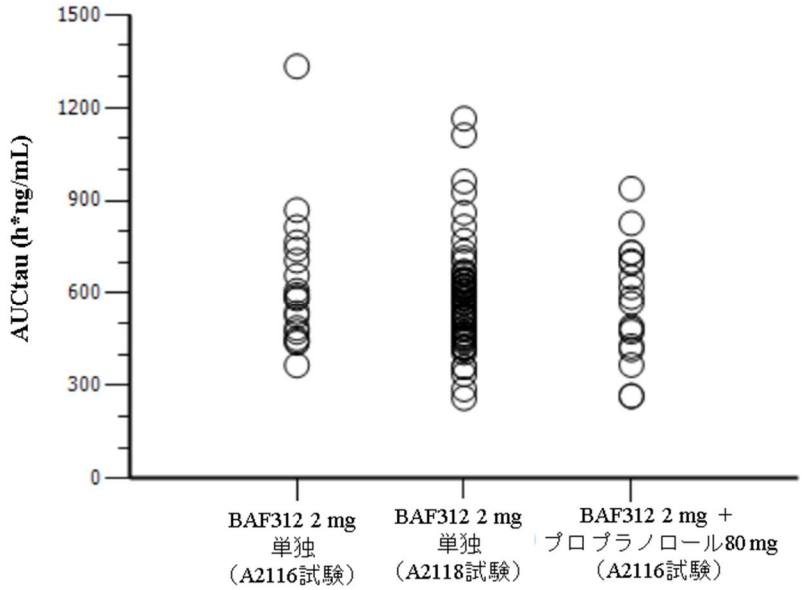
		Adjusted geometric mean		幾何平均値の比	
		BAF312 2 mg + プロプラノロール 80 mg	BAF312 2 mg 単独	推定値	90%信頼区間 (上限値, 下限値)
BAF312	AUCtau,ss (ng·h/mL)	537.7	575.1	0.93	(0.85, 1.03)
(n = 18)	Cmax,ss (ng/mL)	30.2	32.3	0.93	(0.84, 1.04)

Source：Table 14.2-1.1

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

投与群 A の Day 10（BAF312 2 mg を単独で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態時）及び Day 20（BAF312 2 mg 及びプロプラノロール 80 mg を併用で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態時）の両日のデータを有する被験者のみを含めた。

Figure 2-3　本試験及び A2118 試験での BAF312 の AUCtau の比較



Source：Fugure 11-9

A2116 試験の BAF312 2 mg 単独グループには投与群 A の Day 10（BAF312 2 mg を単独で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態時）のデータを有する被験者が含まれ，BAF312 2 mg + プロプラノロール 80 mg グループには投与群 A の Day 20（BAF312 2 mg 及びプロプラノロール 80 mg を併用で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態時）のデータを有する被験者が含まれた。

2）血漿中プロプラノロール濃度

プロプラノロール 80 mg を単独で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与群 B の Day 10）及び BAF312 2 mg と併用で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与群 B の Day 20）の血漿中プロプラノロール濃度推移を Figure 2-4 に示す。また，プロプラノロールの PK パラメータを Table 2-9 に，

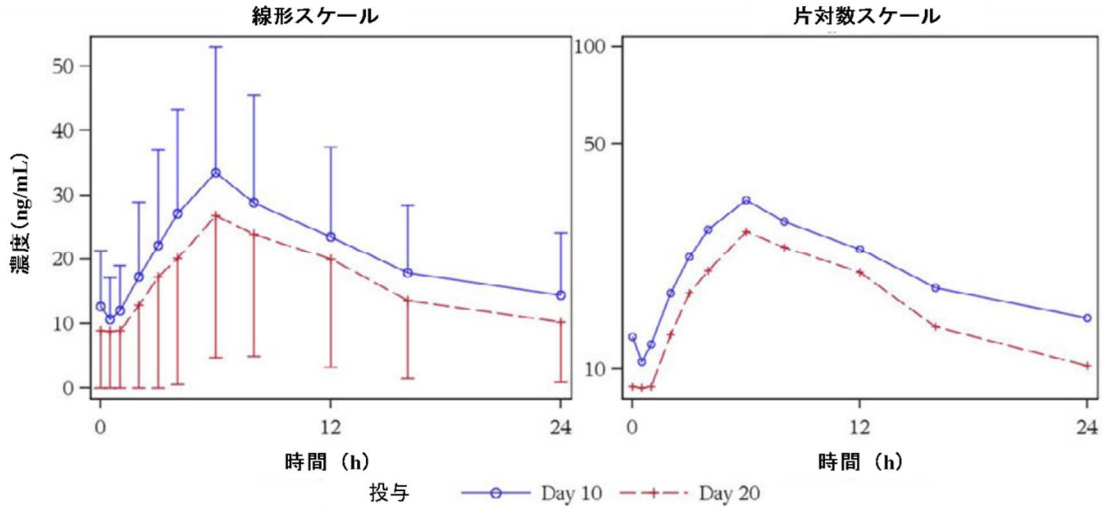
プロプラノロールの AUCtau,ss 及び Cmax,ss の調整済み幾何平均値，幾何平均値の比及びその90%信頼区間を Table 2-10 に示す。

プロプラノロール 80 mg を単独で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与群 B の Day 10）の血漿中プロプラノロール濃度は，投与 6 時間後（中央値）に最高濃度に達した。AUCtau,ss，Cmax,ss，及び Cmin,ss の平均値 ± SD は，それぞれ 509 ± 297 ng · h/mL，33.6 ± 19.5 ng/mL，及び 9.21 ± 6.92 ng/mL であった。AUCtau,ss の%CV 幾何平均値は 82.3%，Cmax,ss の%CV 幾何平均値は 73.8%であった。

プロプラノロール 80 mg を BAF312 2 mg と併用で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与群 B の Day 20）の血漿中プロプラノロール濃度は，投与 6 時間後（中央値）に最高濃度に達した。AUCtau,ss 及び Cmax,ss の平均値 ± SD は，それぞれ 424 ± 340 ng·h/mL 及び 29.1 ± 21.4 ng/mL であった。AUCtau,ss の%CV 幾何平均値は 91.6%，Cmax,ss の%CV 幾何平均値は 92.6%であった。

プロプラノロール 80 mg を BAF312 2 mg と併用で投与したときの AUCtau,ss 及び Cmax,ss の幾何平均値は，プロプラノロール 80 mg を単独で投与したときと比較してそれぞれ 18%及び 15%低く，プロプラノロール 80 mg 単独投与に対するプロプラノロール 80 mg 及び BAF312 2 mg の併用投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限値は，AUCtau,ss 及び Cmax,ss ともに，生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）外であった。

Figure 2-4　プロプラノロール 80 mg を単独で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与群 B の Day 10）及び BAF312 2 mg と併用で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与群 B の Day 20）の血漿中プロプラノロール濃度推移（A2116 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.2

投与群 B は Day 1～10 にプロプラノロール 80 mg を単独で，Day 11～20 にプロプラノロール 80 mg を BAF312 2 mg（Day 11～16 は 0.25～2 mg まで漸増）と併用で投与

Mean ± SD

Table 2-9　プロプラノロールの PK パラメータ（A2116 試験，PK 解析対象集団）

	投与群 A	投与群 B		投与群 D	
	Day 20 (n = 17)	Day 10 (n = 19)	Day 20 (n = 17)	Day 10 (n = 18)	Day 20 (n = 18)
Tmax,ss [a)] (h)	6.00 (0.00～8.00)	6.00 (4.00～8.00)	6.00 (0.517～24.0)	6.00 (6.00～8.00)	6.00 (4.00～8.00)
Cmax,ss [b)] (ng/mL)	30.8 ± 14.4 [27.2; 57.5]	33.6 ± 19.5 [28.0; 73.8]	29.1 ± 21.4 [22.5; 92.6]	28.0 ± 13.4 [25.2; 50.6]	29.8 ± 16.0 [26.1; 58.8]
Cmin,ss [b)] (ng/mL)	8.25 ± 6.11 [c)]	9.21 ± 6.92 [c)]	7.87 ± 9.74 [c)]	8.56 ± 4.78 [7.24; 69.3]	8.41 ± 6.13 [6.58; 86.9]
Cav,ss [b)] (ng/mL)	17.6 ± 8.74 [15.3; 63.1]	21.2 ± 12.4 [17.3; 82.3]	17.7 ± 14.2 [13.5; 91.6]	17.7 ± 8.69 [15.8; 53.8]	18.2 ± 10.4 [15.7; 61.7]
AUCtau,ss [b)] (ng·h/mL)	422 ± 210 [366; 63.1]	509 ± 297 [416; 82.3]	424 ± 340 [324; 91.6]	425 ± 209 [379; 53.8]	436 ± 248 [377; 61.7]
Fluc,ss [b)] (%)	138 ± 35.2 [134; 25.8]	120 ± 47.5 [113; 35.5]	133 ± 34.6 [128; 29.0]	113 ± 20.8 [111; 19.2]	123 ± 21.1 [121; 16.3]

Source：Table 14.2-1.6，Table 14.2-1.8

投与群 A は Day 1～10 に BAF312 2 mg（Day 1～6 は 0.25～2 mg まで漸増）を単独で，Day 11～20 に BAF312 2 mg をプロプラノロール 80 mg と併用で投与，投与群 B は Day 1～10 にプロプラノロール 80 mg を単独で，Day 11～20 にプロプラノロール 80 mg を BAF312 2 mg（Day 11～16 は 0.25～2 mg まで漸増）と併用で投与，投与群 D は Day 1～20 にプロプラノロール 80 mg を単独で投与。

a) Median (Min～Max)

b) Mean ± SD [Geometric mean; %CV geometric mean]

c) 投与群 A 及び B の Day 10 及び Day 20 の Cmin,ss の最小値は 0 であったため，幾何平均値及び%CV 幾何平均値は算出しなかった。

Table 2-10　プロプラノロールの AUCtau,ss 及び Cmax,ss の調整済み幾何平均値，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（A2116 試験，PK 解析対象集団）

		Adjusted geometric mean		幾何平均値の比	
		プロプラノロール 80 mg + BAF312 2 mg	プロプラノロール 80 mg 単独	推定値	90%信頼区間 (上限値, 下限値)
プロプラノロール (n = 17)	AUCtau,ss (ng·h/mL)	324.1	394.1	0.82	(0.66, 1.03)
	Cmax,ss (ng/mL)	22.5	26.6	0.85	(0.69, 1.04)

Source：Table 14.2-1.1

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

投与群 B の Day 10（プロプラノロール 80 mg を単独で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態時）及び Day 20（プロプラノロール 80 mg 及び BAF312 2 mg を併用で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態時）の両日のデータを有する被験者のみを含めた。

（2）PD

1）心拍数

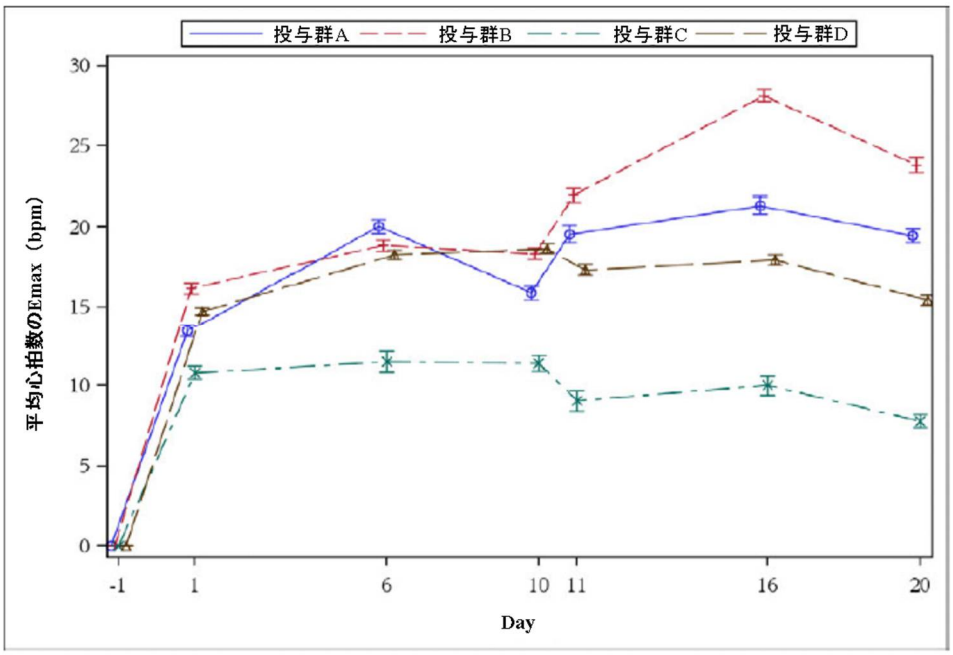
治験薬投与後 24 時間までの時間を一致させたベースラインからの 1 時間あたりの平均心拍数の最大減少量（Emax）の推移を Figure 2-5 に示す。

プロプラノロール単独投与群（投与群 D）と比較して，BAF312 及びプロプラノロール併用投与群（投与群 A 及び B の併合）では，定常状態時（Day 20）の Emax が 6.21 bpm 大きかった（95%信頼区間：2.32～10.11，p = 0.0020）（Table 14.2-2.1）。Day 20 の Emax は，投与群 D と比較して，投与群 A（BAF312 投与にプロプラノロール投与を追加）では，5.04 bpm（95%信頼区間：0.52～9.56，p = 0.0292），投与群 B（プロプラノロール投与に BAF312 投与を追加）では 7.39 bpm 大きかった（95%信頼区間：2.87～11.90，p = 0.0016）（Table 14.2-2.2）。投与群 C（BAF312 及びプロプラノロールのプラセボを投与）及び投与群 D では，Day 20 の Emax の平均値は，それぞれ 7.77 bpm（範囲：2.0～29.9 bpm）及び 15.44 bpm（範囲：6.4～23.6 bpm）であった。投与群 A 及び B では，Emax の平均値が最大となったのは Day 16 で，それぞれ 21.34 bpm（範囲：10.5～40.6 bpm）及び 28.14 bpm（範囲：15.9～37.7 bpm）であった。Day 16 の投与群 C 及び D の Emax の平均値は，それぞれ 9.99 bpm（範囲：−0.3～46.0 bpm）及び 17.96 bpm（範囲：2.1～31.8 bpm）であった（Table 14.2-6.4）。

BAF312 投与にプロプラノロール投与を追加したときの負の変時作用では，平均心拍数の Emax に相加効果はあまり認められず，プロプラノロール投与に BAF312 投与を追加したときの負の変時作用では平均心拍数の Emax に相加効果が認められた。

併用投与期のすべての評価時点（Day 11，Day 16，及び Day 20）で，1 時間ごとの平均心拍数の平均値の最低値は 50 bpm 超であった（Figure 14.2-2.1）。投与群 A では，併用投与期のすべての評価時点で 1 時間ごとの平均心拍数の最低値が 45 bpm を下回った被験者はいなかった。投与群 B では，Day 11 に 1 名及び Day 16 に 3 名，投与群 C では，Day 11 に 1 名，投与群 D では，Day 20 に 1 名の 1 時間ごとの平均心拍数の最低値が 45 bpm を下回った（Listing 16.2.9-3.2）。

Figure 2-5　治験薬投与後 24 時間までの時間を一致させたベースラインからの 1 時間あたりの平均心拍数の最大減少量（Emax）の推移（A2116 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.1
Mean ± SE

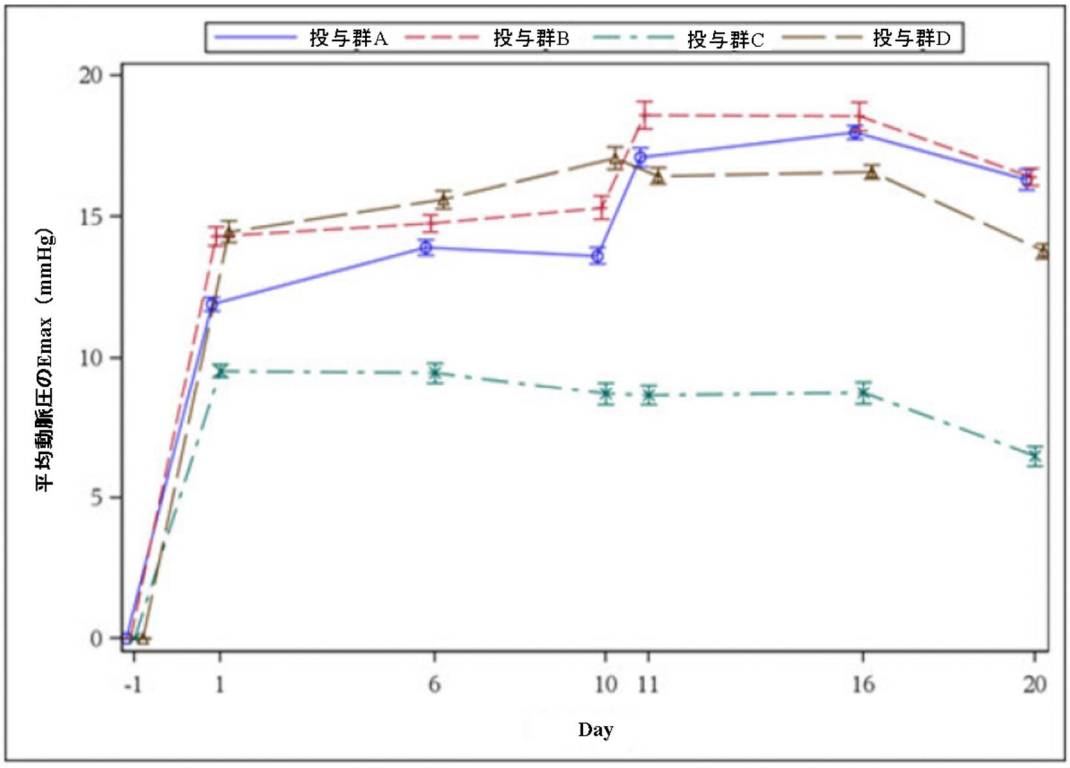
2）血圧

治験薬投与後 24 時間までの時間を一致させたベースラインからの平均動脈圧の最大減少量（Emax）の推移を Figure 2-6 に示す。

プロプラノロール単独投与群（投与群 D）と比較して，BAF312 及びプロプラノロール併用投与群（投与群 A 及び B の併合）では，定常状態時（Day 20）の Emax は 2.93 mmHg 大きかった（95%信頼区間：−0.28～6.14，p = 0.0734）（Table 14.2-3.1）。投与群 C 及び D では，Day 20 の Emax の平均値は，それぞれ 6.48 mmHg（範囲：−8.1～19.3 mmHg）及び 13.78 mmHg（範囲：5.7～23.0 mmHg）であった。Day 20 の最低平均動脈圧の平均値は，投与群 A が 73.55 mmHg（範囲：57.4～88.1 mmHg），投与群 B が 73.90 mmHg（範囲：67.0～80.9 mmHg），投与群 C が 79.33 mmHg（範囲：69.8～91.3 mmHg），投与群 D が 75.12 mmHg（範囲：64.8～86.7 mmHg）であった（Table 14.2-7.2）。

1 施設で血圧測定に関して逸脱があり，その影響を把握するために，当該施設を含めた場合と除外した場合の感度分析を実施した結果，どちらも同様の傾向が認められた。

Figure 2-6　治験薬投与後 24 時間までの時間を一致させたベースラインからの平均動脈圧の最大減少量（Emax）の推移（A2116 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.1
Mean ± SE

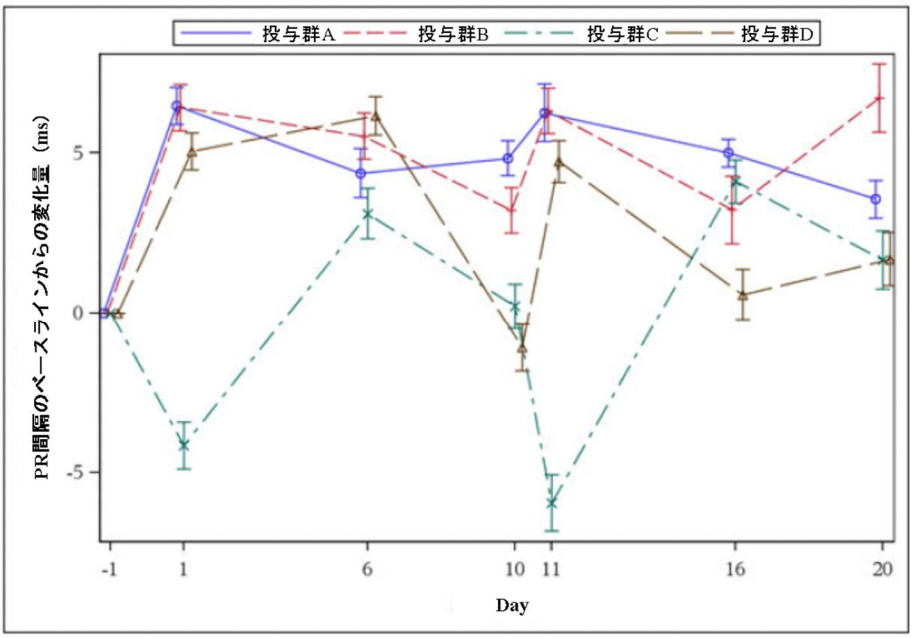
3）PR 間隔

治験薬投与後 2.5 時間の PR 間隔のベースラインからの変化量を Figure 2-7 に，治験薬投与後 6.5 時間の PR 間隔のベースラインからの変化量を Figure 2-8 に示す。

プロプラノロール単独投与群（投与群 D）と比較して，BAF312 及びプロプラノロール併用投与群（投与群 A 及び B の併合）では，定常状態時（Day 20）の PR 間隔のベースラインからの変化量が，治験薬投与後 2.5 時間で 2.45 ms（95%信頼区間：−5.32～10.22，p = 0.5341），治験薬投与後 6.5 時間で 7.06 ms（95%信頼区間：0.05～14.07，p = 0.0485）大きかった。投与群 D と比較して，投与群 A 及び B では，Day 20 の PR 間隔のベースラインからの変化量が，治験薬投与後 2.5 時間でそれぞれ 0.35 ms（95%信頼区間：−8.70～9.40）及び 4.56 ms（95%信頼区間：−4.39～13.50），治験薬投与後 6.5 時間でそれぞれ 1.02 ms（95%信頼区間：−7.11～9.15）及び 13.10 ms（95%信頼区間：4.99～21.21）大きかった。投与群 C 及び D では，Day 20 の PR 間隔のベースラインからの変化量の最小二乗平均（標準誤差）は，治験薬投与後 2.5 時間でそれぞれ 0.42 ms（3.23）及び 2.44 ms（3.20），治験薬投与後 6.5 時間でそれぞれ−0.20 ms（2.93）及び 2.07 ms（2.89）であった（Table 14.2-4.2）。

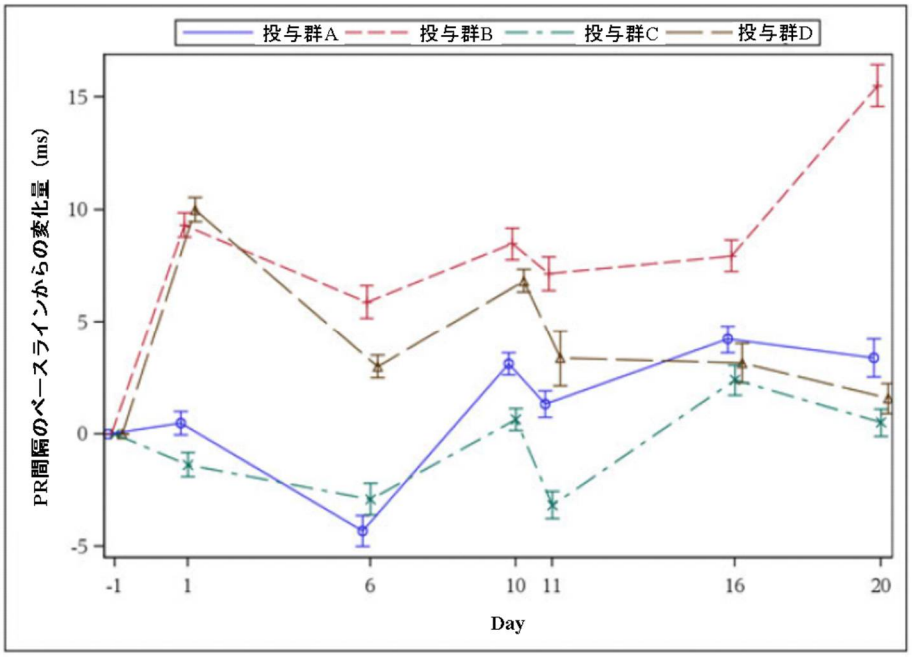
投与群 A 及び B では，Day 20 の PR 間隔の平均値は，治験薬投与後 2.5 時間でそれぞれ 156.44 ms（範囲：109.0～198.0 ms）及び 168.67 ms（範囲：138.0～215.0 ms），治験薬投与後 6.5 時間でそれぞれ 156.11 ms（範囲：103.0～191.0 ms）及び 171.44 ms（範囲：135.0～221.0 ms）であった（Table 14.2-8.2）。投与群 A では，併用投与期のすべての評価時点（Day 11，Day 16，及び Day 20）で，PR 間隔が 200 ms 超となった被験者はいなかった。投与群 B で PR 間隔が 200 ms 超となった被験者は，治験薬投与後 2.5 時間では，Day 11 に 2 名，Day 16 に 3 名，及び Day 20 に 4 名，治験薬投与後 6.5 時間では，Day 11 に 3 名，Day 16 に 1 名，及び Day 20 に 5 名であった。投与群 C で PR 間隔が 200 ms 超となった被験者は，治験薬投与後 2.5 時間では，Day 11 に 2 名，Day 16 に 1 名，及び Day 20 に 3 名，治験薬投与後 6.5 時間では，Day 11 及び Day 16 に各 1 名であった。投与群 D で PR 間隔が 200 ms 超となった被験者は，治験薬投与後 2.5 時間では，Day 11 に 2 名，Day 16 に 1 名，及び Day 20 に 3 名，治験薬投与後 6.5 時間では，Day 11，Day 16，及び Day 20 に各 1 名であった（Table 14.2-8.3）。

Figure 2-7　　治験薬投与後 2.5 時間の PR 間隔のベースラインからの変化量（A2116 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-8.3
Mean ± SE

Figure 2-8　治験薬投与後 6.5 時間の PR 間隔のベースラインからの変化量（A2116 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-8.3
Mean ± SE

4）徐脈性不整脈

治験薬初回投与日以降に，投与群 B の 2 名に Mobitz I 型の第二度房室ブロックが認められた（いずれもプロプラノロール単独投与中に発現）。このうち 1 名は，最初は房室ブロック又は 2：1 房室ブロックと判断されたが，データベースロック後に Mobitz I 型の第二度房室ブロックに修正された。また，BAF312 とプロプラノロールの併用投与中に，投与群 A の 1 名及び投与群 B の 2 名に 2 秒超の洞停止が認められたが，3 秒超の洞停止は認められなかった。いずれの事象も関連する臨床徴候や症状は認められなかった（Listing 16.2.9-2.4.2）。

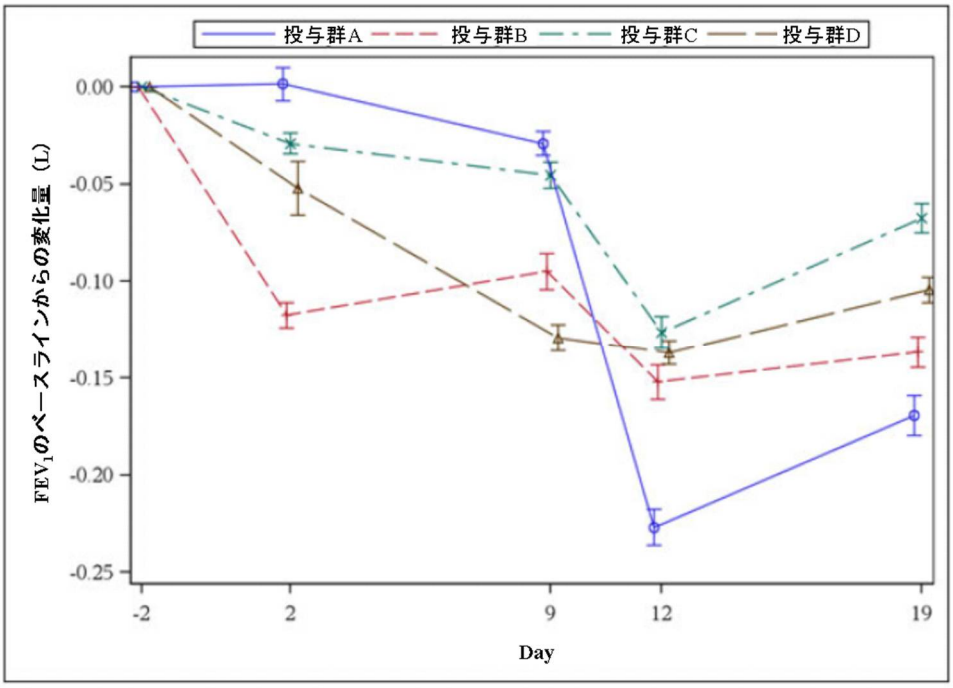
5）肺機能検査

治験薬投与後 6 時間の FEV_1 のベースラインからの変化量を Figure 2-9 に示す。

プロプラノロール単独投与群（投与群 D）と比較した，定常状態時（Day 19）の FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は，投与群 A で−0.07 L（95%信頼区間：−0.17～0.03，p = 0.1804），投与群 B で−0.05 L（95%信頼区間：−0.15～0.05，p = 0.2957）であった。投与群 C 及び D では，Day 19 の FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均（標準誤差）は，それぞれ−0.07 L（0.04）及び−0.10 L（0.04）であった（Table 14.2-5.2）。4 つの投与群のすべての被験者で，Day 19 の FEV_1 のベースラインからの変化率は，15%以下の減少～5%未満の増加の範囲内であった。Day 19 の FEV_1 にベースラインからの 10%超～15%以下の減少が認められた被験者は，投与群 A で 3 名，投与群 B で 2 名，及び投与群 D で 1 名であった。Day 12（BAF312 とプロ

プラノロールの併用投与開始時）の FEV_1 にベースラインからの 15%超～20%以下の減少が認められた被験者は，投与群 A で 1 名，投与群 B で 2 名，及び投与群 C で 1 名であり，10%超～15%以下の減少が認められた被験者は，投与群 A で 4 名及び投与群 B で 1 名であった（Table 14.2-9.3）。

Figure 2-9　治験薬投与後 6 時間の FEV_1 のベースラインからの変化量（A2116 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-9.5
Mean ± SE