3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

3.1.1 A2118 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.1-1-A2118 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and moxifloxacin-controlled multiple-dose study to assess the QT interval after oral administration of BAF312 in healthy subjects

治験実施医療機関

3 医療機関（米国）

試験期間

2012 年 6 月 12 日（最初の被験者の初回来院日）～2012 年 9 月 20 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

臨床用量及び臨床用量を超える高用量の BAF312 を投与したときの，プラセボ及びベースラインで補正した QTcF の平均値（ΔΔQTcF）が，ガイドラインで規定された閾値である 5 ms（平均 QTc 間隔の最大値に対する片側 95%信頼区間の上限として 10 ms）を超えるか否かを評価する。

副次目的

- 分析感度を確かめるために，健康被験者を対象に，モキシフロキサシンを単回経口投与したときのプラセボ及びベースラインで補正した QTcF の平均値（ΔΔQTcF）に対する影響を評価する。
- 健康被験者を対象に，臨床用量及び臨床用量を超える高用量の BAF312 を投与したときのプラセボ群と比較した QTcI 間隔に対する影響を評価する。
- 健康被験者を対象に，臨床用量及び臨床用量を超える高用量の BAF312 を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康被験者を対象に，心電図評価項目についてベースライン補正後の変化量を評価する。
- 健康被験者を対象に，心再分極（ST 部分及び T 波）に関連する心電図の形態変化を評価する。

- 健康被験者を対象に，臨床用量及び臨床用量を超える高用量の BAF312 を投与したときの BAF312（及びその代謝物）の薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。
- 健康被験者を対象に，モキシフロキサシンを単回経口投与したときの PK を評価する。
- 健康被験者を対象に，血漿中 BAF312 濃度又は PK パラメータ（あるいは両方）と QTcF の変化量の間の PK/PD の相関性を検討する。

探索目的

薬物代謝及び薬物標的経路に関連する遺伝子の個々の遺伝的変異が 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に，探索的に薬理遺伝学的評価を実施する。

試験方法

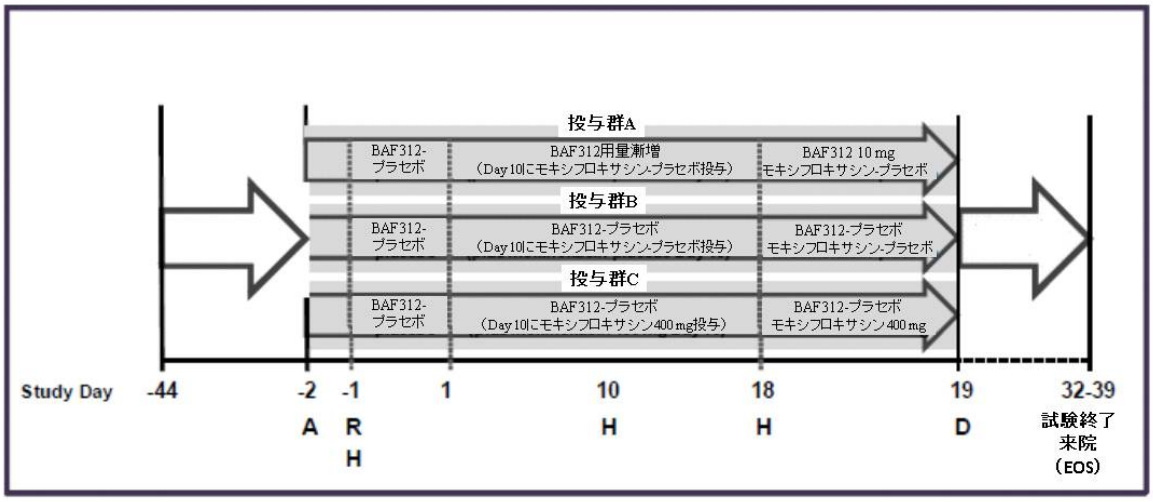
本試験は，健康被験者を対象とした，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ及びモキシフロキサシン対照，反復経口投与試験である。試験デザインを Figure 3-1 に示す。

スクリーニングで組入れ基準を満たした被験者は，Day −2 の朝に入院し，ベースライン評価を実施した。適格性が確認された被験者は，Day −1 に以下の 3 つの投与群に 1：1：1 の比でランダム化され，25 時間にわたって，12 誘導ホルター心電図のベースライン評価を実施した。

- **投与群 A**：臨床用量及び臨床用量を超える高用量の BAF312 を投与したときの定常状態条件を段階的に確立するために，Day 1～10 に BAF312 を臨床用量（2 mg）まで漸増投与，Day 11～18 に臨床用量を超える高用量（10 mg）まで漸増投与した。また，Day −1 に BAF312 のプラセボ，Day 10 及び Day 18 にモキシフロキサシンのプラセボを投与した。
- **投与群 B**：Day −1～18 に BAF312 のプラセボを投与し，Day 10 及び Day 18 にモキシフロキサシンのプラセボを投与した。
- **投与群 C**：Day −1～18 に BAF312 のプラセボを投与し，Day 10 及び Day 18 にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した。

被験者は Day 19 の朝まで入院し，すべての安全性評価及び治験実施計画書に規定された手順を完了した時点で退院を可としたが，治験薬最終投与 14～21 日後に試験終了時評価のために再度来院することとした。

Figure 3-1　　試験デザイン（A2118 試験）



A: 入院　D: 退院　H: ホルター心電図評価　R: ランダム化

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：約 270 名（各投与群 90 名）

脱落率が想定よりも高かった場合，追加で約 30 名まで組入れ可とした。

被験者数設定の根拠

BAF312 による QTcF への影響がないことを仮定した場合に，ICH E14 ガイドラインに準拠した QT/QTc 試験で陰性（すなわち，BAF312 とプラセボの QTcF 間隔の平均値の差の最大値に対する片側 95%信頼区間の上限が 10 ms を下回る）となる可能性が高くなるように目標被験者数を設定した。

目標被験者数を各投与群 80 名に設定した場合，BAF312 とプラセボの真の差が 4 ms を超えないとき，過去の試験結果に基づき S_Y を 11.5 ms 未満と仮定して，両側 90%信頼区間の上限が 10 ms を下回ることを検出する検出力として 80%以上を確保できる。各投与群で 80 名以上が本試験を完了するように，脱落率を 10%未満と想定し，各投与群に約 90 名をランダム化した。BAF312 とプラセボの真の差及び S_Y をそれぞれの値に仮定した場合の，検出力 80%以上を確保するために各投与群に必要な被験者数を Table 3-1 に示す。

Table 3-1　　各投与群に必要な被験者数（A2118 試験）

S_Y	d = 1 ms	d = 2 ms	d = 3 ms	d = 4 ms	d = 5 ms
8.0	17	22	28	38	55
8.5	19	24	32	43	63
9.0	22	27	36	49	70
9.5	24	31	40	54	78
10.0	27	34	44	60	87
11.0	32	41	53	73	105
11.5	35	45	58	80	115
12.0	38	49	64	87	125
13.0	45	57	75	102	146
14.0	52	66	87	118	170

Source：Table 9-6

d = BAF312 群とプラセボ群の QTcF 間隔の平均値の差

S_Y = 平均値の差の標準偏差

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. スクリーニング及びベースライン時点で 18～45 歳の健康状態が良好な男女
2. スクリーニング時点の既往歴，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者
3. 本試験組入れ時の体重が 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 3-2 に示す。

モキシフロキサシンは処方薬を使用した。

Table 3-2　　治験薬の製剤及び用量（A2118 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	フィルムコート錠	0.25 mg
		1 mg
		4 mg
		5 mg
プラセボ	フィルムコート錠	―

Source：Table 9-1

（2）用量及び投与方法

各治験薬の投与スケジュールを Table 3-3 に示す。

Day −1 から最長で Day 18 まで，毎朝 8：00 頃（前後 1 時間）に治験薬を水 180～240 mL で経口投与した。Day −1，Day 10，及び Day 18 は，夜間絶食の後に治験薬を投与し，投与後 4 時間まで絶食を継続した。その他の投与日は，標準的な食事が提供され，朝食は治験薬投与後 1 時間以上経ってから提供された。

Table 3-3　　治験薬投与スケジュール（A2118 試験）

Day	BAF312 （投与群 A）	プラセボ （投与群 B）	プラセボ＋モキシフロキサシン （投与群 C）
−1	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
1	0.25 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
2	0.25 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
3	0.5 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
4	0.75 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
5	1.25 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
6	2 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
7	2 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
8	2 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
9	2 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
10	2 mg ＋モキシフロキサシン-プラセボ	BAF312-プラセボ ＋モキシフロキサシン-プラセボ	モキシフロキサシン 400 mg ＋BAF312-プラセボ
11	3 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
12	5 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
13	8 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
14	10 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
15	10 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
16	10 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
17	10 mg	BAF312-プラセボ	BAF312-プラセボ
18	10 mg ＋モキシフロキサシン-プラセボ	BAF312-プラセボ ＋モキシフロキサシン-プラセボ	モキシフロキサシン 400 mg ＋BAF312-プラセボ

Source：Table 9-2

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 42 日間

ベースライン期：2 日間

投与期：最長 18 日間（反復経口投与）

試験終了時評価を治験薬最終投与 14～21 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，血中リンパ球数，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，血漿中モキシフロキサシン濃度

PD

12 誘導ホルター心電図

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：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
- 薬力学（pharmacodynamics，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
- PK/PD 解析対象集団：評価可能な PK/PD データを有し，PK/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。

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。

血中リンパ球数は，投与期間中に安全性の懸念（特に感染症）となる顕著な異常（200 cells/mm^3 を下回る血中リンパ球数が判断基準）が認められないかモニタリングした。

自殺念慮の発現に関する分析を C-SSRS を用いて探索的及び記述的手法で実施した。

（4）PK

Day 10 及び Day 18 の血漿中 BAF312 濃度から，ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出した：Cmax,ss，Tmax,ss，Cmin,ss，Cav,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），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。

定量下限を下回る濃度は 0 として取り扱い，PK パラメータを算出した。AUC の算出には線形台形法を用いた。

Day 10 及び Day 18 の血漿中 M3 及び M5 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，AUClast，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），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。

定量下限を下回る濃度は 0 として取り扱い，PK パラメータを算出した。AUC の算出には線形台形法を用いた。

Day 10 及び Day 18 の血漿中モキシフロキサシン濃度から，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。

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），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。

（5）PD

主要評価項目は，Day 10［臨床用量（2 mg）］及び Day 18［臨床用量を超える高用量（10 mg）］の 8 評価時点（治験薬投与後 0.5，1，2，3，4，6，12，及び 24 時間）の時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量（ΔQTcF）とした。各評価時点で心電図を 3 回測定し，平均値を測定値とした。

ICH E14 ガイドラインでは，各評価時点で片側 2 標本 t 検定（$\alpha = 0.05$）を用いて，臨床用量及び臨床用量を超える高用量の両用量についてそれぞれプラセボと比較することが必要とされている。各評価時点で時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量の BAF312 とプラセボの差（ΔΔQTcF）の平均値及び両側 90%信頼区間を算出した。

すべての評価時点で，時間を一致させたベースラインからの変化量の BAF312（臨床用量及び臨床用量を超える高用量）とプラセボの差の平均値の両側 90%信頼区間（又は片側 95%信頼区

間）の上限値が 10 ms を下回る場合，BAF312 投与による QTc 間隔への影響はないと結論づけられる。

モキシフロキサシン（陽性対照群）とプラセボの比較は，片側 2 標本 t 検定を用いて 4 評価時点（治験薬投与後 1，2，3，及び 4 時間）で行った。反復検定による第一種の過誤の増大を抑制するため，Bonferroni 法を用いた。4 評価時点のいずれかで片側検定の p 値が 0.0125 を下回る場合，本試験の分析感度が十分であると判断できる。Day 10 と Day 18 の両日で分析感度が十分である必要がある。

また，心電図の異常値（主に QTc 延長）を一覧及び集計表で示した。ICH E14 ガイドラインに従い，記述統計的に外れ値の解析を行った。

副次評価項目である QTcI は QTcF と同じ方法で解析した。

線形混合効果モデルを用いて，ΔQTcF と血漿中 BAF312 濃度の相関性を定量的に解析した。

その他の心電図パラメータに対して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 3-4 に示す。

304 名の被験者が本試験に組み入れられ，270 名が試験を完了した。

1 施設で，治験薬の誤投与により，23 名の被験者に Day 1 に投与される予定の治験薬が Day −1 に投与され，Day −1 に投与される予定の治験薬が Day 1 に投与された。これらの 23 名は Day 2 の治験薬投与後に試験を中止し，PK，PD，及び PK/PD 解析対象集団から除外された。

Table 3-4　　被験者の内訳（A2118 試験，SAF）

	BAF312 群 N = 99	モキシフロキサシン群 N = 103	プラセボ群 N = 102	合計 N = 304
		n (%)		
完了	89 (89.9)	91 (88.3)	90 (88.2)	270 (88.8)
中止	10 (10.1)	12 (11.7)	12 (11.8)	34 (11.2)
有害事象	1 (1.0) [a)]	1 (1.0) [b)]	—	2 (0.7)
治験実施計画書からの逸脱 [c)]	7 (7.1)	8 (7.8)	8 (7.8)	23 (7.6)
同意撤回	1 (1.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	6 (2.0)
治験管理上の問題	—	—	2 (2.0)	2 (0.7)
追跡不能	1 (1.0)	—	—	1 (0.3)

Source：Table 14.1-1.1

a) BAF312 群の 1 名に丘疹性皮疹が認められ，Day 14 に試験を中止した。

b) モキシフロキサシン群の 1 名に，Day −1～ 9 のプラセボ投与後，Day 10 のモキシフロキサシンの初回投与開始前に心房細動が認められ，試験を中止した。

c) 1 施設で 23 名に治験薬の誤投与（Day −1 と Day 1 の治験薬の取違え）があった。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-5 に示す。

本試験に組み入れられたすべての被験者（304 名）が SAF に含まれた。このうち，281 名が PK, PD，及び PK/PD 解析対象集団に含まれた。

Table 3-5　　解析対象集団（A2118 試験，全被験者集団）

	BAF312 群 N = 99	モキシフロキサシン群 N = 103	プラセボ群 N = 102	合計 N = 304
		n (%)		
ランダム化集団	99 (100.0)	103 (100.0)	102 (100.0)	304 (100.0)
SAF	99 (100.0)	103 (100.0)	102 (100.0)	304 (100.0)
PK 解析対象集団 a)	92 (92.9)	95 (92.2)	94 (92.2)	281 (92.4)
PD 解析対象集団 a)	92 (92.9)	95 (92.2)	94 (92.2)	281 (92.4)
PK/PD 解析対象集団 a)	92 (92.9)	95 (92.2)	94 (92.2)	281 (92.4)

Source：Table 14.1-2.1

a) 治験薬の誤投与（Day −1 と Day 1 の治験薬の取違え）があった 23 名を除外した。

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 3-6 に示す。

SAF 全体での年齢の平均値 ± SD は 35.0 ± 7.6 歳（範囲：18～45 歳）であった。性別の割合は男性が 89.5%（272 名），女性が 10.5%（32 名）であり，男性被験者が多かった。被験者の大部分が白人（268 名，88.2%）であった。BMI の平均値 ± SD は 26.1 ± 2.6 kg/m^2（範囲：18～30 kg/m^2）であった。

年齢，性別，人種，及び BMI は投与群間で均衡がとれていた。投与群別で男性の割合が最も高かったのはモキシフロキサシン群（92.2%）であり，最も低かったのは BAF312 群（85.9%）であった。

Table 3-6　　主な人口統計学的データの特性（A2118 試験，SAF）

		BAF312 群 N = 99	モキシフロキサシン群 N = 103	プラセボ群 N = 102	合計 N = 304
年齢 (歳) [a]	Mean ± SD	35.6 ± 7.7	34.2 ± 7.8	35.3 ± 7.3	35.0 ± 7.6
	Median	37.0	36.0	37.0	36.0
	Min～Max	18～45	18～45	19～45	18～45
性別 - n (%)	男性	85 (85.9)	95 (92.2)	92 (90.2)	272 (89.5)
	女性	14 (14.1)	8 (7.8)	10 (9.8)	32 (10.5)
人種 - n (%)	白人	88 (88.9)	92 (89.3)	88 (86.3)	268 (88.2)
	黒人	11 (11.1)	9 (8.7)	14 (13.7)	34 (11.2)
	アジア人	—	1 (1.0)	—	1 (0.3)
	Pacific islander	—	1 (1.0)	—	1 (0.3)
身長 (cm) [b]	Mean ± SD	170.6 ± 8.5	170.5 ± 7.9	171.2 ± 7.6	170.8 ± 8.0
	Median	170.0	172.0	172.0	171.5
	Min～Max	143～189	149～185	150～194	143～194
体重 (kg) [b]	Mean ± SD	76.3 ± 11.0	76.2 ± 10.3	76.0 ± 10.0	76.2 ± 10.4
	Median	74.8	76.0	76.1	76.0
	Min～Max	50～100	54～98	55～103	50～103
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	26.1 ± 2.5	26.2 ± 2.6	25.9 ± 2.6	26.1 ± 2.6
	Median	26.6	26.5	26.5	26.5
	Min～Max	21～30	20～30	18～30	18～30

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

BAF312 の投与を受けた被験者 99 名のうち，92 名が臨床用量（2 mg）の定常状態である Day 10 まで投与され，90 名が臨床用量を超える高用量（10 mg）の定常状態である Day 18 まで投与された。モキシフロキサシン群に割り付けられた被験者 103 名のうち，93 名が Day 10 にモキシフロキサシン 400 mg を投与され，うち 91 名がさらに Day 18 にモキシフロキサシン 400 mg を投与された。

また 34 名が何らかの理由で試験を中止した（Table 3-4）。

（2）有害事象

有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 3-7 に示す。

Table 3-7　有害事象，治験薬との関連を否定できない有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（A2118 試験，SAF）

	BAF312 群 N = 99	モキシフロキサシン群 N = 103	プラセボ群 N = 102	合計 N = 304
		n (%)		
有害事象	41 (41.4)	33 (32.0)	28 (27.5)	102 (33.6)
治験薬との関連を否定できない有害事象	19 (19.2)	18 (17.5)	7 (6.9)	44 (14.5)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)
投与中止に至った有害事象	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)

Source：Table 14.3.1-3.3
治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

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（全体で発現率 1%以上）を Table 3-8 に示す。

有害事象の発現率は SAF 全体で 33.6%（102/304 名）であった。投与群別の発現率は，BAF312 群で 41.4%（41/99 名），モキシフロキサシン群で 32.0%（33/103 名），プラセボ群で 27.5%（28/102 名）であり，BAF312 群で高かった。SOC 別で発現率が高かった有害事象は「胃腸障害」及び「神経系障害」であり，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は頭痛であった。投与群別の頭痛の発現率は，BAF312 群で 12.1%（12/99 名），モキシフロキサシン群で 10.7%（11/103 名），及びプラセボ群で 2.9%（3/102 名）であり，BAF312 群及びモキシフロキサシン群で同程度であった。その他の PT 別で発現率が高かった有害事象は，便秘（BAF312 群，モキシフロキサシン群，及びプラセボ群でそれぞれ 6.1%，4.9%，2.0%，以下同順），食中毒（3.0%，3.9%，2.0%），悪心（1.0%，2.9%，2.0%）及び胸部不快感（3.0%，3.9%，2.0%）であり，いずれも BAF312 群及びモキシフロキサシン群で同程度であった。発現率が高かった併用薬及び非薬物療法を必要とした有害事象は，頭痛及び便秘であった。

Table 3-8　有害事象発現被験者数及び発現率（全体で発現率 1%以上）（A2118 試験，SAF）

SOC PT	BAF312 群 N = 99	モキシフロキサシン群 N = 103	プラセボ群 N = 102	合計 N = 304
	n (%)			
合計	41 (41.4)	33 (32.0)	28 (27.5)	102 (33.6)
胃腸障害	14 (14.1)	14 (13.6)	6 (5.9)	34 (11.2)
腹部膨満	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.3)
便秘	6 (6.1)	5 (4.9)	2 (2.0)	13 (4.3)
消化不良	1 (1.0)	3 (2.9)	0	4 (1.3)
食中毒	3 (3.0)	4 (3.9)	2 (2.0)	9 (3.0)
悪心	1 (1.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	6 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.1)	6 (5.8)	5 (4.9)	17 (5.6)
適用部位皮膚炎	2 (2.0)	0	1 (1.0)	3 (1.0)
胸部不快感	3 (3.0)	4 (3.9)	2 (2.0)	9 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.0)	6 (5.8)	7 (6.9)	17 (5.6)
背部痛	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.3)
筋骨格系胸痛	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (1.3)
筋骨格痛	0	3 (2.9)	0	3 (1.0)
神経系障害	15 (15.2)	13 (12.6)	5 (4.9)	33 (10.9)
頭痛	12 (12.1)	11 (10.7)	3 (2.9)	26 (8.6)
失神寸前の状態	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.0)	4 (3.9)	3 (2.9)	10 (3.3)
口腔咽頭痛	1 (1.0)	0	2 (2.0)	3 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	11 (11.1)	4 (3.9)	2 (2.0)	17 (5.6)
接触皮膚炎	4 (4.0)	1 (1.0)	0	5 (1.6)
全身性そう痒症	2 (2.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (1.6)
丘疹性皮疹	4 (4.0)	1 (1.0)	0	5 (1.6)

Source：Table 14.3.1-3.1
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（全体で発現率 1%以上）を Table 3-9 に示す。

投与群別の副作用の発現率は，BAF312 群で 19.2%（19/99 名），モキシフロキサシン群で 17.5%（18/103 名），プラセボ群で 6.9%（7/102 名）であり，BAF312 群とモキシフロキサシン群で同程度であった。

Table 3-9　副作用発現被験者数及び発現率（全体で発現率 1%以上）（A2118 試験，SAF）

SOC PT	BAF312 群 N = 99	モキシフロキサシン群 N = 103	プラセボ群 N = 102	合計 N = 304
	n (%)			
合計	19 (19.2)	18 (17.5)	7 (6.9)	44 (14.5)
胃腸障害	6 (6.1)	7 (6.8)	2 (2.0)	15 (4.9)
悪心	1 (1.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	6 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (1.6)
胸部不快感	0	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.0)
神経系障害	14 (14.1)	11 (10.7)	3 (2.9)	28 (9.2)
頭痛	12 (12.1)	10 (9.7)	3 (2.9)	25 (8.2)

Source：Table 14.3.1-3.3, Listing 16.2.7-1.1
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。

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，モキシフロキサシン群の 2 名（心房細動及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）及びプラセボ群の 1 名（高リパーゼ血症）に認められたが，BAF312 群では認められなかった。モキシフロキサシンの 1 名に認められた心房細動は，重篤な有害事象として報告された。いずれの事象も後遺症なく回復した（Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を Table 3-10 に示す。

BAF312 群及びモキシフロキサシン群の各 1 名に重篤な有害事象（デング熱及び心房細動）が発現した。モキシフロキサシン群の 1 名に発現した心房細動は，治験薬との関連を否定できないと判断され，試験を中止した。BAF312 群の 1 名に発現したデング熱は，被験者が BAF312 の最終投与から 5 日後に流行地域を旅行中に発現したため，治験薬との関連は否定された。いずれの事象も後遺症なく回復した。

Table 3-10　　重篤な有害事象の一覧（A2118 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	重篤な有害事象（PT）	発現日 a)（Day）	持続期間（日）	重症度	関連	処置
BAF312 群	1002/6231	41/M/Ca	デング熱	23	24	Mod	NS	5
モキシフロキサシン群	1001/5198	44/M/Ca	心房細動	10	2	Sev	SP	2

Source：Listing 16.2.4-1.1.1，Listing 16.2.7-1.1

性別：M＝男性，人種：Ca＝白人，重症度：Mod＝中等度，Sev＝高度

関連：NS＝関連を否定できる，SP＝関連を否定できない

処置：0＝処置なし，1＝治験薬の減量又は休薬，2＝治験薬の投与中止，3＝薬物治療あり，4＝薬物以外の治療あり，5＝入院／入院期間の延長

a) 投与期の初回投与日を Day 1 とした。

（4）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を Table 3-11 に示す。

BAF312 群及びモキシフロキサシン群の各 1 名に投与中止に至った有害事象（丘疹性皮疹及び心房細動）が認められた。いずれも治験薬との関連を否定できないと判断された。いずれの事象も治験薬の投与中止後に回復した。

Table 3-11　　投与中止に至った有害事象の一覧（A2118 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与中止に至った有害事象（PT）	発現日 a)（Day）	持続期間（日）	重症度	関連	処置
BAF312 群	1003/5384	43/F/Ca	丘疹性皮疹	9	14	Mild	SP	2, 3
モキシフロキサシン群	1001/5198	44/M/Ca	心房細動	10	2	Sev	SP	2

Source：Listing 16.2.4-1.1.1，Listing 16.2.7-1.1

性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，重症度：Mild＝軽度，Sev＝高度

関連：SP＝関連を否定できない

処置：0＝処置なし，1＝治験薬の減量又は休薬，2＝治験薬の投与中止，3＝薬物治療あり，4＝薬物以外の治療あり，5＝入院／入院期間の延長

a) 投与期の初回投与日を Day 1 とした。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

有害事象として報告された血液学的検査の異常を Table 3-12 に示す。

いずれの投与群でも，大部分の血液学的検査パラメータの平均値（BAF312 群のリンパ球数を除く）は，ベースラインから試験終了時まで基準範囲内であった。

Day 18 に BAF312 群の 1 名に，有害事象として報告された血液学的検査の異常（白血球数減少）が認められた。当該被験者の他にも，試験期間中に基準範囲外の血液学的検査の異常値は認められたが，臨床的に重要又は試験中止に至った異常はなかった。

Table 3-12　　有害事象として報告された血液学的検査の異常（A2118 試験，SAF）

投与群	被験者番号	有害事象（PT）	ベースラインからの変化量	関連	重症度	処置	転帰
BAF312 群	1003/5424	白血球数減少 [WBC：2.8 10E9/L (基準範囲：3.9～10.7 10E9/L)]	−0.3 10E9/L	SP	Mild	0	回復

Source：Table 12-4，Listing 16.2.8-2.2，Listing 16.2.7-1.1

関連：SP = 関連を否定できない，重症度：Mild = 軽度

処置：0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院／入院期間の延長

2）血液生化学的検査

有害事象として報告された血液生化学的検査の異常を Table 3-13 に示す。

いずれの投与群でも，大部分の血液生化学的検査パラメータの平均値（BAF312 群の中性脂肪を除く）は，ベースラインから試験終了時まで基準範囲内であった。

BAF312 群の 4 名に 5 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 件，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2 件，肝酵素上昇が 1 件），モキシフロキサシン群の 2 名に 3 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 件）の有害事象として報告された血液生化学的検査の異常が認められた。モキシフロキサシン群の 1 名（被験者番号 1002/5242）に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加（高度）を除き，いずれの事象も重症度は軽度であり，試験中止には至らなかった。これらの事象以外にも，試験期間中に基準範囲外の血液生化学的検査の異常値は認められたが，臨床的に重要な異常はなかった。

Table 3-13　有害事象として報告された血液生化学的検査の異常（A2118 試験，SAF）

投与群	被験者番号	有害事象（PT）	ベースラインからの変化量	関連	重症度	処置	転帰
BAF312 群	1002/5293	肝酵素上昇 [AST：68 U/L (基準範囲：13～41 U/L)] [ALT：178 U/L (基準範囲：10～60 U/L)] [γ-GTP：140 U/L (基準範囲：7～64 U/L)]	AST：43 U/L ALT：138 U/L γ-GTP：102 U/L	SP	Mild	0	EOS まで継続
BAF312 群	1003/5351	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [ALT：183 U/L (基準範囲：10～60 U/L)] [リンパ球：5.3% (基準範囲：14～43%)]	ALT：153 U/L リンパ球： −14.7%	SP	Mild	0	回復
BAF312 群	1003/5367	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 [γ-GTP：283 U/L (基準範囲：6～74 U/L)]	γ-GTP：230 U/L	SP	Mild	0	EOS まで継続
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [ALT：133 U/L (基準範囲：10～60 U/L)]	ALT：98 U/L	SP	Mild	0	回復
BAF312 群	1003/5439	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 [γ-GTP：162 U/L (基準範囲：6～74 U/L)] [ALT：117 U/L (基準範囲：10～60 U/L)]	γ-GTP：105 U/L ALT：75 U/L	NS	Mild	0	EOS まで継続
モキシフロキサシン群	1002/5242	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [AST：146 U/L (基準範囲：13～41 U/L)] [LDH：439 U/L (基準範囲：118～210 U/L)]	AST：129 U/L LDH：302 U/L	NS	Mild	0	回復
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加 [CPK：2208 U/L (基準範囲：49～397 U/L)]	CPK：2015 U/L	NS	Sev	0	回復
モキシフロキサシン群	1003/5430	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 [CPK：1544 U/L (基準範囲：44～329 U/L)]	CPK：1232 U/L	NS	Mild	0	EOS まで継続

Source：Table 12-4，Listing 16.2.8-2.1，Listing 16.2.7-1.1

EOS = 試験終了時

関連：NS = 関連を否定できる，SP = 関連を否定できない，重症度：Mild = 軽度，Sev = 高度

処置：0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院／入院期間の延長

（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，バイタルサインの平均値に臨床的に重要な変化は認められなかった（Listing 16.2.9-1.1）。

バイタルサインに関連する有害事象が，BAF312 群の 1 名（高血圧），モキシフロキサシン群の 2 名（心房細動及び動悸，各 1 名），プラセボ群の 1 名（動悸）に認められた。重篤な有害事象として報告された，モキシフロキサシン群で 1 名に認められた心房細動を除き，いずれも重症度は軽度であった（Listing 16.2.7-1.1）。

2）12 誘導心電図

試験期間中に大部分の被験者の心電図測定値に軽微な異常が認められたが，モキシフロキサシン群の 2 名を除き，臨床的に重要な異常は認められなかった（Listing 16.2.9-1.2.1）。

3）血中リンパ球数

本試験では，血中リンパ球数が安全性の懸念の判断基準となる 0.20 10E9/L を下回った被験者はいなかった。本試験で認められた最も低い血中リンパ球数は 0.20 10E9/L であり，BAF312 群で臨床用量を超える高用量の投与を受けていた被験者 6 名に Day 18 の投与前に認められた（Listing 16.2.8-2.2）。過去の試験結果と同様に，BAF312 の投与により血中リンパ球数の用量依存的な減少が認められた。

4）自殺傾向評価

全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 BAF312 濃度

健康被験者に BAF312 2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 10）及び 10 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 18）の血漿中 BAF312 濃度推移を Figure 3-2 に示す。血漿中 BAF312 の PK パラメータを Table 3-14 に示す。

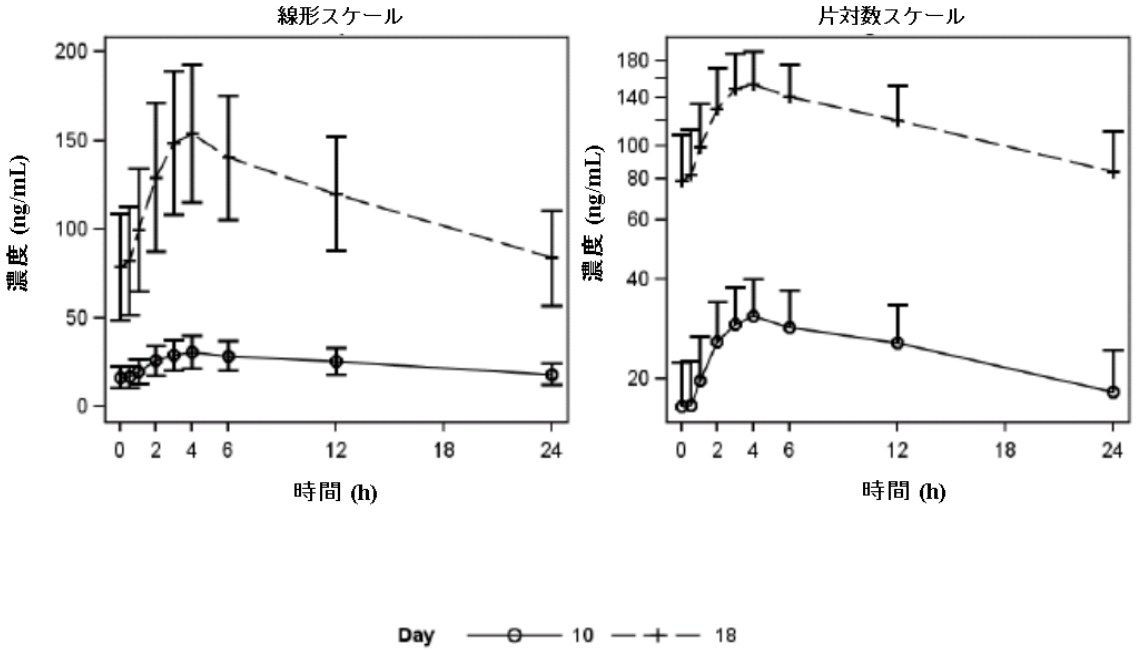
BAF312 の反復経口投与後，約 4 時間（中央値）で Tmax,ss に達した。BAF312 の Cmax,ss の平均値 ± SD は，Day 10 で 31.5 ± 8.89 ng/mL，Day 18 で 157 ± 39.2 ng/mL であった。BAF312 の AUCtau,ss の平均値 ± SD は，Day 10 で 577 ± 159 ng·h/mL，Day 18 で 2790 ± 755 ng·h/mL であった。BAF312 の Cmax,ss 及び AUCtau,ss の%CV 幾何平均値は，Day 10 及び Day 18 ともに約 30%と同程度であった。

本試験の BAF312 の定常状態での PK データは，A2105 試験及び A2107 試験の結果と一致していた。

A2101 試験及び A2105 試験の結果から，BAF312 の PK プロファイルは用量線形性及び時間非依存性を示すことが明らかになっている。予想されたとおり，本試験では Day 10（BAF312 2 mg

投与）と比較して Day 18（BAF312 10 mg 投与）で BAF312 の Cmax,ss 及び AUCtau,ss の用量比例的な増加が認められた。臨床用量を超える高用量（10 mg）を投与したときの AUCtau,ss 及び Cmax,ss の平均値は，臨床用量（2 mg）を投与したときと比較して，それぞれ 4.8 倍及び約 5 倍大きかった。

Figure 3-2　健康被験者に BAF312 2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 10）及び 10 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 18）の血漿中 BAF312 濃度推移（A2118 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.3
n = 92
Mean ± SD

Table 3-14　健康被験者に BAF312 2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 10）及び 10 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 18）の血漿中 BAF312 の PK パラメータ（A2118 試験，PK 解析対象集団）

		Day 10 (2 mg)	Day 18 (10 mg)
Cmin,ss (ng/mL)	n	92	89
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	16.0 ± 5.73 [14.5 ; 63.0]	76.4 ± 29.8 [61.2 ; 141.0]
Cavg,ss (ng/mL)	n	75	87
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	24.1 ± 6.60 [23.2 ; 26.7]	116 ± 31.5 [112 ; 30.1]
Cmax,ss (ng/mL)	n	92	89
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	31.5 ± 8.89 [30.4 ; 27.6]	157 ± 39.2 [152 ; 28.3]
Tmax, ss (h)	n	92	89
	Median (Min～Max)	4.03 (2.02～12.1)	4.02 (2.02～6.05)
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	75	87
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	577 ± 159 [558 ; 26.7]	2790 ± 755 [2680 ; 30.1]
Fluctuation (%)	n	75	87
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	67.2 ± 14.8 [65.8 ; 20.9]	73.8 ± 21.6 [71.2 ; 26.8]

Source：Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2

2）血漿中 M3 及び M5 濃度

健康被験者に BAF312 2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 10）及び 10 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 18）の血漿中 M3 及び M5 濃度推移を Figure 3-3 及び Figure 3-4 に示す。血漿中 M3 及び M5 の PK パラメータを Table 3-15 及び Table 3-16 に示す。

BAF312 の反復経口投与後，血漿中 M3 及び M5 濃度は，それぞれ約 6 時間及び約 4 時間（いずれも中央値）で Tmax,ss に達した。

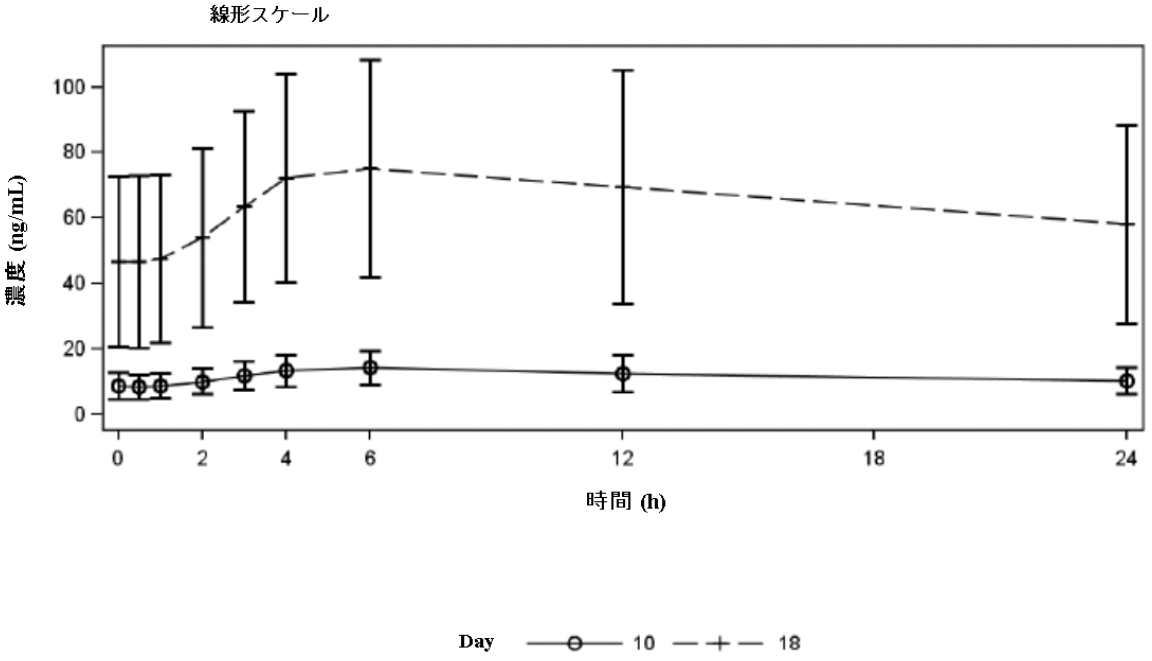
M3 及び M5 の Cmax,ss 及び AUClast の%CV 幾何平均値は，M5 と比較して M3 で高く，Day 10 では M3 が約 36%～39%，M5 が約 29%～30%であり，Day 18 では M3 が約 45%～47%，M5 が約 35%であった。

BAF312 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss に対する M3 の AUClast（又は AUCtau,ss）及び Cmax,ss のモル比は，それぞれ 35%～39%及び 33%～35%であった。BAF312 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss に対する M5 の AUClast（又は AUCtau,ss）及び Cmax,ss のモル比は，約 2%であった。これらの結果は BAF312 10 mg を単回経口投与した A2104 試験（ヒトを対象とした吸収，分布，代謝，及び排泄［ADME］試験）の結果と一致していた。

M3 及び M5 の Cmax,ss 及び AUClast は，Day 10（BAF312 2 mg 投与）と Day 18（BAF312 10 mg 投与）で用量比例的な増加が認められた。

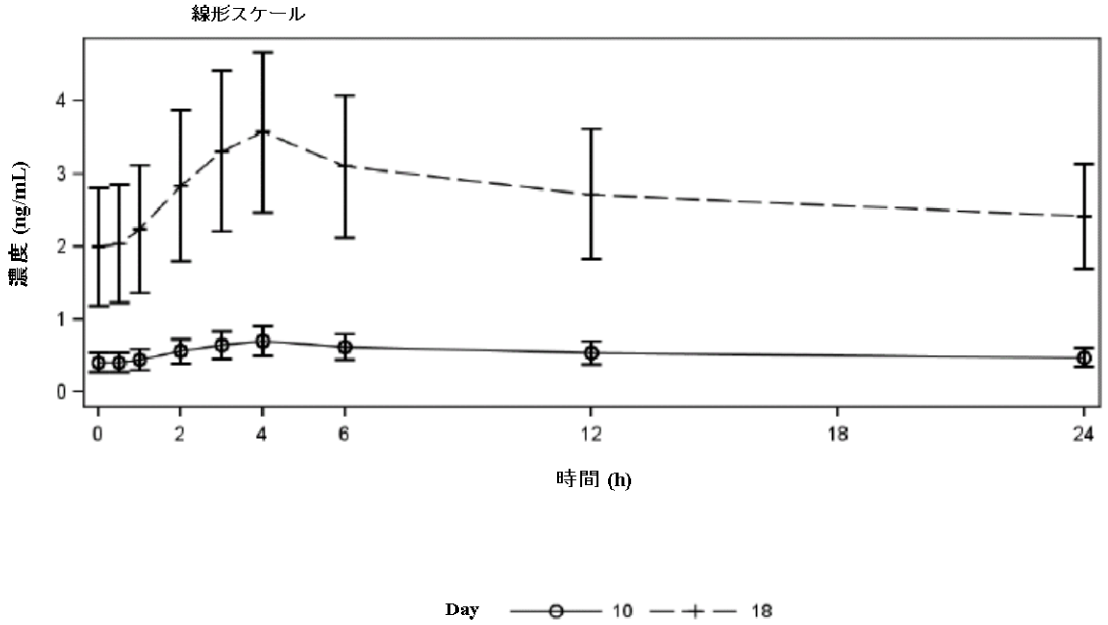
A2104 試験の単回経口投与のデータを考慮すると，血漿中 BAF312 濃度の結果と同様に，血漿中 M3 及び M5 濃度は，Day 10 及び Day 18 のいずれでも定常状態であった。また，BAF312，M3，及び M5 の T1/2 はいずれも約 30 時間と同様であり，A2104 試験の結果とも一致していた。

Figure 3-3　健康被験者に BAF312 2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 10）及び 10 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 18）の血漿中 M3 濃度推移（A2118 試験，PK 解析対象集団）



Source：Addendum CSR Figure 14.2-1.6
n = 92
Mean ± SD

Figure 3-4　健康被験者に BAF312 2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 10）及び 10 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 18）の血漿中 M5 濃度推移（A2118 試験，PK 解析対象集団）



Source：Addendum CSR Figure 14.2-1.6
n = 92
Mean ± SD

Table 3-15　健康被験者に BAF312 2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 10）及び 10 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投経口与したとき（Day 18）の血漿中 M3 の PK パラメータ（A2118 試験，PK 解析対象集団）

		Day 10 (2 mg)	Day 18 (10 mg)
Cmin,ss (ng/mL)	n	92	89
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	8.29 ± 3.68 [7.66 ; 46.9]	44.3 ± 24.9 [38.3 ; 79.9]
Cavg,ss (ng/mL)	n	24	67
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	11.0 ± 3.24 [10.6 ; 32.1]	63.2 ± 29.3 [57.4 ; 47.4]
Cmax,ss (ng/mL)	n	92	89
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	14.8 ± 5.34 [13.9 ; 36.4]	79.8 ± 35.8 [72.8 ; 45.4]
Tmax, ss (h)	n	92	89
	Median (Min～Max)	6.03 (2.05～12.0)	6.03 (3.02～24.0)
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	24	67
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	265 ± 77.7 [254 ; 32.1]	1520 ± 704 [1380 ; 47.4]
AUClast (ng·h/mL)	n	92	89
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	287 ± 113 [268 ; 38.5]	1570 ± 751 [1420 ; 47.4]
Fluctuation (%)	n	24	67
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	60.5 ± 16.1 [58.4 ; 28.2]	62.3 ± 23.9 [58.8 ; 34.3]

Source：Addendum CSR Table 14.2-1.4，Addendum CSR Table 14.2-1.5

Table 3-16　健康被験者に BAF312 2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 10）及び 10 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（Day 18）の血漿中 M5 の PK パラメータ（A2118 試験，PK 解析対象集団）

		Day 10 (2 mg)	Day 18 (10 mg)
Cmin,ss (ng/mL)	n	92	89
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	0.388 ± 0.129 [0.369 ; 39.8]	1.91 ± 0.780 [1.72 ; 74.7]
Cavg,ss (ng/mL)	n	79	88
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	0.554 ± 0.146 [0.535 ; 27.4]	2.75 ± 0.843 [2.61 ; 35.0]
Cmax,ss (ng/mL)	n	92	89
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	0.720 ± 0.200 [0.692 ; 29.6]	3.63 ± 1.13 [3.44 ; 35.0]
Tmax,ss (h)	n	92	89
	Median (Min～Max)	4.03 (2.02～12.1)	4.03 (3.02～24.0)
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	79	88
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	13.3 ± 3.49 [12.8 ; 27.4]	66.1 ± 20.2 [62.7 ; 35.0]
AUClast (ng·h/mL)	n	92	89
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	13.1 ± 3.54 [12.6 ; 28.6]	66.1 ± 20.1 [62.8 ; 34.8]
Fluctuation (%)	n	79	88
	Mean ± SD [Geometric mean ; %CV geometric mean]	61.8 ± 17.5 [59.5; 28.1]	65.6 ± 26.2 [61.6; 35.1]

Source：Addendum CSR Table 14.2-1.4，Addendum CSR Table 14.2-1.5

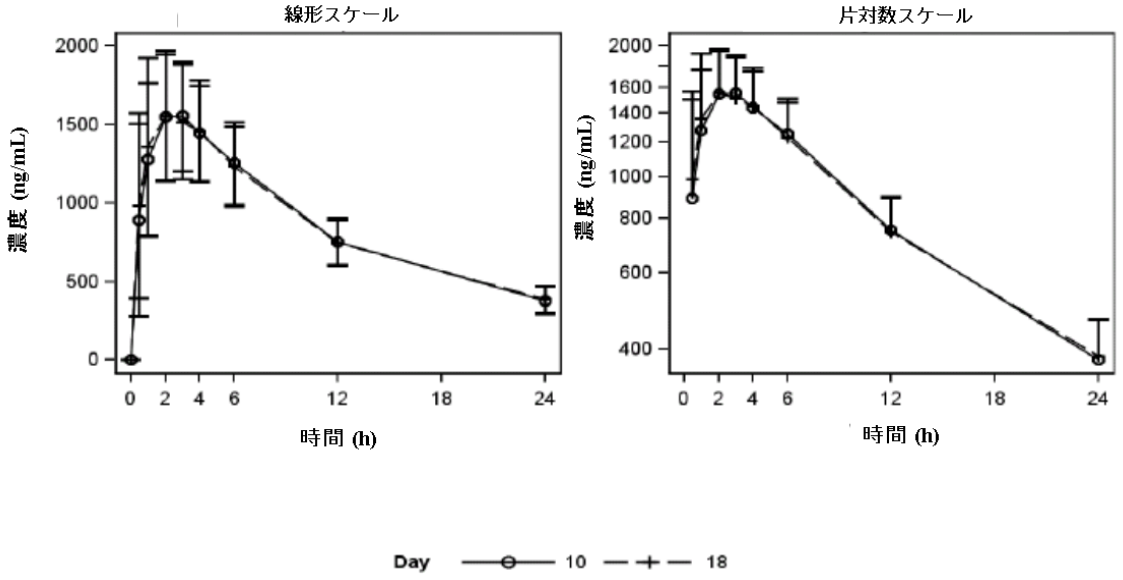
3）血漿中モキシフロキサシン濃度

健康被験者にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したとき（Day 10 及び Day 18）の血漿中モキシフロキサシン濃度推移を Figure 3-5 に示す。血漿中モキシフロキサシンの PK パラメータを Table 3-17 に示す。

血漿中のモキシフロキサシンは，400 mg 単回経口投与後 0.5 時間で定量され，約 2 時間後（中央値，範囲：0.5～4.05 時間）に最高濃度に達した。モキシフロキサシンの Cmax，AUClast，及び AUCinf の平均値 ± SD は，Day 10 でそれぞれ 1720 ± 386 ng/mL，20600 ± 3810 ng·h/mL，及び 25000 ± 5300 ng·h/mL，Day 18 でそれぞれ 1740 ± 410 ng/mL，20700 ± 3770 ng·h/mL，及び 25300 ± 5880 ng·h/mL であった。モキシフロキサシンの Cmax，AUClast，及び AUCinf は Day 10 と Day 18 で同程度であった。

本試験のモキシフロキサシンの PK パラメータ（Cmax，Tmax，及び AUC）は，公表文献（Mason et al.，2010）の結果と一致していた。

Figure 3-5　健康被験者にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したとき（Day 10 及び Day 18）の血漿中モキシフロキサシン濃度推移（A2118 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.3
n = 95
Mean ± SD

Table 3-17　健康被験者にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したとき（Day 10 及び Day 18）の血漿中モキシフロキサシンの PK パラメータ（A2118 試験，PK 解析対象集団）

		Day 10	Day 18
Tmax (h)	n	91	91
	Median	2.05	2.03
	(Min～Max)	(0.500～4.05)	(0.517～4.05)
Cmax (ng/mL)	n	91	91
	Mean ± SD	1720 ± 386	1740 ± 410
	[Geometric mean ; %CV geometric mean]	[1680 ; 21.2]	[1700 ; 21.2]
AUClast (ng·h/mL)	n	91	91
	Mean ± SD	20600 ± 3810	20700 ± 3770
	[Geometric mean ; %CV geometric mean]	[20300 ; 17.6]	[20400 ; 17.1]
AUCinf (ng·h/mL)	n	32	29
	Mean ± SD	25000 ± 5300	25300 ± 5880
	[Geometric mean ; %CV geometric mean]	[24500 ; 20.0]	[24700 ; 21.9]
T1/2 (h)	n	91	91
	Mean ± SD	10.6 ± 1.45	10.9 ± 1.74
	[Geometric mean ; %CV geometric mean]	[10.5 ; 13.7]	[10.7 ; 16.1]

Source：Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2

（2）PD

1）主要評価項目

- **時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量の差（ΔΔQTcF）の平均値及び両側 90%信頼区間への影響**

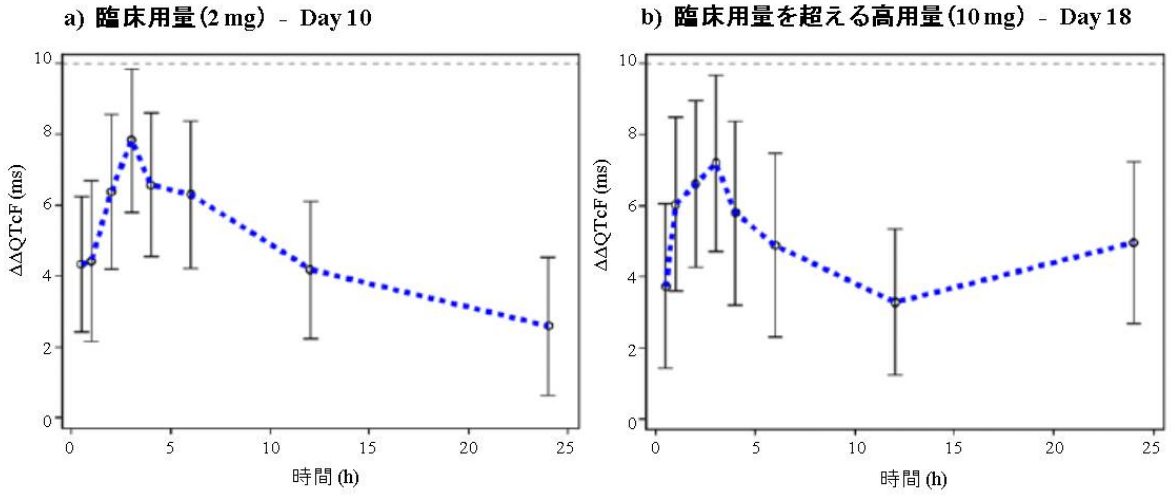
評価時点別の時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量の BAF312 とプラセボの差（ΔΔQTcF）の平均値及び両側 90%信頼区間の推移を Figure 3-6 及び Table 3-18 に示す。

臨床用量及び臨床用量を超える高用量の BAF312 を投与したときの，ΔΔQTcF の平均値の両側 90%信頼区間の上限値は，いずれの評価時点でも閾値である 10 ms を下回った。

臨床用量（2 mg）では，Day 10 の投与 2～6 時間後の ΔΔQTcF が 5 ms を超え，ΔΔQTcF の最大値は投与 3 時間後の 7.83 ms であった。臨床用量を超える高用量（10 mg）では，Day 18 の投与 1～4 時間後の ΔΔQTcF が 5 ms を超え，ΔΔQTcF の最大値は投与 3 時間後の 7.20 ms であった。

ΔΔQTcF の時間プロファイルは，BAF312 の血漿中濃度-時間プロファイルと一致していた。

Figure 3-6　評価時点別の時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量の BAF312 とプラセボの差（ΔΔQTcF）の平均値及び両側 90%信頼区間の推移（A2118 試験，PD 解析対象集団）



Source：Table 14.2-2.3.1

Table 3-18　評価時点別の時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量の BAF312 とプラセボの差（ΔΔQTcF）の平均値及び両側 90%信頼区間（A2118 試験，PD 解析対象集団）

	投与後の経過時間	BAF312 2 mg vs プラセボ			BAF312 10 mg vs プラセボ		
		推定差	SE	90%CI	推定差	SE	90%CI
QTcF (ms)	0.5	4.34	1.15	(2.44; 6.24)	3.74	1.40	(1.42; 6.05)
	1.0	4.43	1.38	(2.16; 6.71)	6.05	1.47	(3.61; 8.48)
	2.0	6.39	1.32	(4.20; 8.57)	6.63	1.42	(4.28; 8.98)
	3.0	7.83	1.23	(5.80; 9.86)	7.20	1.50	(4.72; 9.69)
	4.0	6.58	1.23	(4.55; 8.61)	5.80	1.56	(3.22; 8.39)
	6.0	6.30	1.26	(4.22; 8.39)	4.89	1.57	(2.30; 7.48)
	12.0	4.19	1.17	(2.24; 6.13)	3.29	1.25	(1.23; 5.35)
	24.0	2.59	1.17	(0.65; 4.54)	4.96	1.37	(2.69; 7.23)

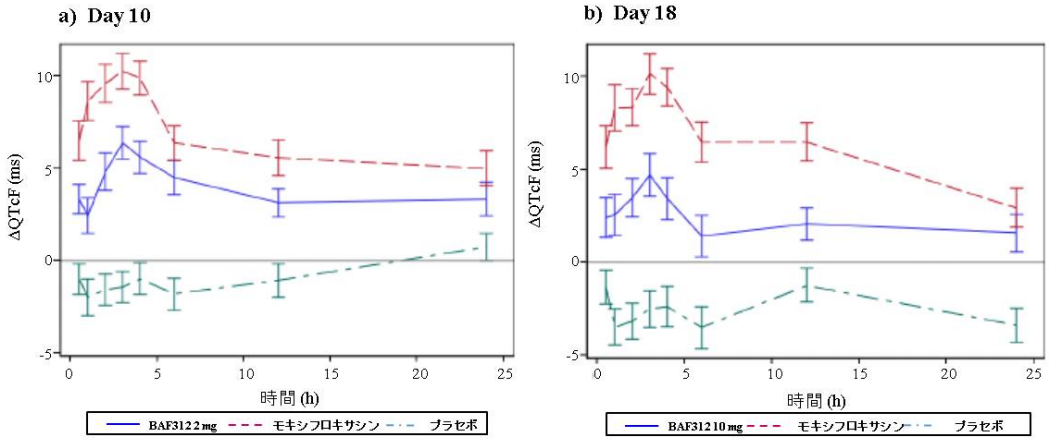
Source：Table 14.2-2.3.2

- **時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量（ΔQTcF）及び両側 90%信頼区間への影響**

投与群及び評価時点別の時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量（ΔQTcF）の推移を Figure 3-7 に示す。

Day 10 に臨床用量（2 mg）を投与したときの ΔQTcF の最大値は 6.4 ms，Day 18 に臨床用量を超える高用量（10 mg）を投与したときの ΔQTcF の最大値は 4.7 ms であり，モキシフロキサシンと比較して，それぞれ約 40%及び 50%小さかった（モキシフロキサシンは Day 10 で 10.25 ms，Day 18 で 10.12 ms）。BAF312 及びモキシフロキサシンの ΔQTcF の最大値は，いずれも投与 3 時間後に認められた。

Figure 3-7　投与群及び評価時点別の時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量（ΔQTcF）の推移（A2118 試験，PD 解析対象集団）



Source：Table 14.2-2.3.3
Mean ± SD

- **QTcF のカテゴリカル解析**

評価時点別の QTcF 間隔で注目すべき延長が認められた被験者数及びその割合を Table 3-19 に示す。

QTcF のカテゴリカル解析の結果，いずれの投与群も，QTcF が 480 ms 超となった被験者はいなかった。また，ベースラインから QTcF が 60 ms 超延長した被験者もいなかった。ベースラインから QTcF が 30 ms 超延長した，又は 450 ms 超となった被験者の割合は，BAF312 群とプラセボ群で同程度であり，モキシフロキサシン群で高かった。

Table 3-19　評価時点別の QTcF 間隔で注目すべき延長が認められた被験者数及びその割合（A2118 試験，PD 解析対象集団）

			BAF312 群 N = 92	モキシフロキサシン群 N = 92	プラセボ群 N = 92	合計 N = 276
			n / m (%)			
Day 10	QTcF (ms)	30 ms 超延長	0 / 92 (0)	5 / 92 (5)	1 / 92 (1)	6 / 276 (2)
		60 ms 超延長	0 / 92 (0)	0 / 92 (0)	0 / 92 (0)	0 / 276 (0)
		新規に 450 ms 超	0 / 92 (0)	2 / 92 (2)	0 / 92 (0)	2 / 276 (1)
		新規に 480 ms 超	0 / 92 (0)	0 / 92 (0)	0 / 92 (0)	0 / 276 (0)
		新規に 500 ms 超	0 / 92 (0)	0 / 92 (0)	0 / 92 (0)	0 / 276 (0)
Day 18	QTcF (ms)	30 ms 超延長	2 / 90 (2)	7 / 91 (8)	1 / 91 (1)	10 / 272 (4)
		60 ms 超延長	0 / 90 (0)	0 / 91 (0)	0 / 91 (0)	0 / 272 (0)
		新規に 450 ms 超	1 / 90 (1)	2 / 91 (2)	1 / 91 (1)	4 / 272 (1)
		新規に 480 ms 超	0 / 90 (0)	0 / 91 (0)	0 / 91 (0)	0 / 272 (0)
		新規に 500 ms 超	0 / 90 (0)	0 / 91 (0)	0 / 91 (0)	0 / 272 (0)

Source：Table 14.2-2.6.4
n は評価日のいずれかの時点で，規定基準に該当した被験者数を示す。
m はベースライン及びベースライン後の測定値に欠測がない被験者数を示す。
N は本解析に含まれた被験者数の合計を示す。

2）副次評価項目

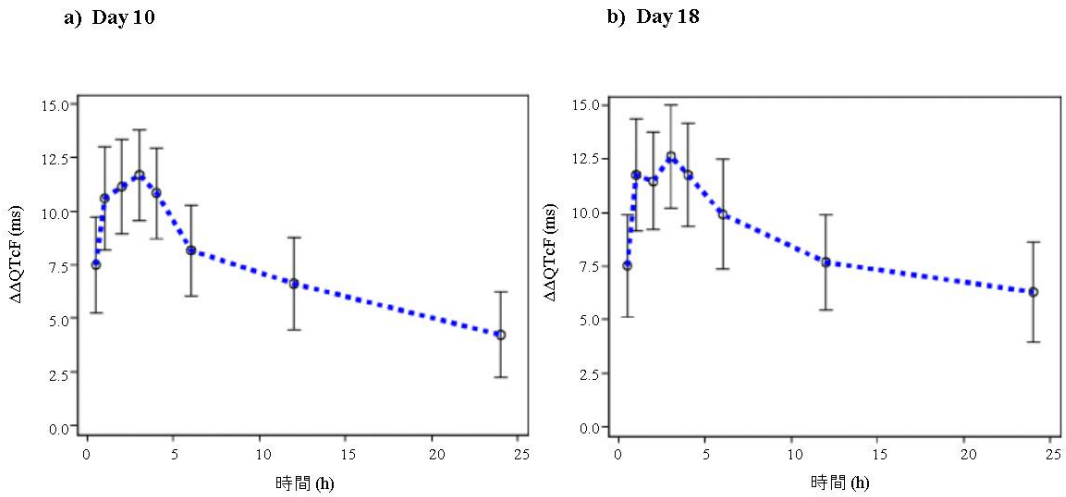
- **分析感度**

評価時点別の時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量のモキシフロキサシンとプラセボの差（ΔΔQTcF）の平均値及び両側 90%信頼区間の推移を Figure 3-8 及び Table 3-20 に示す。

Day 10 及び Day 18 の治験薬投与 1～4 時間後の補正した片側検定の p 値は，いずれも 0.0125 を下回った。また，Day 10 及び Day 18 のいずれの評価時点（治験薬投与 1～4 時間後）でも，モキシフロキサシンの ΔΔQTcF の平均値の両側 90%信頼区間の下限値は 5 ms を超えていた。モキシフロキサシンの ΔΔQTcF の時間プロファイルは，モキシフロキサシンの血漿中濃度-時間プロファイルと一致していた。Day 10 及び Day 18 のいずれも ΔΔQTcF の最大値は，治験薬投与 3 時間

後であり，それぞれ，11.69 ms 及び 12.62 ms であった。この結果は，公表文献の結果と一致していた。

Figure 3-8　評価時点別の時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量のモキシフロキサシンとプラセボの差（ΔΔQTcF）の平均値及び両側 90%信頼区間の推移（A2118 試験，PD 解析対象集団）



Source：Table 14.2-2.3.2

Table 3-20　評価時点別の時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量のモキシフロキサシンとプラセボの差（ΔΔQTcF）の平均値及び両側 90%信頼区間（A2118 試験，PD 解析対象集団）

		投与後の経過時間	モキシフロキサシン 400 mg vs プラセボ			
			推定差	SE	90%CI	p 値
QTcF (ms)	Day 10	0.5	7.51	1.35	(5.27; 9.74)	<.001
		1.0	10.62	1.45	(8.22; 13.02)	<.001
		2.0	11.16	1.33	(8.96; 13.36)	<.001
		3.0	11.69	1.29	(9.56; 13.82)	<.001
		4.0	10.85	1.28	(8.74; 12.96)	<.001
		6.0	8.17	1.28	(6.05; 10.28)	<.001
		12.0	6.64	1.31	(4.47; 8.80)	<.001
		24.0	4.25	1.20	(2.26; 6.24)	<.001
	Day 18	0.5	7.53	1.45	(5.13; 9.94)	<.001
		1.0	11.77	1.59	(9.15; 14.40)	<.001
		2.0	11.49	1.38	(9.20; 13.78)	<.001
		3.0	12.62	1.46	(10.21; 15.03)	<.001
		4.0	11.78	1.46	(9.36; 14.20)	<.001
		6.0	9.94	1.55	(7.38; 12.50)	<.001
		12.0	7.70	1.35	(5.46; 9.93)	<.001
		24.0	6.31	1.40	(3.98; 8.63)	<.001

Source：Table 14.2-2.3.3

- **時間を一致させたベースラインからの QTcI 間隔の変化量の差（ΔΔQTcI）の平均値及び両側 90%信頼区間への影響**

評価時点別の時間を一致させたベースラインからの QTcI 間隔の変化量の BAF312 とプラセボの差（ΔΔQTcI）の平均値及び両側 90%信頼区間の推移を Figure 3-9 及び Table 3-21 に示す。

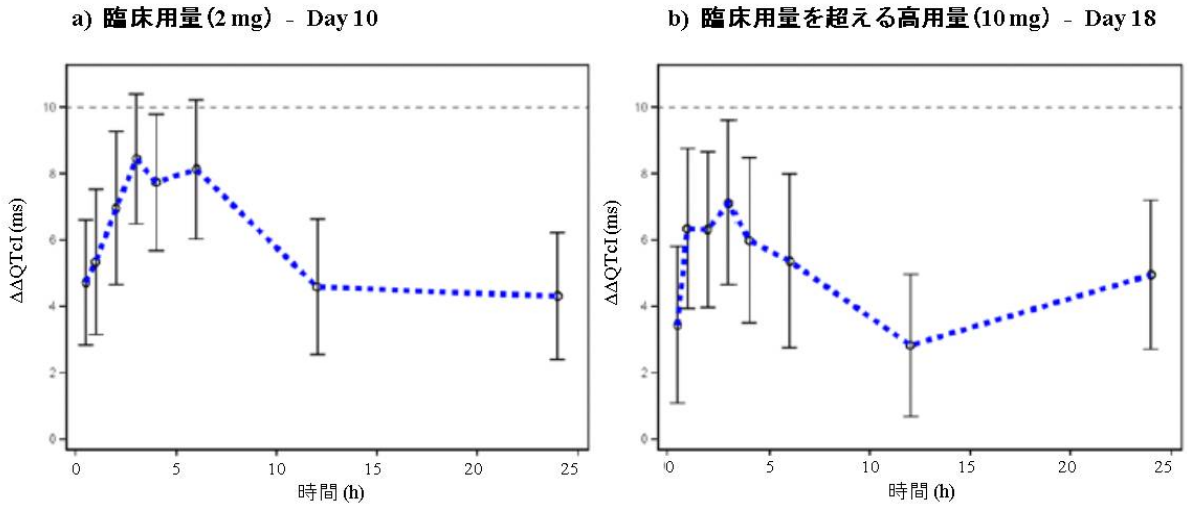
臨床用量及び臨床用量を超える高用量の BAF312 を投与したときの，ΔΔQTcI の平均値は ΔΔQTcF と同程度であった。QTcF の結果と異なり，Day 10 の臨床用量（2 mg）の投与 3 時間後及び 6 時間後に BAF312 の ΔΔQTcI の平均値の両側 90%信頼区間の上限値が 10 ms を超えた（投与 3 時間後に 10.41 ms，投与 6 時間後に 10.24 ms）。Day 18 の臨床用量を超える高用量（10 mg）の投与後は，いずれの評価時点でも BAF312 の ΔΔQTcI の平均値の両側 90%信頼区間の上限値は 10 ms を下回った。

臨床用量及び臨床用量を超える高用量の BAF312 を投与したとき，ΔΔQTcI の平均値は 5 ms を超え，投与 3 時間後に最大値となった（臨床用量では 8.46 ms，臨床用量を超える高用量では 7.13 ms）。

BAF312 の ΔΔQTcI の時間プロファイルは，BAF312 の血漿中濃度-時間プロファイルと一致していた。

QTcF のカテゴリカル解析の結果と同様に，Day 10 の QTcI のカテゴリカル解析では，臨床用量（2 mg）の BAF312 投与により QTcI が 30 ms 超延長した，又は新たに 450 ms 超となった被験者はいなかった。Day 18 の QTcI のカテゴリカル解析では，臨床用量を超える高用量（10 mg）の BAF312 投与を受けた被験者うち，QTcI が 30 ms 超延長した，又は新たに 450 ms 超となった被験者の割合は 1～2%で，プラセボ群と同程度であり，モキシフロキサシン群と比較して低かった。いずれの投与群も，治験薬の投与により QTcI が 480 ms 超となった被験者，又はベースラインから QTcI が 60 ms 超延長した被験者はいなかった。

Figure 3-9　評価時点別の時間を一致させたベースラインからの QTcI 間隔の変化量の BAF312 とプラセボの差（ΔΔQTcI）の平均値及び両側 90%信頼区間の推移（A2118 試験，PD 解析対象集団）



Source：Table 14.2-2.3.1

Table 3-21　評価時点別の時間を一致させたベースラインからの QTcI 間隔の変化量の BAF312 とプラセボの差（ΔΔQTcI）の平均値及び両側 90%信頼区間（A2118 試験，PD 解析対象集団）

	投与後の経過時間	BAF312 2 mg vs プラセボ			BAF312 10 mg vs プラセボ		
		推定差	SE	90%CI	推定差	SE	90%CI
QTcI (ms)	0.5	4.72	1.14	(2.83; 6.61)	3.45	1.43	(1.08; 5.82)
	1.0	5.36	1.33	(3.17; 7.55)	6.35	1.46	(3.93; 8.76)
	2.0	6.97	1.40	(4.66; 9.29)	6.32	1.43	(3.97; 8.68)
	3.0	8.46	1.18	(6.51; 10.41)	7.13	1.50	(4.65; 9.61)
	4.0	7.75	1.24	(5.70; 9.79)	5.99	1.50	(3.50; 8.48)
	6.0	8.15	1.27	(6.05; 10.24)	5.38	1.58	(2.77; 8.00)
	12.0	4.60	1.24	(2.56; 6.65)	2.84	1.30	(0.69; 4.98)
	24.0	4.32	1.15	(2.41; 6.22)	4.96	1.36	(2.71; 7.21)

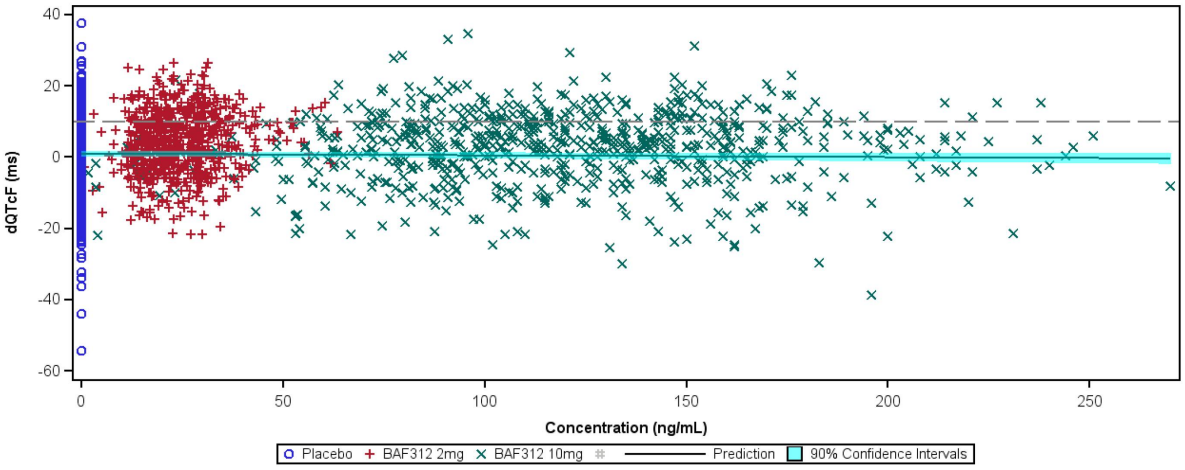
Source：Table 14.2-2.3.2

- **ΔQTcF の濃度反応性の解析**

BAF312 濃度に対する時間を一致させたベースラインからの QTcF の変化量の濃度反応性を Figure 3-10 に示す。

濃度反応性の解析で，血漿中 BAF 濃度と時間を一致させたベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）の間に負の相関が示された。回帰直線の傾き（-0.00502）は小さく，検討した曝露量の範囲で，回帰直線の 90%信頼区間の上限値は 10 ms 未満であった。

Figure 3-10　BAF312 濃度に対する時間を一致させたベースラインからの QTcF の変化量の濃度反応性



Source：Addendum CSR Figure 14.2-2.10.7

3.1.2 A2110 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.1-2-A2110 試験

試験の標題

A randomized, partially double blind, placebo controlled study to investigate the effect of the BAF312 treatment re-initiation on the initial negative chronotropic effect in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（米国）

試験期間

2011 年 7 月 29 日（最初の被験者の初回来院日）～2011 年 12 月 23 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

反復経口投与中断後の投与再開時の BAF312 の負の変時作用を評価する。

副次目的

- 反復経口投与中断後の投与再開時の BAF312 の心調律に及ぼす影響を評価する。
- BAF312 投与再開時の房室ブロック及び洞停止（RR > 2 秒）の発現頻度を評価する。
- BAF312 の初回投与時，投与中断時，及び投与再開時の全般的安全性を評価する。
- 反復経口投与中断後の投与再開時の BAF312 の血中リンパ球数に及ぼす影響を評価する。

探索目的

- BAF312 の用量及び反復経口投与後の休薬期間を負の変時作用の大きさと関連付ける曝露反応モデルを構築する。
- 個々の遺伝子多型が BAF312 に対する反応に影響を及ぼ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。
- BAF312 の用量及び反復経口投与後の休薬期間を血中リンパ球数と関連付ける曝露反応モデルを構築する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とした部分的二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験である。試験デザインを Figure 3-1 に示す。

本試験では，治験薬の用量（BAF312 の各用量及びプラセボ）に関して盲検化したが，休薬期間に関しては非盲検で実施した。BAF312 の 4 用量（0.5 mg，1.0 mg，2.0 mg，及び 4.0 mg）及びプラセボを，5 つの休薬期間［1 日間（48 時間），2 日間（72 時間），3 日間（96 時間），4 日間（120 時間），及び 7 日間（192 時間）］と組み合わせて評価した。考えられる 25 の組み合わせのうち，本試験では 21 の組み合わせについて評価した。各組み合わせを，以下のとおり検討した。

- 投与期 A：投与期間（10 日間）
- 投与期 B：休薬期間（1 日間，2 日間，3 日間，4 日間，又は 7 日間）
- 投与期 C：投与再開期（1 日間）

適格な被験者をランダム化し 7 種類の投与順序に割り付けた。各投与順序は 3 つの試験期からなり，各試験期に 3 つの投与期（A，B，C）を順次実施した。各試験期は 12 日間，13 日間，14 日間，15 日間，又は 18 日間とした。持越し効果を防ぐため，各投与順序では試験期ごとに投与量を漸増した。すなわち，試験期 1 では低用量又はプラセボから投与を開始し，試験期 2 及び試験期 3 ではそれぞれ前の試験期以上の高用量を投与した。

本試験には，27 日間のスクリーニング期，1 日間のベースライン期，最長 18 日間の 3 つの試験期，及び最終試験期の最終日から 10 日後の試験終了時評価が含まれた。試験期間は合計で最長 92 日間とした。

Figure 3-1　　試験デザイン（A2110 試験）

試験期	スクリーニング	試験期1			試験期2			試験期3			試験終了
投与期		A	B	C	A	B	C	A	B	C	
期間（日）	27	10	#	1	10	#	1	10	#	1	10
盲検投与期		■		■	■		■	■		■	
	A：初回投与から定常状態までの期間，B：休薬期間，C：投与再開期										
	#＝1，2，3，4，又は7										

Source：Figure 9-2

本試験期間中，治験実施計画書は 1 回改訂された。試験開始から 8 週間後（16 名の被験者がそれぞれ 7～8 日間の投与を受けた後），当初規定した投与順序では盲検性を維持できない可能性が判明したため，投与順序に関する改訂が行われた。既に試験に組み入れられ，治験薬の投与を受けた 16 名は，盲検性を維持できない可能性があるため試験を中止し，薬力学（pharmacodynamics，PD）及び薬物動態（pharmacokinetics，PK）の解析対象から除外された。

目標被験者数

目標被験者数：135 名

被験者数設定の根拠

用量及び休薬期間の 21 の組み合わせすべてで平均して推定される精度が，80%の信頼確率で，1.3 bpm を下回る誤差水準となる被験者数として，各投与順序に含まれる 3 つの試験期をすべて完了する被験者数を 105 名とした。本試験では，プラセボ投与併合と比較して，心拍数が 5 bpm 以上減少した場合を投与再開時の徐脈の徴候と定義した。A2105 試験で確認された心拍数減少（治験薬投与後の心拍数のベースラインからの減少）のばらつきに基づき，105 名が本試験を完了した場合，応答曲面モデルに基づくシミュレーションから，心拍数の減少が 5.7 bpm 以上の場合は 80%以上の検出力で徐脈を検出することができ，心拍数の減少が 4 bpm 未満の場合の誤検出率は 5%未満となると考えられた。

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

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 3-1 に示す。

Table 3-1　　治験薬の製剤及び用量（A2110 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	錠剤	0.25 mg
		1 mg
		4 mg
プラセボ	錠剤	―

Source：Table 9-1

（2）用量及び投与方法

投与順序及び休薬期間を Table 3-2 に示す。

被験者はランダム化され，7 種類の投与順序に均等に割り付けられた。夜間の絶食後，朝 8～10 時の間に治験薬を 1 日 1 回，水 240 mL とともに経口投与した。

Table 3-2　　投与順序及び休薬期間（A2110 試験）

投与順序	試験期 1	試験期 2	試験期 3
1	プラセボ (192 時間)	0.5 mg (120 時間)	1.0 mg (72 時間)
2	0.5 mg (48 時間)	2 mg (96 時間)	4.0 mg (72 時間)
3	プラセボ (96 時間)	0.5 mg (72 時間)	4.0 mg (192 時間)
4	0.5 mg (96 時間)	1.0 mg (120 時間)	2.0 mg (192 時間)
5	0.5 mg (192 時間)	1.0 mg (96 時間)	4.0 mg (120 時間)
6	1.0 mg (48 時間)	2.0 mg (72 時間)	4.0 mg (96 時間)
7	プラセボ (48 時間)	1.0 mg (192 時間)	2.0 mg (120 時間)

Source：Table 9-2

プラセボ又は BAF312 用量 (休薬期間)

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 27 日間

ベースライン期：1 日間

試験期 1，2，3：各 12，13，14，15，又は 18 日間（以下の 3 つの投与期を順に含む）

- 投与期 A：10 日間（反復経口投与）
- 投与期 B：1 日間，2 日間，3 日間，4 日間，又は 7 日間（休薬）
- 投与期 C：1 日間（投与再開，単回経口投与）

試験終了時評価：治験薬の最終投与から約 10 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

PD

ホルター心電図，血中リンパ球数

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬が 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
- PD 解析対象集団：1 つ以上の評価可能な 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（用量及び休薬期間）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（用量及び休薬期間）別及び測定時点別に記述統計量を算出した。

（4）PK

血漿中 BAF312 濃度から，ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出した（投与期 C のみ）：AUClast，Cmax，Clast，Tlag，Tmax。

PK パラメータは，用量別及び休薬期間別（48，72，96，120，又は 192 時間）に記述統計量を算出した。

（5）PD

投与 1 時間前から投与 6 時間後までのホルター心電図で，心拍数を 1 分間隔で記録した。この心拍数データを，5 分間隔の平均心拍数に換算し，治験薬投与前の心拍数の平均値と比較して，単回経口投与後の心拍数の最大減少量を被験者ごとに算出した。心拍数の最大減少量を，本試験の主要評価項目とし，投与間の差（各組み合わせでの心拍数の平均最大減少量から，プラセボ投与併合の心拍数の平均最大減少量を引いた値）を解析した。

心拍数の最大減少量は，用量，休薬期間，及び用量と休薬期間との交互作用を固定効果，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。すべての用量及び休薬期間の組み合わせについて，各組み合わせでの心拍数の最大減少量，及びプラセボ投与併合との差を推定した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-3 に示す。

138 名の被験者が本試験に組み入れられた。最初に組み入れられた 16 名は，7～8 日間の投与を受けた後，盲検性を維持できない可能性があったため試験を中止した。治験実施計画書の改訂後に 122 名が組み入れられた。

138 名がランダム化され，そのうち 108 名（78.3%）が試験を完了した。30 名（21.7%）が試験を中止し，中止理由の内訳は，治験管理上の問題が 16 名，有害事象が 6 名，治験実施計画書からの逸脱が 4 名，同意撤回が 3 名，及び追跡不能が 1 名であった。

Table 3-3　被験者の内訳（A2110 試験，全被験者集団）

	投与順序 1 N = 20	投与順序 2 N = 20	投与順序 3 N = 19	投与順序 4 N = 20	投与順序 5 N = 20	投与順序 6 N = 19	投与順序 7 N = 20	合計 N = 138
	n (%)							
完了	15 (75.0)	15 (75.0)	13 (68.4)	17 (85.0)	16 (80.0)	16 (84.2)	16 (80.0)	108 (78.3)
中止	5 (25.0)	5 (25.0)	6 (31.6)	3 (15.0)	4 (20.0)	3 (15.8)	4 (20.0)	30 (21.7)
中止理由								
治験管理上の問題	2 (10.0)	2 (10.0)	2 (10.5)	2 (10.0)	3 (15.0)	2 (10.5)	3 (15.0)	16 (11.6)
有害事象	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (15.8)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.3)
治験実施計画書からの逸脱	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	4 (2.9)
同意撤回	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (2.2)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

Source：Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-4 に示す。

治験薬を投与されたすべての被験者（138 名）が SAF に含まれた。138 名のうち，評価可能な PK 濃度データを有する被験者 121 名が PK 解析対象集団に，評価可能な PD データを有する被験者 117 名が PD 解析対象集団に含まれた。

Table 3-4　　解析対象集団（A2110 試験，全被験者集団）

	投与順序 1 N = 20	投与順序 2 N = 20	投与順序 3 N = 19	投与順序 4 N = 20	投与順序 5 N = 20	投与順序 6 N = 19	投与順序 7 N = 20	合計 N = 138
	n (%)							
ランダム化集団	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	20 (100.0)	138 (100.0)
SAF	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	20 (100.0)	138 (100.0)
PK 解析対象集団	17 (85.0)	18 (90.0)	17 (89.5)	18 (90.0)	17 (85.0)	17 (89.5)	17 (85.0)	121 (87.7)
PD 解析対象集団	17 (85.0)	15 (75.0)	17 (89.5)	17 (85.0)	17 (85.0)	17 (89.5)	17 (85.0)	117 (84.8)

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 3-5 に示す。

年齢（平均値 ± 標準偏差）は 40.8 ± 8.99 歳で，年齢の範囲は 19～55 歳であった。男性（81/138 名，58.7%）が，女性（57/138 名，41.3%）より多かった。被験者の大部分は白人（125/138 名，90.6%）であり，残りは黒人（13/138 名，9.4%）であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は 74.40 ± 11.013 kg で，体重の範囲は 51.4～103.2 kg であった。

Table 3-5 主な人口統計学的データの特性（A2110 試験，SAF）

		投与順序 1 N = 20	投与順序 2 N = 20	投与順序 3 N = 19	投与順序 4 N = 20	投与順序 5 N = 20	投与順序 6 N = 19	投与順序 7 N = 20	合計 N = 138
年齢 (歳)	Mean ± SD	40.5 ± 10.10	40.4 ± 10.45	42.7 ± 6.35	40.8 ± 9.04	38.0 ± 9.68	42.3 ± 9.25	41.4 ± 7.92	40.8 ± 8.99
	Median	42.0	43.5	42.0	39.5	39.5	44.0	43.0	42.0
	Min～Max	19～55	19～54	34～54	23～55	19～52	21～55	21～54	19～55
性別 - n (%)	男性	11 (55.0)	12 (60.0)	9 (47.4)	13 (65.0)	15 (75.0)	8 (42.1)	13 (65.0)	81 (58.7)
	女性	9 (45.0)	8 (40.0)	10 (52.6)	7 (35.0)	5 (25.0)	11 (57.9)	7 (35.0)	57 (41.3)
人種 - n (%)	白人	18 (90.0)	20 (100.0)	17 (89.5)	18 (90.0)	18 (90.0)	17 (89.5)	17 (85.0)	125 (90.6)
	黒人	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (10.0)	2 (10.0)	2 (10.5)	3 (15.0)	13 (9.4)
身長 (cm)	Mean ± SD	166.5 ± 8.67	167.3 ± 8.79	165.0 ± 8.67	169.6 ± 9.47	171.1 ± 7.82	163.3 ± 8.49	167.9 ± 10.47	167.2 ± 9.09
	Median	168.5	170.0	164.0	166.0	172.0	162.0	168.5	168.0
	Min～Max	153～184	150～182	150～178	158～198	158～185	150～181	146～186	146～198
体重 (kg)	Mean ± SD	74.74 ± 8.764	74.19 ± 9.784	73.04 ± 9.369	74.50 ± 10.968	76.27 ± 12.384	71.21 ± 11.758	76.63 ± 13.894	74.40 ± 11.013
	Median	73.15	74.80	71.80	73.40	79.05	75.90	77.05	74.55
	Min～Max	59.1～90.0	52.7～95.5	60.5～91.8	59.1～96.4	55.9～91.8	51.4～88.6	52.7～103.2	51.4～103.2
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	26.94 ± 1.886	26.48 ± 2.474	26.79 ± 2.331	25.86 ± 2.617	25.97 ± 3.150	26.60 ± 3.038	27.02 ± 2.820	26.52 ± 2.623
	Median	27.70	26.80	26.98	26.18	26.56	26.22	27.09	26.88
	Min～Max	22.7～30.0	20.8～30.0	22.4～30.0	19.1～29.7	20.0～29.9	19.8～29.9	19.4～30.0	19.1～30.0

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

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（Listing 16.2.5-1.1）。1 名は，試験期 3 の Day 4 に誤って間違った用量を投与されたが，試験を中止しなかった。BAF312 の投与を 1 回以上受けた被験者は，用量別に 0.5 mg が 94 名，1 mg が 86 名，2 mg が 66 名，及び 4 mg が 64 名であった。

（2）有害事象

1）有害事象

0.5，1，及び 2 mg 投与時の休薬期間別の発現率，並びに 4 mg 投与時の休薬期間別及びプラセボ投与併合の発現率が 15%以上の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-6（0.5 mg 投与時），Table 3-7（1 mg 投与時），Table 3-8（2 mg 投与時），及び Table 3-9（4 mg 投与時及びプラセボ投与併合）に示す。

各用量及び 4 つの休薬期間の間で，有害事象発現率に大きな差は認められなかった。最も発現率が高かった SOC は神経系障害であり，次いで臨床検査及び心臓障害であった。最も発現率が高かった有害事象は頭痛であり，ほとんどの頭痛は治験薬との関連が否定されなかった（Listing 16.2.7-1.1）。頭痛の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，試験終了前に消失した。次いで発現率が高かった有害事象は，肝機能検査異常であり，いずれも重症度が軽度又は中等度で，治験薬との関連は否定されず，処置なく消失した。

- 0.5 mg 投与時の有害事象発現率は，休薬期間が 48 時間（5/20 名，25.0%），72 時間（8/17 名，47.1%），96 時間（6/20 名，30.0%），及び 192 時間（9/20 名，45.0%）と比較して，120 時間（9/17 名，52.9%）で高かった。
- 1 mg 投与時の有害事象発現率は，休薬期間が 72 時間（6/16 名，37.5%），96 時間（4/17 名，23.5%），120 時間（6/17 名，35.3%），及び 192 時間（6/17 名，35.3%）と比較して，48 時間（10/19 名，52.6%）で高かった。
- 2 mg 投与時の有害事象発現率は，休薬期間が 120 時間（7/17 名，41.2%），192 時間（7/17 名，41.2%），及び 72 時間（3/17 名，17.6%）と比較して，96 時間（11/15 名，73.3%）で高かった。
- 4 mg 投与時の有害事象発現率は，4 つの休薬期間すべてでほぼ同程度であり，休薬期間が 72 時間で 8/15 名（53.3%），96 時間で 9/16 名（56.3%），120 時間で 8/17 例（47.1%），及び 192 時間で 10/16 名（62.5%）であった。
- プラセボ投与併合では，59 名中 10 名に有害事象が発現し，発現率は 16.9%であった。

Table 3-6　0.5 mg 投与時の休薬期間別の発現率が 15%以上の有害事象発現被験者数及び発現率（A2110 試験，SAF）

	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間	192 時間
	N = 20	N = 17	N = 20	N = 17	N = 20
PT			n (%)		
合計	5 (25.0)	8 (47.1)	6 (30.0)	9 (52.9)	9 (45.0)
頭痛	2 (10.0)	3 (17.6)	1 (5.0)	2 (11.8)	2 (10.0)

Source：Table 14.3.1-1.2

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

治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

有害事象が次の試験期まで持続した場合，発現した最初の試験期のみで集計した。

Table 3-7　1 mg 投与時の休薬期間別の発現率が 15%以上の有害事象発現被験者数及び発現率（A2110 試験，SAF）

	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間	192 時間
	N = 19	N = 16	N = 17	N = 17	N = 17
PT			n (%)		
合計	10 (52.6)	6 (37.5)	4 (23.5)	6 (35.3)	6 (35.3)
頭痛	5 (26.3)	4 (25.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (11.8)

Source：Table 14.3.1-1.2

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

治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

有害事象が次の試験期まで持続した場合，発現した最初の試験期のみで集計した。

Table 3-8　2 mg 投与時の休薬期間別の発現率が 15%以上の有害事象発現被験者数及び発現率（A2110 試験，SAF）

	72 時間	96 時間	120 時間	192 時間
	N = 17	N = 15	N = 17	N = 17
PT		n (%)		
合計	3 (17.6)	11 (73.3)	7 (41.2)	7 (41.2)
頭痛	1 (5.9)	2 (13.3)	3 (17.6)	3 (17.6)
肝機能検査異常	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Table 14.3.1-1.2

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

治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

有害事象が次の試験期まで持続した場合，発現した最初の試験期のみで集計した。

Table 3-9　4 mg 投与時の休薬期間別及びプラセボ投与併合の発現率が 15%以上の有害事象発現被験者数及び発現率（A2110 試験，SAF）

	72 時間 N = 15	96 時間 N = 16	120 時間 N = 17	192 時間 N = 16	プラセボ N = 59
PT			n (%)		
合計	8 (53.3)	9 (56.3)	8 (47.1)	10 (62.5)	10 (16.9)
頭痛	5 (33.3)	3 (18.8)	5 (29.4)	6 (37.5)	6 (10.2)
肝機能検査異常	2 (13.3)	3 (18.8)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Table 14.3.1-1.2

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

治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

有害事象が次の試験期まで持続した場合，発現した最初の試験期のみで集計した。

プラセボは，プラセボ投与時のすべての休薬期間のデータを併合した。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

0.5，1，及び 2 mg 投与時の休薬期間別の発現率，並びに 4 mg 投与時の休薬期間別及びプラセボ投与併合の発現率が 15%以上の副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-10（0.5 mg 投与時），Table 3-11（1 mg 投与時），Table 3-12（2 mg 投与時），及び Table 3-13（4 mg 投与時及びプラセボ投与併合）に示す。

- 0.5 mg 投与時の副作用発現率は，休薬期間が 48 時間で 5/20 名（25.0%），72 時間で 5/17 名（29.4%），96 時間で 2/20 名（10.0%），120 時間で 7/17 名（41.2%），及び 192 時間で 6/20 名（30.0%）であった。
- 1 mg 投与時の副作用発現率は，休薬期間が 48 時間で 9/19 名（47.4%），72 時間で 6/16 名（37.5%），96 時間で 3/17 名（17.6%），120 時間で 4/17 名（23.5%），及び 192 時間で 4/17 名（23.5%）であった。
- 2 mg 投与時の副作用発現率は，休薬期間が 72 時間で 3/17 名（17.6%），96 時間で 6/15 名（40.0%），120 時間で 4/17 名（23.5%），及び 192 時間で 3/17 名（17.6%）であった。
- 4 mg 投与時の副作用発現率は，休薬期間が 72 時間で 7/15 名（46.7%），96 時間で 7/16 名（43.8%），120 時間で 6/17 名（35.3%），及び 192 時間で 8/16 名（50.0%）であった。
- プラセボ投与併合では，59 名中 7 名に副作用が発現し，発現率は 11.9%であった。

Table 3-10　0.5 mg 投与時の休薬期間別の発現率が 15%以上の副作用発現被験者数及び発現率（A2110 試験，SAF）

	48 時間 N = 20	72 時間 N = 17	96 時間 N = 20	120 時間 N = 17	192 時間 N = 20
PT			n (%)		
合計	5 (25.0)	5 (29.4)	2 (10.0)	7 (41.2)	6 (30.0)
頭痛	2 (10.0)	3 (17.6)	1 (5.0)	1 (5.9)	2 (10.0)

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

Table 3-11　1 mg 投与時の休薬期間別の発現率が 15%以上の副作用発現被験者数及び発現率（A2110 試験，SAF）

	48 時間 N = 19	72 時間 N = 16	96 時間 N = 17	120 時間 N = 17	192 時間 N = 17
PT			n (%)		
合計	9 (47.4)	6 (37.5)	3 (17.6)	4 (23.5)	4 (23.5)
頭痛	5 (26.3)	4 (25.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (11.8)

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

Table 3-12　2 mg 投与時の休薬期間別の発現率が 15%以上の副作用発現被験者数及び発現率（A2110 試験，SAF）

	72 時間 N = 17	96 時間 N = 15	120 時間 N = 17	192 時間 N = 17
PT		n (%)		
合計	3 (17.6)	6 (40.0)	4 (23.5)	3 (17.6)
頭痛	1 (5.9)	2 (13.3)	3 (17.6)	3 (17.6)
肝機能検査異常	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

Table 3-13　4 mg 投与時の休薬期間別及びプラセボ投与併合の発現率が 15%以上の副作用発現被験者数及び発現率（A2110 試験，SAF）

	72 時間 N = 15	96 時間 N = 16	120 時間 N = 17	192 時間 N = 16	プラセボ N = 59
PT			n (%)		
合計	7 (46.7)	7 (43.8)	6 (35.3)	8 (50.0)	7 (11.9)
頭痛	5 (33.3)	2 (12.5)	4 (23.5)	5 (31.3)	6 (10.2)
肝機能検査異常	2 (13.3)	3 (18.8)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Table 14.3.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1

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

治験薬初回投与後に発現した副作用のみを含めた。

副作用が次の試験期まで持続した場合，発現した最初の試験期のみで集計した。

プラセボは，プラセボ投与時のすべての休薬期間のデータを併合した。

3）重症度別の有害事象

ほとんどの有害事象は，重症度が軽度又は中等度であった。全体で高度の有害事象が 5 件発現し，内訳は血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 件，せつ，肝酵素上昇，及び徐脈が各 1 件であった（Listing 16.2.7-1.1）。このうち 2 件（徐脈及びせつ）は，治験薬との関連が否定されなかった。高度の有害事象により 2 名（血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝酵素上昇：1 名，徐脈 1 名）が投与を中止した。投与中止に至ったその他の有害事象はすべて，重症度が中等度であった。

（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

重篤な有害事象として，試験期 1（BAF312 0.5 mg，休薬期間 48 時間）に心房細動が 1 名に発現した（Listing 16.2.7-1.1）。本事象の重症度は中等度で，治験薬との関連は否定されず，被験者は試験を中止した。転帰は回復であった。

（4）投与中止に至った有害事象

有害事象により 7 名が投与を中止した（Table 14.3.1-1.1）。投与中止に至った有害事象の内訳は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝酵素上昇が 1 名，心房細動，光線過敏性反応，せつ，頻脈，薬疹，及び徐脈が各 1 名であった（Listing 16.2.7-1.1）。8 件の事象のうち，重症度が中等度及び高度の事象が各 4 件であった。いずれの事象も試験終了前に消失した。投与中止に至った有害事象の発現率に，用量及び休薬期間による傾向は認められなかった。

（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 16.2.8-2.2）。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。投与中止に至った異常値はなかった。

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 16.2.8-2.1）。

1 名が血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝酵素上昇の有害事象により，試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。いずれの事象も重症度は高度で，治験薬との関連は否定された。

3）尿検査

いずれの投与でも，尿検査の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，体重，体温，血圧，及び脈拍数の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，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 16.2.9-1.2.1）。

心電図関連の有害事象により 2 名が試験を中止した。内訳は，頻脈及び徐脈が各 1 名であった（Listing 16.2.7-1.1）。

PK/PD の結果

（1）PK

投与期 A（10 日間反復経口投与）の血漿中 BAF312 濃度（トラフ濃度）推移から，0.5 mg 及び 1 mg を投与された多くの被験者では，休薬前に PK が定常状態となったことが確認された（Figure 14.2-2.1.2，Figure 14.2-2.2.2，Figure 16.2.5-2.1.2）。2 mg 及び 4 mg を投与された多くの被験者では，休薬前に血漿中濃度の上昇が認められたが，定常状態に近い値であった。一部の被験者では，10 日間の投与期を通してトラフ濃度にばらつきが認められた。いずれの用量を投与した場合でも，BAF312 は休薬後 120 時間で血漿中からほぼ完全に消失した（Table 14.2-3.1.1，Figure 16.2.5-2.1.1）。

（2）PD

1）投与再開後の心拍数の減少量

休薬後に BAF312 を単回経口投与したときの心拍数の減少量の推移を用量別に Figure 3-2 に示す。また，休薬後に BAF312 を単回経口投与したときの心拍数の最大減少量を Table 3-14 に，プラセボで補正した心拍数の最大減少量を Table 3-15 に示す。

投与再開時の BAF312 の負の変時作用の程度は，用量及び休薬期間の両方に依存すると考えられた。

PD 解析対象集団全体（117 名）を対象に検討したすべての組み合わせのうち，192 時間の休薬（1 日 1 回の投与を 7 日間中断）後に 4 mg を再投与した場合に，プラセボで補正した心拍数の最大減少量が最も大きく，14.53 ± 1.664 bpm（調整済み平均値 ± 標準誤差，以下同様）であった。次に大きかった組み合わせは，192 時間の休薬後に 1 mg を再投与した場合で，11.01 ± 1.501 bpm であった。

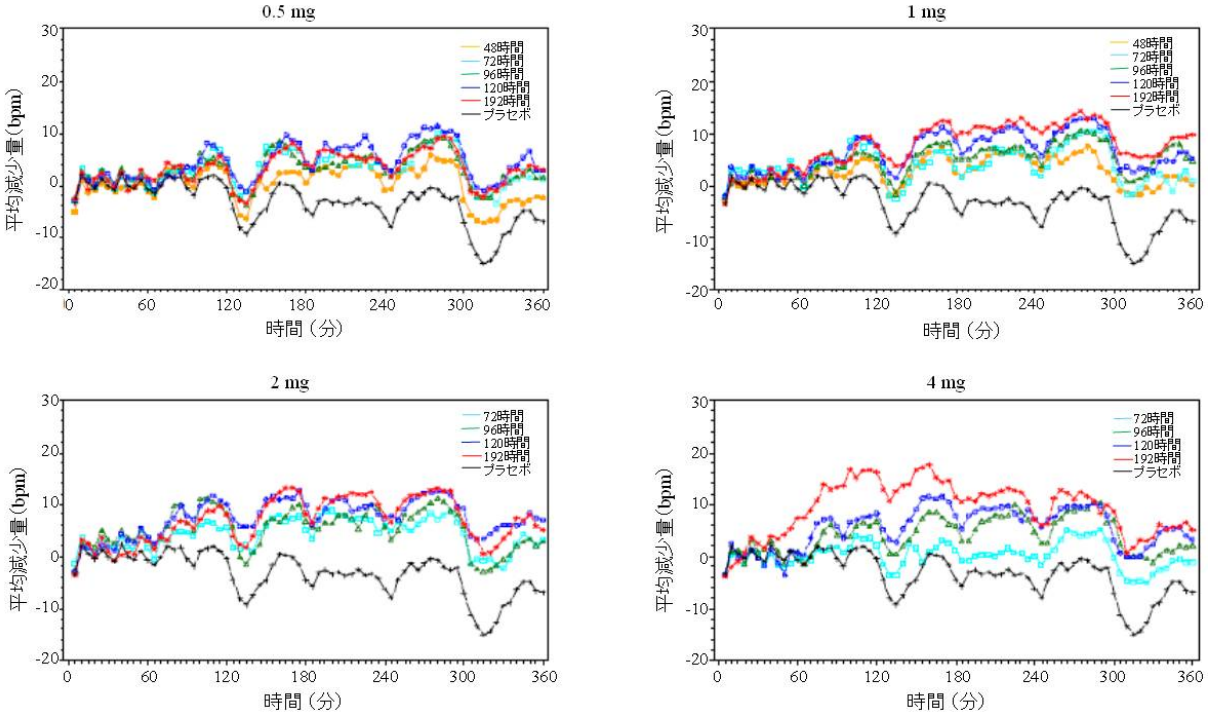
プラセボで補正した心拍数の最大減少量が最も小さかった組み合わせは，48 時間の休薬後に 0.5 mg を再投与した場合で，次いで 72 時間の休薬後に 4 mg を再投与した場合であり，それぞれ 2.67 ± 1.584 bpm 及び 3.64 ± 1.584 bpm であった。

なお，192 時間の休薬後にプラセボを再投与した場合に最も大きいプラセボ効果が認められ，心拍数の最大減少量は 10.26 ± 1.362 bpm であった。48 時間の休薬後にプラセボを再投与した場合は心拍数の最大減少量が最も小さく，6.64 ± 1.365 bpm であった。

休薬期間が 96 時間（3 日間の投与中断）及び 120 時間（4 日間の投与中断）の場合，用量に関係なく，プラセボで補正した心拍数の最大減少量は 10 bpm 未満であった。

プラセボで補正した心拍数の最大減少量の両側 90%信頼区間上限は，休薬期間 96 時間までのほぼすべての組み合わせで 10 bpm 未満であり，例外として 72 時間の休薬後に 1 mg を再投与した場合，及び 96 時間の休薬後に 2 mg を再投与した場合の信頼区間上限がそれぞれ 10.357 bpm 及び 12.004 bpm であった。休薬期間が 120 時間の場合は，両側 90%信頼区間上限が 10.098 bpm（0.5 mg 再投与時）～12.096 bpm（2 mg 再投与時）の範囲であった。

Figure 3-2　　休薬後に BAF312 を単回経口投与したときの心拍数の減少量の推移（A2110 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.2.1

5 分間隔の心拍数の平均減少量の推移を BAF312 の用量ごとに休薬期間別に示した。プラセボ投与併合の心拍数の平均減少量の推移を各図中に含めた。

Table 3-14 休薬後に BAF312 を単回経口投与したときの心拍数の最大減少量（A2110 試験，PD 解析対象集団）

休薬期間		0.5 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
48 時間	n	15	17	―	―	16
	Adjusted mean ± SE	10.81 ± 1.415	11.86 ± 1.329	―	―	6.64 ± 1.365
	90% CI	(8.469, 13.145)	(9.664, 14.056)	―	―	(4.384, 8.894)
72 時間	n	16	13	16	15	―
	Adjusted mean ± SE	14.22 ± 1.365	15.74 ± 1.489	14.24 ± 1.365	11.77 ± 1.415	―
	90% CI	(11.962, 16.472)	(13.276, 18.197)	(11.987, 16.497)	(9.436, 14.111)	―
96 時間	n	17	17	15	15	17
	Adjusted mean ± SE	12.79 ± 1.329	14.54 ± 1.329	17.53 ± 1.415	14.71 ± 1.402	7.57 ± 1.329
	90% CI	(10.593, 14.985)	(12.345, 16.737)	(15.188, 19.864)	(12.394, 17.026)	(5.377, 9.769)
120 時間	n	16	16	16	16	―
	Adjusted mean ± SE	15.65 ± 1.365	17.39 ± 1.362	17.69 ± 1.365	16.31 ± 1.362	―
	90% CI	(13.394, 17.904)	(15.137, 19.640)	(15.439, 19.950)	(14.060, 18.563)	―
192 時間	n	17	17	15	13	16
	Adjusted mean ± SE	13.79 ± 1.329	19.15 ± 1.329	17.99 ± 1.399	22.73 ± 1.489	10.26 ± 1.362
	90% CI	(11.594, 15.986)	(16.956, 21.348)	(15.681, 20.306)	(20.271, 25.191)	(8.008, 12.511)

Source：Table 14.2-1.1

心拍数の最大減少量の単位は bpm とした。

心拍数の最大減少量は，治験薬投与前の心拍数の平均値から投与後の心拍数の 5 分間隔の平均値を引いた値の最大値とした。

用量，休薬期間，及び用量と休薬期間との交互作用を固定効果，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。

Table 3-15 休薬後に BAF312 を単回経口投与したときのプラセボで補正した心拍数の最大減少量（A2110 試験，PD 解析対象集団）

休薬期間		0.5 mg	1 mg	2 mg	4 mg
48 時間	n	15	17	—	—
	Adjusted mean ± SE	2.67 ± 1.584	3.72 ± 1.501	—	—
	90% CI	(0.052, 5.285)	(1.242, 6.203)	—	—
	p 値	0.093	0.014	—	—
72 時間	n	16	13	16	15
	Adjusted mean ± SE	6.02 ± 1.540	7.61 ± 1.664	6.10 ± 1.535	3.64 ± 1.584
	90% CI	(3.478, 8.568)	(4.857, 10.357)	(3.565, 8.637)	(1.019, 6.252)
	p 値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.023
96 時間	n	17	17	15	15
	Adjusted mean ± SE	4.65 ± 1.501	6.40 ± 1.501	9.39 ± 1.584	6.57 ± 1.569
	90% CI	(2.171, 7.132)	(3.923, 8.884)	(6.771, 12.004)	(3.980, 9.165)
	p 値	0.002	< 0.001	< 0.001	< 0.001
120 時間	n	16	16	16	16
	Adjusted mean ± SE	7.55 ± 1.540	9.27 ± 1.532	9.56 ± 1.535	8.17 ± 1.532
	90% CI	(5.008, 10.098)	(6.741, 11.804)	(7.024, 12.096)	(5.637, 10.699)
	p 値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
192 時間	n	17	17	15	13
	Adjusted mean ± SE	5.65 ± 1.501	11.01 ± 1.501	9.86 ± 1.566	14.53 ± 1.664
	90% CI	(3.171, 8.132)	(8.534, 13.495)	(7.271, 12.447)	(11.783, 17.284)
	p 値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Source：Table 14.2-1.1

心拍数の最大減少量の単位は bpm とした。

心拍数の最大減少量は，治験薬投与前の心拍数の平均値から投与後の心拍数の 5 分間隔の平均値を引いた値の最大値とした。

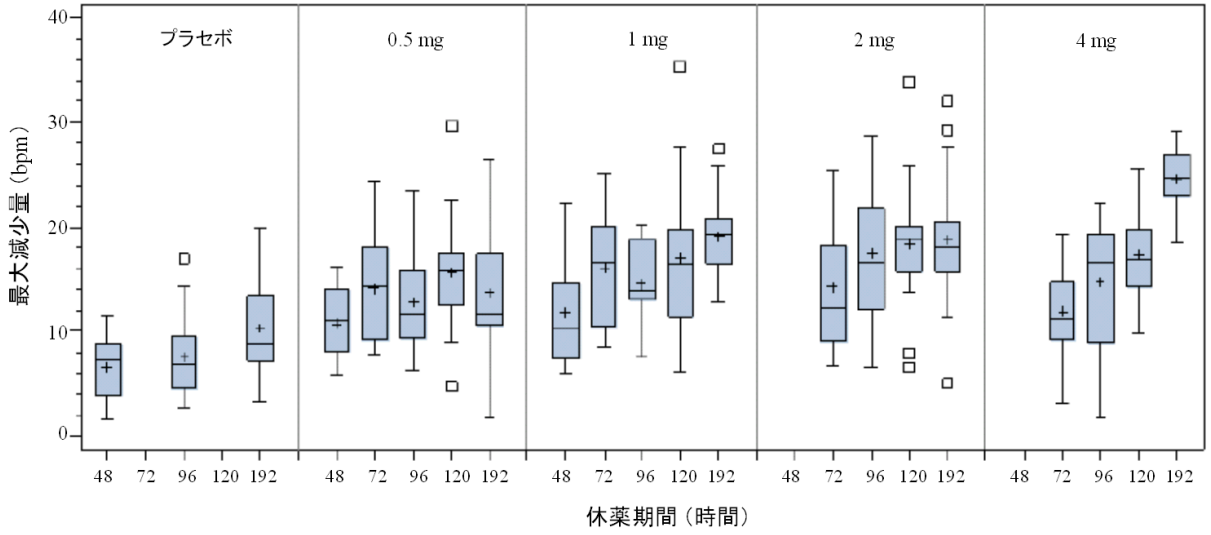
用量，休薬期間，及び用量と休薬期間との交互作用を固定効果，被験者を変量効果としたプラセボ投与のデータを含まない混合効果モデルを用いて解析後，プラセボ投与併合効果により調整した。

2）心拍数最大減少量の外れ値

休薬後に BAF312 を単回経口投与したときの心拍数の最大減少量（箱ひげ図）を用量別に Figure 3-3 に，休薬期間別に Figure 3-4 に示す。

心拍数最大減少量の外れ値が認められた被験者のうち，96 時間の休薬後にプラセボを投与した 1 名を除き，外れ値は 120 時間及び 192 時間の休薬後に 0.5，1，及び 2 mg を再投与した後に認められ，心拍数最大減少量の外れ値の発現頻度は，投与再開時の用量よりも休薬期間により依存すると考えられた。

Figure 3-3　休薬後に BAF312 を単回経口投与したときの心拍数の最大減少量（用量別箱ひげ図）（A2110 試験，PD 解析対象集団）

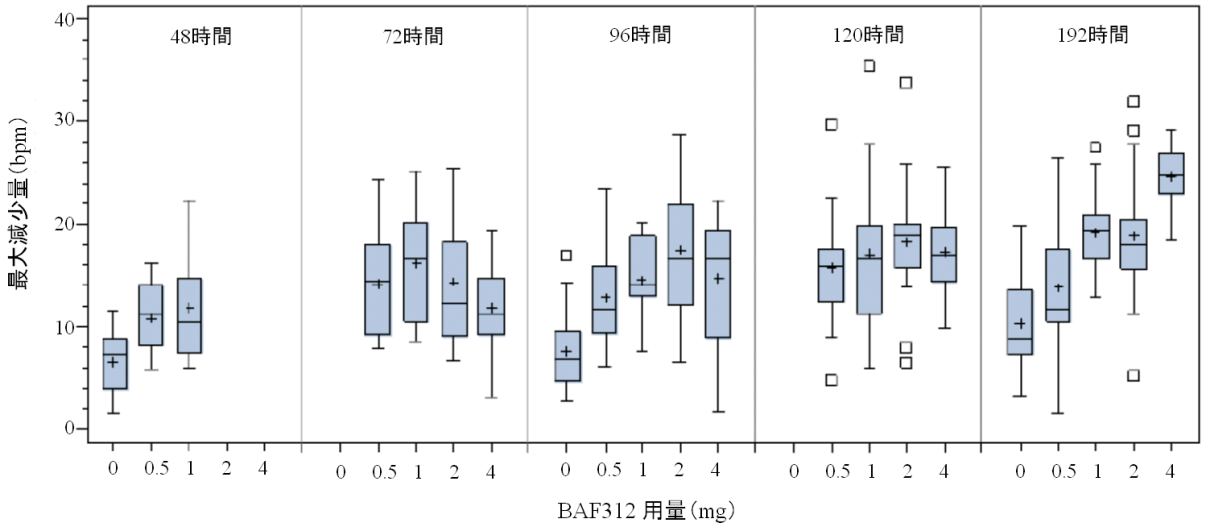


Source：Figure 14.2-1.3a

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

PK の外れ値を有する 7 名は解析から除外した。

Figure 3-4　休薬後に BAF312 を単回経口投与したときの心拍数の最大減少量（休薬期間別箱ひげ図）（A2110 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.3a

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

PK の外れ値を有する 7 名は解析から除外した。

3）休薬後の心調律への影響

投与順序 2 の試験期 1（BAF312 0.5 mg，休薬期間 48 時間）の Day 7 に 1 名で心房細動が認められた（Listing 16.2.7-1.1）。本被験者は白人男性で，重要な既往歴はなく，投与前安全性評価でも臨床的に重要な異常はなかった。本事象は，治験責任医師により重篤な有害事象（入院，医学的に重要）と判断され，被験者は試験を中止した。同日，救急救命室にて自然に洞調律となり，本事象の持続時間は 41 時間 13 分（心房細動の初回発現時点から退院まで）であった。本事象の重症度は中等度で，治験薬との関連は否定されなかった。

本試験では，臨床的に重要な心調律の異常は他に認められなかった。

4）投与再開後の房室ブロック及び洞停止

休薬後に BAF312 を単回経口投与したときの房室ブロックの発現パターンを Figure 3-5 に示す。また，第二度房室ブロック（Mobitz 2 型）及び洞停止（RR > 2 秒）の発現被験者数及び発現率を Table 3-16 に示す。

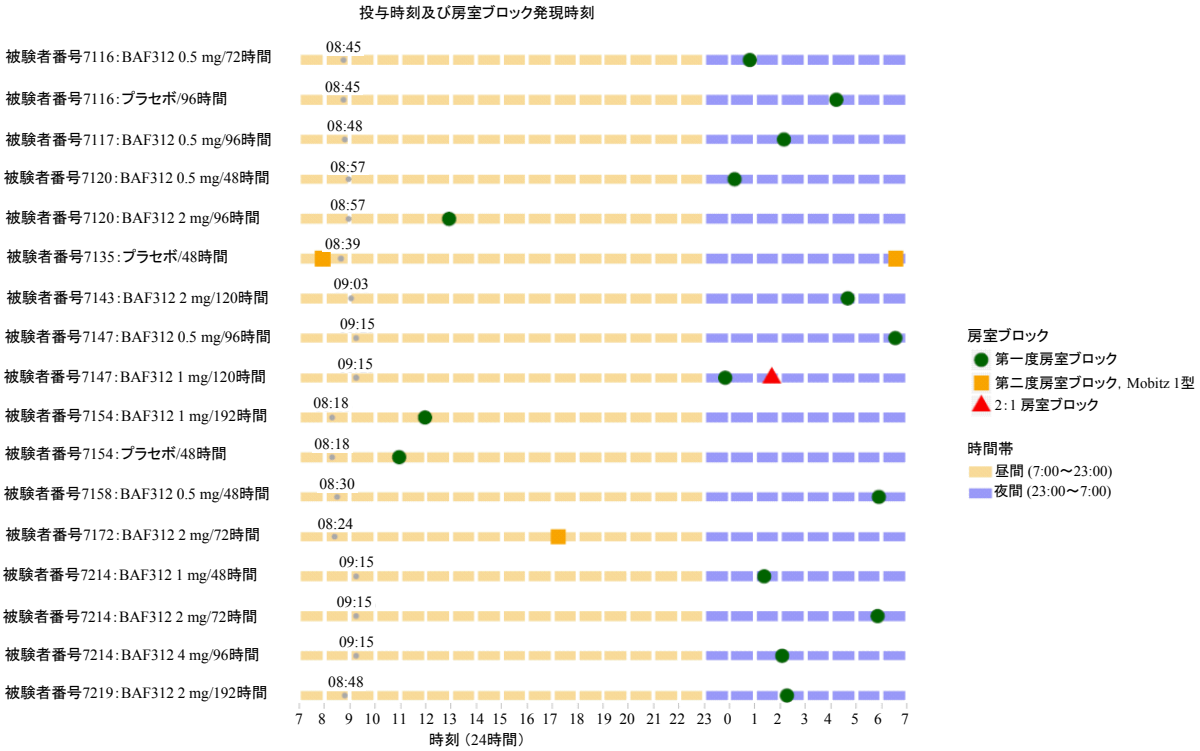
第一度房室ブロック（RR > 200 ms）は，すべての組み合わせではないが，検討したすべての用量及びすべての休薬期間で認められた。しかし，明確な用量依存性は認められなかった。第一度房室ブロックの発現率は，プラセボ投与併合と比較して BAF312 投与時でわずかに高く，大部分（8 名 12 件）が夜間に発現した。これは，房室結節における負の変伝導作用の結果として PR 間隔を延長させる迷走神経の緊張と関連していると考えられた。

第二度房室ブロックが 3 名に 3 件（Mobitz 1 型が 2 件，2：1 房室ブロックが 1 件）認められ，Mobitz 1 型及び 2：1 房室ブロックの各 1 件が迷走神経の緊張に関連する安静時に発現した。発現した第一度及び第二度房室ブロックはすべて無症候性であり，日周の発現傾向及び発現率は臨床的に問題とならないと考えられた。

すべての用量及び休薬期間で，ベースラインから試験終了時までの PR 間隔にばらつきが認められたが，概ね正常の生理的変動の範囲内であり，用量と休薬期間の各組み合わせで PR 間隔の変動に投与に関連した傾向は認められなかった（Listing 16.2.9-1.2.2）。

洞停止（RR＞2 秒）は合計 4 名（BAF312 投与時で 3 名，プラセボ投与併合で 1 名）に認められた。最長の RR 間隔は 2.26 秒であり，96 時間の休薬後に 1 mg を再投与し，最高 42 回の洞停止が発現した 1 名に認められた（Listing 16.2.6-4.1）。全体で，洞停止の発現率及び持続時間に，検討した組み合わせ（用量及び休薬期間）と関連する傾向は認められなかった。洞停止の大部分は，迷走神経が緊張する夜間に発現した。発現した洞停止はすべて無症候性であり，その性質から，最長の洞停止（2.26 秒）及び発現回数は臨床的に問題とならないと考えられた。

Figure 3-5　休薬後に BAF312 を単回経口投与したときの房室ブロックの発現パターン（A2110 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 11-5，Listing 16.2.6-4.2

Table 3-16　第二度房室ブロック（Mobitz 2 型）及び洞停止（RR > 2 秒）の発現被験者数及び発現率（A2110 試験，PD 解析対象集団）

0.5 mg 投与時

	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間	192 時間
	N = 15	N = 16	N = 17	N = 16	N = 17
発現回数			n (%)		
第二度房室ブロック (Mobitz 2 型)					
0 回	15 (100.0)	16 (100.0)	17 (100.0)	16 (100.0)	17 (100.0)
1 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 秒を超える洞停止					
0 回	14 (93.3)	16 (100.0)	17 (100.0)	16 (100.0)	17 (100.0)
1 回	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

1 mg 投与時

	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間	192 時間
	N = 17	N = 15	N = 17	N = 17	N = 17
発現回数			n (%)		
第二度房室ブロック (Mobitz 2 型)					
0 回	17 (100.0)	15 (100.0)	17 (100.0)	17 (100.0)	17 (100.0)
1 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 秒を超える洞停止					
0 回	17 (100.0)	15 (100.0)	16 (94.1)	17 (100.0)	17 (100.0)
1 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回超	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

2 mg 投与時

	72 時間 N = 16	96 時間 N = 15	120 時間 N = 16	192 時間 N = 17
発現回数		n (%)		
第二度房室ブロック (Mobitz 2 型)				
0 回	16 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	17 (100.0)
1 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 秒を超える洞停止				
0 回	16 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	17 (100.0)
1 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

4 mg 投与時及びプラセボ投与併合

	72 時間 N = 15	96 時間 N = 16	120 時間 N = 17	192 時間 N = 13	プラセボ N = 51
発現回数			n (%)		
第二度房室ブロック (Mobitz 2 型)					
0 回	15 (100.0)	16 (100.0)	17 (100.0)	13 (100.0)	51 (100.0)
1 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 秒を超える洞停止					
0 回	15 (100.0)	15 (93.8)	17 (100.0)	13 (100.0)	50 (98.0)
1 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
2 回	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 回超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.2
プラセボは，プラセボ投与時のすべての休薬期間のデータを併合した。

5）血中リンパ球数

0.5，1，2，及び 4 mg 投与時に，血中リンパ球数が用量依存的に減少した。0.5 mg を休薬期間 48 時間で投与した場合を除き，ほぼすべての組み合わせで，血中リンパ球数のベースラインからの平均減少率の最大値が，投与期 A 終了時に認められた（Table 14.2-5.1）。0.5 mg を休薬期間 48 時間で投与した場合は，血中リンパ球数のベースラインからの平均減少率の最大値

（−41.14%）が投与期 B（休薬期間の最終日）に認められた。1，2，及び 4 mg 投与時の血中リンパ球数の平均減少率の最大値は，それぞれ−58.83%（休薬期間 192 時間），−69.96%（休薬期間 72 時間），及び−72.56%（休薬期間 96 時間）であった。

本試験で認められた血中リンパ球数の減少は，健康被験者を対象とした過去の臨床試験と同程度であった。

各休薬期間及び再投与前（投与期 C の Day 1）に，血中リンパ球数は明らかに回復傾向を示し，試験終了時までにベースラインの 80%超の値（試験終了時のプラセボ投与併合の血中リンパ球数に近い値）に回復した。

3.1.3 A2107 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.1.3-A2107 試験

試験の標題

A double blind, placebo controlled, parallel group study to investigate two different dose-titration regimens of BAF312 on the negative chronotropic effect of BAF312 in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（米国）

試験期間

2009 年 3 月 23 日（最初の被験者の初回来院日）～2009 年 6 月 10 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

BAF312（0.25～10 mg）を 2 種類の用量漸増法により 12 日間反復経口投与したときの各評価日の変時作用を，BAF312 10 mg 及びプラセボを反復経口投与したときの変時作用と比較して検討する。

副次目的

- 各用量漸増法による投与期間中の房室ブロック及び 2 秒を超える洞停止の発現頻度を評価する。
- 各用量漸増法により BAF312 を投与したときの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。
- 2 種類の用量漸増法の全般的な安全性を評価する。

事後解析として QTc の評価も行った。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象に，BAF312 を 2 種類の用量漸増法により 12 日間反復経口投与したときの各評価日の変時作用を検討するランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験である。試験デザインを Figure 3-1 に示す。

被験者をランダム化し，BAF312（0.25～10 mg）を異なる用量漸増法により投与する 2 つの漸増投与群，BAF312 10 mg を反復経口投与する非漸増投与群，及びプラセボ群の計 4 群に均等に割り付けた。

Figure 3-1　　試験デザイン（A2107 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：56 名

被験者数設定の根拠

本試験では，被験者数を以下の根拠に基づき各群 12 名とした。

- 前日からの影響（fraction from previous day，FFPD）の平均値を十分な精度で測定することが可能である。
- 用量漸増法により BAF312 を投与したときの真の FFPD の平均値が，12 日間のうちの Day 5，Day 2，及び Day 3 にそれぞれ 0.99，0.97，及び 0.96 と仮定し，BAF312 10 mg の初回投与（非漸増投与群の Day 1）後は 0.83 以下と仮定した場合，12 日間の投与期間中に認められる漸増投与群の負の変時作用が，BAF312 10 mg の初回投与後と比較して同程度以上であることを，89%以上の検出力で否定することが可能である。

被験者の脱落を考慮し，目標被験者数を 56 名に設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

- 18～55 歳の健康な男女
- 口内体温が 35.0～37.5℃
- 収縮期血圧が 90～140 mmHg
- 拡張期血圧が 50～90 mmHg
- 脈拍数が 55～90 bpm
- 体重 50 kg 以上
- BMI が 18～30 kg/m^2

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 3-1 に示す。

Table 3-1　　治験薬の製剤及び用量（A2107 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	錠剤	0.25 mg 1 mg 4 mg 5 mg
プラセボ	錠剤	－

Source：Section 9.4.2

（2）用量及び投与方法

- 漸増投与群 1：BAF312 0.25 mg（Day 1～3），0.5 mg（Day 4），1 mg（Day 5），2 mg（Day 6），4 mg（Day 7），8 mg（Day 8），10 mg（Day 9～12）反復経口投与
- 漸増投与群 2：BAF312 0.25 mg（Day 1～2），0.5 mg（Day 3），0.75 mg（Day 4），1.25 mg（Day 5），2 mg（Day 6），3 mg（Day 7），5 mg（Day 8），8 mg（Day 9），10 mg（Day 10～12）反復経口投与
- 非漸増投与群：BAF312 10 mg（Day 1～12）反復経口投与
- プラセボ群：プラセボ（Day 1～12）反復経口投与

約 10 時間の絶食後，午前 8～9 時の間に治験薬を水 240 mL とともに経口投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：20 日間
ベースライン期：2 日間
投与期：12 日間（反復経口投与）
休薬期：9 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

PK

血漿中 BAF312 濃度

PD

24 時間ホルター心電図

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：ランダム化され，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：ランダム化され，治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち，主な選択／除外基準に適合しなかったにもかかわらず本試験に組み入れられた，感染症を有しながらも試験を中止しなかった，又は治験実施計画書の規定のとおりに治験薬を投与しなかった被験者を除くすべての被験者
- 薬力学（pharmacodynamics，PD）解析対象集団：ランダム化され，治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち，主な選択／除外基準に適合しなかったにもかかわらず本試験に組み入れられた，感染症を有しながらも試験を中止しなかった，又は治験実施計画書の規定のとおりに治験薬を投与しなかった被験者を除くすべての被験者
- 副次 PD 解析対象集団：PD 解析対象集団のうち，PD データに影響を与える治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

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

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

（4）PK

血漿中 BAF312 濃度から，ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出した：AUClast，AUC0-24h，Cmax，Cav，Tmax，Racc，Fluc。

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

（5）PD

ホルター心電図で測定した心拍数は，評価日別，測定時点別，及び投与群別に記述統計量を算出し，時間を一致させたベースラインからの変化量も同様に算出した。また，1 時間あたりの平均心拍数から，以下の評価指標を評価日別に算出した。

- HRmin：24 時間あたりの平均心拍数の最低値
- FFPD：HRmin に対する前日からの影響（HRmin が前日から減少した場合，FFPD は 1 未満になる）
- Emax：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（心拍数が時間を一致させたベースライン値から減少した場合，Emax は正の値になる）

漸増投与群 1 及び漸増投与群 2 の各評価日の FFPD を，非漸増投与群（10 mg 投与）の Day 1 と比較した。Day 1～12 の対数変換した FFPD について，評価日，対数変換したベースラインの HRmin，評価日と対数変換したベースラインの HRmin との交互作用，投与群，及び評価日と投与群との交互作用を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いてモデル化した。残差相関は，第 1 次自己回帰過程によりモデル化した。また，漸増投与群 1，漸増投与群 2，及び非漸増投与群（10 mg 投与）の各評価日の Emax を，プラセボ群と比較した。Day 1～12 の各評価日の Emax について，Day −1 の平均心拍数（24 時間の平均心拍数の平均値）及び投与群で調整した共分散分析モデルを用いてモデル化した。

上室性頻拍，心室性頻拍，及び 2 秒を超える洞停止の発現数について，評価日別及び投与群別に記述統計量を算出した。

事後解析として，時間を一致させたベースライン（Day −1）からの QTcF の変化量を，時間を一致させたベースラインの QTcF 及び投与群で調整した線形効果モデルを用いて，評価日別及び測定時点別に別途解析した。各測定時点に QTcF を 3 回測定し，平均値を解析に用いた。Day 1 及び Day 12 の非漸増投与群，漸増投与群 1，及び漸増投与群 2，Day 1 の漸増投与群の併合（漸増投与群 1 + 漸増投与群 2），並びに Day 12 の BAF312 投与群の併合（非漸増投与群 + 漸増投与群 1 + 漸増投与群 2）について，プラセボ群との差の平均値及び時間を一致させたベースラインからの変化量の両側 90%信頼区間を，各測定時点でモデルから算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

56 名の被験者がランダム化され，54 名が試験を完了した。非漸増投与群の 2 名が同意撤回により試験を中止した。

Table 3-2　被験者の内訳（A2107 試験，SAF）

	漸増投与群 1	漸増投与群 2	非漸増投与群	プラセボ群
被験者内訳		n (%)		
ランダム化	14	14	14	14
完了	14 (100)	14 (100)	12 (85.71)	14 (100)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.29)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.29)	0 (0.0)

Source：Table 14.1-1.1，Table 14.1-2.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-3 に示す。

治験薬を投与されたすべての被験者（56 名）が SAF，PK 解析対象集団，及び PD 解析対象集団に含まれた。治験実施計画書からの逸脱の報告はなかったため，副次 PD 解析対象集団を用いた解析は行わなかった。

Table 3-3　解析対象集団（A2107 試験，全被験者集団）

	漸増投与群 1 N = 14	漸増投与群 2 N = 14	非漸増投与群 N = 14	プラセボ群 N = 14	全被験者 N = 56
			n		
ランダム化された被験者	14	14	14	14	56
SAF	14	14	14	14	56
PK 解析対象集団	14	14	14	14	56
PD 解析対象集団	14	14	14	14	56
副次 PD 解析対象集団	14	14	14	14	56

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 3-4 に示す。

ベースラインの人口統計学的データの特性は，投与群間で均衡していた。

Table 3-4　　主な人口統計学的データの特性（A2107 試験，SAF）

背景因子		漸増投与群 1 N = 14	漸増投与群 2 N = 14	非漸増投与群 N = 14	プラセボ群 N = 14	全被験者 N = 56
年齢 (歳) [a)]	Mean ± SD	35.6 ± 6.01	38.6 ± 8.78	34.4 ± 8.05	36.3 ± 9.68	36.2 ± 8.17
性別 - n (%)	男性	13 (92.9)	13 (92.9)	13 (92.9)	12 (85.7)	51 (91.1)
人種 - n (%)	白人	13 (92.9)	13 (92.9)	14 (100)	12 (85.7)	52 (92.9)
	黒人	1 (7.1)	1 (7.1)	—	2 (14.3)	4 (7.1)
体重 (kg) [b)]	Mean ± SD	79.97 ± 11.230	80.34 ± 8.698	81.09 ± 9.038	79.16 ± 10.219	80.14 ± 9.600
身長 (cm) [b)]	Mean ± SD	172.0 ± 8.80	173.3 ± 6.82	173.2 ± 5.13	170.6 ± 7.98	172.3 ± 7.20
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	26.94 ± 2.55	26.74 ± 2.23	26.98 ± 2.30	27.14 ± 2.34	26.95 ± 2.30

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（56 名）が治験実施計画書の規定に従い，BAF312（用量漸増又は 10 mg 固定用量）又はプラセボを 1 日 1 回 12 日間反復経口投与された。

（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 3-5 に示す。

有害事象発現率は，漸増投与群 1（3 名，21.4%）及び漸増投与群 2（4 名，28.6%）と比較して非漸増投与群（9 名，64.3%）で高く，プラセボ群では有害事象は認められなかった。非漸増投与群では頭痛が多く発現し（7 名，50.0%），漸増投与群 1（0 名）及び漸増投与群 2（1 名，7.1%）と比較して発現率が高かった。また，非漸増投与群では蒼白が 2 名（14.3%）に認められたが，いずれの漸増投与群でも認められなかった。その他に，BAF312 投与群で発現率が高かった有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり，漸増投与群 1 の 3 名（21.4%），漸増投与群 2 の 2 名（14.3%），及び非漸増投与群の 1 名（7.1%）に発現した。

漸増投与群 1 の 1 名で，試験終了時に ALT，AST，LDH，及び CK の臨床的に重要な増加が認められ，有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告された（Listing 16.2.8-2.1，Listing 16.2.7-1.1）。

Table 3-5　有害事象発現被験者数及び発現率（A2107 試験，SAF）

SOC PT	漸増投与群 1 N = 14	漸増投与群 2 N = 14	非漸増投与群 N = 14	プラセボ群 N = 14	全被験者 N = 56
	n (%)				
合計	3 (21.4)	4 (28.6)	9 (64.3)	0 (0.0)	16 (28.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (3.6)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.8)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.8)
臨床検査	3 (21.4)	2 (14.3)	2 (14.3)	0 (0.0)	7 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (21.4)	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	6 (10.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
代謝および栄養障害	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
高トリグリセリド血症	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
神経系障害	0 (0.0)	1 (7.1)	7 (50.0)	0 (0.0)	8 (14.3)
頭痛	0 (0.0)	1 (7.1)	7 (50.0)	0 (0.0)	8 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (3.6)
蒼白	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (3.6)

Source：Table 14.3.1-1.1

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

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

治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

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 3-6 に示す。

副作用発現率は，漸増投与群 1（2 名，14.3%）及び漸増投与群 2（3 名，21.4%）と比較して非漸増投与群（9 名，64.3%）で高く，プラセボ群では副作用は認められなかった。最も多く発現した副作用は頭痛であり，漸増投与群 1（0 名）及び漸増投与群 2（1 名，7.1%）と比較して非漸増投与群（7 名，50.0%）で発現率が高かった。また，非漸増投与群では蒼白が 2 名（14.3%）に認められたが，いずれの漸増投与群でも認められなかった。その他に，BAF312 投与群で発現率が高かった副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり，漸増投与群 1 の 2 名（14.3%），漸増投与群 2 の 2 名（14.3%），及び非漸増投与群の 1 名（7.1%）に発現した。

Table 3-6　副作用発現被験者数及び発現率（A2107 試験，SAF）

SOC	漸増投与群 1 N = 14	漸増投与群 2 N = 14	非漸増投与群 N = 14	プラセボ群 N = 14	全被験者 N = 56
PT			n (%)		
合計	2 (14.3)	3 (21.4)	9 (64.3)	0 (0.0)	14 (25.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (3.6)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.8)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.8)
臨床検査	2 (14.3)	2 (14.3)	2 (14.3)	0 (0.0)	6 (10.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (14.3)	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	5 (8.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
代謝および栄養障害	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
高トリグリセリド血症	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
神経系障害	0 (0.0)	1 (7.1)	7 (50.0)	0 (0.0)	8 (14.3)
頭痛	0 (0.0)	1 (7.1)	7 (50.0)	0 (0.0)	8 (14.3)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (3.6)
蒼白	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (3.6)

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

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，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

非漸増投与群では，1 名に軽度の ALT 増加が Day 12 に認められ，有害事象として報告された（Listing 16.2.8-2.1，Listing 16.2.7-1.1）。ALT 値は試験終了時に正常値に近い値に復した。

漸増投与群 1 では，1 名に中等度の ALT 及び LDH 増加，並びに高度の AST 及び CK 増加が試験終了時に認められ，有害事象として報告された。追跡調査時には，いずれの検査値も正常値又は正常値に近い値に復した。これらの検査値の増加は筋骨格系の損傷に関連し，治験薬との関連はなしと判断された。その他，軽度の ALT 増加が 2 名で有害事象として報告され，いずれも試験終了時に正常値に復した。

漸増投与群 2 では，軽度の ALT 増加が 2 名で有害事象として報告されたが，試験終了時に正常値又は正常値に近い値に復した。

プラセボ群では，臨床的に重要な所見は認められなかった。

3）尿検査

いずれの投与群でも，臨床的に重要な変化は認められなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

非漸増投与群の 3 名で，Day 1 の治験薬投与から約 2 時間後に軽度の徐脈が認められ，処置なく消失した（Listing 16.2.9-1.1）。漸増投与群 1，漸増投与群 2，及びプラセボ群では，心拍数に臨床的に重要な変化は認められなかった。

いずれの投与群でも，血圧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

いずれの投与群でも，心電図に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

健康被験者を対象に BAF312 を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移及びトラフ濃度推移をそれぞれ Figure 3-2 及び Figure 3-3 に，血漿中 BAF312 の主要 PK パラメータを Table 3-7 に示す。

Day 2 の投与前から Day 12 の投与前までの血漿中 BAF312 のトラフ濃度より，BAF312 10 mg の非漸増投与群では，約 6 日間の反復経口投与後に，大部分の被験者で定常状態に達することが示唆された。Day 1 の AUC0-24h（AUClast で近似）に対する Day 12 の AUC0-24h の比で示される累積係数（accumulation ratio，Racc）の幾何平均値は，非漸増投与群で 2.327 であった。非漸増

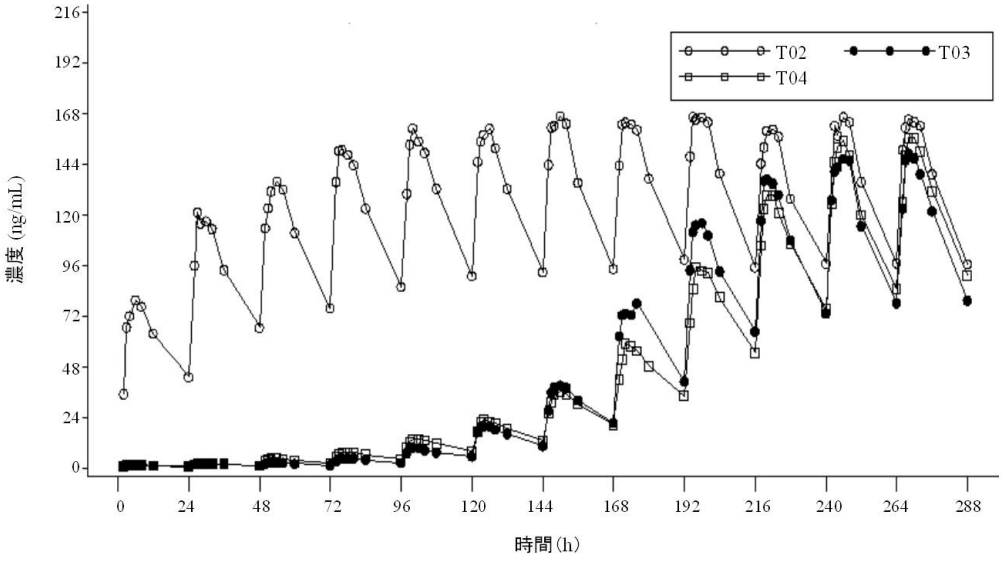
投与群の定常状態に達するまでの時間及び定常状態で推定された Racc は，反復経口投与試験（A2105 試験）で確認された結果と同程度であった。

漸増投与群 1 では，Cmax 及び AUClast の被験者間の%CV 幾何平均値は全投与期間を通して一定であり，Cmax で 17.21%～28.93%，AUClast で 19.91%～28.95%であった。これらの値は，反復経口投与試験（A2105 試験）と同程度であった。

非漸増投与群及び漸増投与群 2 では，投与期間の最初の 6 日間と比較して，投与期間終了に近づくほど，%CV 幾何平均値が大きくなった。これは主に 2 名の外れ値によるものであり，非漸増投与群の 1 名及び漸増投与群 2 の 1 名は，それぞれの投与群の他の被験者と比較して曝露量が大きかった（Listing 16.2.5-2.2）。非漸増投与群の 1 名では，同じ投与群の他の被験者と比較して，Cmax 及び AUClast が Day 5 までは同程度であったが，Day 6～12 では曝露量が約 2 倍であった。一方，漸増投与群 2 の 1 名では，全投与期間を通して，曝露量が同じ投与群の他の被験者と比較して大きかった。Cmax 及び AUClast は，同じ投与群の他の被験者と比較して，投与期間の最初の 7～8 日間は約 1.5 倍，Day 8～12 には約 2 倍であった。この 2 名の外れ値により，非漸増投与群及び漸増投与群 2 では，Day 12 に認められた BAF312 の曝露量の平均値が，漸増投与群 1 と比較して大きかった。

Figure 3-2　　健康被験者を対象に BAF312 を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血漿中 BAF312 濃度推移（A2107 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



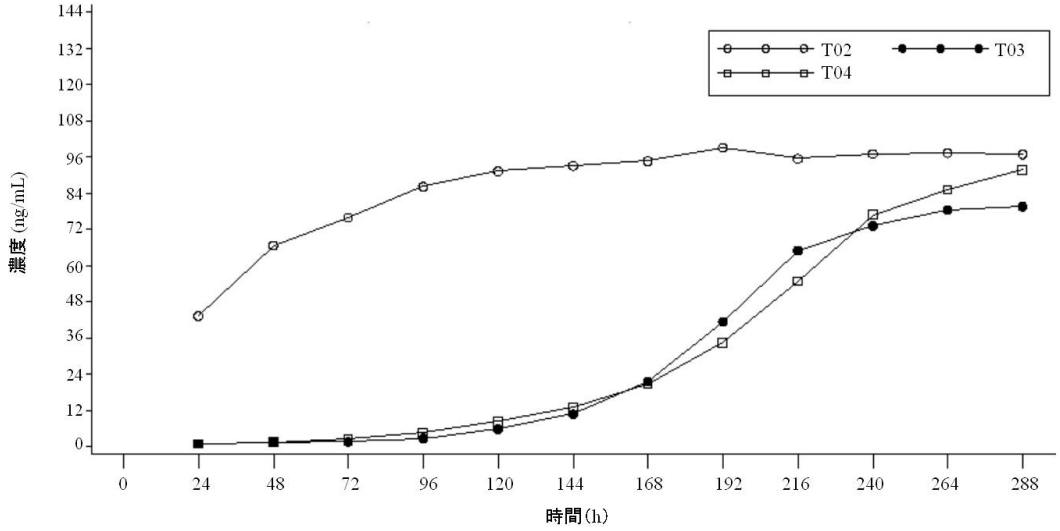
Source：Figure 11-1

Geometric mean

T02 = 非漸増投与群，T03 = 漸増投与群 1，T04 = 漸増投与群 2

Figure 3-3　健康被験者を対象に BAF312 を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血漿中 BAF312 トラフ濃度推移（A2107 試験，PK 解析対象集団）

線形スケール



Source：Figure 11-2

Geometric mean

T02 = 非漸増投与群，T03 = 漸増投与群 1，T04 = 漸増投与群 2

Table 3-7　健康被験者を対象に BAF312 を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血漿中 BAF312 の主要 PK パラメータ（A2107 試験，PK 解析対象集団）

		漸増投与群 1		漸増投与群 2		非漸増投与群	
Day	PK パラメータ	n	Geometric mean [%CV geometric mean]	n	Geometric mean [%CV geometric mean]	n	Geometric mean [%CV geometric mean]
1	Tmax [a] (h)	14	6.000 (2.00～12.0)	14	6.000 (2.00～6.00)	13	6.000 (3.00～8.00)
	Cmax (ng/mL)	14	1.779 [26.94]	14	1.973 [21.76]	13	84.21 [14.70]
	AUClast (ng·)	14	31.03 [24.85]	14	33.56 [24.97]	13	1410 [16.38]
2	Tmax [a] (h)	14	4.000 (3.00～8.00)	14	4.000 (3.00～8.00)	13	3.000 (2.00～8.00)
	Cmax (ng/mL)	14	2.749 [27.85]	14	2.741 [23.70]	13	125.2 [15.65]
	AUClast (ng·h/mL)	14	47.88 [27.30]	14	49.84 [25.17]	13	2222 [20.09]
	Fluc (%)	14	90.68 [8.35]	14	83.98 [12.76]	13	87.71 [14.71]
	Cav (ng/mL)	14	1.995 [27.30]	14	2.077 [25.17]	13	92.60 [20.09]
3	Tmax [a] (h)	14	3.500 (3.00～8.00)	14	4.000 (2.00～6.00)	13	4.000 (2.00～8.00)
	Cmax (ng/mL)	14	3.121 [28.93]	14	5.081 [29.20]	13	144.2 [18.04]
	AUClast (ng·h/mL)	14	54.78 [27.90]	14	88.90 [33.75]	13	2599 [22.84]
	Fluc (%)	14	74.96 [20.57]	14	96.92 [10.52]	13	70.16 [22.31]
	Cav (ng/mL)	14	2.283 [27.90]	14	3.704 [33.75]	13	108.3 [22.84]
4	Tmax [a] (h)	14	4.000 (2.00～8.00)	14	5.000 (2.00～12.0)	13	3.000 (2.00～8.00)
	Cmax (ng/mL)	14	5.226 [25.93]	14	8.068 [31.28]	13	161.3 [21.69]
	AUClast (ng·h/mL)	14	92.88 [26.96]	14	147.7 [34.51]	13	2896 [26.04]
	Fluc (%)	14	92.53 [11.76]	14	88.57 [11.42]	13	68.88 [24.59]
	Cav (ng/mL)	14	3.870 [26.96]	14	6.153 [34.51]	13	120.7 [26.04]

Day	PK パラメータ	漸増投与群 1 n	漸増投与群 1 Geometric mean [%CV geometric mean]	漸増投与群 2 n	漸増投与群 2 Geometric mean [%CV geometric mean]	非漸増投与群 n	非漸増投与群 Geometric mean [%CV geometric mean]
5	Tmax [a] (h)	14	3.000 (2.00～6.00)	14	4.000 (2.00～8.00)	13	4.000 (2.00～8.00)
	Cmax (ng/mL)	14	10.47 [25.90]	14	14.47 [25.20]	13	163.8 [18.47]
	AUClast (ng·h/mL)	14	180.8 [24.43]	14	268.2 [29.10]	13	3052 [25.07]
	Fluc (%)	14	102.0 [12.14]	14	88.21 [13.86]	13	59.00 [28.31]
	Cav (ng/mL)	14	7.535 [24.43]	14	11.18 [29.10]	13	127.2 [25.07]
6	Tmax [a] (h)	14	4.000 (2.00～6.00)	14	4.000 (3.00～8.00)	13	4.000 (3.00～12.0)
	Cmax (ng/mL)	14	21.54 [21.36]	14	23.98 [26.22]	13	171.0 [21.91]
	AUClast (ng·h/mL)	14	376.1 [21.50]	14	431.2 [31.99]	12	3096 [28.93]
	Fluc (%)	14	99.90 [9.79]	14	86.24 [16.93]	12	58.82 [32.15]
	Cav (ng/mL)	14	15.67 [21.50]	14	17.97 [31.99]	12	129.0 [28.93]
7	Tmax [a] (h)	14	4.000 (2.00～8.00)	14	5.000 (3.00～8.00)	12	3.000 (3.00～8.00)
	Cmax (ng/mL)	14	42.40 [26.14]	14	38.38 [28.78]	12	177.4 [21.05]
	AUClast (ng·h/mL)	14	733.7 [27.66]	14	688.2 [33.48]	12	3199 [27.95]
	Fluc (%)	14	103.2 [8.06]	14	87.50 [13.41]	12	60.85 [32.24]
	Cav (ng/mL)	14	30.57 [27.66]	14	28.68 [33.48]	12	133.3 [27.95]
8	Tmax [a] (h)	14	3.500 (2.00～8.00)	14	4.000 (2.00～8.00)	12	3.500 (2.00～8.00)
	Cmax (ng/mL)	14	83.48 [17.21]	14	62.93 [30.12]	12	173.2 [24.73]
	AUClast (ng·h/mL)	14	1415 [25.54]	14	1111 [30.77]	12	3231 [29.72]
	Fluc (%)	14	104.4 [22.15]	14	90.02 [17.65]	12	56.83 [27.09]
	Cav (ng/mL)	14	58.96 [25.54]	14	46.30 [30.77]	12	134.6 [29.72]
9	Tmax [a] (h)	14	4.000 (3.00～8.00)	14	4.000 (3.00～8.00)	12	4.000 (2.00～12.0)
	Cmax (ng/mL)	14	124.6 [21.86]	14	102.6 [32.51]	12	179.8 [30.86]
	AUClast (ng·h/mL)	14	2181 [19.91]	14	1822 [33.40]	12	3262 [32.97]
	Fluc (%)	14	88.94 [17.26]	14	89.14 [12.22]	12	57.96 [23.96]
	Cav (ng/mL)	14	90.87 [19.91]	14	75.93 [33.40]	12	135.9 [32.97]
10	Tmax [a] (h)	14	4.000 (2.00～8.00)	14	4.000 (2.00～6.00)	12	5.000 (2.00～8.00)
	Cmax (ng/mL)	14	143.0 [21.44]	14	135.1 [25.39]	12	165.5 [32.12]
	AUClast (ng·h/mL)	14	2565 [23.37]	14	2461 [30.90]	12	3111 [35.93]
	Fluc (%)	14	72.24 [18.30]	14	77.45 [15.53]	12	51.56 [30.22]
	Cav (ng/mL)	14	106.9 [23.37]	14	102.5 [30.90]	12	129.6 [35.93]
11	Tmax [a] (h)	13	6.000 (2.00～8.00)	12	4.000 (2.00～6.00)	12	6.000 (2.00～8.00)
	Cmax (ng/mL)	13	157.7 [22.67]	12	160.1 [29.03]	12	176.1 [29.01]
	AUClast (ng·h/mL)	13	2752 [23.51]	12	2876 [32.80]	12	3200 [34.51]
	Fluc (%)	13	72.10 [21.29]	12	68.61 [18.42]	12	55.62 [39.40]
	Cav (ng/mL)	13	114.7 [23.51]	12	119.8 [32.80]	12	133.4 [34.51]
12	Tmax [a] (h)	13	4.000 (2.00～6.00)	12	4.000 (2.00～8.00)	12	3.500 (2.00～8.00)
	Cmax (ng/mL)	13	155.1 [23.11]	12	161.5 [32.76]	12	174.9 [27.33]
	AUClast (ng·h/mL)	13	2814 [28.95]	12	3032 [36.46]	12	3255 [32.33]
	Fluc (%)	13	63.90 [22.04]	12	59.48 [18.79]	12	54.78 [31.89]
	Cav (ng/mL)	13	117.2 [28.95]	12	126.3 [36.46]	12	135.6 [32.33]
	Racc		—		—	12	2.327 [25.66]

Source：Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.3

PK パラメータの値が 0 の被験者が 1 名以上いる場合，Geometric mean 及び%CV geometric mean は算出しなかった。

a) Median (Min～Max)

（2）PD

1）平均最低心拍数

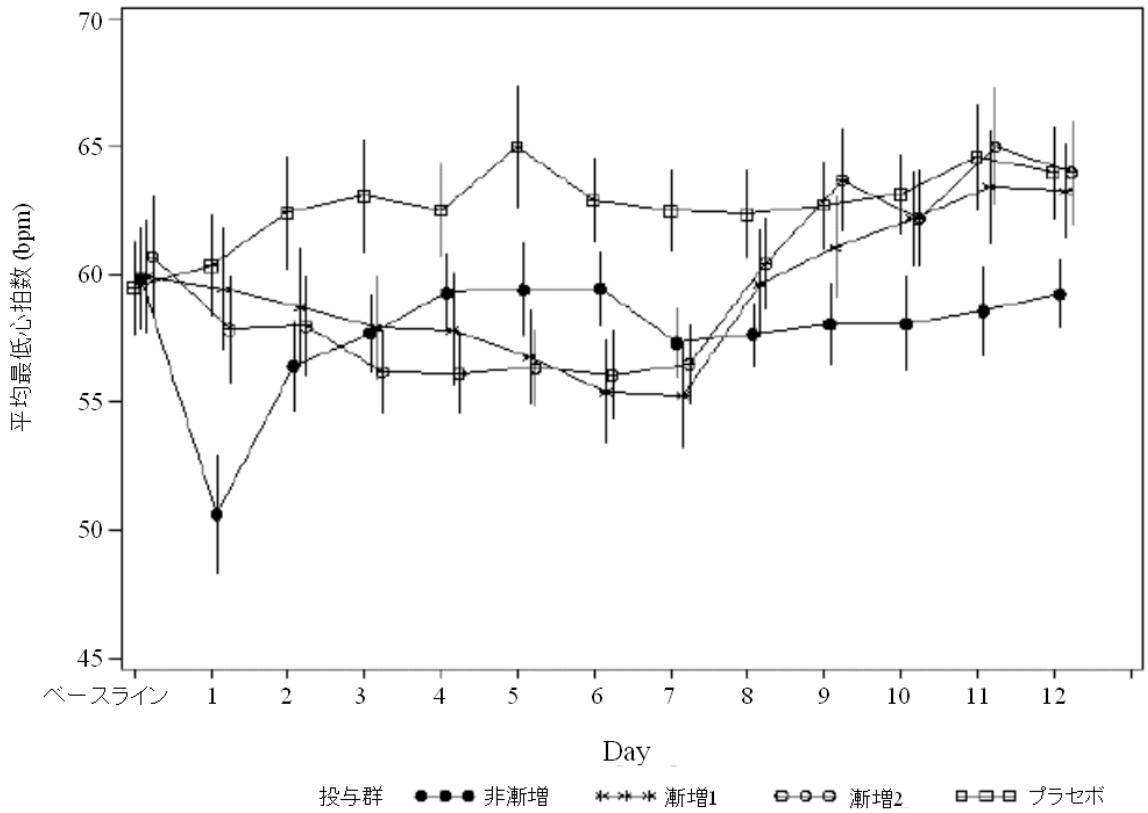
健康被験者を対象に BAF312 又はプラセボを 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの平均最低心拍数の推移を Figure 3-4 に示す。

ベースラインの心拍数は，すべての投与群で同程度であった。非漸増投与群では，Day 1 の平均最低心拍数に，プラセボ群と比較して臨床的に重要なベースラインからの減少が認められ，最低心拍数の平均値の変化は，プラセボ群の 59.5 bpm（ベースライン）から 60.4 bpm（Day 1）に対し，非漸増投与群では 59.9 bpm（ベースライン）から 50.6 bpm（Day 1）であった（Table 14.2-3.2）。非漸増投与群の最低心拍数の平均値は，Day 2 に著しく回復し（56.4 bpm），Day 3 から試験終了時までは 57.3～59.5 bpm の範囲で推移した。本試験期間を通して，非漸増投与群とプラセボ群では心拍数のプロファイルが大きく異なっていた。

2 つの漸増投与群では，Day 1 の最低心拍数の平均値にベースラインからの減少が認められ，漸増投与群 1 では 59.9 bpm（ベースライン）から 59.4 bpm（Day 1）に，漸増投与群 2 では 60.7 bpm（ベースライン）から 57.9 bpm（Day 1）に減少した（Table 14.2-3.2）。漸増投与群 1 及び 2 ともに，心拍数の減少傾向は Day 7 まで続き，最低心拍数の平均値は，漸増投与群 1 で Day 2 に 58.7 bpm 及び Day 7 に 55.3 bpm，漸増投与群 2 では Day 2 に 58.0 bpm 及び Day 7 に 56.5 bpm であり，その後は心拍数が増加した。Day 10 までに，いずれの漸増投与群も心拍数はプラセボ群と同程度になり，Day 10 では漸増投与群 1 で 62.2 bpm，漸増投与群 2 で 62.2 bpm，及びプラセボ群で 63.1 bpm，Day 11 ではそれぞれ 63.4 bpm，65.0 bpm，及び 64.6 bpm，Day 12 ではそれぞれ 63.3 bpm，64.0 bpm，及び 64.0 bpm であった。

非漸増投与群で Day 1 に認められた臨床的に重要な徐脈は，いずれの漸増投与群にも認められなかった。Day 10 では，漸増投与群 1 及び 2 ともに，心拍数はプラセボ群と同程度であった。

Figure 3-4　健康被験者を対象に BAF312 又はプラセボを 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの平均最低心拍数の推移（A2107 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.5
Mean ± SE

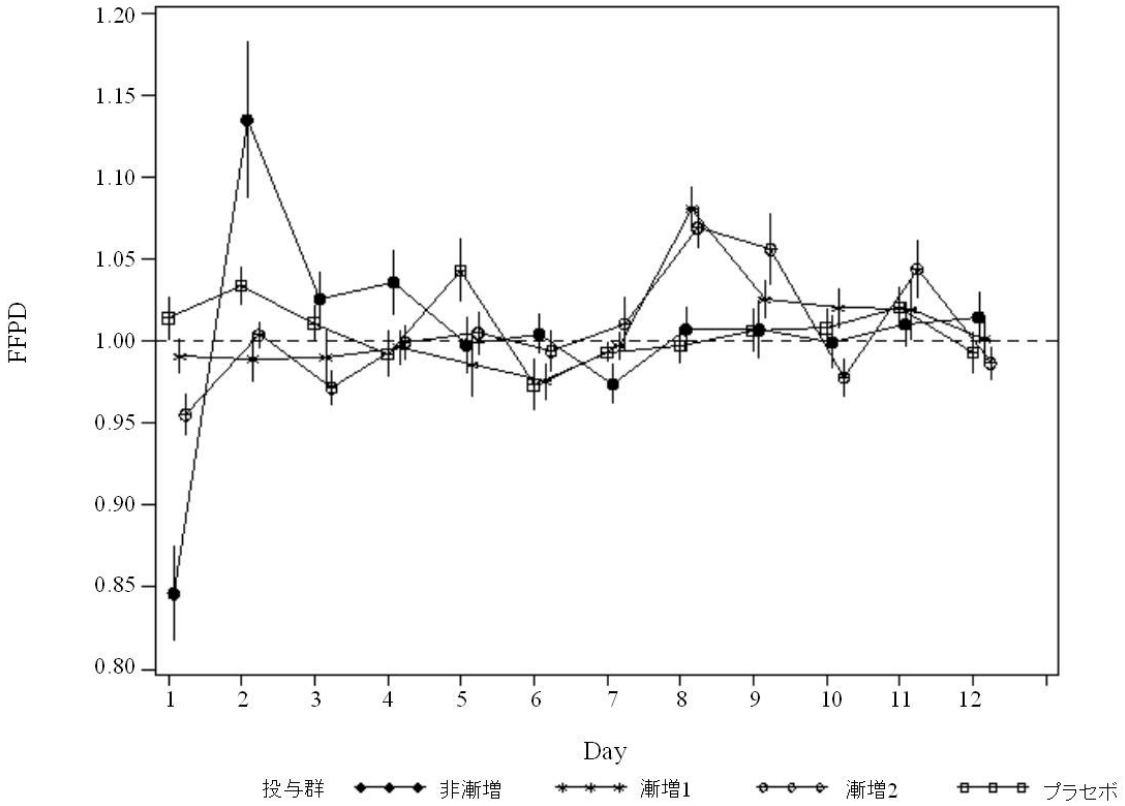
2）最低心拍数に対する前日からの影響（FFPD）

健康被験者を対象に BAF312 又はプラセボを 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの最低心拍数に対する FFPD の推移を Figure 3-5 に示す。

漸増投与群 1 及び 2 では，Day 12 までの各評価日の FFPD の幾何平均値は，いずれも非漸増投与群の Day 1 の FFPD の幾何平均値と比較して有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$）（Table 14.2-2.1）。非漸増投与群で Day 1 に認められたような徐脈は，いずれの漸増投与群でも，試験期間中認められなかった。

漸増投与群 1 及び 2 では，FFPD の幾何平均値のプラセボ群に対する比が 0.94～1.08 の範囲内であり，プラセボ群と同程度であった（Table 14.2-2.2）。

Figure 3-5　健康被験者を対象に BAF312 又はプラセボを 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの最低心拍数に対する FFPD の推移（A2107 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.6
Mean ± SE
最低心拍数が前日から減少した場合，FFPD は 1 未満になる。

3）平均心拍数のベースラインからの最大減少量（Emax）

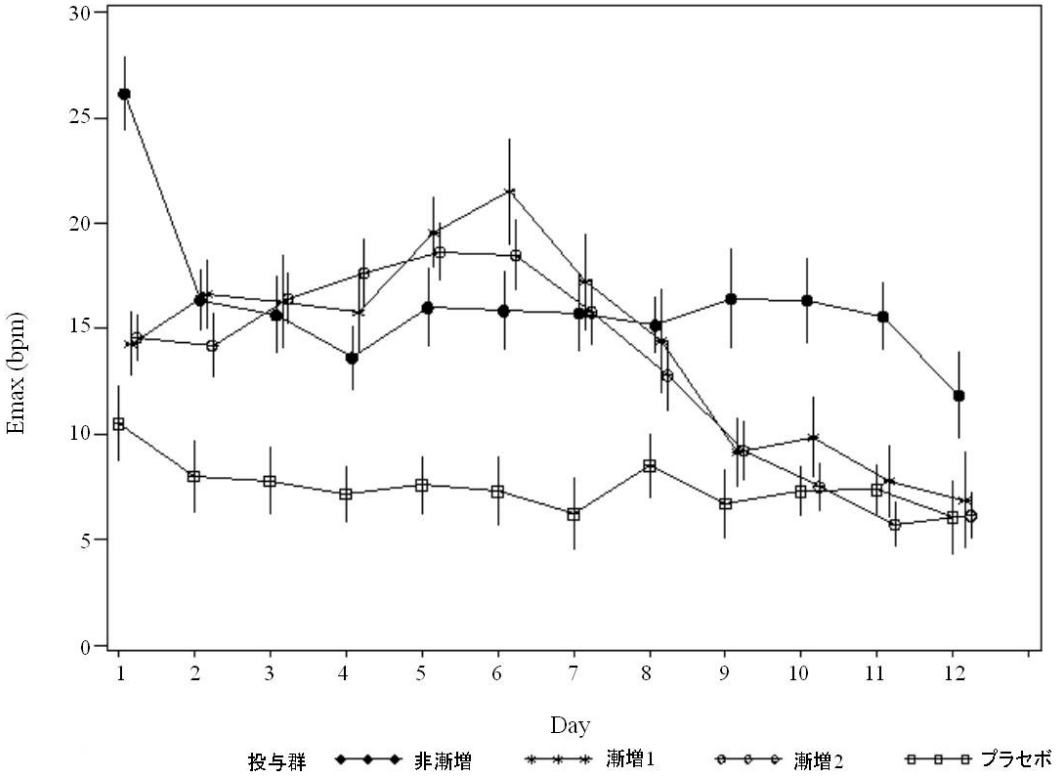
健康被験者を対象に BAF312 又はプラセボを 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの Emax の推移を Figure 3-6 に示す。

Emax の平均値は，試験期間中，Day 1 の非漸増投与群で最も大きく，プラセボ群との差は 15.64 bpm（$p < 0.0001$）であった（Table 14.2-2.3）。この差は統計学的に有意かつ臨床的に重要であったが，非漸増投与群では Day 2 に心拍数が増加し，Emax の平均値のプラセボ群との差は，試験期間を通して 6.15～10.03 bpm の範囲で推移した。各評価日で，非漸増投与群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。

漸増投与群 1 及び 2 では，Day 1 の Emax にプラセボ群との間で統計学的有意差は認められなかった（Table 14.2-2.3）。Day 3～7 では，漸増投与群 1 及び 2 とプラセボ群との間で，Emax の平均値にいずれも統計学的有意差が認められた（いずれも $p \leq 0.0001$）。Day 8 から試験終了時までの Emax の平均値は，いずれの漸増投与群でもプラセボ群と同程度であり，プラセボ群との差

は漸増投与群 1 で Day 8 に 5.91 bpm，Day 9 に 2.41 bpm，Day 10 に 2.56 bpm，Day 11 に 0.42 bpm，及び Day 12 に 0.77 bpm，漸増投与群 2 では Day 8 に 4.46 bpm，Day 9 に 2.68 bpm，Day 10 に 0.38 bpm，Day 11 に−1.53 bpm，及び Day 12 に 0.28 bpm であった。いずれの漸増投与群でも，試験期間中に徐脈は認められなかった。

Figure 3-6　健康被験者を対象に BAF312 又はプラセボを 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの Emax の推移（A2107 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.7
Mean ± SE
心拍数が時間を一致させたベースライン値から減少した場合，Emax は正の値になる。

4）房室ブロック及び洞停止

心室性頻拍及び上室性頻拍の発現被験者数及び発現率を Table 3-8 に，2 秒を超える洞停止の発現被験者数及び発現率を Table 3-9 に示す。

第二度房室ブロックが 4 名（漸増投与群 1：2 名，非漸増投与群及びプラセボ群：各 1 名）に，2：1 房室ブロックが 2 名（非漸増投与群及び漸増投与群 2：各 1 名）に認められた（Listing 16.2.9-2.1）。ホルター心電図の解析結果からは，2 つの漸増投与群間で重要な差は認められなかった。頻拍は被験者間で不均衡に発現し，一部で偏りがみられることから，統計学的な比較は不可能であった。

洞停止が 1 回以上認められた被験者は，漸増投与群 2 では 1 名のみであったのに対し，漸増投与群 1 及び非漸増投与群では各 4 名であった。プラセボ群では，洞停止は認められなかった。

Table 3-8　心室性頻拍及び上室性頻拍の発現被験者数及び発現率（A2107 試験，SAF）

		漸増投与群 1 N = 14	漸増投与群 2 N = 14	非漸増投与群 N = 14	プラセボ群 N = 14
	発現回数	n (%)			
心室性頻拍	0～5 回	3 (21.4)	3 (21.4)	6 (42.9)	6 (42.9)
	6～10 回	5 (35.7)	2 (14.3)	4 (28.6)	2 (14.3)
	11～30 回	4 (28.6)	5 (35.7)	1 (7.1)	5 (35.7)
	> 30 回	2 (14.3)	4 (28.6)	3 (21.4)	1 (7.1)
上室性頻拍	0～10 回	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)
	11～20 回	3 (21.4)	1 (7.1)	2 (14.3)	3 (21.4)
	21～50 回	2 (14.3)	4 (28.6)	5 (35.7)	4 (28.6)
	> 50 回	8 (57.1)	9 (64.3)	6 (42.9)	6 (42.9)

Source：Table 14.3-5.4
12 日間の投与期間中の発現回数を集計した。

Table 3-9　2 秒を超える洞停止の発現被験者数及び発現率（A2107 試験，SAF）

		漸増投与群 1 N = 14	漸増投与群 2 N = 14	非漸増投与群 N = 14	プラセボ群 N = 14
	発現回数	n (%)			
2 秒超の	0 回	10 (71.4)	13 (92.9)	10 (71.4)	14 (100)
洞停止	1 回	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
	> 1 回	3 (21.4)	1 (7.1)	3 (21.4)	0 (0.0)

Source：Table 14.3-5.4
12 日間の投与期間中の発現回数を集計した。

5）QTcF

Day 12 の QTcF を事後解析した結果，非漸増投与群では QTcF への影響は認められなかった。QTcF は ICH ガイドラインで規定されたカットオフ値を下回っていた。さらに，BAF312 投与群及びプラセボ群ともに，450 msec を超える QTcF は認められず，QTcF の 30 msec を超える延長は，プラセボ群の 1 名のみに認められた（Table 14.2-2.9）。

3.1.4 A2130 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.1-4-A2130 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the modulation of immune response to T-cell dependent and T-cell independent antigen stimuli by preceding, concomitant and interrupted administration of multiple therapeutic doses of BAF312 in healthy subjects

治験実施医療機関

3 医療機関（米国）

試験期間

2013 年 12 月 2 日（最初の被験者の初回来院日）～2015 年 1 月 26 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 の投与中断，先行投与，及び同時投与による T 細胞依存性抗原刺激（インフルエンザワクチン接種）及び T 細胞非依存性抗原刺激［23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（pneumococcal polysaccharide vaccine，PPV-23）接種］に対する免疫応答の調節作用をプラセボと比較する。

副次目的

健康被験者を対象に，BAF312 2 mg を 1 日 1 回，最長 38 日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象に，インフルエンザワクチン及び PPV-23 接種後の免疫応答の調節作用に対する BAF312 の影響を評価する第 I 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験である。試験デザインを Figure 3-1 に示す。

本試験はスクリーニング期，投与期，追跡調査期，及び試験終了時評価で構成された。Day 21 にワクチンを接種し，ベースライン（Day 21 のワクチン投与前）の免疫グロブリン（immunoglobulin，Ig）評価からワクチン接種後 4 週間（Day 49）まで，毎週，朝の同時刻に抗原特異的抗体を評価した。さらに Day 63 にも抗体評価を行い，最後の Ig 評価後 1～3 週間以内（Day 70～84）に試験終了時評価を行った。

被験者をランダム化し，4 つの投与群に均等に割り付けた（各群 30 名）。投与群 1 では，BAF312 の投与中断による免疫応答作用への影響を評価した。BAF312 を 10 日間投与後，プラセボを 10 日間投与し，Day 21 にワクチンを接種した。再度プラセボを 14 日間投与後，BAF312 を 14 日間投与した。

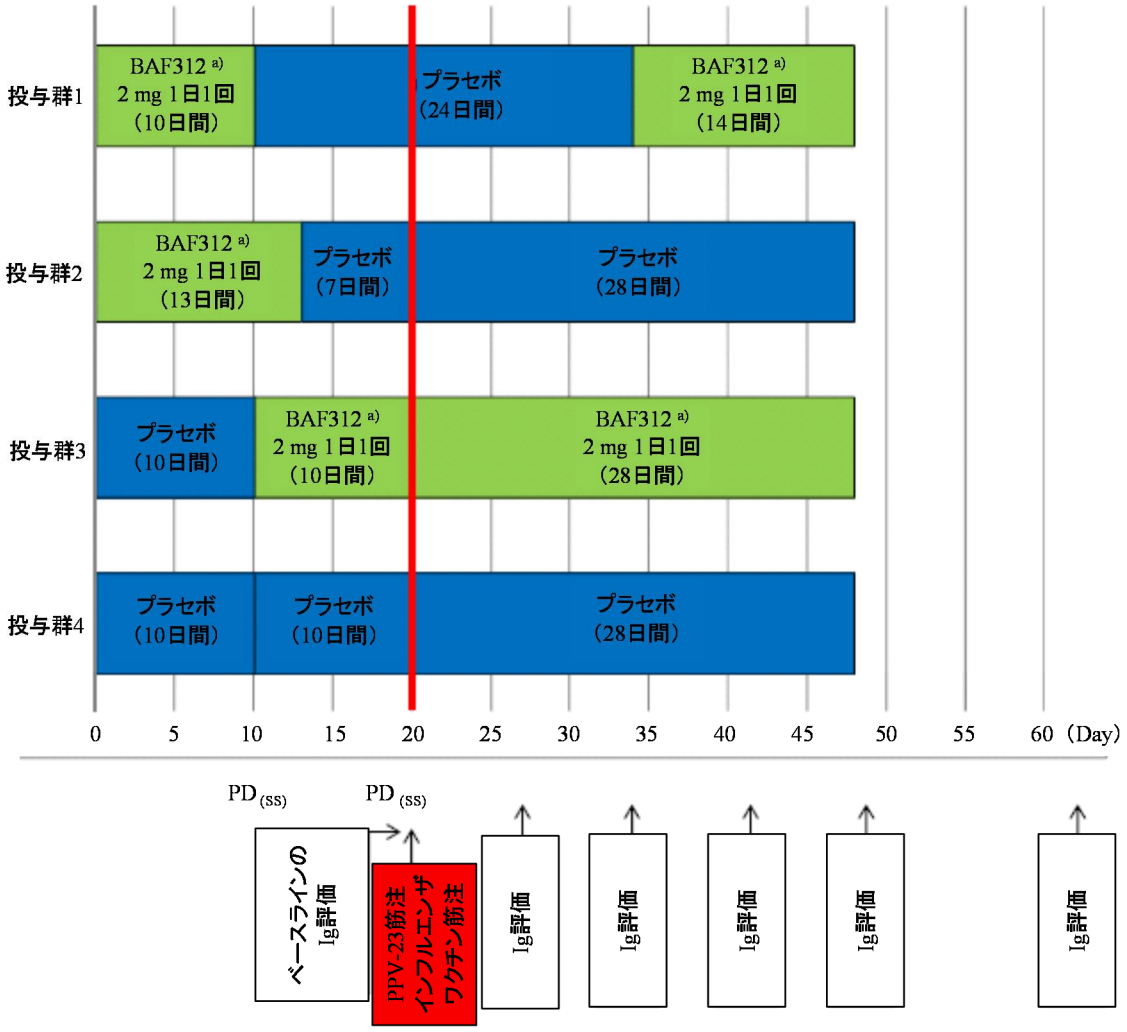
投与群 2 では，BAF312 の先行投与による免疫応答作用への影響を評価した。BAF312 を 13 日間投与後，プラセボを 7 日間投与し，Day 21 にワクチンを接種した。再度プラセボを 28 日間投与した。

投与群 3 では，BAF312 の同時投与による免疫応答作用への影響を評価した。プラセボを 10 日間投与後，BAF312 を 38 日間投与し，BAF312 投与中の Day 21 にワクチンを接種した。

投与群 4 では，プラセボを 48 日間投与し，プラセボ投与中の Day 21 にワクチンを接種した。

すべての投与群で，BAF312 の初回投与後 5 日間は用量漸増投与とし，その後は 2 mg を反復経口投与した。

Figure 3-1　　試験デザイン（A2130 試験）



Source：Figure 9-1
Ig：免疫グロブリン，SS：定常状態
a) BAF312 の初回投与後 5 日間は用量漸増投与

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

目標被験者数

目標被験者数：120 名

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*3*3 を保有する者，及びインフルエンザワクチン又は PPV-23 の接種を受けた者は除外した。

［選択基準］

1. 18～55 歳の健康な男女
2. 体重が 50 kg 以上で，BMI が 18.0～30.0 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 3-1 に示す。

Table 3-1　　治験薬の製剤及び用量（A2130 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	錠剤	0.25 mg 0.5 mg 1 mg 2 mg
PPV-23	注射剤	0.5 mL
インフルエンザワクチン	注射剤	0.5 mL
プラセボ	錠剤	―

Source：Synopsis，Section 9.4.1，FDA Prescribing information (Pneumovax 23, Fluvirin)

（2）用量及び投与方法

BAF312 の投与開始後 5 日間は用量漸増で 1～2 日目に 0.25 mg，3 日目に 0.5 mg，4 日目に 0.75 mg，及び 5 日目に 1.25 mg を投与した。被験者は午前 8 時（± 2 時間）に 180 mL 以上の水とともに治験薬を服用した。安全性評価のための臨床検査日（スクリーニング，ベースライン，Day 10，Day 34，及び試験終了時評価日）は夜間 10 時間以上の絶食後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：1 日間
投与期：48 日間
追跡調査期：14 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，心電図（12 誘導心電図，オンライン心臓モニタリング）

PK

血漿中 BAF312 濃度

PD

抗血球凝集素阻害抗体価，IgG 濃度，IgM 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
- 薬物動態（pharmacokinetics，PK）解析対象集団：BAF312 が投与され，1 つ以上の有効な血漿中濃度データを有し，PK データに重大な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
- 薬力学（pharmacodynamics，PD）解析対象集団：1 つ以上の評価時点で有効な PD データを有し，PD データに影響を及ぼす可能性のあ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 のトラフ濃度を一覧に示し，記述統計量を算出した。

（5）PD

インフルエンザワクチン及び PPV-23 接種に対する免疫応答を主要評価項目とした。インフルエンザワクチンに関しては，接種後 4 週間の抗血球凝集素阻害抗体価がベースラインと比較して

4 倍超上昇した被験者をレスポンダーとした。PPV-23 に関しては，接種後 4 週間の IgG 濃度がベースラインと比較して 2 倍超上昇した被験者をレスポンダーとした。投与群別にレスポンダーの割合を算出し，BAF312 群（投与群 1～3）とプラセボ群（投与群 4）で比較した。レスポンダーの割合のプラセボ群との差に対し，非劣性マージンを 0.3 とした右側カイ二乗検定を行った。正規分布に基づく 95%信頼区間を算出し，信頼区間下限が−0.3 を上回った場合，非劣性であるとした。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

136 名（各群 34 名）が組み入れられ，112 名（82.4%）が試験を完了した。24 名（17.6%）が試験を中止し，中止理由の内訳は，治験管理上の問題が 21 名（15.4%），有害事象が 2 名（1.5%），及び治験実施計画書からの逸脱が 1 名（0.7%）であった。

Table 3-2　　被験者の内訳（A2130 試験，SAF）

	投与群 1 (投与中断) N = 34	投与群 2 (先行投与) N = 34	投与群 3 (同時投与) N = 34	投与群 4 (プラセボ) N = 34	全体 N = 136
			n (%)		
完了	28 (82.4)	28 (82.4)	26 (76.5)	30 (88.2)	112 (82.4)
中止	6 (17.6)	6 (17.6)	8 (23.5)	4 (11.8)	24 (17.6)
中止理由					
治験管理上の問題	5 (14.7)	5 (14.7)	7 (20.6)	4 (11.8)	21 (15.4)
有害事象	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)

Source：Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-3 に示す。

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（136 名）が SAF に含まれた。1 つ以上の有効な血漿中 BAF312 濃度データを有し，PK データに重大な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（90 名）が PK 解析対象集団に含まれた。1 つ以上の評価時点で有効な PD データを有し，PD データに影響を及ぼす可能性のあ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（118 名）が，PD 解析対象集団に含まれた。

Table 3-3　　解析対象集団（A2130 試験，全被験者集団）

	投与群 1 (投与中断) N = 34	投与群 2 (先行投与) N = 34	投与群 3 (同時投与) N = 34	投与群 4 (プラセボ) N = 34	全体 N = 136
			n (%)		
ランダム化された被験者	34 (100)	34 (100)	34 (100)	34 (100)	136 (100)
SAF	34 (100)	34 (100)	34 (100)	34 (100)	136 (100)
PK 解析対象集団	30 (88.2)	30 (88.2)	30 (88.2)	0 (0.0)	90 (66.2)
PD 解析対象集団	29 (85.3)	30 (88.2)	29 (85.3)	30 (88.2)	118 (86.8)

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 3-4 に示す。

SAF（136 名）全体の年齢（平均値及び範囲，以下同様）は 36.6 歳（18～55 歳），体重は 77.29 kg（56.1～101.3 kg）であった。男性が 106 名及び女性が 30 名であった。投与群間で人口統計学的データの特性に大きな違いは認められなかった。

Table 3-4　　主な人口統計学的データの特性（A2130 試験，SAF）

		投与群 1 (投与中断) N = 34	投与群 2 (先行投与) N = 34	投与群 3 (同時投与) N = 34	投与群 4 (プラセボ) N = 34	全体 N = 136
年齢 [a)]	Mean ± SD	35.2 ± 9.38	35.2 ± 10.85	38.4 ± 9.39	37.5 ± 9.90	36.6 ± 9.88
(歳)	Median	36.5	35.5	39.0	36.5	37.0
	Min～Max	18～55	18～55	22～53	21～55	18～55
身長 [b)]	Mean ± SD	171.30 ± 8.247	171.49 ± 8.198	172.24 ± 8.152	171.63 ± 8.428	171.66 ± 8.172
(cm)	Median	170.80	172.50	173.25	172.85	172.35
	Min～Max	154.5～189.0	152.5～188.7	154.5～188.0	154.0～186.5	152.5～189.0
体重 [b)]	Mean ± SD	76.56 ± 10.143	73.57 ± 9.607	79.83 ± 10.071	79.21 ± 10.968	77.29 ± 10.396
(kg)	Median	74.85	72.35	78.65	82.50	76.40
	Min～Max	57.6～97.0	56.1～98.7	61.7～101.3	57.3～97.8	56.1～101.3
BMI [b)]	Mean ± SD	26.061 ± 2.6086	25.021 ± 2.8055	26.854 ± 2.2392	26.811 ± 2.4983	26.187 ± 2.6258
(kg/m^2)	Median	26.220	25.040	26.970	27.200	26.420
	Min～Max	20.65～29.91	19.70～29.93	22.24～29.90	20.28～29.98	19.70～29.98
性別	男性	28 (82.4)	26 (76.5)	26 (76.5)	26 (76.5)	106 (77.9)
n (%)	女性	6 (17.6)	8 (23.5)	8 (23.5)	8 (23.5)	30 (22.1)
人種	白人	21 (61.8)	18 (52.9)	22 (64.7)	25 (73.5)	86 (63.2)
n (%)	黒人	10 (29.4)	16 (47.1)	10 (29.4)	7 (20.6)	43 (31.6)
	アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (2.2)
	その他	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (2.9)

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

BAF312 群に組み入れられたすべての被験者（102 名）が，治験実施計画書の規定に従い，BAF312 を用量漸増で 5 日間反復経口投与され，そのうち試験を完了したすべての被験者が BAF312 2 mg の 1 日 1 回反復経口投与を受けた（Listing 16.2.5-1.1）。

投与群 3 の 1 名は，Day 26～30 に 5 日連続で BAF312 の投与を受けなかったため，治験実施計画書からの逸脱により試験を中止した（Listing 16.2.2-1.1）。投与群 1 及び投与群 2 の各 5 名は，Day 4 に計画された BAF312 0.75 mg ではなく 1.25 mg（Day 5 に計画された用量）を投与され，Day 5 に 0.75 mg を投与された。投与群 3 の 1 名は，Day 27 に，計画された BAF312 2 mg ではなく 0.5 mg を投与された。いずれも安全性に関わる問題は認められなかった。

（2）有害事象

1）有害事象

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-5 に示す。

有害事象発現率は，BAF312 群の投与群 1 で 52.9%，投与群 2 で 55.9%，及び投与群 3 で 35.3%であり，プラセボ群（38.2%）と同程度であった。全体で多く発現した有害事象は頭痛であった。頭痛の発現率は投与群 1 で 14.7%，投与群 2 で 29.4%，投与群 3 で 2.9%，及びプラセボ群で 8.8%であり，投与群間で発現率に差が認められた。その他の有害事象はいずれも全体での発現率が 10%未満であり，投与群間で発現率に注目すべき差は認められなかった。

Table 3-5　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象発現被験者数及び発現率（A2130 試験，SAF）

	投与群 1 (投与中断) N = 34	投与群 2 (先行投与) N = 34	投与群 3 (同時投与) N = 34	投与群 4 (プラセボ) N = 34	全体 N = 136
PT			n (%)		
合計	18 (52.9)	19 (55.9)	12 (35.3)	13 (38.2)	62 (45.6)
頭痛	5 (14.7)	10 (29.4)	1 (2.9)	3 (8.8)	19 (14.0)
上気道感染	3 (8.8)	2 (5.9)	4 (11.8)	2 (5.9)	11 (8.1)
注射部位疼痛	3 (8.8)	1 (2.9)	2 (5.9)	3 (8.8)	9 (6.6)
悪心	4 (11.8)	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (5.9)	9 (6.6)
浮動性めまい	2 (5.9)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (8.8)	8 (5.9)
背部痛	1 (2.9)	3 (8.8)	1 (2.9)	2 (5.9)	7 (5.1)
疲労	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.8)	7 (5.1)
嘔吐	3 (8.8)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	6 (4.4)
口腔咽頭痛	1 (2.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	5 (3.7)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (2.2)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.9)	3 (2.2)
うつ病	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
不眠症	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
動悸	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)

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。
治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-6 に示す。

副作用発現率は，BAF312 群の投与群 1 で 11.8%，投与群 2 で 26.5%，及び投与群 3 で 5.9%であり，プラセボ群では 14.7%であった。全体で多く発現した副作用は頭痛であった。頭痛の発現率は BAF312 群の投与群 1 で 8.8%，投与群 2 で 23.5%，及び投与群 3 で 0%であり，プラセボ群では 8.8%であった。

Table 3-6　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用発現被験者数及び発現率（A2130 試験，SAF）

	投与群 1 (投与中断) N = 34	投与群 2 (先行投与) N = 34	投与群 3 (同時投与) N = 34	投与群 4 (プラセボ) N = 34	全体 N = 136
PT			n (%)		
合計	4 (11.8)	9 (26.5)	2 (5.9)	5 (14.7)	20 (14.7)
頭痛	3 (8.8)	8 (23.5)	0 (0.0)	3 (8.8)	14 (10.3)
疲労	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.9)	5 (3.7)
悪心	1 (2.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (2.9)
嘔吐	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (2.9)
浮動性めまい	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (2.9)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (1.5)

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

3）重症度別の有害事象

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

重篤な有害事象（横紋筋融解症）が投与群 2 の 1 名に発現した（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ず，被験者は試験を中止した。

（4）投与中止に至った有害事象

2 名（投与群 1 及び投与群 2 の各 1 名）が有害事象により試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。投与群 1 の 1 名は，無力症，胃食道逆流性疾患，浮動性めまい，側腹部痛，熱感，及び不眠症により試験を中止した。いずれも重症度は軽度で，無力症，浮動性めまい，側腹部痛，及び熱感は，治験薬との関連が否定されなかった。投与群 2 の 1 名は，食欲減退，横紋筋融解症，及び浮動性めまいにより試験を中止した。いずれも重症度は軽度で，横紋筋融解症は治験薬との関連が否定されず，重篤な有害事象として報告された。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

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（血圧，脈拍数，及び体温）は，すべての投与群で基準範囲内であった。

2）心電図

12 誘導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。また，オンライン心臓モニタリングでも有害事象の報告はなかった。

PK/PD の結果

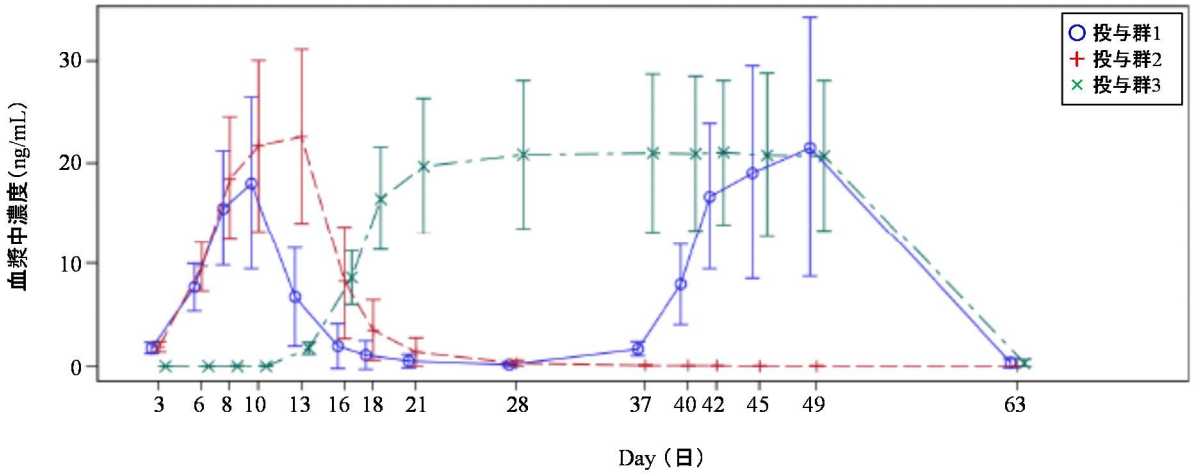
（1）PK

インフルエンザワクチン及び PPV-23 接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの血漿中 BAF312 のトラフ濃度推移を Figure 3-2 に示す。

過去の試験（A2116 試験及び A2118 試験）結果から，BAF312 2 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態の血漿中 BAF312 のトラフ濃度の幾何平均値は，13～18 ng/mL の範囲であると考えられた。本試験の BAF312 群ではいずれも，投与期間終了時の血漿中 BAF312 のトラフ濃度が想定した範囲に達し，投与群 1 で 16.4 ng/mL（Day 10）及び 17.4 ng/mL（Day 49），投与群 2 で 21.2 ng/mL（Day 13），及び投与群 3 で 19.5 ng/mL（Day 49）であった（Table 14.2-1.1）。過去の試験で BAF312 の消失半減期の平均値が約 30 時間であったことから想定されたとおり，大部分の被験者で，BAF312 の 1 日 1 回反復経口投与により約 10 日で PK が定常状態に達した。

投与期間中，血漿中 BAF312 のトラフ濃度の被験者間のばらつきは，過去の臨床試験と同様，変動係数（coefficient of variation，CV）の幾何平均値が概して 30%～60%の範囲内であった（Table 14.2-1.1）。投与終了後及び投与期と投与期の間ではばらつきが大きく，%CV 幾何平均値の最大値は 123.7%であった。

Figure 3-2　インフルエンザワクチン及び PPV-23 接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの血漿中 BAF312 のトラフ濃度推移（A2130 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1
Mean ± SD
規定外の来院日に採取した検体は，統計量の計算に含めなかった。

（2）PD

1）インフルエンザワクチン

本試験では，試験が実施された 2014～2015 年に北米で接種が推奨されていた，以下の 4 抗原を含む 4 価インフルエンザワクチンを接種した。

- インフルエンザ A/カリフォルニア/7/2009（A/カリフォルニア株）
- インフルエンザ A/テキサス/50/2012（A/テキサス株）
- インフルエンザ B/ブリスベン/60/2008（B/ブリスベン株）
- インフルエンザ B/マサチューセッツ/2/2012（B/マサチューセッツ株）

インフルエンザワクチン接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの抗血球凝集素阻害抗体価の推移を Figure 3-3 に，抗血球凝集素阻害抗体価の記述統計量を抗原別に Table 3-7（A/カリフォルニア株），Table 3-8（A/テキサス株），Table 3-9（B/ブリスベン株），及び Table 3-10（B/マサチューセッツ株）に示す。また，インフルエンザワクチン接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの接種後 4 週間のレスポンダーの割合を Table 3-11 に示す。

プラセボ群では，A 抗原特異的抗体価の幾何平均値は，ワクチン接種後 4 週間でベースラインと比較して 20 倍超（A/カリフォルニア株）及び 10 倍超（A/テキサス株）上昇したが，B 抗原特異的抗体価の幾何平均値の上昇は約 2 倍（B/ブリスベン株）及び約 5 倍（B/マサチューセッツ株）であった。

BAF312 群の投与群 2（先行投与）では，ワクチン接種後 4 週間でベースラインと比較して，抗体価の幾何平均値が A/カリフォルニア株で 20 倍超及び A/テキサス株で 10 倍超上昇し，B/ブリスベン株では約 2 倍及び B/マサチューセッツ株では約 6 倍上昇し，抗体価の上昇はプラセボ群と同程度であった。

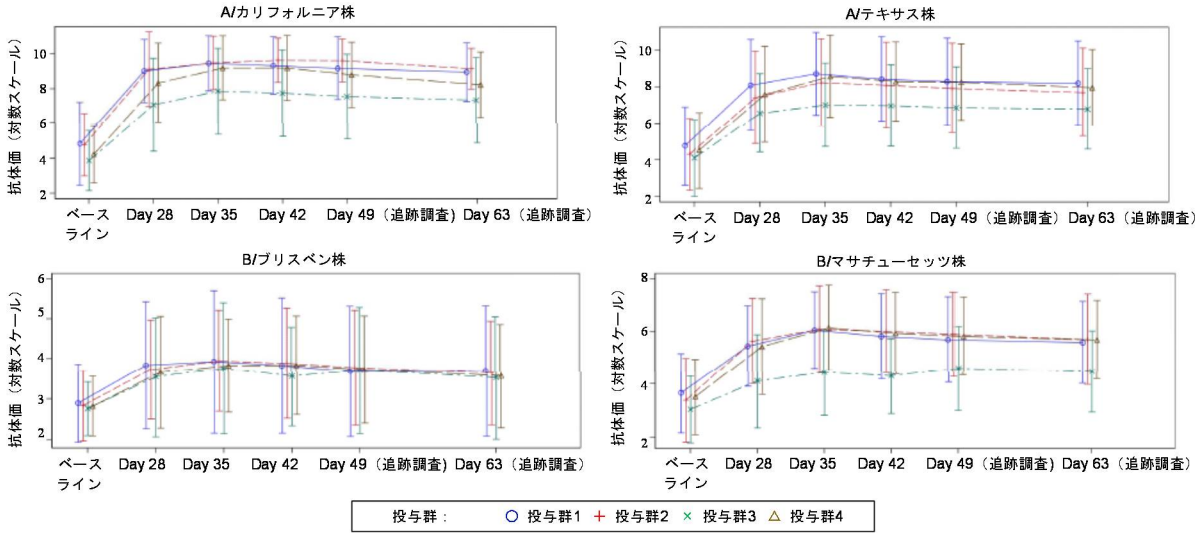
投与群 1（投与中断）及び投与群 3（同時投与）でも，ワクチン接種後 4 週間でベースラインと比較して抗体価の上昇が認められた。投与群 3（同時投与）では，抗体価の幾何平均値が A/カリフォルニア株で約 12 倍，A/テキサス株で約 7 倍，B/ブリスベン株で約 2 倍，及び B/マサチューセッツ株で約 3 倍上昇し，投与群 1（投与中断）ではそれぞれ約 20 倍，11 倍，2 倍，及び 4 倍上昇した。

A/カリフォルニア株及び A/テキサス株では，ワクチン接種後 4 週間の抗体価の幾何平均値がすべての BAF312 群で 1：40 以上であったが，B/ブリスベン株では 1：40 未満であった。B/マサチューセッツ株では，抗体価の幾何平均値が投与群 1（投与中断）及び投与群 2（先行投与）で 1：40 以上であったが，投与群 3（同時投与）では 1：40 未満であった。

BAF312 群の投与群 2（先行投与）では，4 抗原すべてに対してレスポンダーの割合にプラセボ群と比べて非劣性が認められたが，投与群 1（投与中断）及び投与群 3（同時投与）では認められなかった。すべての BAF312 群で非劣性が認められた抗原は，B/ブリスベン株のみであった（$p < 0.001$）。

投与群 1（投与中断）では，プラセボ群と比較して，レスポンダーの割合が A/カリフォルニア株，A/テキサス株，及び B/マサチューセッツ株で約 15%低く，B/ブリスベン株でほぼ同程度であった。投与群 3（同時投与）では，プラセボ群と比較して，レスポンダーの割合が A/カリフォルニア株及び B/マサチューセッツ株で約 15%低く，A/テキサス株で 29%低かったが，B/ブリスベン株ではほぼ同程度であった。

Figure 3-3　インフルエンザワクチン接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの抗血球凝集素阻害抗体価の推移（A2130 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 11-1，Table 14.2-2.1

Mean ± SD

y 軸には二進対数変換値をプロットした。

規定外の来院日に採取した検体は，統計量の計算に含めなかった。

Table 3-7 インフルエンザワクチン接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの A/カリフォルニア株に対する抗血球凝集素阻害抗体価（A2130 試験，PD 解析対象集団）

投与群		ベースライン	接種後 1 週間	接種後 2 週間	接種後 3 週間	接種後 4 週間	接種後 6 週間
投与群 1	n	29	28	29	28	28	28
(投与中断)	Mean ± SD	113.9 ± 227.80	916.6 ± 871.33	1120.7 ± 963.61	1060.2 ± 948.03	1057.3 ± 1019.52	846.6 ± 825.84
N = 29	%CV	200.1	95.1	86.0	89.4	96.4	97.5
	Min～Max	5～1016	40～2560	80～2560	80～2560	63～2560	40～2560
	Median	40.0	640.0	640.0	640.0	574.0	574.0
	Geometric mean	28.9	516.4	698.7	640.0	574.7	491.3
	%CV geometric mean	376.7	193.1	151.3	160.8	190.2	169.8
投与群 2	n	30	30	30	28	28	28
(先行投与)	Mean ± SD	56.3 ± 72.77	1060.0 ± 938.48	1068.0 ± 852.23	1076.8 ± 804.29	1037.9 ± 740.37	745.1 ± 545.98
N = 30	%CV	129.3	88.5	79.8	74.7	71.3	73.3
	Min～Max	5～320	5～2560	40～2560	80～2560	80～2560	80～2560
	Median	20.0	911.0	806.0	806.0	1016.0	640.0
	Geometric mean	27.6	553.1	707.4	786.6	780.2	565.5
	%CV geometric mean	189.3	283.0	144.7	107.9	102.1	95.7
投与群 3	n	29	28	27	26	27	27
(同時投与)	Mean ± SD	32.4 ± 48.34	421.0 ± 569.36	600.5 ± 711.34	533.8 ± 601.64	513.9 ± 692.83	475.8 ± 695.85
N = 29	%CV	149.1	135.2	118.5	112.7	134.8	146.2
	Min～Max	5～160	5～2560	5～2560	5～2560	5～2560	5～2560
	Median	10.0	181.0	320.0	320.0	254.0	202.0
	Geometric mean	14.7	134.7	231.2	214.6	186.7	161.4
	%CV geometric mean	178.0	540.0	418.1	419.3	394.8	406.6

投与群		ベースライン	接種後 1 週間	接種後 2 週間	接種後 3 週間	接種後 4 週間	接種後 6 週間
投与群 4	n	30	29	30	29	30	30
(プラセボ)	Mean ± SD	34.9 ± 42.05	733.4 ± 843.70	941.1 ± 782.16	963.3 ± 849.86	757.0 ± 680.10	533.1 ± 544.69
N = 30	%CV	120.4	115.0	83.1	88.2	89.8	102.2
	Min～Max	5～160	5～2560	5～2560	5～2560	5～2560	5～2560
	Median	20.0	320.0	723.0	640.0	480.0	320.0
	Geometric mean	18.8	317.4	583.5	577.0	442.2	298.6
	%CV geometric mean	162.8	335.8	197.5	205.5	208.1	209.8

Source：Table 14.2-2.1

n = 欠測値がなく有効な測定値を有する被験者数

規定外の来院日に採取した検体は，統計量の計算に含めなかった。

Geometric mean は対数変換した抗体価の平均値を逆変換した。

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

Table 3-8　インフルエンザワクチン接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの A/テキサス株に対する抗血球凝集素阻害抗体価（A2130 試験，PD 解析対象集団）

投与群		ベースライン	接種後 1 週間	接種後 2 週間	接種後 3 週間	接種後 4 週間	接種後 6 週間
投与群 1	n	29	28	29	28	28	28
(投与中断)	Mean ± SD	103.6 ± 253.84	903.5 ± 1419.32	1103.8 ± 1547.40	998.4 ± 1546.42	908.4 ± 1374.40	858.4 ± 1355.58
N = 29	%CV	245.1	157.1	140.2	154.9	151.3	157.9
	Min～Max	5～1280	10～5120	10～5120	10～5120	10～5120	13～5120
	Median	20.0	320.0	508.0	320.0	287.0	240.0
	Geometric mean	27.1	273.6	419.6	344.7	312.2	295.0
	%CV geometric mean	282.6	429.9	324.4	335.7	372.1	337.4

投与群		ベースライン	接種後 1 週間	接種後 2 週間	接種後 3 週間	接種後 4 週間	接種後 6 週間
投与群 2	n	30	30	30	28	28	28
(先行投与)	Mean ± SD	48.1 ± 65.86	493.2 ± 679.88	787.1 ± 1082.80	704.0 ± 822.89	691.5 ± 854.62	590.5 ± 765.18
N = 30	%CV	137.0	137.8	137.6	116.9	123.6	129.6
	Min～Max	5～254	5～2560	10～5120	10～2560	10～2560	10～2560
	Median	15.0	181.0	414.0	361.5	261.0	287.0
	Geometric mean	19.8	171.5	300.9	271.5	243.7	208.4
	%CV geometric mean	234.1	448.2	373.0	362.7	406.4	386.8
投与群 3	n	29	28	27	26	27	27
(同時投与)	Mean ± SD	60.3 ± 131.48	223.4 ± 288.32	307.1 ± 362.06	281.8 ± 315.36	273.6 ± 345.89	255.7 ± 299.84
N = 29	%CV	217.9	129.0	117.9	111.9	126.4	117.3
	Min～Max	5～640	5～1280	5～1280	5～1280	5～1613	5～1280
	Median	10.0	80.0	160.0	160.0	160.0	160.0
	Geometric mean	17.1	95.1	129.2	125.9	116.6	110.7
	%CV geometric mean	269.8	286.0	336.8	316.2	313.5	308.0
投与群 4	n	30	29	30	29	30	30
(プラセボ)	Mean ± SD	62.2 ± 97.18	560.0 ± 706.54	800.5 ± 810.86	645.7 ± 701.00	599.8 ± 652.69	529.9 ± 652.95
N = 30	%CV	156.2	126.2	101.3	108.6	108.8	123.2
	Min～Max	5～403	5～2560	10～2560	10～2560	10～2560	10～2560
	Median	20.0	254.0	640.0	508.0	361.5	320.0
	Geometric mean	23.0	192.2	382.0	312.4	305.7	248.3
	%CV geometric mean	261.2	504.9	317.1	287.8	263.0	263.0

Source：Table 14.2-2.1

n = 欠測値がなく有効な測定値を有する被験者数

規定外の来院日に採取した検体は，統計量の計算に含めなかった。

Geometric mean は対数変換した抗体価の平均値を逆変換した。

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

Table 3-9 インフルエンザワクチン接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの B/ブリスベン株に対する抗血球凝集素阻害抗体価（A2130 試験，PD 解析対象集団）

投与群		ベースライン	接種後 1 週間	接種後 2 週間	接種後 3 週間	接種後 4 週間	接種後 6 週間
投与群 1	n	29	28	29	28	28	28
(投与中断)	Mean ± SD	10.0 ± 10.71	32.6 ± 64.89	50.6 ± 129.67	38.6 ± 82.84	33.7 ± 73.79	32.2 ± 65.07
N = 29	%CV	106.7	199.0	256.2	214.4	218.9	202.0
	Min～Max	5～40	5～320	5～640	5～320	5～320	5～254
	Median	5.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	Geometric mean	7.4	14.4	15.3	14.3	12.9	13.0
	%CV geometric mean	75.4	152.2	187.2	169.5	159.3	159.3
投与群 2	n	30	30	30	28	28	28
(先行投与)	Mean ± SD	8.9 ± 7.88	19.9 ± 22.17	22.9 ± 22.61	23.4 ± 24.31	22.9 ± 25.64	19.0 ± 19.69
N = 30	%CV	88.2	111.6	98.9	103.9	112.0	103.5
	Min～Max	5～40	5～101	5～80	5～80	5～80	5～80
	Median	5.0	10.0	13.0	13.0	10.0	10.0
	Geometric mean	7.1	13.3	15.5	14.9	13.8	12.6
	%CV geometric mean	66.3	103.5	106.7	121.2	129.2	110.3
投与群 3	n	29	28	27	26	27	27
(同時投与)	Mean ± SD	7.6 ± 4.42	22.1 ± 33.84	30.5 ± 61.40	16.8 ± 14.50	28.5 ± 60.32	24.3 ± 48.50
N = 29	%CV	58.0	152.8	201.2	86.3	211.5	199.3
	Min～Max	5～20	5～160	5～320	5～50	5～320	5～254
	Median	5.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	Geometric mean	6.8	11.7	13.6	11.8	13.2	11.6
	%CV geometric mean	48.4	136.9	160.0	102.6	149.4	143.3

投与群		ベースライン	接種後 1 週間	接種後 2 週間	接種後 3 週間	接種後 4 週間	接種後 6 週間
投与群 4	n	30	29	30	29	30	30
(プラセボ)	Mean ± SD	8.3 ± 6.86	26.0 ± 58.63	19.5 ± 16.78	20.2 ± 17.52	20.6 ± 21.66	17.7 ± 17.49
N = 30	%CV	82.4	225.5	86.2	86.8	105.0	98.8
	Min～Max	5～40	5～320	5～80	5～80	5～80	5～80
	Median	5.0	10.0	13.0	13.0	10.0	10.0
	Geometric mean	7.1	12.7	14.3	14.3	13.3	11.9
	%CV geometric mean	54.1	123.7	94.7	103.0	116.0	109.9

Source：Table 14.2-2.1

n = 欠測値がなく有効な測定値を有する被験者数

規定外の来院日に採取した検体は，統計量の計算に含めなかった。

Geometric mean は対数変換した抗体価の平均値を逆変換した。

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

Table 3-10　インフルエンザワクチン接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの B/マサチューセッツ株に対する抗血球凝集素阻害抗体価（A2130 試験，PD 解析対象集団）

投与群		ベースライン	接種後 1 週間	接種後 2 週間	接種後 3 週間	接種後 4 週間	接種後 6 週間
投与群 1	n	29	28	29	28	28	28
(投与中断)	Mean ± SD	23.7 ± 33.97	71.5 ± 72.17	103.8 ± 99.43	95.9 ± 96.12	87.2 ± 84.41	76.3 ± 64.77
N = 29	%CV	143.6	101.0	95.8	100.2	96.8	84.9
	Min～Max	5～160	10～320	10～403	5～320	5～320	5～202
	Median	10.0	40.0	80.0	65.0	80.0	60.0
	Geometric mean	12.7	43.5	66.6	56.2	51.7	48.0
	%CV geometric mean	139.1	143.2	131.9	158.5	158.3	147.4

投与群		ベースライン	接種後 1 週間	接種後 2 週間	接種後 3 週間	接種後 4 週間	接種後 6 週間
投与群 2	n	30	30	30	28	28	28
(先行投与)	Mean ± SD	23.3 ± 40.66	85.8 ± 87.57	116.2 ± 129.40	100.4 ± 86.42	92.6 ± 74.41	90.0 ± 89.79
N = 30	%CV	174.8	102.0	111.4	86.1	80.4	99.8
	Min～Max	5～160	10～320	5～640	5～403	5～320	5～403
	Median	5.0	40.0	80.0	80.0	80.0	80.0
	Geometric mean	10.6	49.7	68.1	64.5	59.4	52.1
	%CV geometric mean	151.5	157.2	162.1	151.2	156.4	175.0
投与群 3	n	29	28	27	26	27	27
(同時投与)	Mean ± SD	13.8 ± 19.98	37.7 ± 50.98	43.7 ± 67.29	30.6 ± 28.23	44.0 ± 55.65	37.8 ± 41.86
N = 29	%CV	144.9	135.3	154.1	92.3	126.5	110.7
	Min～Max	5～80	5～160	5～320	5～101	5～254	5～160
	Median	5.0	11.5	20.0	20.0	20.0	20.0
	Geometric mean	8.3	17.4	21.8	19.9	24.4	22.3
	%CV geometric mean	105.8	186.6	158.4	127.0	154.1	146.0
投与群 4	n	30	29	30	29	30	30
(プラセボ)	Mean ± SD	20.1 ± 26.80	90.3 ± 148.91	118.8 ± 129.41	95.8 ± 84.01	85.6 ± 72.16	78.9 ± 69.78
N = 30	%CV	133.5	164.9	108.9	87.7	84.3	88.5
	Min～Max	5～127	5～806	5～640	5～320	5～320	5～320
	Median	10.0	40.0	80.0	80.0	80.0	71.5
	Geometric mean	11.6	43.0	70.8	61.1	56.7	51.6
	%CV geometric mean	127.5	196.3	156.0	146.8	136.2	136.4

Source：Table 14.2-2.1

n = 欠測値がなく有効な測定値を有する被験者数

規定外の来院日に採取した検体は，統計量の計算に含めなかった。

Geometric mean は対数変換した抗体価の平均値を逆変換した。

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

Table 3-11　インフルエンザワクチン接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの接種後 4 週間のレスポンダーの割合（A2130 試験，PD 解析対象集団）

抗原：A/カリフォルニア株

投与群	n	レスポンダー数 (%)	非レスポンダー数 (%)	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	p 値
投与群 1 (投与中断) N = 29	28	20 (71.4)	8 (28.6)	−0.15 (−0.36, 0.06)	0.0827
投与群 2 (先行投与) N = 30	28	26 (92.9)	2 (7.1)	0.06 (−0.09, 0.22)	< .0001
投与群 3 (同時投与) N = 29	27	20 (74.1)	7 (25.9)	−0.13 (−0.33, 0.08)	0.0482
投与群 4 (プラセボ) N = 30	30	26 (86.7)	4 (13.3)	—	—

抗原：A/テキサス株

投与群	n	レスポンダー数 (%)	非レスポンダー数 (%)	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	p 値
投与群 1 (投与中断) N = 29	28	17 (60.7)	11 (39.3)	−0.16 (−0.40, 0.08)	0.1239
投与群 2 (先行投与) N = 30	28	20 (71.4)	8 (28.6)	−0.05 (−0.28, 0.17)	0.0157
投与群 3 (同時投与) N = 29	27	13 (48.1)	14 (51.9)	−0.29 (−0.54, −0.03)	0.4539
投与群 4 (プラセボ) N = 30	30	23 (76.7)	7 (23.3)	—	—

抗原：B/ブリスベン株

投与群	n	レスポンダー数 (%)	非レスポンダー数 (%)	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	p 値
投与群 1 (投与中断) N = 29	28	3 (10.7)	25 (89.3)	−0.03 (−0.19, 0.14)	0.0007
投与群 2 (先行投与) N = 30	28	4 (14.3)	24 (85.7)	0.01 (−0.17, 0.19)	0.0003
投与群 3 (同時投与) N = 29	27	4 (14.8)	23 (85.2)	0.01 (−0.17, 0.20)	0.0003
投与群 4 (プラセボ) N = 30	30	4 (13.3)	26 (86.7)	—	—

抗原：B/マサチューセッツ株

投与群	n	レスポンダー数 (%)	非レスポンダー数 (%)	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	p 値
投与群 1 (投与中断) N = 29	28	8 (28.6)	20 (71.4)	−0.15 (−0.40, 0.10)	0.1138
投与群 2 (先行投与) N = 30	28	14 (50.0)	14 (50.0)	0.07 (−0.19, 0.32)	0.0026
投与群 3 (同時投与) N = 29	27	7 (25.9)	20 (74.1)	−0.17 (−0.42, 0.07)	0.1599
投与群 4 (プラセボ) N = 30	30	13 (43.3)	17 (56.7)	—	—

Source：Table 14.2-2.4

n = ベースライン（Day 21）及び接種後 4 週間（Day 49）の両方で欠測値がなく有効な測定値を有する被験者数

レスポンダーの割合のプラセボ群との差（95%信頼区間）及び p 値は，正規分布を基に非劣性マージンを 0.3 として算出した。

2）PPV-23

PPV-23 接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの IgG 濃度及び IgM 濃度の推移をそれぞれ Figure 3-4 及び Figure 3-5 に，IgG 濃度及び IgM 濃度の記述統計量をそれぞれ Table 3-12 及び Table 3-13 に示す。また，PPV-23 接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの接種後 4 週間のレスポンダーの割合を Table 3-14 に示す。

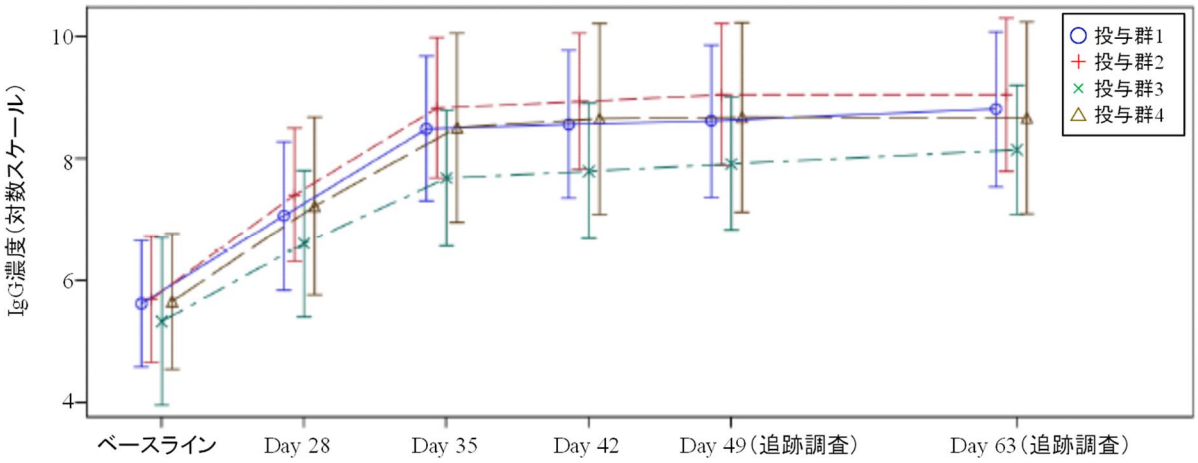
PPV-23 接種後の抗体濃度の推移から，IgM の産生は接種後 1 週間で飽和状態となり，IgG の産生は接種後 2 週間で飽和状態となったことが示された。IgM はワクチン接種に対し IgG より早く反応することが知られていることから，これは想定された結果であった。

プラセボ群では，PPV-23 接種後 4 週間で IgG 及び IgM 濃度の幾何平均値がベースラインと比較してそれぞれ約 8 倍及び 5 倍上昇した。

BAF312 群では，PPV-23 接種後 4 週間の IgG 濃度（幾何平均値）は投与群 1（投与中断），投与群 2（先行投与），及び投与群 3（同時投与）でそれぞれ約 8 倍，10 倍，及び 6 倍上昇し，IgM 濃度（幾何平均値）はそれぞれ約 5 倍，5 倍，及び 4 倍上昇した。IgG 及び IgM 濃度の上昇は，BAF312 群とプラセボ群で同程度であった。

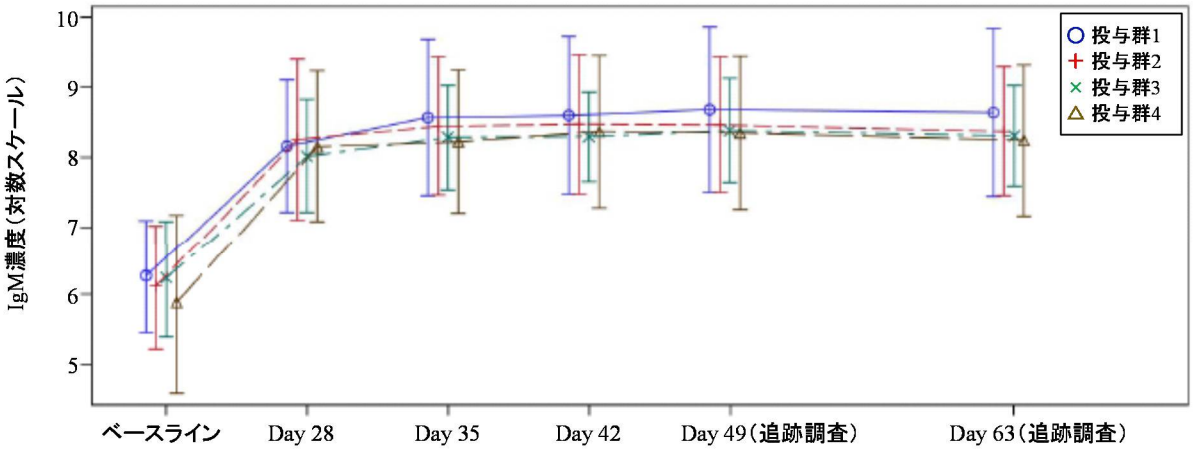
すべての BAF312 群でレスポンダーの割合にプラセボ群と比べて非劣性が認められた（$p < 0.001$）。投与群 2（先行投与）及び投与群 3（同時投与）では，すべての被験者で PPV-23 接種後 4 週間の IgG 濃度がベースラインと比較して 2 倍超上昇し，レスポンダーと判定された。投与群 1（投与中断）及びプラセボ群の非レスポンダー数は少なく，投与群 1 で 3/28 名及びプラセボ群で 2/30 名であった。

Figure 3-4　PPV-23 接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの IgG 濃度の推移（A2130 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.2
Mean ± SD
y 軸には二進対数変換値をプロットした。
規定外の来院日に採取した検体は，統計量の計算に含めなかった。

Figure 3-5　PPV-23 接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの IgM 濃度の推移（A2130 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.3
Mean ± SD
y 軸には二進対数変換値をプロットした。
規定外の来院日に採取した検体は，統計量の計算に含めなかった。

Table 3-12 PPV-23 接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの IgG 濃度（A2130 試験，PD 解析対象集団）

投与群		ベースライン	接種後 1 週間	接種後 2 週間	接種後 3 週間	接種後 4 週間	接種後 6 週間
投与群 1	n	29	29	29	28	28	28
(投与中断)	Mean ± SD	61.61 ± 43.751	214.69 ± 314.295	523.94 ± 573.642	535.65 ± 511.317	572.21 ± 605.996	632.91 ± 544.376
N = 29	%CV	71.0	146.4	109.5	95.5	105.9	86.0
	Min～Max	9.0～196.0	36.4～1460.0	73.2～2540.0	74.7～2290.0	76.4～3040.0	71.7～2280.0
	Median	53.80	115.00	336.00	313.50	356.00	425.50
	Geometric mean	49.17	133.94	361.40	378.95	393.84	450.15
	%CV geometric mean	81.9	102.3	98.3	101.0	105.4	107.6
投与群 2	n	30	30	30	28	28	28
(先行投与)	Mean ± SD	64.50 ± 40.369	218.95 ± 159.908	613.77 ± 476.312	648.36 ± 472.496	711.82 ± 534.033	736.63 ± 589.695
N = 30	%CV	62.6	73.0	77.6	72.9	75.0	80.1
	Min～Max	9.0～159.0	34.3～718.0	102.0～1730.0	118.0～1480.0	111.0～1750.0	62.3～2140.0
	Median	62.40	169.00	372.50	400.00	442.00	464.50
	Geometric mean	51.90	169.58	456.86	493.41	531.95	531.43
	%CV geometric mean	81.5	88.4	94.0	89.9	95.1	106.0
投与群 3	n	29	28	27	26	27	27
(同時投与)	Mean ± SD	61.93 ± 61.282	138.56 ± 140.086	273.24 ± 226.575	294.56 ± 226.553	315.80 ± 239.351	364.62 ± 265.223
N = 29	%CV	99.0	101.1	82.9	76.9	75.8	72.7
	Min～Max	9.0～228.0	18.8～648.0	49.6～1020.0	56.9～966.0	63.0～1040.0	69.2～1100.0
	Median	38.70	92.10	225.00	194.50	251.00	318.00
	Geometric mean	40.40	97.50	205.77	223.62	242.82	284.40
	%CV geometric mean	121.1	99.9	90.0	90.5	87.8	84.2

投与群		ベースライン	接種後 1 週間	接種後 2 週間	接種後 3 週間	接種後 4 週間	接種後 6 週間
投与群 4	n	30	29	30	29	30	30
(プラセボ)	Mean ± SD	66.77 ± 55.096	235.18 ± 248.757	592.53 ± 586.669	651.05 ± 638.951	675.99 ± 694.765	699.37 ± 786.320
N = 30	%CV	82.5	105.8	99.0	98.1	102.8	112.4
	Min～Max	9.0～222.0	9.0～1020.0	27.4～2390.0	30.0～2690.0	34.9～2950.0	37.3～3040.0
	Median	52.80	146.00	327.50	357.00	339.50	340.00
	Geometric mean	50.68	150.13	364.80	403.86	411.15	407.53
	%CV geometric mean	89.6	133.8	147.5	148.8	147.2	150.5

Source：Table 14.2-2.2

n = 欠側値がなく有効な測定値を有する被験者数

規定外の来院日に採取した検体は，統計量の計算に含めなかった。

定量限界（17.879999999999999）未満の場合は，17.9 を 2 で除した値として計算した。

Geometric mean は対数変換した抗体濃度の平均値を逆変換した。

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

Table 3-13 PPV-23 接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの IgM 濃度（A2130 試験，PD 解析対象集団）

投与群		ベースライン	接種後 1 週間	接種後 2 週間	接種後 3 週間	接種後 4 週間	接種後 6 週間
投与群 1	n	29	29	29	28	28	28
(投与中断)	Mean ± SD	87.52 ± 40.669	343.50 ± 200.306	478.21 ± 299.743	489.17 ± 302.708	527.85 ± 348.817	511.53 ± 324.472
N = 29	%CV	46.5	58.3	62.7	61.9	66.1	63.4
	Min～Max	8.4～228.0	36.5～936.0	30.0～1080.0	32.7～1290.0	30.3～1450.0	28.6～1320.0
	Median	79.00	292.00	388.00	460.50	484.00	477.50
	Geometric mean	77.61	287.20	380.49	389.19	412.55	399.97
	%CV geometric mean	61.5	73.4	90.4	91.4	97.2	99.1

投与群		ベースライン	接種後 1 週間	接種後 2 週間	接種後 3 週間	接種後 4 週間	接種後 6 週間
投与群 2	n	30	30	30	28	28	28
(先行投与)	Mean ± SD	84.65 ± 59.138	440.17 ± 496.965	449.23 ± 383.159	464.96 ± 410.497	456.68 ± 389.884	421.00 ± 358.722
N = 30	%CV	69.9	112.9	85.3	88.3	85.4	85.2
	Min～Max	19.4～293.0	97.0～2480.0	112.0～1850.0	151.0～1520.0	146.0～1540.0	173.0～1660.0
	Median	63.80	302.50	348.50	318.00	277.00	251.50
	Geometric mean	69.80	305.75	350.27	356.19	355.60	333.22
	%CV geometric mean	69.1	94.4	76.5	77.9	75.1	71.1
投与群 3	n	29	28	27	26	27	27
(同時投与)	Mean ± SD	92.71 ± 78.713	315.04 ± 266.768	362.67 ± 242.117	346.65 ± 160.128	384.22 ± 226.780	359.56 ± 190.614
N = 29	%CV	84.9	84.7	66.8	46.2	59.0	53.0
	Min～Max	28.4～369.0	127.0～1450.0	143.0～1220.0	141.0～861.0	137.0～1140.0	123.0～959.0
	Median	77.30	214.50	303.00	323.00	333.00	304.00
	Geometric mean	75.76	260.57	312.97	315.42	335.20	318.59
	%CV geometric mean	64.1	60.4	55.2	46.5	55.4	53.0
投与群 4	n	30	29	30	29	30	30
(プラセボ)	Mean ± SD	84.22 ± 73.475	381.52 ± 332.169	394.58 ± 343.481	451.46 ± 440.975	444.94 ± 423.066	413.52 ± 419.017
N = 30	%CV	87.2	87.1	87.0	97.7	95.1	101.3
	Min～Max	8.4～314.0	77.2～1270.0	88.4～1380.0	76.3～2100.0	69.1～1920.0	61.7～2060.0
	Median	63.05	217.00	257.50	287.00	292.50	279.50
	Geometric mean	59.29	285.93	300.03	331.08	326.72	303.81
	%CV geometric mean	111.0	86.2	80.9	87.0	87.9	86.1

Source：Table 14.2-2.3

n = 欠側値がなく有効な測定値を有する被験者数

規定外の来院日に採取した検体は，統計量の計算に含めなかった。

定量限界（16.6799999999999998）未満の場合は，16.7 を 2 で除した値として計算した。

Geometric mean は対数変換した抗体濃度の平均値を逆変換した。

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

Table 3-14　PPV-23 接種と併用で BAF312 を投与中断，先行投与，及び同時投与したときの接種後 4 週間のレスポンダーの割合（A2130 試験，PD 解析対象集団）

投与群	n	レスポンダー数 (%)	非レスポンダー数 (%)	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	p 値
投与群 1 (投与中断) N = 29	28	25 (89.3)	3 (10.7)	−0.04 (−0.19, 0.10)	0.0002
投与群 2 (先行投与) N = 30	28	28 (100)	0 (0.0)	0.07 (−0.03, 0.16)	<. 0001
投与群 3 (同時投与) N = 29	27	27 (100)	0 (0.0)	0.07 (−0.03, 0.16)	<. 0001
投与群 4 (プラセボ) N = 30	30	28 (93.3)	2 (6.7)	—	—

Source：Table 14.2-2.5

n = ベースライン（Day 21）及び接種後 4 週間（Day 49）の両方で欠測値がなく有効な測定値を有する被験者数

レスポンダーの割合のプラセボ群との差（95%信頼区間）及び p 値は，正規分布を基に非劣性マージンを 0.3 として算出した。