4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 A2304 試験（評価資料）：コアパートの中間集計

添付資料番号：5.3.5.1-1-A2304 試験

試験の標題

A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312

治験実施医療機関

計 294 医療機関（アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブルガリア，カナダ，中国，チェコ，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，日本，ラトビア，リトアニア，オランダ，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，スロバキア，スペイン，スウェーデン，スイス，トルコ，英国，米国）

試験期間

2012 年 12 月 20 日（最初の被験者の同意取得日）～現在進行中
コアパートの最終観察日 2016 年 4 月 29 日

開発の相

第 III 相

目的

本試験のコアパートの目的は，以下のとおり。

主要目的

二次性進行型多発性硬化症（secondary progressive multiple sclerosis，SPMS）患者を対象に，総合障害度スケール（expanded disability status scale，EDSS）を指標として，3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間に対する BAF312（以下，BAF）の遅延効果をプラセボとの比較により検証する。

副次目的

主要な副次目的

- 25 フィート時間制限性歩行試験（timed 25-foot walk test，T25W）の結果を指標として，3 ヵ月持続するベースラインからの 20%以上の悪化が確認されるまでの期間に対する BAF の遅延効果をプラセボとの比較により検証する。

- T2 病変容積のベースラインからの増加に対する BAF の抑制効果をプラセボとの比較により検証する。

その他の副次目的

- EDSS を指標として，6 ヵ月持続する障害進行が確認されるまでの期間に対する BAF の遅延効果をプラセボと比較して評価する。
- 年間再発率（annualized relapse rate，ARR）を指標として，確定再発の頻度に対する BAF の抑制効果をプラセボと比較して評価する。また，初回再発までの期間及び再発がみられなかった被験者の割合についても評価する。
- Multiple Sclerosis Walking Scale（MSWS-12）に基づく患者報告アウトカムに対する BAF の効果をプラセボと比較して評価する。
- 磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging，MRI）画像に基づく炎症疾患活動性及び疾患負荷［ガドリニウム（gadolinium，Gd）造影病変，新規又は拡大 T2 病変，脳容積］に対する BAF の効果をプラセボと比較して評価する。
- 以下の部分集団ごとに，EDSS を指標として，3 ヵ月持続する障害進行が確認されるまでの期間に対する BAF の効果をプラセボと比較して評価する：
  - 再発を伴う SPMS 患者，再発を伴わない SPMS 患者
  - 急速な障害進行例（試験開始前 2 年間に EDSS スコアが 1.5 以上増加）の定義を満たす被験者，その定義を満たさない被験者
  - 中等度又は高度の疾患経過例［ベースライン時の多発性硬化症重症度スコア（multiple sclerosis severity score，MSSS）が 4 以上］の定義を満たす被験者，その定義を満たさない被験者
- BAF の安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。

探索目的

- Multiple Sclerosis Impact Scale（MSIS-29）及び EuroQOL 5 Dimension（EQ-5D）に基づく患者報告アウトカム（健康関連 QOL）に対する BAF の効果をプラセボと比較して評価する。
- Paced auditory serial addition test（PASAT），symbol digit modalities test（SDMT）及び簡易視空間記憶テスト改訂版（Brief Visuospatial Memory Test-Revised，BVMT-R）に基づく認知機能に対する BAF の効果をプラセボと比較して評価する。
- MRI 画像上での急性病変から慢性的なブラックホールへの進展に対する BAF の効果をプラセボと比較して評価する。
- Multiple Sclerosis Functional Composite（MSFC）の z スコアに対する BAF の効果をプラセボと比較して評価する。
- 以下の期間に対する BAF の遅延効果をプラセボと比較して評価する：
  - T25W で 3 ヵ月持続するベースラインからの 20%以上の悪化が確認されるまでの期間
  - EDSS を指標として，3 ヵ月持続する障害進行が確認されるまでの期間

  - どちらか一方の手（利き手又は非利き手）による nine hole peg test（9-HPT）スコアで 3 ヵ月持続するベースラインからの 20%以上の悪化が確認されるまでの期間
- 臨床的に重要な効果を示す部分集団を明らかにするため，治療効果に関連するベースライン特性を検討する。
- 障害進行に関する評価項目と薬物濃度及びリンパ球数との関係を検討する。
- 特定の安全性評価項目と薬物濃度及びリンパ球数との関係を検討する。
- BAF の薬物動態を評価する。
- 以下の部分集団ごとに，EDSS を指標として，3 ヵ月持続する障害進行が確認されるまでの期間に対する BAF の効果をプラセボと比較して評価する：
  - インターフェロン β（interferon-beta，IFNβ）-1b による治療歴のある被験者，その治療歴のない被験者
  - 疾患修飾薬による治療歴のある被験者，その治療歴のない被験者

なお，サブスタディに対する探索目的は，第 5 部に添付した総括報告書に示した。

試験方法

本試験は SPMS 患者を対象に，BAF 2 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，event-driven，国際共同第 III 相試験である。本試験は，コアパート（core part，CP）と継続投与パート（extension part，EP）の 2 期で構成された（Figure 4-1）。

CP

CP の主要目的は，EDSS に基づく 3 ヵ月持続する障害進行［3-month confirmed disability progression based on EDSS（以下，3mCDP）］が認められるまでの期間を指標として，BAF のプラセボに対する優越性を検証することである。CP はスクリーニング期，投与期，及び投与終了後追跡調査期の 3 期で構成された。スクリーニング期の評価で適格と判断された被験者を，投与期の Day 1 に BAF 2 mg 群（以下，BAF 群）又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化し，割り付けられた治験薬を二重盲検下で投与した。ランダム化では，地域を層別因子とした。BAF 投与開始時の心伝導への影響を軽減させるため，治験薬の投与は 0.25 mg/日から投与を開始し，6 日間かけて維持用量である 2 mg/日まで漸増した（Table 4-1）。CP は，最初の被験者がランダム化されてから約 3 年が経過した時点までとした。投与期では，すべての被験者が初回投与日（Day 1，V101），Day 7（V103），Day 28（V104），Month 3（V105）に来院し，それ以降は 3 ヵ月ごとに来院することとした。投与期に二重盲検投与を中止した被験者に対しては，簡略化した来院スケジュールでの来院を促し，希望しない被験者には，試験終了来院 1 ヵ月後に追跡調査来院を実施した。

SPMS に対する治療選択肢は限られているため，倫理的観点から，必要以上のプラセボ投与を避けるため，投与群にかかわらず二重盲検投与期間に EDSS に基づく 6 ヵ月持続する障害進行

［6-month confirmed disability progression based on EDSS（以下，6mCDP）］が認められた被験者に対しては，文書による再同意を取得の上，以下 3 つの治療オプションを提示し，試験継続参加の可否を確認した。いずれかの治療オプションで投与期を完了した被験者は，EP に移行できることとした（Figure 4-1）。

- 二重盲検投与継続：現行のまま二重盲検投与を継続する。
- BAF の非盲検投与：二重盲検投与を中止して，レスキュー治療として BAF を非盲検投与する（BAF 群，プラセボ群ともに，0.25 mg/日から投与を開始し，6 日間かけて維持用量である 2 mg/日まで漸増）。
- Off study drug：二重盲検投与を中止して，各国で承認された多発性硬化症（multiple sclerosis，MS）治療薬，若しくは無治療に切り替えた上で，治験実施計画書で規定する簡略化した来院スケジュールで試験を継続する。

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

なお，CP では無益性評価のため，3mCDP が確認された被験者が目標の 50%以上集積された時点で，中間解析を実施する計画とした（「中間解析」の項参照）。

EP

EP の目的は，CP を完了した被験者に対し，BAF の非盲検投与を継続する機会を提供するとともに，BAF を長期投与した際の安全性，忍容性，及び有効性を評価することである。EP は，継続投与期及び追跡調査期の 2 期で構成される。継続投与期では，CP の試験終了来院時の評価を完了した被験者に対し，文書同意を取得の上，EP の初日（Day 1E）から，非盲検下で BAF を投与した。ただし，CP を完了した被験者のうち BAF に関連する有害事象又は重篤な有害事象の発現を理由に CP の二重盲検投与から簡略化した来院スケジュールへ移行した被験者に対しては，EP への組入れを不可とした。BAF 移行時の投与量は，二重盲検投与又は簡略化した来院スケジュール（Off sutdy drug）で CP を完了した被験者では，BAF 投与開始時の心伝導への影響を軽減させるため 0.25 mg/日から投与を開始し，6 日間かけて維持用量である 2 mg/日まで増量した。CP の二重盲検投与の期間中に 2 mg から 1 mg に減量した被験者では，1 mg/日までの漸増とした。また，BAF の非盲検投与で CP を完了した被験者では，CP の用量（2 mg/日又は 1 mg/日）を継続投与した。EP の期間は，緩徐に進行する SPMS の特性を考慮し，CP の 3 年と合わせて最長 10 年間の長期投与データを収集する予定であり，EP は本承認申請時点で進行中である。

本試験期間中，治験実施計画書は計 4 回改訂された。主な改訂内容を以下に示す：

改訂 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：被験者組入れ期間中（スクリーニング登録 1200 名超の時点）

- 初版の治験実施計画書では，心血管系の状態が正常な被験者を含むすべての被験者に対して，Day 1 及び Day 7 の治験薬投与後 6 時間の心臓モニタリングを実施していた。目標被験者数の約半数が組み入れられた段階で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に）開催されたデータモニタリング委員会（data monitoring committee，DMC）による心臓モニタリングデータのレビュー結果に基づく提言を受け，心血管系の状態が正常な被験者に対しては治験薬投与後 6 時間の心臓モニタリングは不要とした。ただし，携帯型心電図遠隔測定（mobile cardiac telemetry，MCT）又はホルター心電図によるデータの収集は，今後生じる可能性のある重要な事象の評価を容易にするために，すべての被験者で継続することとした。

改訂 2（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：被験者組入れ期間終了間近（スクリーニング登録 2000 名超，ランダム化 1500 名超の時点）

- 無益性の解析を，本試験に必要なイベント数（3mCDP が確認された被験者 374 名）の 40%（150 名）が確認された時点で実施する計画としていたが，無益性解析の規定を見直し，実施時期を少なくとも 50%のイベントが認められた時点に変更した。

改訂 3（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：被験者組入れ期間終了後

- EP を追加した。
- CP の終了基準について，当初の計画では 3mCDP が確認された被験者が 374 名に達した時点を想定していたが，この時点で CP を終了した場合，治験実施期間が当初の想定よりも大幅に短くなることが推測された。そのため，最初の被験者がランダム化されてから約 3 年が経過した時点で本試験の CP を終了することとした。変更後の終了基準を用いると，CP 終了時点までにイベントが認められる被験者数は，当初の目標の 374 名に達し，95%超の被験者がランダム化後 1 年以上を経過すると予測した。

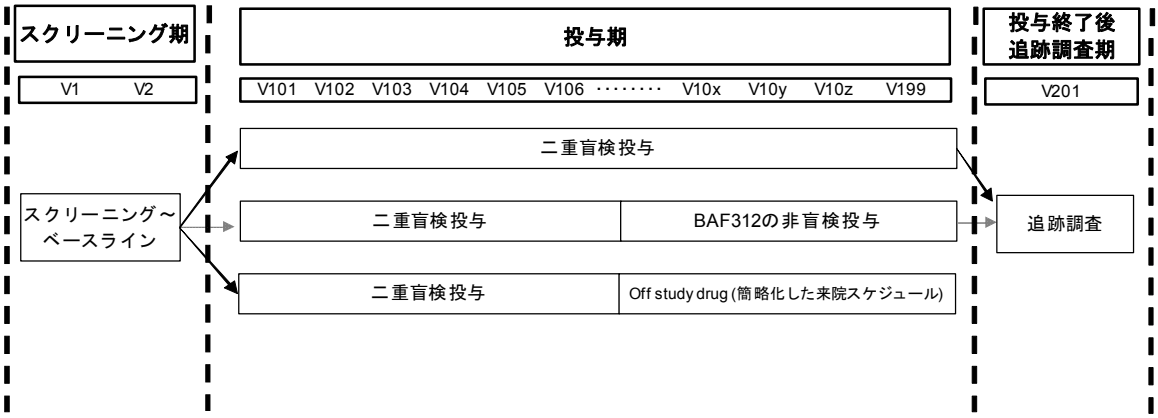
改訂 4（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：

- 各国の規制に対応するため，治験実施計画書中に，総治験期間（84 ヵ月）とその妥当性を明記した。

これらはいずれも，開鍵前に改訂されており，試験結果の解釈に影響を及ぼすものではないと考えられた。

Figure 4-1　　試験デザイン（A2304 試験）

CP（EP に移行しない被験者の場合）



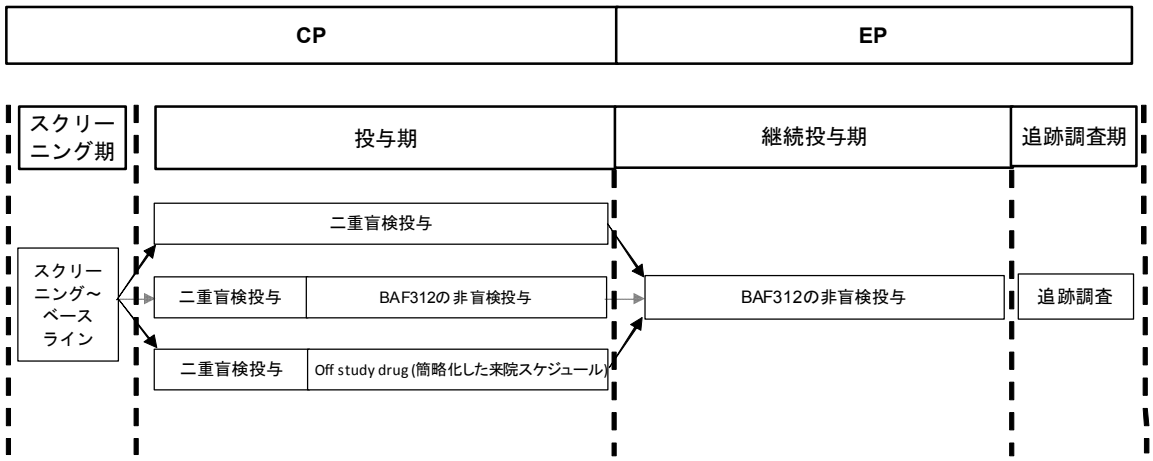
Source：Figure 9-1

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

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

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

CP から EP に移行する場合



Source：Figure 9-2

EP＝BAF による治療を追加し 7 年実施する。

本書では，特に断りのない限り，CP の計画及び結果（データカットオフ日 2016 年 4 月 29 日）を示す。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：約 1530 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験の主な選択基準を以下に示す。

1. スクリーニング来院時点で 18 歳以上 60 歳以下の男女
2. McDonald 診断基準の 2010 年改訂版による再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis，RRMS）の既往歴を有する患者
3. 再発とは無関係に，6 ヵ月以上持続する障害進行性の増悪がみられる MS と定義される SPMS の患者。なお，治験担当医師は，本試験組入れの 6 ヵ月以上前に当該疾患が進行期に入ったこと（本試験の SPMS の定義による）を文書で証明すること
4. スクリーニング時の障害度が EDSS スコアで 3.0 以上 6.5 以下の患者
5. 本試験組入れ前 2 年間に EDSS に基づく障害進行（スクリーニング時の EDSS スコアが 6.0 未満の患者の場合は 1 ポイント以上，スクリーニング時の EDSS スコアが 6.0 以上の患者の場合は 0.5 ポイント以上の進行）が記録されている患者。EDSS スコアの記録がない場合は，過去 2 年間の障害進行を裏付ける臨床所見を要約した記録用紙を作成し，集中判定機関の審査を受けるためにスクリーニング前 2 年間のデータによる EDSS スコアの後ろ向き評価も実施した上で提出する
6. ランダム化前 3 ヵ月以内に再発が認められず，副腎皮質ステロイドの投与も受けていない患者

用量及び投与方法

CP では 0.25 mg 1 日 1 回で投与を開始し，Table 4-1 に示すスケジュールに従い維持用量である 2 mg 1 日 1 回まで 6 日間かけて漸増し，以降は維持用量で投与を継続した。また，二重盲検投与から，レスキュー治療としての BAF の非盲検投与に変更した被験者では，変更時に使用していた治験薬の用量レベルに関係なく，6 日間の漸増投与を適用することとした。なお，治験実施計画書で規定した血中リンパ球数（$< 0.2 \times 10^9$/L）に基づく減量基準に合致した場合，用量を 1 mg 1 日 1 回まで減量可能とし，減量後の用量で投与を継続することとした。また，維持用量で投与中に治験薬を 4 日以上連続して休薬した場合にも，Table 4-1 に示すスケジュールに従い 2 mg 又は 1 mg への漸増投与を適用することとした。

Table 4-1　BAF の漸増投与スケジュール（A2304 試験）

目標用量	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
2 mg	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg	0.75 mg	1.25 mg	2 mg
1 mg	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg	0.75 mg	1 mg	1 mg

Source：Table 9-1

投与（観察）期間

CP：最初の被験者がランダム化されてから 3 年まで

- スクリーニング期［スクリーニング期（Day −45～Day −8）＋ベースライン期（Day −7～Day 1 の治験薬初回投与直前まで）］
- 投与期
- 投与終了後追跡調査期（試験終了来院から 30 日間）

EP：最長 7 年

- 継続投与期
- 追跡調査期（試験終了来院から 30 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，その他の評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

有効性

（1）主要評価項目

3mCDP が認められるまでの期間：

EDSS に基づく障害進行の定義は，用語の定義一覧に示した。

（2）主要な副次評価項目

- T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間：
  T25W に基づく障害進行の定義は，T25W がベースラインから 20%以上増加（悪化）した場合とした。この T25W に基づく障害進行が 3 ヵ月持続した場合に，障害進行の開始時点をイベント発現日として，治験薬投与開始日からイベント発現日までの日数を算出した。
- T2 病変容積のベースラインからの変化量

（3）その他の副次評価項目

- 6mCDP が認められるまでの期間
- ARR

安全性

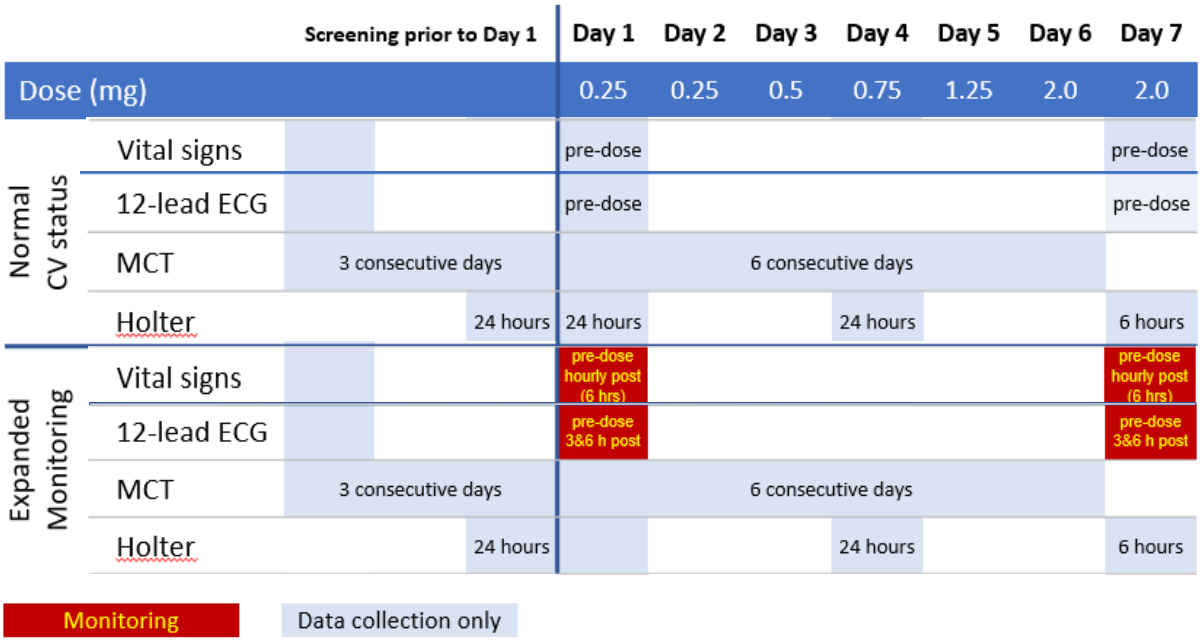
有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），バイタルサイン（坐位血圧，脈拍数），心電図（12 誘導心電図，ホルター心電図又は MCT），肺機能検査，妊娠検査

漸増投与時の安全性（Day 1～Day 7）

本試験では，BAF の漸増投与時の安全性（心伝導への影響）を評価する目的でバイタルサイン，12 誘導心電図，及び MCT（利用できない場合はホルター心電図）を Figure 4-2 に示す検査スケ

ジュールに基づき評価した。加えて，注目すべきリスクとして「徐脈性不整脈及び徐脈」［Novartis MedDRA queries（NMQ）］を評価した。

Figure 4-2　　漸増投与時の心臓モニタリング（A2304 試験）



Source：Figure 12-3

PK/PD

血漿中 BAF 及び代謝物（M17）濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化された対象集団（randomized set，RAN）：ランダム化されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い，実際に投与された治験薬にかかわらず，ランダム化された投与群別に CP の利用可能なすべてのデータを用いて解析した。
- Modified full analysis set（MFAS）：RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。ただし，被験者が二重盲検下の治験薬投与を中止し，MS に対する新規の疾患修飾療法（レスキュー治療としての BAF の非盲検投与を含む）を開始した場合は，MS に対する新規の疾患修飾療法を開始する前までの CP の有効性評価を用いてランダム化された投与群に従って解析した。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に従って解析した。特に記載のない限り，治験薬の初回投与日

から安全性データのカットオフ日（治験薬の二重盲検下の最終投与後 30 日又は BAF の非盲検投与開始前日のいずれか早い日）までの利用可能なすべてのデータを用いて解析した。

（2）有効性

有効性評価項目は，FAS を主解析対象集団として解析した。主要評価項目に対しては，感度分析として MFAS を用いた解析も実施した。なお，本書で示した有効性評価項目の統計手法のみを以下に示す。その他の有効性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

主要評価項目

主要評価項目の 3mCDP が認められるまでの期間は，治験薬の投与開始日から，EDSS に基づく障害進行の開始が確認された日以降 3 ヵ月後にもその持続（つまりは 3mCDP）が確認された場合に，障害進行の開始が確認された日までの日数として算出した。障害進行の発現を確認するために使用する EDSS スコアは，規定来院時（3 ヵ月ごと）又は規定外来院時に得られたものとし，持続する障害進行の発現の確認には規定来院時の評価かつ再発（確定再発であるか否かは問わない）持続期間外に得られたものとした。

CP 終了時までに 3mCDP が認められなかった被験者は，CP の最終観察日をもって打切りとした。CP の最終観察日の定義は，FAS では最後の EDSS 評価日，MFAS では MS 疾患修飾薬（BAF の非盲検投与を含む）開始前の最後の EDSS 評価日とした。FAS 及び MFAS では，二重盲検下での治験薬の初回投与後に EDSS スコアが評価されていない被験者は，Day 1 で打切りとした。

BAF 群のプラセボ群に対する優越性を，帰無仮説「CP での 3mCDP が認められるまでの期間に BAF 群とプラセボ群で差はない」及び対立仮説「投与群間に差がある」を設定して検証した。主要解析では，投与群，国又は地域，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，ベースラインの EDSS スコアを共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し，治療効果（プラセボ群に対する BAF 群）のハザード比の推定値及びその両側 95%信頼区間，並びに相対リスク減少率（以下，リスク減少率）を算出した。リスク減少率は（1 − ハザード比）× 100 で算出した。また，補助的解析として投与群別に 3mCDP を発現しなかった被験者の割合の推移を Kaplan-Meier 曲線を用いて示し，群間比較を log-rank 検定を用いて実施した。

主要な副次評価項目の解析方法

- T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間

T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間は，治験薬の投与開始日から，T25W に基づく障害進行の開始が確認された日以降 3 ヵ月後にもその持続が確認された場合に，障害進行の開始が確認された日までの日数として算出した。

BAF 群のプラセボ群に対する優越性を，帰無仮説「CP での T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間に BAF 群とプラセボ群で差はない」及び対立仮説「投与群間に

差がある」を設定して検証した。T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間は，投与群，国又は地域，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，ベースラインの EDSS スコア，及びベースラインの T25W を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し，治療効果（プラセボ群に対する BAF 群）のハザード比の推定値及びその両側 95%信頼区間，並びにリスク減少率を算出した。

T25W は各評価時点で 2 回実施され，評価には 2 回の測定値の平均値（1 回のみ測定できた場合はその値）を用いた。身体機能制限により T25W を 2 回とも完了できなかった被験者については，障害進行の発現を確認したものとみなした。持続する障害進行の発現の確認には規定来院時（3 ヵ月ごと）の T25W かつ再発（確定再発であるか否かは問わない）持続期間外に得られた T25W を使用することとした。

- T2 病変容積のベースラインからの変化量

疾患負荷の指標である T2 病変容積のベースラインからの変化量に対しては，BAF 群のプラセボ群に対する優越性を，帰無仮説「CP での T2 病変容積の投与 12 ヵ月後と投与 24 ヵ月後のベースラインからの変化量の平均値に BAF 群とプラセボ群で差はない」及び対立仮説「投与群間に差がある」を設定し検証した。T2 病変容積のベースラインからの変化量は，反復測定混合効果モデルを用いて BAF 群とプラセボ群を比較した。投与群，国又は地域，年齢，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，ベースラインの T2 病変容積，及びベースラインの Gd 造影病変数を共変量とし，評価時点をカテゴリカル変数とした非構造化共分散行列を用いた。

T2 病変容積はベースライン以降，年に 1 回（投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後，投与 36 ヵ月後）及び試験終了時，二重盲検投与以外の治療オプションに移行した被験者については二重盲検投与終了時及び試験終了時に評価された。

その他の副次評価項目の解析方法

- 6mCDP が認められるまでの期間

6mCDP が認められるまでの期間は，治験薬の投与開始日から，EDSS に基づく障害進行の開始が確認された日以降 6 ヵ月後にもその持続（つまりは 6mCDP）が確認された場合に，障害進行の開始が確認された日までの日数として算出した。主要解析と同様の Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を実施し，治療効果（プラセボ群に対する BAF 群）のハザード比の推定値及びその両側 95%信頼区間，並びにリスク減少率を算出した。

- ARR

ARR は，1 年あたりの確定再発の平均数と定義（CP 終了時までに認められた確定再発の総数を CP への総参加日数で除し，さらに年間日数 365.25 を乗じて算出）した。ARR は，投与群，国又は地域，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，ベースラインの EDSS スコア，及びベースラインの Gd 造影病変数を共変量，CP 参加年数の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モ

デルを用いて解析した。本モデルで，各投与群の ARR，プラセボ群と比較した BAF 群の ARR 比とその 95%信頼区間，及び ARR 低下率を推定した。

検定の多重性の調整

主要評価項目及び主要な副次評価項目の仮説検定は，以下の階層的な順序で実施した。優先順位の高いすべての検定で BAF 群のプラセボ群に対する有意な優越性が示されている場合のみ，多重性で調整した優越性を裏付けられるとした。

1. 3mCDP が認められるまでの期間
2. T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行（ベースラインからの 20%以上の悪化）が認められるまでの期間
3. T2 病変容積のベースラインからの変化量

上記 1 の仮説検定は，O'Brien-Fleming 型に従って調節された両側有意水準 0.0434 で実施された。本試験では中間解析で，Lan-DeMets の α 消費関数を用いた O'Brien-Fleming 型の中止基準を用いた有効性による早期中止の検討を計画していたが，BAF を長期に投与したときの安全性及び有効性データを収集するため，この計画は実施されなかった。しかし，CP 終了時点の解析では，中間解析での消費分を考慮した O'Brien-Fleming 型に従って調整された両側有意水準で検定した。上記 2 及び 3 の仮説検定は，いずれも両側有意水準 0.05 で実施された。上記 2 及び 3 以外の副次評価項目では多重性の調整は行わず，BAF 群とプラセボ群の対比較は，両側有意水準 0.05 で行った。

中間解析

本試験では，無益性に関する中間解析を，イベント数（3mCDP が確認された被験者数）が予定（374 名）の少なくとも 50%に達した時点で実施する計画とし，イベントが 259 名に発現した時点で実施した。無益性に関する中間解析実施後，独立性が確保された DMC は試験の継続を勧告した。

本試験では，無益性の中間解析と同時に Lan-DeMets の α 消費関数を用いた O'Brien-Fleming 型の中止基準を用いて有効性による早期中止の検討も計画していた。しかし，BAF を長期に投与したときの安全性及び有効性データを収集するため，有効性による早期中止の検討は実施しなかった。

事後解析

通常，MS 対象の第 III 相試験では，再発の確定や障害進行の判定に用いられる EDSS 評価の独立性を保つため，試験実施の全般を担う治療担当医師とは異なる医療従事者を EDSS 評価者として選任する。A2304 試験でも EDSS 評価者を治療担当医師とは分けて設定した。また，漸増投与期（治験薬投与開始又は休薬中断後の再開から 7 日間）を設け，BAF による心伝導への影響の軽

減を図るとともに，投与初期の心拍数及び心電図所見等により，盲検性が維持できなくなる潜在的なリスクを回避するため，漸増投与期の安全管理のみを行う医師又は医療従事者（以下，初回投与担当者）を治療担当医師とは別に設定した。さらに，データベースについても First dose database，Main database，及び Neurostatus eScoring database の 3 つに分け，独立したデータベースで管理するよう設定した（Table 4-2）。しかしながら，評価バイアスを避けるために設定したデータベースへのアクセス権の管理が不十分であったことから，同じ評価者又はその補助スタッフに対し，複数のデータベースへのアクセス権が付与されていたケースが認められた。そのため，不適切なアクセス権付与等により盲検性が担保できていない可能性のある被験者（以下，計 15 名）の影響を評価するため，感度分析として，主要評価項目に対し，これらの被験者を除いた被験者集団を対象に，全体集団と同様の解析を実施した。

- 逸脱コード PROC47（EDSS 評価者に First dose database のアクセス権が付与され，CP に EDSS を評価）が付与された 13 名*。
  * 13 名のうち 6 名は，不適切なアクセス権の解除後にランダム化されたため，不適切なアクセス権付与の影響は受けていないものの，保守的に逸脱コードが付与された。
- 治療担当医師が EDSS を評価したプロトコル逸脱（逸脱定義：Treating physician conducted EDSS rating at an unscheduled visit）の 2 名

Table 4-2　　A2304 試験のデータベースの概略

データベース	First dose database	Main database	Neurostatus eScoring database
ユーザー制限	初回投与担当者及びその補助スタッフ	治療担当医師及びその補助スタッフ	EDSS 評価者
主なデータ項目	漸増投与期の以下のデータ • バイタルサイン • 有害事象	漸増投与期以降の以下のデータ • バイタルサイン • 有害事象 • その他の安全性データ（肺機能検査，皮膚検査，眼科検査等） • 副次的又は探索的な有効性評価項目（EDSS と MRI を除く）	EDSS スコア

漸増投与期：治験薬投与開始又は休薬中断後の再開から 7 日間

（3）安全性

安全性評価項目は，すべて SAF を対象に解析した。安全性は，特に記載のない限り，治験薬の初回投与日から安全性データのカットオフ日（治験薬の二重盲検下の最終投与後 30 日又は BAF の非盲検投与開始前日のいずれか早い日）までの期間を集計対象とした。有害事象は，発現被験者数とその割合を器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別，有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）に基づく重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 19.0 を使用した。また，有害事象

の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。臨床検査は，CTCAE に基づくグレード別にベースライン後に新たに発現又は悪化した異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。バイタルサイン及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，ベースライン後に新たに発現又は悪化した臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK/PD

薬物動態（pharmacokinetics，PK）評価項目は，FAS のうち BAF 投与を受けた被験者サブセットを対象に解析した。定常状態での血漿中 BAF 及び代謝物（M17）濃度を測定するために血液検体を採取した。

BAF 2 mg を投与したときの血漿中 BAF 及び代謝物（M17）濃度を評価時点別に集計し，平均値及び幾何平均値をそれぞれの変動係数とともに示した。平均値の変動係数は，SD／mean × 100 で算出し，幾何平均値の変動係数は，sqrt［exp（対数変換した値の分散）－1］× 100 で算出した。

定量下限（BAF 濃度は 0.250 ng/mL，M17 濃度は 0.100 ng/mL）を下回る濃度は 0 として扱った。

試験成績

被験者の内訳

CP 投与期終了時の被験者の内訳を Table 4-3 に示す。

スクリーニングされた 2092 名のうち，1651 名がランダム化され（BAF 群 1105 名，プラセボ群 546 名，以下同順），1646 名（1100 名，546 名）に治験薬が投与された（Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.4）。治験薬が投与されなかった BAF 群 5 名の内訳は，誤ってランダム化された 4 名，被験者又は法的保護者の判断による同意撤回が 1 名であった（Listing 16.2.1-2）。

ランダム化された 1651 名のうち投与期を中止した被験者は 324 名で，その割合は BAF 群でプラセボ群に比べて低かった（18.3%，22.3%）。中止理由は被験者又は法的保護者の判断（8.7%，14.1%），有害事象（4.1%，3.3%），効果不十分（1.4%，2.0%）が多く，被験者又は法的保護者の判断のための中止が BAF 群でプラセボ群に比べて低かった以外，いずれも投与群間で同程度であった。ランダム化された 1651 名中 1327 名（80.4%）が投与期を完了した。

Table 4-3 CP 投与期終了時の被験者の内訳（A2304 試験，RAN）

	BAF312 N = 1105 n (%)	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1651 n (%)
投与期を完了した被験者	903 (81.7)	424 (77.7)	1327 (80.4)
投与期を中止した被験者	202 (18.3) [a)]	122 (22.3)	324 (19.6)
中止理由			
被験者又は法的保護者の判断	96 (8.7)	77 (14.1)	173 (10.5)
有害事象	45 (4.1)	18 (3.3)	63 (3.8)
効果不十分	16 (1.4)	11 (2.0)	27 (1.6)
医師の判断	13 (1.2)	1 (0.2)	14 (0.8)
追跡不能	9 (0.8)	8 (1.5)	17 (1.0)
疾患進行	8 (0.7)	4 (0.7)	12 (0.7)
治験薬の投与不遵守	5 (0.5)	0	5 (0.3)
治験実施計画書からの逸脱	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
死亡	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
技術的な問題	2 (0.2)	0	2 (0.1)
対象疾患の新規治療	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
妊娠	0	0	0

Source：Table 14.1-1.2

a) 治験薬が投与されなかった 5 名の被験者を含む。

CP 投与期の二重盲検投与の被験者の内訳を Table 4-4 に示す。

二重盲検投与のみで投与期を完了した被験者は 1059 名で，その割合は BAF 群がプラセボ群に比べて高く（66.7%，59.0%），二重盲検投与から BAF の非盲検投与に治療変更した被験者は 210 名で，その割合は BAF 群がプラセボ群に比べて低かった（10.5%，17.2%）。また，Off study drug（簡略化した来院スケジュール）を選択した被験者は 192 名で，その割合は BAF 群がプラセボ群に比べて高かった（12.2%，10.4%）。なお，3 つの治療オプションのいずれも開始せず，試験を中止した被験者は 185 名（11.2%）で，その割合は BAF 群がプラセボ群に比べて低かった（10.1%，13.4%）。

ランダム化された 1651 名中 359 名（220 名，139 名）に 6mCDP が確認された。359 名のうち 251 名（142 名，109 名）が二重盲検投与を中止し，その割合は BAF 群がプラセボ群に比べて低かった（64.5%，78.4%）（Table 14.1-1.5a）。

Table 4-4 CP 投与期の二重盲検投与の被験者の内訳（A2304 試験，RAN）

	BAF312 N = 1105 n (%)	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1651 n (%)
治験薬が投与された被験者	1100 (99.5)	546 (100)	1646 (99.7)
治験薬が投与されなかった被験者	5 (0.5)	0	5 (0.3)
二重盲検投与のみで投与期を完了した被験者	737 (66.7)	322 (59.0)	1059 (64.1)
投与期に二重盲検投与を中止した被験者 a)	363 (32.9)	224 (41.0)	587 (35.6)
BAF の非盲検投与を継続した被験者	116 (10.5)	94 (17.2)	210 (12.7)
投与期を完了した被験者	102 (9.2)	77 (14.1)	179 (10.8)
投与期を中止した被験者	14 (1.3)	17 (3.1)	31 (1.9)
Off study drug（簡略化した来院スケジュール）で継続した被験者	135 (12.2)	57 (10.4)	192 (11.6)
投与期を完了した被験者	64 (5.8)	25 (4.6)	89 (5.4)
投与期を中止した被験者	71 (6.4)	32 (5.9)	103 (6.2)
いずれの治療オプションも開始せずに試験を中止した被験者	112 (10.1)	73 (13.4)	185 (11.2)
二重盲検投与の中止理由			
被験者又は法的保護者の判断	114 (10.3)	71 (13.0)	185 (11.2)
疾患進行	101 (9.1)	81 (14.8)	182 (11.0)
有害事象	94 (8.5)	28 (5.1)	122 (7.4)
効果不十分	36 (3.3)	27 (4.9)	63 (3.8)
医師の判断	12 (1.1)	13 (2.4)	25 (1.5)
治験実施計画書の規定による中止	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
治験実施計画書からの逸脱	3 (0.3)	0	3 (0.2)
投薬過誤	0	1 (0.2)	1 (0.1)
技術的な問題	0	1 (0.2)	1 (0.1)
妊娠	0	0	0

Source：Table 14.1-1.4，Table 14.1-1.5
a) CP 投与期の二重盲検投与を中止した被験者は，CP 投与期終了時に二重盲検投与を継続していなかった被験者と定義した。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-5 に示す。

ランダム化された被験者 1651 名（BAF 群 1105 名，プラセボ群 546 名，以下同順）のうち，治験薬が投与されなかった BAF 群の 5 名及び試験開始前に文書同意が得られなかった BAF 群の 1 名を除外した 1645 名（1099 名，546 名）が FAS，MFAS，及び SAF に含まれた。

Table 4-5 解析対象集団（A2304 試験）

	BAF312	Placebo	Total
RAN	1105	546	1651
FAS	1099	546	1645
MFAS	1099	546	1645
SAF	1099	546	1645

Source：Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 4-6 に示す。

被験者のベースラインの背景因子及び疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられず，SPMS の特徴がよく反映されていた。全体の男女比は約 2：3 で女性が多く，平均年齢は 48.0 歳で，ほとんどの被験者が白人（94.7%）であった。初発からの MS 罹病期間の平均値は 16.8 年，SPMS に移行してからの期間の平均値は 3.8 年で，過去 2 年間に再発がない被験者の割合は約 6 割（63.9%）であった。EDSS スコアの中央値は 6.0（補助具歩行レベル）で，EDSS 6.0 以上の被験者の割合は約 6 割（55.6%）であった。T25W の中央値は 10.05（範囲 2.9～290.9）秒で，いずれの投与群もデータのばらつきが大きかった。

Table 4-6 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A2304 試験，RAN）

	BAF312 N = 1105	Placebo N = 546	Total N = 1651
性別 - n (%)			
女性	669 (60.5)	323 (59.2)	992 (60.1)
男性	436 (39.5)	223 (40.8)	659 (39.9)
年齢（歳）[a)]			
n	1105	546	1651
Mean	48.0	48.1	48.0
SD	7.84	7.94	7.87
Median	49.0	49.0	49.0
Min～Max	22～61	21～61	21～61
年齢（歳）[a)] - n (%)			
18～30	26 (2.4)	12 (2.2)	38 (2.3)
31～40	162 (14.7)	91 (16.7)	253 (15.3)
41～55	716 (64.8)	331 (60.6)	1047 (63.4)
> 55	201 (18.2)	112 (20.5)	313 (19.0)
人種 - n (%)			
Asian	31 (2.8)	18 (3.3)	49 (3.0)
Black or African American	7 (0.6)	3 (0.5)	10 (0.6)
Other	12 (1.1)	7 (1.3)	19 (1.2)
Unknown	5 (0.5)	5 (0.9)	10 (0.6)

	BAF312 N = 1105	Placebo N = 546	Total N = 1651
White	1050 (95.0)	513 (94.0)	1563 (94.7)
初発からの MS 罹病期間（年）[b)]			
n	1103	545	1648
Mean	17.12	16.23	16.83
SD	8.385	8.234	8.343
Median	16.35	15.40	16.04
Min～Max	1.4～45.0	1.3～43.0	1.3～45.0
SPMS に移行してからの期間（年）[c)]			
n	1103	546	1649
Mean	3.85	3.56	3.76
SD	3.609	3.284	3.506
Median	2.57	2.52	2.55
Min～Max	0.1～24.2	0.1～21.7	0.1～24.2
過去 2 年間の再発回数			
n	1102	545	1647
Mean	0.7	0.7	0.7
SD	1.20	1.16	1.19
Median	0.0	0.0	0.0
Min～Max	0～12	0～8	0～12
過去 2 年間の再発回数 - n (%)			
0	712 (64.4)	343 (62.8)	1055 (63.9)
1	199 (18.0)	104 (19.0)	303 (18.4)
2～3	158 (14.3)	81 (14.8)	239 (14.5)
4～5	26 (2.4)	13 (2.4)	39 (2.4)
> 5	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.7)
Missing	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
過去 1 年間の再発回数			
n	1104	545	1649
Mean	0.2	0.3	0.3
SD	0.54	0.57	0.55
Median	0.0	0.0	0.0
Min～Max	0～4	0～4	0～4
過去 1 年間の再発回数 - n (%)			
0	878 (79.5)	416 (76.2)	1294 (78.4)
1	189 (17.1)	111 (20.3)	300 (18.2)
2～3	35 (3.2)	16 (2.9)	51 (3.1)
4～5	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
Missing	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
EDSS スコア			
n	1105	546	1651
Mean	5.43	5.41	5.42
SD	1.076	1.026	1.059
Median	6.00	6.00	6.00

	BAF312 N = 1105	Placebo N = 546	Total N = 1651
Min～Max	2.0～7.0	2.5～7.0	2.0～7.0
EDSS スコア - n (%)			
< 3.0	6 (0.5)	2 (0.4)	8 (0.5)
3.0～4.5	312 (28.2)	148 (27.1)	460 (27.9)
5.0～5.5	165 (14.9)	100 (18.3)	265 (16.1)
6.0～6.5	620 (56.1)	295 (54.0)	915 (55.4)
> 6.5	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
T25W (秒)			
n	1095	544	1639
Mean	17.08	16.00	16.72
SD	20.829	22.101	21.259
Median	10.30	9.55	10.05
Min～Max	2.9～228.0	3.3～290.9	2.9～290.9
SDMT スコア			
n	1095	541	1636
Mean	38.9	39.6	39.1
SD	13.99	13.34	13.78
Median	40.0	42.0	41.0
Min～Max	0～83	0～81	0～83

Source：Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2
a) 年齢は生年月日と治験薬初回投与日から算出。ただし，月日の情報がない場合には，生年から算出
b) 初発からの MS 罹病期間は（治験薬初回投与日－MS 症状が初めてみられた日）/365.25 で算出
c) SPMS に移行してからの期間は（治験薬初回投与日－SPMS に移行した日）/365.25 で算出
上記 b), c) の年月日に関して月日の記録がない場合は一律 7 月 1 日，日の記録がない場合は一律 15 日で算出した。

ベースラインの MRI に関する特性を Table 4-7 に示す。

MRI 特性に関して，被験者のベースライン値に投与群間で不均衡はみられなかった。Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合は約 8 割（75.6%）で，炎症疾患活動性は低く，SPMS の特徴がよく反映されていた。

Table 4-7　　ベースラインの MRI に関する特性（A2304 試験，RAN）

	BAF312 N = 1105	Placebo N = 546	Total N = 1651
Gd 造影病変数			
n	1070	529	1599
Mean	0.9	0.7	0.8
SD	3.55	3.55	3.55
Median	0.0	0.0	0.0
Min～Max	0～55	0～65	0～65
Gd 造影病変数 - n (%)			
0	833 (75.4)	415 (76.0)	1248 (75.6)
≥ 1	237 (21.4)	114 (20.9)	351 (21.3)

	BAF312 N = 1105	Placebo N = 546	Total N = 1651
Missing	35 (3.2)	17 (3.1)	52 (3.1)
T2 病変容積 (mm^3)			
n	1074	531	1605
Mean	15631.8	14694.0	15321.5
SD	16267.91	15619.84	16057.60
Median	10286.0	9994.0	10083.0
Min～Max	23～116664	0～103560	0～116664
脳容積 (cc)			
n	1071	531	1602
Mean	1422.0	1424.5	1422.8
SD	86.23	87.59	86.67
Median	1420.5	1425.2	1422.3
Min～Max	1136～1723	1199～1691	1136～1723

Source：Table 14.1-4.1

有効性の結果

RAN（N = 1651）での CP の期間（初回投与日から CP の最終評価日）の中央値（範囲）は，BAF 群 21.28（0.2～37.0）ヵ月，プラセボ群 21.35（0.5～36.2）ヵ月で，投与群間で同程度であった（Table 14.3-1.1.5）。

（1）主要評価項目：3mCDP が認められるまでの期間

3mCDP の群間比較を Table 4-8 に示す。

3mCDP は BAF 群の 288 名（26.3%），プラセボ群の 173 名（31.7%）に認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対する BAF 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.79（0.65～0.95）で，BAF 群は 3mCDP の発現リスクを 21.2%低下させ，投与群間に有意な差が認められ（p = 0.0134），主要目的は達成された。

Table 4-8　　3mCDP の群間比較（A2304 試験，FAS）

			BAF312 vs Placebo		
	n/N'	(%)	リスク減少率	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値
BAF312 (N = 1099)	288/1096	(26.3)	21.2%	0.79 (0.65～0.95)	0.0134
Placebo (N = 546)	173/545	(31.7)	—	—	—

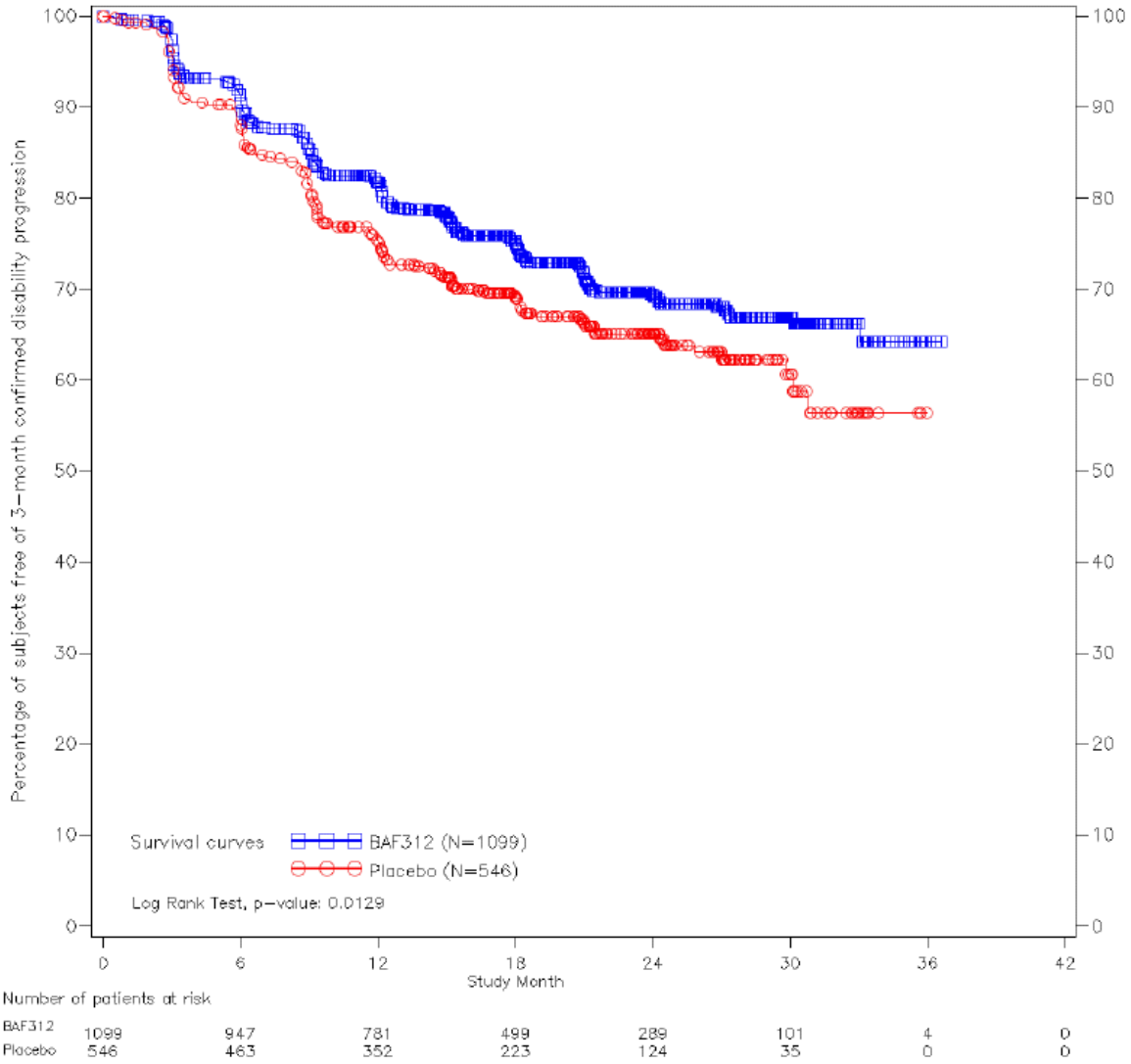
Source：Table 14.2-1.1
N' = 共変量データに欠測のない被験者数，n = イベント発現被験者数
投与群，国又は地域，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，及びベースラインの EDSS スコアを共変量とした Cox 比例ハザードモデルでハザード比及びその 95%信頼区間，p 値を算出した。リスク減少率は（1 − ハザード比）× 100 で算出した。

Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP を発現しなかった被験者の割合を Figure 4-3 に示す。

Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP を発現しなかった被験者の割合は，投与開始後早期より投与群間の差が明らかであり，CP を通して BAF 群がプラセボ群に比べ高値で推移した。BAF 群はプラセボ群に比べ 3mCDP の発現を有意に遅延させた（p = 0.0129，log-rank 検定）。

また，MFAS を対象とした解析からは，主要解析と同様の結果が示された（Table 14.2-1.3，Figure 14.2-1.2）。

Figure 4-3　　Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP を発現しなかった被験者の割合（A2304 試験，FAS）



Source：Figure 14.2-1.1

ベースラインの EDSS が欠測の被験者は解析から除外した。曲線は，CP での EDSS 最終評価時点までを示した。

事後解析として，盲検性に影響を及ぼした可能性のある被験者（15 名）を除いた被験者集団に対し，全体集団と同様の解析を実施した結果，Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対する BAF 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.79（0.65～0.96）であり，リスク減少率は 21.0%であった（Table 14.2-1.16）。ハザード比に全体集団での結果との一貫性がみられた（Table 4-8）。

（2）主要な副次評価項目

1）T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間

T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間を Table 4-9 に示す。

T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められた被験者は BAF 群で 432 名（39.7%），プラセボ群で 225 名（41.4%）であった。Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対する BAF 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.94（0.80～1.10）で，リスク減少率は 6.2%と T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行に対する BAF の抑制効果は小さく，投与群間に有意な差は認められなかった（p = 0.4398）。

Table 4-9　T25W に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間（A2304 試験，FAS）

			BAF312 vs Placebo		
	n/N'	(%)	リスク減少率	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値
BAF312 (N = 1099)	432/1087	(39.7)	6.2%	0.94 (0.80～1.10)	0.4398
Placebo (N = 546)	225/543	(41.4)	—	—	—

Source：Table 14.2-2.1

N' = 共変量データに欠測のない被験者数，n = イベント発現被験者数

投与群，国又は地域，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，ベースラインの EDSS スコア，及びベースラインの T25W を共変量とした Cox 比例ハザードモデルでハザード比及びその 95%信頼区間，p 値を算出した。リスク減少率は（1 − ハザード比）× 100 で算出した。

2）T2 病変容積のベースラインからの変化量

T2 病変容積のベースラインからの変化量を Table 4-10 に示す。

ベースラインの T2 病変容積は，投与群間で違いはなく（Table 14.2-3.1），投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後の T2 病変容積は，いずれの投与群もベースラインと比べて増加（悪化）した。ベースラインからの変化量（調整済平均値，以下同様）の投与群間差（BAF 群 − プラセボ群）は投与 12 ヵ月後で−613.1 mm^3，投与 24 ヵ月後で−777.5 mm^3，2 評価時点の平均が−695.3 mm^3 であり，T2 病変容積のベースラインからの増加量はいずれの評価時点及び評価時点の平均も，BAF 群でプラセボ群に比べ有意に小さかった（いずれも $p < 0.0001$，反復測定混合効果モデル）。

Table 4-10 T2 病変容積のベースラインからの変化量（A2304 試験，FAS）

	変化量 Adjusted means (SE)		BAF312 vs Placebo			
	BAF312 N = 1099 (N' = 995)	Placebo N = 546 (N' = 495)	群間差	SE	95%信頼区間	p 値
Month 12	204.9 (67.47)	818.0 (87.29)	−613.1	95.39	(−800.2～−426.0)	< 0.0001*
Month 24	162.9 (73.90)	940.4 (97.20)	−777.5	108.62	(−990.6～−564.4)	< 0.0001*
Average over Month 12 and Month 24	183.9 (66.33)	879.2 (85.43)	−695.3	92.79	(−877.3～−513.3)	< 0.0001*

Source：Table 14.2-3.2
T2 病変容積の単位は mm^3
N' = ベースライン後のデータが得られ，共変量データに欠測のない被験者数
反復測定混合効果モデルを用いて解析した。投与群，国又は地域，年齢，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，ベースラインの T2 病変容積，及びベースラインの Gd 造影病変数を共変量とした。解析にはベースライン後の全評価時点（投与 36 ヵ月後まで）のデータを含めた。
* 有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

（3）その他の副次評価項目

1）6mCDP が認められるまでの期間

6mCDP の群間比較を Table 4-11 に示す。

3mCDP の発現以降，さらに 3 ヵ月，すなわち 6 ヵ月持続する障害進行を評価した。6mCDP は BAF 群の 218 名（19.9%），プラセボ群の 139 名（25.5%）に認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対する BAF 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.74（0.60～0.92）で，BAF 群は 6mCDP の発現リスクを 25.9%低下させた（p = 0.0058）。

Table 4-11 6mCDP の群間比較（A2304 試験，FAS）

			BAF312 vs Placebo		
	n/N'	(%)	リスク減少率	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値
BAF312 (N = 1099)	218/1096	(19.9)	25.9%	0.74 (0.60～0.92)	0.0058*
Placebo (N = 546)	139/545	(25.5)	—	—	—

Source：Table 14.2-4.1
N' = 共変量データに欠測のない被験者数，n = イベント発現被験者数
投与群，国又は地域，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，及びベースラインの EDSS スコアを共変量とした Cox 比例ハザードモデルでハザード比及びその 95%信頼区間，p 値を算出した。リスク減少率は（1 − ハザード比）× 100 で算出した。
* 有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

2）ARR

ARR の群間比較を Table 4-12 に示す。

負の二項回帰モデルで推定した ARR は BAF 群で 0.071，プラセボ群で 0.160，プラセボ群に対する BAF 群の ARR 比（95%信頼区間）は 0.445（0.337～0.587）であり，BAF 群はプラセボ群に比べて ARR が 55.5%低下した（p < 0.0001）。

Table 4-12　ARR の群間比較（A2304 試験，FAS）

	ARR (95%信頼区間)	BAF312 vs Placebo		
		ARR 低下率	ARR 比 (95%信頼区間)	p 値
BAF312 (N = 1099)	0.071 (0.055～0.092)	55.5%	0.445 (0.337～0.587)	< 0.0001*
Placebo (N = 546)	0.160 (0.123～0.207)	—	—	—

Source：Table 14.2-11.2

負の二項回帰モデルを用いて解析した。投与群，国又は地域，スクリーニング前 2 年間の再発の有無，ベースラインの EDSS スコア，及びベースラインの Gd 造影病変数を共変量とし，CP 参加日数（年）の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。

* 有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF を対象とした二重盲検投与の治験薬投与期間を Table 4-13 に示す。

二重盲検投与の治験薬投与期間［平均値（標準偏差）］は，BAF 群で 18.54（8.386）ヵ月，プラセボ群で 18.04（7.766）ヵ月であった。いずれの投与群も約 8 割の被験者が 12 ヵ月以上治験薬の投与を受けた（BAF 群 80.4%，プラセボ群 78.8%）。本試験では，BAF 群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化したことから，総曝露期間はプラセボ群に比べて BAF 群で長かった（BAF 群 1673.8 人年，プラセボ群 809.1 人年）。

Table 4-13　治験薬投与期間（A2304 試験，SAF，二重盲検投与期間）

	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546
投与期間 - n (%)		
≥ 1 day	1099 (100)	546 (100)
≥ 7 days	1089 (99.1)	545 (99.8)
≥ 1 month	1073 (97.6)	540 (98.9)
≥ 3 months	1043 (94.9)	529 (96.9)
≥ 6 months	1007 (91.6)	511 (93.6)
≥ 12 months	884 (80.4)	430 (78.8)
≥ 24 months	322 (29.3)	142 (26.0)
≥ 36 months	6 (0.5)	1 (0.2)

	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546
投与期間（月）		
Mean (SD)	18.54 (8.386)	18.04 (7.766)
Median	18.07	17.67
Min～Max	0.0～36.8	0.2～36.1
Patient-years	1673.8	809.1

Source：Table 14.3-1.1.1

各被験者を最大投与期間までの各投与期間で重複して集計した。

治験薬投与期間（日数）は，本試験の最終投与日 − 本試験の初回投与日 + 1 で算出した。1 ヵ月は 30 日と定義した。

Patient-years = 各投与群の全被験者の治験薬投与期間の合計日数/365.25

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 4-14 に示す。

Table 4-14　有害事象の概要（A2304 試験，SAF）

	BAF312 N = 1099 n (%)	Placebo N = 546 n (%)
有害事象	975 (88.7)	445 (81.5)
副作用	515 (46.9)	198 (36.3)
死亡 a)	4 (0.4)	4 (0.7)
重篤な有害事象	186 (16.9)	74 (13.6)
投与中止に至った有害事象	84 (7.6)	28 (5.1)
投与中止に至った重篤な有害事象	36 (3.3)	13 (2.4)
投与中止に至った非重篤な有害事象	48 (4.4)	15 (2.7)
投与中断を要した有害事象	76 (6.9)	16 (2.9)

Source：Table 12-10，Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.7，Table 14.3.1-1.8，Table 14.3.1-1.9，Table 14.3.1-2.1

a) CP 期間中に報告された死亡を集計した。

1）有害事象

SAF での投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-18 に示す。

有害事象発現率は，プラセボ群に比べて BAF 群で高かった（BAF 群 88.7%，プラセボ群 81.5%，以下同順）。

SOC 別で最も発現率が高かった有害事象は，いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」（49.0%，49.1%）であり，次いで「神経系障害」（37.9%，32.1%），「筋骨格系および結合組織障害」（26.3%，27.3%）であった。プラセボ群に比べて BAF 群で 5%以上発現率が高かった事象は，「神経系障害」（37.9%，32.1%）及び「臨床検査」（23.9%，14.7%）であった。

PT 別で最も発現率が高かった有害事象は，頭痛（14.5%，13.0%）であり，次いで鼻咽頭炎（13.6%，14.5%），尿路感染（12.1%，14.7%），転倒（11.6%，10.8%），高血圧（10.5%，7.5%）の順であった。いずれの事象の発現率も投与群間で同程度であった。プラセボ群に比べて BAF 群で 2%以上発現率が高かった事象は，高血圧（10.5%，7.5%），浮動性めまい（6.8%，4.8%），悪心（6.7%，3.5%），下痢（6.4%，4.2%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.9%，1.5%），末梢性浮腫（4.5%，2.4%），及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3.9%，1.1%）であり，いずれの群間差も 5%以下であった。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

SAF での投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-19 に示す。

PT 別で最も発現率が高かった副作用は，いずれの群も頭痛（BAF 群 5.3%，プラセボ群 5.5%，以下同順）であり，次いで BAF 群では徐脈（4.5%），高血圧（4.4%）の順，プラセボ群では高血圧（4.0%），疲労（3.5%）の順であった。プラセボ群に比べて BAF 群で 2%以上発現率が高かった事象は，悪心（3.2%，1.1%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.7%，0.5%）であった。徐脈の発現率も投与群間で 2%以上の差はみられなかったものの，プラセボ群に比べて BAF 群で高かった（4.5%，2.6%）。

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度はいずれの群もほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 又は 4 の有害事象発現率は BAF 群で 12.6%（138 名），プラセボ群で 11.2%（61 名）であった。PT 別で比較的よくみられた CTCAE グレード 3 又は 4 の有害事象（全体で 5 名以上に発現）は，尿路感染［BAF 群 9 名（0.8%），プラセボ群 4 名（0.7%），以下同順］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［8 名（0.7%），2 名（0.4%）］，うつ病［5 名（0.5%），2 名（0.4%）］，多発性硬化症再発［1 名（0.1%），5 名（0.9%）］，転倒［5 名（0.5%），0 名］，基底細胞癌，疲労，黄斑浮腫，及び自殺企図［いずれも 4 名（0.4%），1 名（0.2%）］，尿閉［3 名（0.3%），2 名（0.4%）］であった（Table 14.3.1-1.4）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

CP 期間中に報告された死亡の一覧を Table 4-15 に示す。

CP 期間中の死亡率は BAF 群で 0.4%（4 名），プラセボ群で 0.7%（4 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-2.1）。主たる死因は，BAF 群で自殺既遂，尿路性敗血症，敗血症性ショック，悪性黒色腫であり，プラセボ群で出血性卒中，肺腺癌，胃癌，死亡（原因不明）であった。

上記死亡のほかに，安全性データのカットオフ日以降に BAF 群の 1 名で死亡が報告された。本被験者（被験者番号 1068/005）は，試験期間中に遠隔転移を伴う肺腺癌と診断されたため治験薬の投与を中止し，約 5 ヵ月後に死亡した。

Table 4-15　　CP 期間中に報告された死亡の一覧（A2304 試験，SAF）

被験者番号 年齢/性別/人種	主な死因（PT / 医師記載） ［その他の死因（PT / 医師記載）］	投与開始日から死亡日までの日数	最終投与日から死亡日までの日数	治験薬との関連
BAF312				
4015009 54/M/WH	自殺既遂/ suicide (hang), but no autopsy [a)]	257	2	なし
5021001 46/F/WH	尿路性敗血症/ sepsis from acute urinary tract infection [b)]	347	72	なし
9007003 44/F/WH	敗血症性ショック/ septic shock [c)] ［結腸癌第 4 期/ colon cancer stage IV］	716	[223] 5	あり
9011007 52/F/WH	悪性黒色腫/ malignant melanoma ［多臓器機能不全症候群/ multi-organ failure］	278	31	あり
Placebo				
1004001 47/M/WH	出血性卒中/ hemorrhagic stroke [a)] ［心肺停止/ non-traumatic cardio-respiratory arrest］	151	15	なし
2028003 60/F/WH	肺腺癌/ primary pulmonary adenocarcinoma [a)]	785	50	あり
4040003 57/M/WH	死亡/ unknown	825	232	NA [d)]
9055001 34/F/WH	胃癌/ gastric malignancy [a)]	672	204	なし

Source：Listing 14.3.2-2.1，Listing 16.2.7-1，14.3.3 項，Table 14.3.1-2.2

NA = 該当なし

a) 安全性カットオフ日までに報告された死亡例

b) 本事象は MS 疾患修飾薬の投与を開始した後発現した。

c) 本事象は BAF の非盲検投与を中止後 5 日目に発現した。

d) 治験薬との関連は，本被験者の叙述を参照し記載した。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象発現率は，プラセボ群（13.6%）に比べ BAF 群（16.9%）で高かった。

PT 別の重篤な有害事象発現率は，ほとんどが各群 1%未満と低かった。いずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象は，尿路感染（BAF 群 1.2%，プラセボ群 1.1%，以下同順），基底細胞癌（1.0%，1.1%），多発性硬化症再発（0.2%，1.3%）であった（Table 14.3.1-1.7）。

（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発現率は，プラセボ群（5.1%）に比べ BAF 群（7.6%）で高かった。

PT 別の投与中止に至った有害事象発現率は，黄斑浮腫（BAF 群のみ）を除き各群 1%未満と低かった。黄斑浮腫の発現率は BAF 群で 1.0%，プラセボ群で 0.2%であった（Table 14.3.1-1.8）。

（5）臨床検査

臨床検査は，CTCAE に基づくグレード別に，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常値を評価した。

1）血液学的検査

BAF 群のほぼすべての被験者（98.6%）がリンパ球数低値に該当した（プラセボ群は 8.4%）。このうち，グレード 3（0.5×10^9/L 未満～0.2×10^9/L）に該当した被験者の割合は，BAF 群で 72.6%，プラセボ群で 0.4%であり，投与群間で大きな差があった。グレード 4（0.2×10^9/L 未満）に該当した被験者の割合は BAF 群で 2.7%，プラセボ群で 0.2%であった（Table 14.3-2.2.1）。

その他の血液学的検査項目でグレード 4 に該当した異常値は血小板数低値（25.0×10^9/L 未満）であり，BAF 群で 2 名，プラセボ群で 1 名（いずれも 0.2%）であった。いずれの被験者も血小板数低値が認められたのは 1 評価時点のみであり，翌来院時（2～9 日後）に正常に復した（Table 14.3-2.2.1，Listing 16.2.8-1）。

2）血液生化学的検査

肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合は，プラセボ群に比べ BAF 群で高かった（BAF 群 10.1%，プラセボ群 3.7%，以下同順）。この投与群間の差は，主に ALT 又は AST が基準値上限（upper limit of normal，ULN）の 3 倍超の基準に該当した被験者の割合の差によると考えられた（5.6%，1.5%）。Hy's Law の基準に該当する被験者はいなかった（Table 14.3-2.3.1）。

血清コレステロール高値に該当した被験者の割合は BAF 群で 32.6%，プラセボ群で 22.5%であった。この投与群間の差は，主にグレード 1 の異常（ULN 超～7.75 mmol/L）の発現率の差によると考えられた（60.9%，45.1%）（Table 14.3-2.2.2，Table 14.3-2.2.2b）。

（6）その他の安全性評価項目

1）漸増投与時の安全性モニタリング

本試験では，BAF の漸増投与時の安全性（心伝導への影響）を評価する目的でバイタルサイン，12 誘導心電図，及び MCT（利用できない場合はホルター心電図）を Figure 4-2 に示す検査スケジュールに基づき評価した。加えて，注目すべきリスクとして「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）を評価した。

- 注目すべき有害事象「徐脈性不整脈及び徐脈」

Day 1～Day 14 の注目すべき有害事象「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）の発現率はプラセボ群に比べ BAF 群で高かった（BAF 群 7.4%，プラセボ群 2.9%，以下同順）。PT 別でプラセボ群に比べて BAF 群で 0.5%以上発現率が高かった事象は，徐脈（4.4%，2.6%），洞性徐脈（1.3%，0.2%），第一度房室ブロック（0.9%，0.2%），第二度房室ブロック（0.5%，0%）であり（Table 14.3.1-4.2），ほとんどのエピソードが Day 1～Day 7 に発現していた（Table 14.3.1-1.1c）。Day 1～Day 14 に発現し投与中止に至った有害事象は，徐脈（4 名），第二度房室ブロック（2 名），洞性徐脈，第一度房室ブロック（各 1 名）であった（いずれも BAF 群）（Listing 14.3.2-1.2）。洞性徐脈を発現した 1 名を除きすべての被験者が無処置で数日以内に回復した。洞性徐脈を発現した 1 名（被験者番号 5042/003）は Day 4 の治験薬投与を最後に，二重盲検投与を中止した。本事象に対して薬物治療は必要としなかった。当該被験者は心臓専門医の診察を受け，Day 24 に心臓ペースメーカーの埋め込み手術を受けた。本事象の転帰は最終報告時点で未消失であった（14.3.3 項，Listing 16.2.7-1）。

- バイタルサイン（脈拍数）

脈拍数の投与前からの平均変化量を Table 4-16 に示す。

Day 1 及び Day 7 に治験薬投与前及び投与後 6 時間までの 1 時間ごとのバイタルサインをモニタリングした。Day 1 での，脈拍数の投与前からの平均変化量の最大値は，BAF 群で−5.30 bpm（投与後 4 時間），プラセボ群で−1.16 bpm（投与後 1 時間）であった。Day 7 での脈拍数の投与前からの平均変化量に，群間で大きな違いはなかった［平均変化量の最大値（投与後 3 時間）BAF 群−3.08 bpm，プラセボ群−2.00 bpm］。

Table 4-16　脈拍数の投与前からの平均変化量（A2304 試験，SAF）

		BAF312 N = 1099		Placebo N = 546	
(bpm)		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Day 1	Pre-dose:	1099	72.85 (10.307)	546	73.27 (10.789)
	1 hour post-dose	981	−1.67 (7.145)	483	−1.16 (6.736)
	2 hour post-dose	976	−3.56 (7.497)	481	−0.79 (7.707)
	3 hour post-dose	978	−5.22 (7.786)	481	−0.23 (7.576)
	4 hour post-dose	977	−5.30 (7.666)	480	0.76 (7.677)
	5 hour post-dose	973	−5.12 (7.721)	479	0.54 (7.612)
	6 hour post-dose	968	−4.81 (7.256)	477	0.43 (7.338)
Day 7	Pre-dose:	1078	68.37 (9.675)	541	74.05 (10.360)
	1 hour post-dose	954	−1.60 (5.550)	473	−1.76 (6.586)
	2 hour post-dose	953	−2.97 (6.410)	470	−1.95 (7.635)
	3 hour post-dose	953	−3.08 (6.853)	472	−2.00 (7.649)
	4 hour post-dose	950	−2.26 (6.683)	472	−0.32 (7.390)
	5 hour post-dose	947	−1.75 (6.556)	471	−0.35 (7.532)
	6 hour post-dose	945	−0.90 (6.323)	468	−0.17 (7.595)

Source：Table 14.3-3.2.1

n = 各評価日の各評価時点の治験薬投与前後の評価に欠測値のない被験者数

- 12 誘導心電図

本試験では，治験実施計画書で Day 1 及び Day 7 の投与後 6 時間にわたる心臓モニタリングを規定したが，目標被験者数の約半数が組み入れられた時点（2014 年 5 月 5 日）で，DMC による心臓モニタリングのレビューが実施され，広範囲な心臓モニタリングを必要とする心血管系の状態の基準に該当する被験者（以下，広範囲な心臓モニタリンググループ）以外の心血管系の状態が正常な被験者に対しては，Day 1 及び Day 7 の投与後の広範囲な心臓モニタリングは不要との提言があり，治験実施計画書改訂 1 を行った。

漸増投与時の 12 誘導心電図は，広範囲な心臓モニタリンググループ及び治験実施計画書改訂 1 の発行前に広範囲な心臓モニタリングを実施した心血管系の状態が正常な被験者のグループを対象に評価し，これらのグループを併せて投与群別に集計した。広範囲な心臓モニタリンググループ（BAF 群 32.6%，プラセボ群 31.9%，以下同順）の割合及び治験実施計画書改訂 1 の発行前に広範囲な心臓モニタリングを実施した心血管系の状態が正常な被験者グループ（57.1%，57.0%）の割合は，いずれも群間で同程度であった（Table 14.1-5.3）。

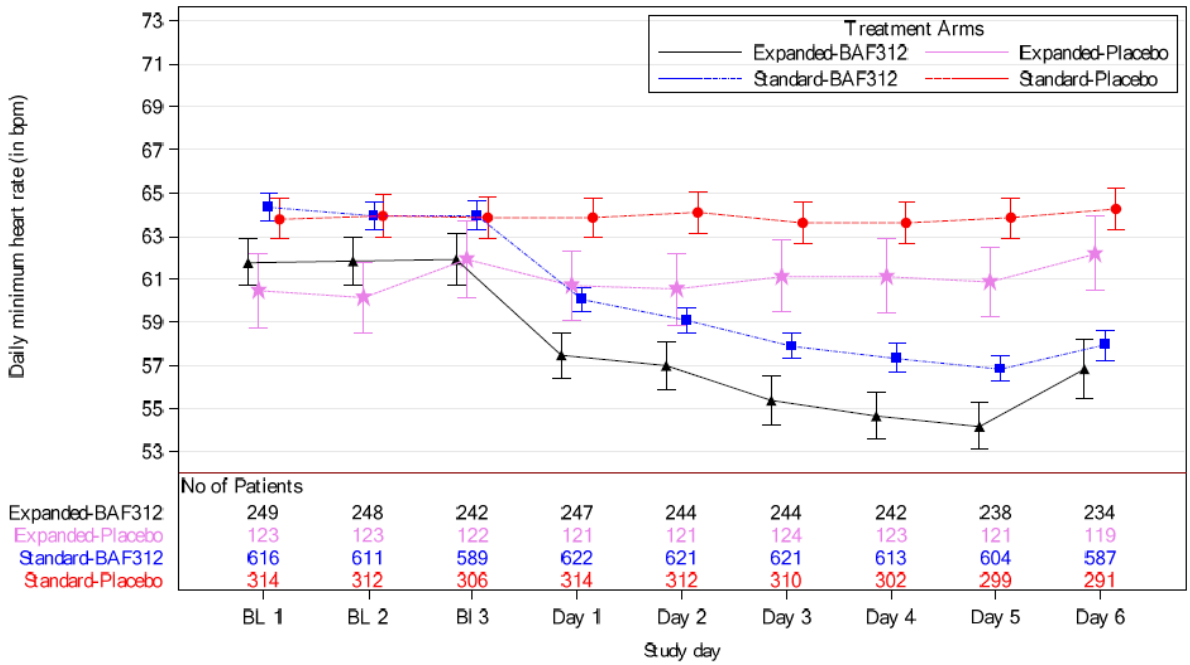
いずれかの群で 5%以上にみられた心電図の異常所見は，洞性徐脈（BAF 群 9.4%，プラセボ群 2.1%，以下同順），第一度房室ブロック（8.8%，4.3%），T 波平定（6.7%，6.8%）であった。洞性徐脈及び第一度房室ブロックは，プラセボ群に比べ BAF 群で発現率が高かった。いずれの群でも，広範囲な心臓モニタリングで実施した 12 誘導心電図の所見で第二度房室ブロックは認められなかった（Table 12-28）。

- MCT

MCT は，Day 1～Day 6 に測定し，投与開始後に新たに発現又は悪化した異常値を評価した。ベースラインの評価可能な被験者数は BAF 群 898 名，プラセボ群 448 名であった。投与開始後に時間平均した心拍数（最低値）が 50 bpm 未満を示した被験者の割合（BAF 群 45.8%，プラセボ群 17.4%，以下同順），投与開始後に時間平均した心拍数（最低値）が 40 bpm 未満を示した被験者の割合（6.8%，1.8%）は，プラセボ群に比べ BAF 群で高く，いずれの心臓モニタリンググループでも同様の傾向であった。投与開始後に時間平均した心拍数（最低値）が 30 bpm 未満を示した被験者はいなかった。Mobitz I 型第二度房室ブロックの発現率は BAF 群 0.7%，プラセボ群 0.2%と低く，Mobitz II 型第二度房室ブロック及び完全房室ブロックはみられなかった（Table 14.3-4.3.1）。

Day 1～Day 6 に MCT で測定した各群の心拍数（時間平均）の日内最低値の平均値（以下，心拍数）の推移を Figure 4-4 に示す。BAF 群のいずれのグループも，各評価時点の心拍数の 1 日変化量（1 時点前の評価時点からの差）は Day 1 で最大となり，Day 2 以降徐々に小さくなった。心拍数は，Day 5 まで低下したものの，維持用量 2 mg が投与される前の Day 6 に回復する傾向がみられた。

Figure 4-4　漸増投与時に MCT で測定した心拍数（時間平均）の日内最低値の平均値の推移（A2304 試験，SAF）



Source：Figure 14.3-4.3.3
Mean ± 2 × SE

- ホルター心電図

ホルター心電図は，MCT システムを使用できない医療機関で組み入れられた被験者を対象に測定し，投与開始後に新たに発現又は悪化した異常値を評価した。ベースラインの評価可能な被験者数は BAF 群 167 名，プラセボ群 82 名であった。Mobitz I 型第二度房室ブロックの発現率はいずれの群も低く［BAF 群 1.7%（3 名），プラセボ群 2.3%（2 名）］，投与群間で同程度であった。BAF 群の 3 名はいずれも広範囲な心臓モニタリンググループの被験者であった。いずれの群でも，Mobitz II 型以上の房室ブロックはみられなかった（Table 14.3-4.4.1）。

2）維持用量投与期間中のバイタルサイン

投与 6～12 ヵ月後の収縮期及び拡張期血圧（平均値）は，プラセボ群に比べ BAF 群で高く，プラセボ群との差は収縮期血圧が約 3 mmHg，拡張期血圧が約 2 mmHg であった（Table 14.3-3.1.1）。

維持用量の投与期間中に，最も多く認められたバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値は収縮期血圧高値（140 mmHg 以上）であり，被験者の割合はプラセボ群に比べ BAF 群で高かった（BAF 群 31.4%，プラセボ群 20.4%，以下同順）。収縮期血圧高値（180 mmHg 以上）が認めら

れた被験者数は，BAF 群で 6 名（0.6%），プラセボ群で 1 名（0.2%）と少なかった（Table 14.3-3.1.3）。

拡張期血圧高値（90 mmHg 以上）が認められた被験者の割合は，プラセボ群に比べ BAF 群で高かった（26.1%，19.2%）。拡張期血圧高値（110 mmHg 以上）が認められた被験者は，BAF 群で 11 名（1.0%），プラセボ群で 2 名（0.4%）と少なかった（Table 14.3-3.1.3）。

脈拍数の臨床的に注目すべき基準に該当した被験者はいずれの群も 1%未満であった。いずれの群も，脈拍数が 40 bpm 未満の被験者はいなかった（Table 14.3-3.1.3）。

3）維持用量投与期間中の 12 誘導心電図

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

ベースライン後の心電図所見で最も多く認められたのは T 波平低化（7.3%，5.2%），次いで第一度房室ブロック（4.4%，3.4%）及び T 波逆転（4.1%，2.2%）であり，いずれもプラセボ群に比べ BAF 群で発現率が高かった（Table 14.3-4.1.3）。

4）肺機能検査

肺機能検査パラメータの変化は小さかった。Month 3 及び Month 6 の FEV_1 のベースラインからの平均変化量は，BAF 群ではいずれの評価時点も−0.1 L，プラセボ群ではいずれの評価時点も 0.0 L であった。同評価時点の FVC のベースラインからの平均変化量も同様であった（Table 14.3-5.1.1）。

多くの被験者がいずれかの評価時点で肺機能低下の基準（80%未満及び 60%未満）に該当したが，次の評価時点でも連続して低下が認められた被験者はみられず，この結果は肺機能低下の可逆性又は評価時点ごとのばらつきを示すものであると考えられた。

5）妊娠

BAF 群及びプラセボ群の各 1 名に妊娠検査陽性が報告された。

BAF 群（Day 553 に BAF の非盲検投与に切替え）の 1 名（被験者番号 3054/001）は，Day 1094 に自然流産が認められた。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定した。本事象による治験薬投与の変更はなかった。当該被験者は Day 1100 に治験薬の最終投与を受け，試験を完了した。

プラセボ群の 1 名（被験者番号 9053/008）は，Day 280（規定外来院時）に妊娠検査陽性の結果が報告され，その時点で治験薬の投与を中断した。陽性結果が出る前の最終月経は Day 244 であった。当該被験者は人工妊娠中絶を行い，Day 323 に治験薬の投与を再開した（14.3.3 項）。

PK/PD の結果

（1）PK

血漿中 BAF 及び M17 濃度の幾何平均値を Table 4-17 に示す。

血漿中 BAF 濃度の幾何平均値はいずれの評価時点でも同程度であり，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与した場合，血漿中 BAF 濃度は Day 28 までに（本試験では最初の PK 検体は Day 28 に採取）定常状態に達した。

Day 28 及び Month 12 の Pre-dose，並びに試験終了時の血漿中 BAF 濃度の幾何平均値の範囲は 20.1～23.6 ng/mL であり，治験薬投与から検体採取までの時間の中央値は約 24～25 時間であった。Month 3 及び Month 24 の post-dose では，それぞれ治験薬投与後約 4 時間（BAF の Tmax に相当）及び投与後 21 時間（中央値）に PK 検体を採取したところ，血漿中 BAF 濃度の幾何平均値の範囲は 28.9～32.8 ng/mL であった（11.4.4 項）。

BAF の主要代謝物である M17 の血漿中濃度の幾何平均値は，試験終了時で 30.6 ng/mL であった。M17 の分子量を 885.25 g/mol，BAF の分子量を 516.61 g/mol とした場合，試験終了時の未変化体に対する M17 のモル濃度比（幾何平均値に基づく）は 0.889 であった（11.4.4 項）。

Table 4-17　血漿中 BAF 及び M17 濃度の幾何平均値（A2304 試験，PK 解析対象集団）

Visit Scheduled time-point	Day 28 Pre-dose N = 1099	Month 3 Post-dose N = 1099	Month 12 Pre-dose N = 1099	Month 24 Post-dose N = 1099	EOS 24h after last dose N = 1099
BAF312 (n)	1011	967	775	271	488
Geo-mean ng/mL	23.2	32.8	23.6	28.9	20.1
(CV% geo-mean)	(51.0)	(56.9)	(53.7)	(62.3)	(66.5)
M17 (n)	—	—	—	—	487
Geo-mean ng/mL	—	—	—	—	30.6
(CV% geo-mean)	—	—	—	—	(63.1)

Source：Table 14.2-22，Table 11-21

EOS = 試験終了時，CV = 変動係数

（2）PD

該当なし

安全性の結果（カットオフ日：2017 年 12 月 31 日）

CP のデータベース固定後，EP データのクリーニング中に，CP 中の有害事象として報告すべき有害事象が認められた。これらの有害事象は CP 完了時の中間解析結果（カットオフ日 2016 年 4 月 29 日）からは漏れたものの，Day 120 Safety Update（カットオフ日 2017 年 12 月 31 日）ではカバーされている。以下に，報告漏れがない最新の集計結果（カットオフ日 2017 年 12 月 31 日）に基づき評価した CP 中の有害事象の結果を示す。

（1）有害事象（カットオフ日：2017 年 12 月 31 日）

1）有害事象

SAF での投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-22 に示す。

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

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

PT 別で発現率が最も高かった有害事象は，BAF 群では，頭痛（BAF 群 14.4%，プラセボ群 13.0%，以下同順）であり，次いで上咽頭炎（13.6%，14.5%），尿路感染（12.1%，14.8%），転倒（11.6%，11.2%）の順であった。これらの事象はいずれも群間で発現率が同程度であった。BAF 群でプラセボ群と比べて発現率が 2%以上高い事象は，高血圧（10.9%，7.9%），浮動性めまい（6.8%，4.8%），悪心（6.8%，3.5%），下痢（6.4%，4.2%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.9%，1.5%），及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（4.1%，1.1%）であった。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

SAF での投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-23 に示す。

PT 別で発現率が最も高かった副作用は，いずれの群も頭痛（BAF 群 5.3%，プラセボ群 5.5%）であり，次いで BAF 群では高血圧及び徐脈（各 4.5%），プラセボ群では高血圧（4.0%），疲労（3.5%）の順であった。プラセボ群と比べて BAF 群で発現率が 2%以上高い事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（BAF 群 3.8%，プラセボ群 0.5%，以下同順），悪心（3.2%，1.1%）であった。徐脈の発現率に群間で 2%以上の差はみられなかったものの，BAF 群でプラセボ群と比べて高かった（4.5%，2.6%）。

3）重症度別の有害事象

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

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

（2）死亡及び重篤な有害事象（カットオフ日：2017 年 12 月 31 日）

1）死亡

最新の集計結果（カットオフ日 2017 年 12 月 31 日）に基づき評価した CP 中の有害事象に，CP 完了時の中間解析（カットオフ日 2016 年 4 月 29 日）後に追加された死亡はなかった（Listing 4.4-4）。

2）重篤な有害事象

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

PT 別では，いずれかの群で発現率が 1%以上であった重篤な有害事象は，尿路感染（1.2%，1.1%），基底細胞癌（1.1%，1.1%），多発性硬化症再発（0.2%，1.3%）であり，尿路感染及び基底細胞癌の発現率は群間で同程度であった（Table 4.4-5.2）。

（3）投与中止に至った有害事象（カットオフ日：2017 年 12 月 31 日）

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

PT 別の投与中止に至った有害事象発現率は，黄斑浮腫［BAF 群 1.0%（11 名），プラセボ群 0.2%（1 名）］を除き各群 1%未満と低かった（Table 4.4-6.1）。

（4）その他の安全性評価項目（カットオフ日：2017 年 12 月 31 日）

1）漸増投与時の安全性モニタリング

- 注目すべき有害事象「徐脈性不整脈及び徐脈」

Day 1～Day 14 の注目すべき有害事象「徐脈性不整脈及び徐脈」（NMQ）の発現率は BAF 群でプラセボ群に比べ高かった（BAF 群 7.5%，プラセボ群 2.9%，以下同順）（Table 4.4-11.2）。

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

以上より，CP の最新の有害事象集計結果（カットオフ日 2017 年 12 月 31 日）に基づき BAF の安全性を評価した結果，中間解析結果（カットオフ日 2016 年 4 月 29 日）で得られた BAF の安全性プロファイルと同様であった。

4.1.1.1 A2304 試験（付録）

Table 4-18 有害事象発現被験者数及び発現率（A2304 試験，SAF）

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
合計	975 (88.7)	445 (81.5)	1420 (86.3)
血液およびリンパ系障害	47 (4.3)	10 (1.8)	57 (3.5)
貧血	17 (1.5)	6 (1.1)	23 (1.4)
リンパ球減少症	9 (0.8)	0	9 (0.5)
白血球減少症	6 (0.5)	0	6 (0.4)
血小板減少症	6 (0.5)	0	6 (0.4)
大赤血球症	3 (0.3)	0	3 (0.2)
大球性貧血	2 (0.2)	0	2 (0.1)
鉄欠乏性貧血	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
リンパ節症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
巨赤芽球性貧血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
骨髄浮腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
好酸球増加症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
白血球増加症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
単球増加症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血小板増加症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
低色素性貧血	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心臓障害	130 (11.8)	55 (10.1)	185 (11.2)
徐脈	50 (4.5)	14 (2.6)	64 (3.9)
動悸	20 (1.8)	10 (1.8)	30 (1.8)
第一度房室ブロック	14 (1.3)	4 (0.7)	18 (1.1)
洞性徐脈	14 (1.3)	4 (0.7)	18 (1.1)
狭心症	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
左脚ブロック	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
頻脈	6 (0.5)	4 (0.7)	10 (0.6)
第二度房室ブロック	5 (0.5)	0	5 (0.3)
チアノーゼ	3 (0.3)	0	3 (0.2)
洞性頻脈	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
上室性期外収縮	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
心室性期外収縮	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
上室性頻脈	2 (0.2)	4 (0.7)	6 (0.4)
急性冠動脈症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)
大動脈弁硬化症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心房細動	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
心房頻脈	1 (0.1)	0	1 (0.1)
右脚ブロック	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
心不快感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心粗動	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心拡大	1 (0.1)	0	1 (0.1)
冠動脈疾患	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
心室内伝導障害	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
期外収縮	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
左房拡張	1 (0.1)	0	1 (0.1)
左室肥大	1 (0.1)	0	1 (0.1)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
僧帽弁硬化症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心筋虚血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心嚢液貯留	1 (0.1)	0	1 (0.1)
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心室性頻脈	1 (0.1)	0	1 (0.1)
急性心筋梗塞	0	1 (0.2)	1 (0.1)
不整脈	0	2 (0.4)	2 (0.1)
心血管不全	0	1 (0.2)	1 (0.1)
高血圧性心疾患	0	1 (0.2)	1 (0.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	5 (0.5)	0	5 (0.3)
先天性外耳異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
先天性メラノサイト性母斑	1 (0.1)	0	1 (0.1)
陰嚢水瘤	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肥大型心筋症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
魚鱗癬	1 (0.1)	0	1 (0.1)
耳および迷路障害	55 (5.0)	38 (7.0)	93 (5.7)
回転性めまい	25 (2.3)	26 (4.8)	51 (3.1)
耳鳴	13 (1.2)	2 (0.4)	15 (0.9)
耳痛	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
突発性難聴	3 (0.3)	0	3 (0.2)
頭位性回転性めまい	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
耳閉	2 (0.2)	0	2 (0.1)
聴覚過敏	2 (0.2)	0	2 (0.1)
聴力低下	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
耳垢栓塞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感音性難聴	1 (0.1)	0	1 (0.1)
耳不快感	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
耳そう痒症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
耳垢分泌過多	1 (0.1)	0	1 (0.1)
難聴	0	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1645
両耳難聴	0	1 (0.2)	1 (0.1)
外耳痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
中耳の炎症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
内分泌障害	11 (1.0)	4 (0.7)	15 (0.9)
甲状腺機能低下症	5 (0.5)	0	5 (0.3)
甲状腺機能亢進症	2 (0.2)	0	2 (0.1)
アンドロゲン欠乏症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
甲状腺腫	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
甲状腺腫瘤	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
中毒性結節性甲状腺腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
バセドウ病	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼障害	111 (10.1)	54 (9.9)	165 (10.0)
黄斑浮腫	18 (1.6)	1 (0.2)	19 (1.2)
霧視	13 (1.2)	9 (1.6)	22 (1.3)
視力低下	8 (0.7)	2 (0.4)	10 (0.6)
眼乾燥	5 (0.5)	6 (1.1)	11 (0.7)
視力障害	5 (0.5)	6 (1.1)	11 (0.7)
白内障	4 (0.4)	7 (1.3)	11 (0.7)
複視	4 (0.4)	6 (1.1)	10 (0.6)
眼痛	4 (0.4)	4 (0.7)	8 (0.5)
眼瞼浮腫	4 (0.4)	0	4 (0.2)
霰粒腫	3 (0.3)	0	3 (0.2)
緑内障	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
眼部不快感	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
老視	3 (0.3)	0	3 (0.2)
ぶどう膜炎	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
眼瞼炎	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
嚢下白内障	2 (0.2)	0	2 (0.1)
結膜出血	2 (0.2)	0	2 (0.1)
嚢胞様黄斑浮腫	2 (0.2)	0	2 (0.1)
眼出血	2 (0.2)	0	2 (0.1)
眼刺激	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
黄斑変性	2 (0.2)	0	2 (0.1)
網膜出血	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
高血圧性網膜症	2 (0.2)	0	2 (0.1)
潰瘍性角膜炎	2 (0.2)	0	2 (0.1)
硝子体剥離	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
加齢黄斑変性	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
乱視	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
眼瞼痙攣	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
失明	1 (0.1)	0	1 (0.1)
核性白内障	1 (0.1)	0	1 (0.1)
網脈絡膜症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
結膜嚢胞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
糖尿病網膜症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼瞼湿疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼の炎症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
眼瞼嚢胞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼瞼下垂	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
眼瞼そう痒症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
円錐角膜	1 (0.1)	0	1 (0.1)
水晶体混濁	1 (0.1)	0	1 (0.1)
黄斑色素沈着	1 (0.1)	0	1 (0.1)
近視	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼筋麻痺	1 (0.1)	0	1 (0.1)
動揺視	1 (0.1)	0	1 (0.1)
全眼球炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
光視症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
網膜剥離	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
網膜障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
網膜滲出斑	1 (0.1)	0	1 (0.1)
硝子体癒着	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
硝子体変性	1 (0.1)	0	1 (0.1)
深径覚の変化	0	1 (0.2)	1 (0.1)
アレルギー性結膜炎	0	2 (0.4)	2 (0.1)
角膜刺激	0	1 (0.2)	1 (0.1)
網膜色素上皮剥離	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼の障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼そう痒症	0	2 (0.4)	2 (0.1)
遠視	0	1 (0.2)	1 (0.1)
虹彩色素過剰	0	1 (0.2)	1 (0.1)
視覚コントラスト感度低下	0	1 (0.2)	1 (0.1)
黄斑線維症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
高眼圧症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
視神経乳頭ドルーゼン	0	1 (0.2)	1 (0.1)
瞼裂斑	0	1 (0.2)	1 (0.1)
後嚢部混濁	0	1 (0.2)	1 (0.1)
翼状片	0	1 (0.2)	1 (0.1)
網膜嚢胞	0	1 (0.2)	1 (0.1)
網膜裂孔	0	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1645
網膜分離症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
硝子体障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
胃腸障害	269 (24.5)	110 (20.1)	379 (23.0)
悪心	74 (6.7)	19 (3.5)	93 (5.7)
下痢	70 (6.4)	23 (4.2)	93 (5.7)
便秘	41 (3.7)	22 (4.0)	63 (3.8)
嘔吐	33 (3.0)	13 (2.4)	46 (2.8)
上腹部痛	23 (2.1)	11 (2.0)	34 (2.1)
腹痛	12 (1.1)	3 (0.5)	15 (0.9)
消化不良	11 (1.0)	7 (1.3)	18 (1.1)
腹部不快感	10 (0.9)	2 (0.4)	12 (0.7)
口内乾燥	9 (0.8)	4 (0.7)	13 (0.8)
歯痛	9 (0.8)	6 (1.1)	15 (0.9)
胃食道逆流性疾患	8 (0.7)	2 (0.4)	10 (0.6)
胃炎	7 (0.6)	3 (0.5)	10 (0.6)
腹部膨満	5 (0.5)	0	5 (0.3)
アフタ性潰瘍	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
嚥下障害	5 (0.5)	5 (0.9)	10 (0.6)
肛門失禁	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
鼓腸	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
痔核	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
齲歯	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
口内炎	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
腹部圧痛	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
便習慣変化	2 (0.2)	0	2 (0.1)
十二指腸潰瘍	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
軟便	2 (0.2)	0	2 (0.1)
食中毒	2 (0.2)	0	2 (0.1)
びらん性胃炎	2 (0.2)	0	2 (0.1)
歯肉痛	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
舌痛	2 (0.2)	0	2 (0.1)
鼠径ヘルニア	2 (0.2)	0	2 (0.1)
大腸ポリープ	2 (0.2)	0	2 (0.1)
口腔内潰瘍形成	2 (0.2)	0	2 (0.1)
下腹部痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
空気嚥下	1 (0.1)	0	1 (0.1)
痔瘻	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肛門錯感覚	1 (0.1)	0	1 (0.1)
萎縮性舌炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
便通不規則	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
呼気臭	1 (0.1)	0	1 (0.1)
結腸異形成	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歯嚢胞	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
細菌叢異常症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
小腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心窩部不快感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胃潰瘍	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
胃腸の炎症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胃腸粘膜充血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
消化器痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歯肉出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
嵌頓臍径ヘルニア	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腸閉塞	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
口唇血腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
嚥下痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
食道運動低下	1 (0.1)	0	1 (0.1)
口腔内不快感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.1)	0	1 (0.1)
膵機能不全	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歯周病	1 (0.1)	0	1 (0.1)
唾液管閉塞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
唾液腺腫瘤	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ストレス潰瘍	1 (0.1)	0	1 (0.1)
舌水疱形成	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歯の障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
閉塞性臍ヘルニア	1 (0.1)	0	1 (0.1)
異常便	0	1 (0.2)	1 (0.1)
裂肛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肛門そう痒症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
慢性胃炎	0	2 (0.4)	2 (0.1)
大腸炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腹膜垂炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
おくび	0	1 (0.2)	1 (0.1)
胃障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
穿孔性胃潰瘍	0	1 (0.2)	1 (0.1)
痔出血	0	1 (0.2)	1 (0.1)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.2)	1 (0.1)
口の感覚鈍麻	0	2 (0.4)	2 (0.1)
胃排出不全	0	1 (0.2)	1 (0.1)
過敏性腸症候群	0	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
口唇痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
口唇潰瘍	0	1 (0.2)	1 (0.1)
食道炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
急性膵炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
口の錯感覚	0	3 (0.5)	3 (0.2)
直腸ポリープ	0	1 (0.2)	1 (0.1)
出血性直腸潰瘍	0	1 (0.2)	1 (0.1)
唾液腺結石	0	1 (0.2)	1 (0.1)
流涎過多	0	1 (0.2)	1 (0.1)
小腸閉塞	0	1 (0.2)	1 (0.1)
歯の脱落	0	1 (0.2)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	268 (24.4)	110 (20.1)	378 (23.0)
疲労	100 (9.1)	51 (9.3)	151 (9.2)
末梢性浮腫	50 (4.5)	13 (2.4)	63 (3.8)
無力症	26 (2.4)	7 (1.3)	33 (2.0)
末梢腫脹	25 (2.3)	6 (1.1)	31 (1.9)
歩行障害	24 (2.2)	22 (4.0)	46 (2.8)
発熱	23 (2.1)	8 (1.5)	31 (1.9)
インフルエンザ様疾患	14 (1.3)	7 (1.3)	21 (1.3)
非心臓性胸痛	14 (1.3)	6 (1.1)	20 (1.2)
胸部不快感	11 (1.0)	4 (0.7)	15 (0.9)
疼痛	11 (1.0)	4 (0.7)	15 (0.9)
悪寒	10 (0.9)	2 (0.4)	12 (0.7)
倦怠感	7 (0.6)	2 (0.4)	9 (0.5)
顔面痛	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
歩行不能	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
医薬品副作用	2 (0.2)	0	2 (0.1)
適用部位紅斑	2 (0.2)	0	2 (0.1)
冷感	2 (0.2)	0	2 (0.1)
全身性浮腫	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
評価不能の事象	2 (0.2)	0	2 (0.1)
適用部位炎症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
適用部位そう痒感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
適用部位発疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腋窩痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
嚢胞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
不快感	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
異形成	1 (0.1)	0	1 (0.1)
酩酊感	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
熱感	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
体温変動感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
全身健康状態低下	1 (0.1)	0	1 (0.1)
局所腫脹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
限局性浮腫	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
小結節	1 (0.1)	0	1 (0.1)
口渇	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ワクチン接種部位疼痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胸痛	0	2 (0.4)	2 (0.1)
運動耐性低下	0	1 (0.2)	1 (0.1)
異常感	0	2 (0.4)	2 (0.1)
不明確な障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
炎症	0	2 (0.4)	2 (0.1)
医療機器関連損傷	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肝胆道系障害	27 (2.5)	4 (0.7)	31 (1.9)
脂肪肝	7 (0.6)	0	7 (0.4)
胆石症	6 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.4)
胆道仙痛	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
肝機能異常	3 (0.3)	0	3 (0.2)
急性胆嚢炎	2 (0.2)	0	2 (0.1)
肝嚢胞	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
肝毒性	2 (0.2)	0	2 (0.1)
胆管嚢胞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胆嚢炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胆嚢痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高ビリルビン血症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
肝障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
免疫系障害	8 (0.7)	7 (1.3)	15 (0.9)
季節性アレルギー	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
過敏症	2 (0.2)	0	2 (0.1)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.1)	0	1 (0.1)
薬物過敏症	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
ゴム過敏症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (0.2)	1 (0.1)
造影剤アレルギー	0	1 (0.2)	1 (0.1)
医療機器アレルギー	0	1 (0.2)	1 (0.1)
食物アレルギー	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	539 (49.0)	268 (49.1)	807 (49.1)
鼻咽頭炎	149 (13.6)	79 (14.5)	228 (13.9)
尿路感染	133 (12.1)	80 (14.7)	213 (12.9)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
上気道感染	91 (8.3)	41 (7.5)	132 (8.0)
インフルエンザ	73 (6.6)	40 (7.3)	113 (6.9)
気管支炎	36 (3.3)	16 (2.9)	52 (3.2)
膀胱炎	28 (2.5)	13 (2.4)	41 (2.5)
帯状疱疹	25 (2.3)	4 (0.7)	29 (1.8)
副鼻腔炎	21 (1.9)	9 (1.6)	30 (1.8)
咽頭炎	20 (1.8)	11 (2.0)	31 (1.9)
口腔ヘルペス	18 (1.6)	10 (1.8)	28 (1.7)
胃腸炎	16 (1.5)	9 (1.6)	25 (1.5)
鼻炎	14 (1.3)	10 (1.8)	24 (1.5)
結膜炎	10 (0.9)	6 (1.1)	16 (1.0)
皮膚真菌感染	10 (0.9)	1 (0.2)	11 (0.7)
消化管感染	8 (0.7)	1 (0.2)	9 (0.5)
喉頭炎	8 (0.7)	2 (0.4)	10 (0.6)
気道感染	8 (0.7)	7 (1.3)	15 (0.9)
麦粒腫	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
下気道感染	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.7)
歯膿瘍	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
毛包炎	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
歯肉炎	6 (0.5)	2 (0.4)	8 (0.5)
癜風	6 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.4)
蜂巣炎	5 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.5)
爪真菌症	5 (0.5)	5 (0.9)	10 (0.6)
歯感染	5 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.5)
虫垂炎	4 (0.4)	0	4 (0.2)
耳感染	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
単純ヘルペス	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	4 (0.4)	0	4 (0.2)
鼻ヘルペス	4 (0.4)	0	4 (0.2)
外耳炎	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
中耳炎	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
肺炎	4 (0.4)	4 (0.7)	8 (0.5)
歯髄炎	4 (0.4)	7 (1.3)	11 (0.7)
ウイルス感染	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
外陰腟真菌感染	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
創傷感染	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
細菌性膀胱炎	3 (0.3)	0	3 (0.2)
真菌感染	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
ウイルス性消化管感染	3 (0.3)	0	3 (0.2)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
腎盂腎炎	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
足部白癬	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
気管炎	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.2)	0	2 (0.1)
大腸菌性尿路感染	2 (0.2)	0	2 (0.1)
ヘリコバクター性胃炎	2 (0.2)	0	2 (0.1)
迷路炎	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
口腔カンジダ症	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
皮膚感染	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
扁桃炎	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
細菌性上気道感染	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
細菌性尿路感染	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
尿路性敗血症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
ウイルス性上気道感染	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
外陰部膣炎	2 (0.2)	0	2 (0.1)
口角口唇炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
虫垂膿瘍	1 (0.1)	0	1 (0.1)
菌血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
細菌性膣症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乳房膿瘍	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ブルセラ症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感染性滑液包炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
癰	1 (0.1)	0	1 (0.1)
子宮頚管炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脈絡網膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
慢性副鼻腔炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ウイルス性結膜炎	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
涙小管炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚糸状菌症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
憩室炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ウイルス性耳感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感染性湿疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
子宮内膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
精巣上体炎	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
大腸菌感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼感染	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
眼瞼毛包炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
せつ	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
性器カンジダ症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
陰部ヘルペス	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
歯肉膿瘍	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
淋疾	1 (0.1)	0	1 (0.1)
蠕虫感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
E 型肝炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
帯状疱疹性髄膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
耳帯状疱疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感染性舌炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腎感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
限局性感染	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
伝染性軟属腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
鼻膿瘍	1 (0.1)	0	1 (0.1)
臍炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼帯状疱疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
口腔真菌感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
口腔感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
口腔ウイルス感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
精巣炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
中咽頭カンジダ症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
爪囲炎	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
歯周炎	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
咽頭扁桃炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
慢性腎盂腎炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
細菌性気道感染	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
ウイルス性気道感染	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
敗血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
敗血症性脳症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
敗血症性ショック	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮下組織膿瘍	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
腸球菌性尿路感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
シュードモナス性尿路感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肛門カンジダ症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染性関節炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
細菌性疾患キャリアー	0	1 (0.2)	1 (0.1)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
男性外性器蜂巣炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
丹毒	0	1 (0.2)	1 (0.1)
熱性感染症	0	2 (0.4)	2 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1645
プロテウス菌性胃腸炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ウイルス性下気道感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)
骨髄炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
術後創感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)
膿尿	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚カンジダ	0	1 (0.2)	1 (0.1)
軟部組織感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)
気管気管支炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
尿道炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腟感染	0	3 (0.5)	3 (0.2)
ガードネレラ菌性腟炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	238 (21.7)	114 (20.9)	352 (21.4)
転倒	128 (11.6)	59 (10.8)	187 (11.4)
挫傷	35 (3.2)	15 (2.7)	50 (3.0)
裂傷	18 (1.6)	4 (0.7)	22 (1.3)
靭帯捻挫	12 (1.1)	6 (1.1)	18 (1.1)
肋骨骨折	10 (0.9)	2 (0.4)	12 (0.7)
関節損傷	9 (0.8)	3 (0.5)	12 (0.7)
創傷	8 (0.7)	5 (0.9)	13 (0.8)
偶発的過量投与	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
脳振盪	7 (0.6)	3 (0.5)	10 (0.6)
皮膚擦過傷	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.7)
熱傷	7 (0.6)	3 (0.5)	10 (0.6)
骨挫傷	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
足骨折	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
四肢損傷	5 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.5)
橈骨骨折	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
歯牙破折	5 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.5)
足関節部骨折	4 (0.4)	0	4 (0.2)
眼挫傷	4 (0.4)	0	4 (0.2)
交通事故	4 (0.4)	0	4 (0.2)
胸部損傷	3 (0.3)	0	3 (0.2)
大腿骨頚部骨折	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
関節脱臼	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
肉離れ	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
歯牙損傷	3 (0.3)	0	3 (0.2)
上肢骨折	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
動物咬傷	2 (0.2)	0	2 (0.1)
節足動物咬傷	2 (0.2)	5 (0.9)	7 (0.4)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
背部損傷	2 (0.2)	0	2 (0.1)
頭部損傷	2 (0.2)	4 (0.7)	6 (0.4)
上腕骨骨折	2 (0.2)	0	2 (0.1)
靭帯損傷	2 (0.2)	0	2 (0.1)
靭帯断裂	2 (0.2)	0	2 (0.1)
処置後血腫	2 (0.2)	0	2 (0.1)
処置による疼痛	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
サンバーン	2 (0.2)	0	2 (0.1)
腱損傷	2 (0.2)	0	2 (0.1)
腱断裂	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
手首関節骨折	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
事故	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
術後貧血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
剥離骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)
食道熱傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
軟骨損傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頚椎骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)
凍瘡	1 (0.1)	0	1 (0.1)
鎖骨骨折	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
椎骨脱臼	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
耳部損傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
擦過傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼外傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腓骨骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼内異物	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
転位骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)
手骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)
熱疲労	1 (0.1)	0	1 (0.1)
損傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
角膜損傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
下肢骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腰椎骨折	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
半月板損傷	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
筋骨格系損傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼窩周囲血腫	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
処置後浮腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肺挫傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
瘢痕	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
軟部組織損傷	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
脊椎圧迫骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
脾破裂	1 (0.1)	0	1 (0.1)
硬膜下血腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
縫合関連合併症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
滑膜断裂	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胸椎骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)
外傷性骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)
外傷性血腫	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
外傷性出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
外傷性血胸	1 (0.1)	0	1 (0.1)
外傷性肝損傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
造影剤反応	0	1 (0.2)	1 (0.1)
角膜擦過傷	0	1 (0.2)	1 (0.1)
頭蓋脳損傷	0	1 (0.2)	1 (0.1)
上顆炎	0	2 (0.4)	2 (0.1)
顔面骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
前腕骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
体内異物	0	2 (0.4)	2 (0.1)
股関節部骨折	0	2 (0.4)	2 (0.1)
角膜破裂	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋断裂	0	1 (0.2)	1 (0.1)
過量投与	0	1 (0.2)	1 (0.1)
処置後出血	0	1 (0.2)	1 (0.1)
処置による頭痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚損傷	0	1 (0.2)	1 (0.1)
表在性異物	0	1 (0.2)	1 (0.1)
臨床検査	263 (23.9)	80 (14.7)	343 (20.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	65 (5.9)	8 (1.5)	73 (4.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	43 (3.9)	6 (1.1)	49 (3.0)
体重増加	27 (2.5)	13 (2.4)	40 (2.4)
体重減少	22 (2.0)	9 (1.6)	31 (1.9)
血中コレステロール増加	20 (1.8)	6 (1.1)	26 (1.6)
血圧上昇	19 (1.7)	7 (1.3)	26 (1.6)
肝酵素上昇	16 (1.5)	1 (0.2)	17 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (1.4)	4 (0.7)	19 (1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (1.1)	0	12 (0.7)
血中ビリルビン増加	12 (1.1)	2 (0.4)	14 (0.9)
低比重リポ蛋白増加	9 (0.8)	8 (1.5)	17 (1.0)
肺機能検査値低下	8 (0.7)	0	8 (0.5)
一酸化炭素拡散能減少	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
平均赤血球容積増加	7 (0.6)	2 (0.4)	9 (0.5)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
肝機能検査値上昇	6 (0.5)	0	6 (0.4)
アミラーゼ増加	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
C-反応性蛋白増加	5 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.5)
心拍数減少	5 (0.5)	0	5 (0.3)
リンパ球数減少	4 (0.4)	0	4 (0.2)
血中ブドウ糖増加	3 (0.3)	0	3 (0.2)
収縮期血圧上昇	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
血中トリグリセリド増加	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
心電図 QT 延長	3 (0.3)	0	3 (0.2)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	3 (0.3)	0	3 (0.2)
血小板数減少	3 (0.3)	0	3 (0.2)
ビタミン D 減少	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
血中カリウム増加	2 (0.2)	0	2 (0.1)
コロンビア自殺評価スケール異常	2 (0.2)	0	2 (0.1)
ヘモグロビン減少	2 (0.2)	0	2 (0.1)
尿中ヘモグロビン陽性	2 (0.2)	0	2 (0.1)
肝酵素異常	2 (0.2)	0	2 (0.1)
眼圧上昇	2 (0.2)	0	2 (0.1)
肝機能検査異常	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
尿中亜硝酸塩陽性	2 (0.2)	0	2 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.2)	0	2 (0.1)
細菌検査陽性	1 (0.1)	0	1 (0.1)
抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中重炭酸塩減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中カルシウム減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中クレアチン増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中クレアチニン減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
血中リン増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中カリウム減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血圧低下	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
拡張期血圧上昇	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
収縮期血圧低下	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心雑音	1 (0.1)	0	1 (0.1)
CD4 リンパ球減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
CD8 リンパ球減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胸部 X 線異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
コロンビア自殺評価スケール	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
努力呼気量減少	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
耐糖能上昇	1 (0.1)	0	1 (0.1)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
ヘモグロビン増加	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
心拍数増加	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
心拍数不整	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.1)	0	1 (0.1)
C 型肝炎ウイルス検査陽性	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
国際標準比増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肝スキャン異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
リンパ球数異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
単球数増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
便潜血陽性	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
血小板数増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肺機能検査異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
遊離サイロキシン増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
総肺気量減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歩行距離テスト異常	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
白血球数異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中ビリルビン異常	0	1 (0.2)	1 (0.1)
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.2)	1 (0.1)
血中リン減少	0	1 (0.2)	1 (0.1)
拡張期血圧低下	0	2 (0.4)	2 (0.1)
体温上昇	0	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸音異常	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心電図異常 T 波	0	1 (0.2)	1 (0.1)
努力肺活量減少	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘマトクリット増加	0	2 (0.4)	2 (0.1)
脂質増加	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脳核磁気共鳴画像異常	0	4 (0.7)	4 (0.2)
赤血球数増加	0	1 (0.2)	1 (0.1)
子宮頚部スミア異常	0	1 (0.2)	1 (0.1)
白血球数増加	0	2 (0.4)	2 (0.1)
代謝および栄養障害	85 (7.7)	28 (5.1)	113 (6.9)
高コレステロール血症	28 (2.5)	11 (2.0)	39 (2.4)
ビタミン D 欠乏	11 (1.0)	7 (1.3)	18 (1.1)
食欲減退	9 (0.8)	2 (0.4)	11 (0.7)
ビタミン B12 欠乏	6 (0.5)	0	6 (0.4)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
糖尿病	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
高脂血症	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
鉄欠乏	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
脱水	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
高血糖	3 (0.3)	0	3 (0.2)
低カルシウム血症	3 (0.3)	0	3 (0.2)
脂質異常症	2 (0.2)	0	2 (0.1)
体液貯留	2 (0.2)	0	2 (0.1)
肥満	2 (0.2)	0	2 (0.1)
2 型糖尿病	2 (0.2)	0	2 (0.1)
異常体重減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
痛風	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ヘモクロマトーシス	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
低血糖	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
低カリウム血症	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
低マグネシウム血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
低リン酸血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乳酸アシドーシス	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脂質代謝障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
マラスムス	1 (0.1)	0	1 (0.1)
過少体重	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ビタミン B 群欠乏	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ビタミン B6 欠乏	1 (0.1)	0	1 (0.1)
低血糖ショック	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	289 (26.3)	149 (27.3)	438 (26.6)
背部痛	67 (6.1)	43 (7.9)	110 (6.7)
四肢痛	60 (5.5)	21 (3.8)	81 (4.9)
関節痛	49 (4.5)	35 (6.4)	84 (5.1)
筋痙縮	37 (3.4)	19 (3.5)	56 (3.4)
筋骨格痛	27 (2.5)	14 (2.6)	41 (2.5)
関節腫脹	17 (1.5)	7 (1.3)	24 (1.5)
筋力低下	17 (1.5)	13 (2.4)	30 (1.8)
筋肉痛	13 (1.2)	8 (1.5)	21 (1.3)
頚部痛	13 (1.2)	7 (1.3)	20 (1.2)
滑液包炎	10 (0.9)	4 (0.7)	14 (0.9)
筋骨格硬直	10 (0.9)	8 (1.5)	18 (1.1)
筋骨格系胸痛	9 (0.8)	4 (0.7)	13 (0.8)
四肢不快感	8 (0.7)	1 (0.2)	9 (0.5)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
変形性関節症	8 (0.7)	5 (0.9)	13 (0.8)
腱炎	8 (0.7)	3 (0.5)	11 (0.7)
椎間板突出	7 (0.6)	6 (1.1)	13 (0.8)
肩回旋筋腱板症候群	6 (0.5)	4 (0.7)	10 (0.6)
関節炎	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
運動性低下	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
脊椎痛	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
足変形	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
鼠径部痛	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
骨減少症	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
滑液嚢腫	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
関節周囲炎	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
出血性関節症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
関節滲出液	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
筋骨格障害	2 (0.2)	0	2 (0.1)
骨粗鬆症	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
骨痛	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
滑液包障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
尾骨痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肋軟骨炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
デュプイトラン拘縮	1 (0.1)	0	1 (0.1)
線維筋痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高クレアチン血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
関節可動域低下	1 (0.1)	0	1 (0.1)
関節硬直	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
脊柱前弯症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
半月板変性	1 (0.1)	0	1 (0.1)
筋拘縮	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
筋固縮	1 (0.1)	0	1 (0.1)
筋緊張	1 (0.1)	7 (1.3)	8 (0.5)
筋攣縮	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
骨壊死	1 (0.1)	0	1 (0.1)
骨粗鬆症性骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乾癬性関節症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
シェーグレン症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脊柱変形	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脊椎すべり症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
顎関節症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)
斜頚	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
弾発指	1 (0.1)	0	1 (0.1)
椎間孔狭窄	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頚部脊柱管狭窄症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
側腹部痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
関節摩擦音	0	1 (0.2)	1 (0.1)
関節不安定	0	1 (0.2)	1 (0.1)
靱帯痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋腫瘤	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋骨格不快感	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
頚部腫瘤	0	1 (0.2)	1 (0.1)
顎痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腱鞘炎	0	2 (0.4)	2 (0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	113 (10.3)	45 (8.2)	158 (9.6)
メラノサイト性母斑	47 (4.3)	17 (3.1)	64 (3.9)
基底細胞癌	12 (1.1)	7 (1.3)	19 (1.2)
脂漏性角化症	10 (0.9)	8 (1.5)	18 (1.1)
異形成母斑	8 (0.7)	0	8 (0.5)
皮膚乳頭腫	8 (0.7)	3 (0.5)	11 (0.7)
線維性組織球腫	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
皮膚血管腫	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
子宮平滑筋腫	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
脂肪腫	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
肛門性器疣贅	2 (0.2)	0	2 (0.1)
血管腫	2 (0.2)	0	2 (0.1)
肝臓血管腫	2 (0.2)	0	2 (0.1)
表皮内悪性黒色腫	2 (0.2)	0	2 (0.1)
セミノーマ	2 (0.2)	0	2 (0.1)
アクロコルドン	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
血管脂肪腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乳房の良性新生物	1 (0.1)	0	1 (0.1)
甲状腺の良性新生物	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ボーエン病	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
乳癌	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
大腸腺腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
子宮内膜癌	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼の母斑	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乳腺線維腺腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
線維腫症	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
消化器黒色腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ケラトアカントーマ	1 (0.1)	0	1 (0.1)
平滑筋腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
口唇扁平上皮癌	1 (0.1)	0	1 (0.1)
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (0.1)	0	1 (0.1)
神経線維腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
骨線維腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乳頭腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
扁平上皮癌	1 (0.1)	0	1 (0.1)
黄色肉芽腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
膀胱癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脳の良性新生物	0	1 (0.2)	1 (0.1)
乳腺線維腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)
線維腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)
胃癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肺腺癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
前立腺癌	0	2 (0.4)	2 (0.1)
腎膨大細胞腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)
舌の良性新生物	0	1 (0.2)	1 (0.1)
神経系障害	416 (37.9)	175 (32.1)	591 (35.9)
頭痛	159 (14.5)	71 (13.0)	230 (14.0)
浮動性めまい	75 (6.8)	26 (4.8)	101 (6.1)
筋痙直	43 (3.9)	23 (4.2)	66 (4.0)
錯感覚	18 (1.6)	20 (3.7)	38 (2.3)
坐骨神経痛	18 (1.6)	5 (0.9)	23 (1.4)
振戦	17 (1.5)	3 (0.5)	20 (1.2)
三叉神経痛	17 (1.5)	5 (0.9)	22 (1.3)
片頭痛	16 (1.5)	8 (1.5)	24 (1.5)
感覚鈍麻	15 (1.4)	15 (2.7)	30 (1.8)
神経痛	14 (1.3)	5 (0.9)	19 (1.2)
失神	14 (1.3)	7 (1.3)	21 (1.3)
平衡障害	13 (1.2)	5 (0.9)	18 (1.1)
傾眠	11 (1.0)	5 (0.9)	16 (1.0)
てんかん	10 (0.9)	2 (0.4)	12 (0.7)
多発性硬化症	8 (0.7)	5 (0.9)	13 (0.8)
下肢静止不能症候群	8 (0.7)	3 (0.5)	11 (0.7)
灼熱感	7 (0.6)	5 (0.9)	12 (0.7)
緊張性頭痛	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.7)
多発性硬化症再発	6 (0.5)	7 (1.3)	13 (0.8)
運動失調	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
構語障害	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
味覚異常	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
不全片麻痺	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
痙攣発作	5 (0.5)	0	5 (0.3)
認知障害	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
筋緊張亢進	4 (0.4)	3 (0.5)	7 (0.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	4 (0.4)	3 (0.5)	7 (0.4)
健忘	3 (0.3)	0	3 (0.2)
失語症	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
手根管症候群	3 (0.3)	4 (0.7)	7 (0.4)
注意力障害	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
異常感覚	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
意識消失	3 (0.3)	0	3 (0.2)
部分発作	3 (0.3)	0	3 (0.2)
感覚障害	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
感覚消失	3 (0.3)	0	3 (0.2)
脳血管発作	2 (0.2)	0	2 (0.1)
協調運動異常	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
ジスキネジア	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
顔面麻痺	2 (0.2)	0	2 (0.1)
顔面痙攣	2 (0.2)	0	2 (0.1)
すくみ現象	2 (0.2)	0	2 (0.1)
痙性歩行	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
全身性強直性間代性発作	2 (0.2)	0	2 (0.1)
頭部動揺	2 (0.2)	0	2 (0.1)
感覚異常性大腿神経痛	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
運動機能障害	2 (0.2)	0	2 (0.1)
眼振	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
視神経炎	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
睡眠の質低下	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
ヘルペス後神経痛	2 (0.2)	0	2 (0.1)
失神寸前の状態	2 (0.2)	0	2 (0.1)
会話障害	2 (0.2)	0	2 (0.1)
一過性脳虚血発作	2 (0.2)	0	2 (0.1)
ウートホフ現象	2 (0.2)	0	2 (0.1)
視野欠損	2 (0.2)	0	2 (0.1)
アカシジア	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脳損傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脳幹梗塞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
中枢神経系病変	1 (0.1)	7 (1.3)	8 (0.5)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
脳虚血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頚髄神経根障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頚腕症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頚原性頭痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
間代	1 (0.1)	0	1 (0.1)
不器用	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
体位性めまい	1 (0.1)	0	1 (0.1)
よだれ	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ジストニア	1 (0.1)	0	1 (0.1)
顔面部神経痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
微細運動機能障害	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
頭部不快感	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
企図振戦	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.1)	0	1 (0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.1)	0	1 (0.1)
固有感覚の欠如	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腰髄神経根障害	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
前兆を伴わない片頭痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
不全単麻痺	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
不随意性筋収縮	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ミオクロニーてんかん	1 (0.1)	0	1 (0.1)
神経筋痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
後頭神経痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
不全対麻痺	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
末梢神経病変	1 (0.1)	0	1 (0.1)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腓骨神経麻痺	1 (0.1)	0	1 (0.1)
多発ニューロパチー	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
神経根障害	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
言語緩慢	1 (0.1)	0	1 (0.1)
片頭痛発作重積	1 (0.1)	0	1 (0.1)
くも膜下血腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
遅発性ジスキネジア	1 (0.1)	0	1 (0.1)
一過性全健忘	1 (0.1)	0	1 (0.1)
異痛症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
意識レベルの低下	0	1 (0.2)	1 (0.1)
薬物離脱性頭痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
微細運動遅延	0	1 (0.2)	1 (0.1)
出血性卒中	0	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1645
片麻痺	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋緊張低下	0	1 (0.2)	1 (0.1)
記憶障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
精神的機能障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
運動障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
被殻出血	0	1 (0.2)	1 (0.1)
根症候群	0	1 (0.2)	1 (0.1)
硬膜下ヒグローマ	0	1 (0.2)	1 (0.1)
足根管症候群	0	1 (0.2)	1 (0.1)
第 6 脳神経麻痺	0	1 (0.2)	1 (0.1)
製品の問題	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
医療機器破損	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
精神障害	169 (15.4)	83 (15.2)	252 (15.3)
うつ病	49 (4.5)	30 (5.5)	79 (4.8)
不眠症	38 (3.5)	19 (3.5)	57 (3.5)
不安	23 (2.1)	14 (2.6)	37 (2.2)
抑うつ気分	16 (1.5)	7 (1.3)	23 (1.4)
睡眠障害	11 (1.0)	5 (0.9)	16 (1.0)
パニック発作	7 (0.6)	3 (0.5)	10 (0.6)
自殺企図	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
自殺念慮	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
神経過敏	4 (0.4)	0	4 (0.2)
抑うつ気分を伴う適応障害	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
攻撃性	3 (0.3)	0	3 (0.2)
失見当識	3 (0.3)	0	3 (0.2)
自殺行為	3 (0.3)	0	3 (0.2)
異常な夢	2 (0.2)	0	2 (0.1)
激越	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
錯乱状態	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
多幸気分	2 (0.2)	0	2 (0.1)
初期不眠症	2 (0.2)	0	2 (0.1)
大うつ病	2 (0.2)	0	2 (0.1)
悪夢	2 (0.2)	0	2 (0.1)
ストレス	2 (0.2)	0	2 (0.1)
適応障害	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
怒り	1 (0.1)	0	1 (0.1)
身体疾患による不安障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
自殺既遂	1 (0.1)	0	1 (0.1)
譫妄	1 (0.1)	0	1 (0.1)
希死念慮を有するうつ病	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
抑うつ症状	1 (0.1)	0	1 (0.1)
現実感消失	1 (0.1)	0	1 (0.1)
欲求不満耐性低下	1 (0.1)	0	1 (0.1)
全般性不安障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
幻覚	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
幻聴	1 (0.1)	0	1 (0.1)
せっかち	1 (0.1)	0	1 (0.1)
易刺激性	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
リビドー消失	1 (0.1)	0	1 (0.1)
躁病	1 (0.1)	0	1 (0.1)
精神状態変化	1 (0.1)	0	1 (0.1)
気分変化	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
精神病性障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
落ち着きのなさ	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
涙ぐむ	1 (0.1)	0	1 (0.1)
チック	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感情不安定	0	2 (0.4)	2 (0.1)
不安障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感情的苦悩	0	1 (0.2)	1 (0.1)
睡眠発作	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腎および尿路障害	84 (7.6)	37 (6.8)	121 (7.4)
尿閉	14 (1.3)	8 (1.5)	22 (1.3)
尿失禁	13 (1.2)	12 (2.2)	25 (1.5)
排尿困難	11 (1.0)	3 (0.5)	14 (0.9)
腎結石症	9 (0.8)	4 (0.7)	13 (0.8)
頻尿	9 (0.8)	4 (0.7)	13 (0.8)
膀胱機能障害	6 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.4)
尿意切迫	6 (0.5)	2 (0.4)	8 (0.5)
緊張性膀胱	4 (0.4)	0	4 (0.2)
神経因性膀胱	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
膀胱結石	3 (0.3)	0	3 (0.2)
血尿	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
腎仙痛	3 (0.3)	0	3 (0.2)
膀胱不快感	2 (0.2)	0	2 (0.1)
水腎症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
夜間頻尿	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
切迫性尿失禁	2 (0.2)	0	2 (0.1)
急性腎障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
膀胱憩室	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肋骨脊柱角圧痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
PT		n (%)	
排尿筋の括約筋失調	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腎嚢胞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腎臓痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
機能的単腎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
尿管結石症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
排尿躊躇	1 (0.1)	0	1 (0.1)
尿路の炎症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
尿臭異常	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
着色尿	0	1 (0.2)	1 (0.1)
出血性膀胱炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	36 (3.3)	24 (4.4)	60 (3.6)
月経過多	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
良性前立腺肥大症	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
無月経	3 (0.3)	0	3 (0.2)
勃起不全	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
月経困難症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
女性化乳房	2 (0.2)	0	2 (0.1)
不正子宮出血	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
乳房嚢胞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乳房分泌	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乳房腫瘤	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乳房痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
子宮頚管ポリープ	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
性器潰瘍形成	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血精液症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
閉経期症状	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
不規則月経	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
卵巣嚢胞	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
卵巣障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
月経前痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
月経前症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)
前立腺炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
陰嚢角化血管腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
子宮頚部痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腟出血	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.2)	1 (0.1)
子宮頚部白斑症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
生殖器の炎症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
過長過多不規則月経	0	1 (0.2)	1 (0.1)
月経遅延	0	2 (0.4)	2 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1645
非感染性精巣炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
会陰痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
閉経後出血	0	1 (0.2)	1 (0.1)
性機能不全	0	1 (0.2)	1 (0.1)
精巣萎縮	0	1 (0.2)	1 (0.1)
子宮頚部扁平上皮化生	0	1 (0.2)	1 (0.1)
子宮出血	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腟分泌物	0	2 (0.4)	2 (0.1)
腟異形成	0	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	117 (10.6)	71 (13.0)	188 (11.4)
咳嗽	35 (3.2)	18 (3.3)	53 (3.2)
口腔咽頭痛	20 (1.8)	17 (3.1)	37 (2.2)
呼吸困難	19 (1.7)	10 (1.8)	29 (1.8)
鼻出血	6 (0.5)	5 (0.9)	11 (0.7)
カタル	5 (0.5)	5 (0.9)	10 (0.6)
喘息	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
鼻閉	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
鼻漏	4 (0.4)	5 (0.9)	9 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
発声障害	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
鼻乾燥	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
呼吸障害	3 (0.3)	0	3 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
息詰まり感	2 (0.2)	0	2 (0.1)
労作性呼吸困難	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
湿性咳嗽	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
アレルギー性鼻炎	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
慢性気管支炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
息詰まり	1 (0.1)	0	1 (0.1)
咽喉乾燥	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
低換気	1 (0.1)	0	1 (0.1)
低酸素症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
上気道分泌増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
喉頭痙攣	1 (0.1)	0	1 (0.1)
鼻の炎症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
鼻閉塞	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
鼻甲介肥大	1 (0.1)	0	1 (0.1)
閉塞性気道障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
副鼻腔不快感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胸膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
肺線維症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肺肉芽腫	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
肺高血圧症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肺腫瘤	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ラ音	1 (0.1)	0	1 (0.1)
呼吸不全	1 (0.1)	0	1 (0.1)
くしゃみ	1 (0.1)	0	1 (0.1)
上気道うっ血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
喘鳴	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肺障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
鼻茸	0	1 (0.2)	1 (0.1)
鼻そう痒症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
鼻中隔血腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)
咽頭紅斑	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肺塞栓症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
逆流性喉頭炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	0	2 (0.4)	2 (0.1)
咽喉刺激感	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	188 (17.1)	93 (17.0)	281 (17.1)
発疹	20 (1.8)	13 (2.4)	33 (2.0)
湿疹	17 (1.5)	5 (0.9)	22 (1.3)
光線角化症	15 (1.4)	6 (1.1)	21 (1.3)
脱毛症	10 (0.9)	3 (0.5)	13 (0.8)
紅斑	10 (0.9)	6 (1.1)	16 (1.0)
脂漏性皮膚炎	10 (0.9)	6 (1.1)	16 (1.0)
皮膚乾燥	9 (0.8)	5 (0.9)	14 (0.9)
そう痒症	8 (0.7)	7 (1.3)	15 (0.9)
酒さ	8 (0.7)	3 (0.5)	11 (0.7)
皮膚炎	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
接触性皮膚炎	6 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.4)
多汗症	5 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.5)
寝汗	5 (0.5)	0	5 (0.3)
皮膚変色	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
皮膚病変	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
蕁麻疹	5 (0.5)	0	5 (0.3)
ざ瘡	4 (0.4)	7 (1.3)	11 (0.7)
アトピー性皮膚炎	4 (0.4)	0	4 (0.2)
過角化	4 (0.4)	5 (0.9)	9 (0.5)
丘疹	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
乾癬	4 (0.4)	6 (1.1)	10 (0.6)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
褥瘡性潰瘍	3 (0.3)	0	3 (0.2)
斑状出血	3 (0.3)	0	3 (0.2)
間擦疹	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
網状皮斑	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
爪破損	3 (0.3)	0	3 (0.2)
紫斑	3 (0.3)	0	3 (0.2)
日光黒子	3 (0.3)	0	3 (0.2)
水疱	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
皮膚嚢腫	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
光線性皮膚症	2 (0.2)	0	2 (0.1)
色素沈着障害	2 (0.2)	0	2 (0.1)
全身性そう痒症	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
紅斑性皮疹	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
脂漏	2 (0.2)	0	2 (0.1)
顔面腫脹	2 (0.2)	0	2 (0.1)
表皮肥厚	1 (0.1)	0	1 (0.1)
アンドロゲン性脱毛症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
被角血管腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
毛細血管炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
冷汗	1 (0.1)	0	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
異汗性湿疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
貨幣状湿疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
多形紅斑	1 (0.1)	0	1 (0.1)
毛髪成長異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
汗腺炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
特発性滴状色素減少症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
嵌入爪	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ケロイド瘢痕	1 (0.1)	0	1 (0.1)
黒子	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
斑	1 (0.1)	0	1 (0.1)
稗粒腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
汗疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
爪ジストロフィー	1 (0.1)	0	1 (0.1)
爪甲離床症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚疼痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
掌蹠角皮症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
類乾癬	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
ばら色粃糠疹	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
痒疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
アレルギー性そう痒症	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
斑状皮疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
丘疹性皮疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
そう痒性皮疹	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
痂皮	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脂腺過形成	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
皮膚灼熱感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚色素脱失	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚色素減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚局面	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚潰瘍	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
くも状母斑	1 (0.1)	0	1 (0.1)
毛細血管拡張症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
中毒性皮疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乾皮症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
乾癬様皮膚炎	0	2 (0.4)	2 (0.1)
皮膚症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
温熱性紅斑	0	1 (0.2)	1 (0.1)
爪変色	0	1 (0.2)	1 (0.1)
光線過敏性反応	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脂腺障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚剥脱	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚亀裂	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚刺激	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚腫瘤	0	2 (0.4)	2 (0.1)
皮膚反応	0	1 (0.2)	1 (0.1)
丘疹状蕁麻疹	0	1 (0.2)	1 (0.1)
社会環境	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
運動不能	1 (0.1)	0	1 (0.1)
閉経	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歩行障害者	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
物質使用	0	1 (0.2)	1 (0.1)
血管障害	160 (14.6)	60 (11.0)	220 (13.4)
高血圧	115 (10.5)	41 (7.5)	156 (9.5)
血腫	15 (1.4)	3 (0.5)	18 (1.1)
ほてり	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.7)
低血圧	6 (0.5)	2 (0.4)	8 (0.5)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
静脈瘤	4 (0.4)	0	4 (0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	3 (0.3)	0	3 (0.2)
血圧変動	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
本態性高血圧症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
潮紅	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
起立性低血圧	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
四肢静脈血栓症	2 (0.2)	0	2 (0.1)
深部静脈血栓症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高血圧クリーゼ	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
間欠性跛行	1 (0.1)	0	1 (0.1)
リンパ浮腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
末梢冷感	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
末梢血管障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血栓性静脈炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
循環虚脱	0	1 (0.2)	1 (0.1)
末梢静脈疾患	0	2 (0.4)	2 (0.1)
レイノー現象	0	1 (0.2)	1 (0.1)
静脈血栓症	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Source：Table 14.3.1-1.1

治験薬の初回投与日から安全性データのカットオフ日（治験薬の二重盲検下の最終投与後 30 日又は BAF の非盲検投与開始前日のいずれか早い日）までの期間に発現した有害事象を集計した。

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

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

SOC はアルファベット順，SOC 内の PT は BAF 群の発現率で降順とした。

事象名は MedDRA version 19.0 を用いて読み替えた。

Table 4-19 副作用発現被験者数及び発現率（A2304 試験，SAF）

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
合計	515 (46.9)	198 (36.3)	713 (43.3)
血液およびリンパ系障害	20 (1.8)	2 (0.4)	22 (1.3)
リンパ球減少症	8 (0.7)	0	8 (0.5)
血小板減少症	5 (0.5)	0	5 (0.3)
白血球減少症	4 (0.4)	0	4 (0.2)
大赤血球症	3 (0.3)	0	3 (0.2)
貧血	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
大球性貧血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
低色素性貧血	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心臓障害	96 (8.7)	36 (6.6)	132 (8.0)
徐脈	49 (4.5)	14 (2.6)	63 (3.8)
第一度房室ブロック	14 (1.3)	3 (0.5)	17 (1.0)
洞性徐脈	13 (1.2)	4 (0.7)	17 (1.0)
動悸	10 (0.9)	4 (0.7)	14 (0.9)
第二度房室ブロック	5 (0.5)	0	5 (0.3)
狭心症	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
左脚ブロック	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
上室性頻脈	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
頻脈	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
心室性期外収縮	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
右脚ブロック	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
心粗動	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心室内伝導障害	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
期外収縮	1 (0.1)	0	1 (0.1)
洞性頻脈	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
上室性期外収縮	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
不整脈	0	2 (0.4)	2 (0.1)
心房細動	0	2 (0.4)	2 (0.1)
冠動脈疾患	0	1 (0.2)	1 (0.1)
耳および迷路障害	7 (0.6)	9 (1.6)	16 (1.0)
回転性めまい	6 (0.5)	4 (0.7)	10 (0.6)
聴力低下	1 (0.1)	0	1 (0.1)
耳鳴	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頭位性回転性めまい	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
両耳難聴	0	1 (0.2)	1 (0.1)
耳痛	0	2 (0.4)	2 (0.1)
外耳痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
内分泌障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
バセドウ病	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼障害	33 (3.0)	6 (1.1)	39 (2.4)
黄斑浮腫	15 (1.4)	0	15 (0.9)
霧視	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
眼乾燥	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
眼瞼浮腫	2 (0.2)	0	2 (0.1)
加齢黄斑変性	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼瞼炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
失明	1 (0.1)	0	1 (0.1)
白内障	1 (0.1)	0	1 (0.1)
結膜出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼の炎症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
眼刺激	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼瞼嚢胞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
緑内障	1 (0.1)	0	1 (0.1)
網膜滲出斑	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高血圧性網膜症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
視力低下	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
視覚コントラスト感度低下	0	1 (0.2)	1 (0.1)
視力障害	0	2 (0.4)	2 (0.1)
胃腸障害	70 (6.4)	25 (4.6)	95 (5.8)
悪心	35 (3.2)	6 (1.1)	41 (2.5)
下痢	18 (1.6)	5 (0.9)	23 (1.4)
口内乾燥	4 (0.4)	3 (0.5)	7 (0.4)
アフタ性潰瘍	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
消化不良	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
上腹部痛	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
嘔吐	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
腹部不快感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腹痛	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
肛門錯感覚	1 (0.1)	0	1 (0.1)
呼気臭	1 (0.1)	0	1 (0.1)
便習慣変化	1 (0.1)	0	1 (0.1)
便秘	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
小腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心窩部不快感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
軟便	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
鼓腸	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
胃炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0	1 (0.1)
唾液腺腫瘤	1 (0.1)	0	1 (0.1)
異常便	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腹膜垂炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
口の錯感覚	0	1 (0.2)	1 (0.1)
流涎過多	0	1 (0.2)	1 (0.1)
歯痛	0	2 (0.4)	2 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	83 (7.6)	30 (5.5)	113 (6.9)
疲労	36 (3.3)	19 (3.5)	55 (3.3)
末梢性浮腫	14 (1.3)	3 (0.5)	17 (1.0)
末梢腫脹	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
胸部不快感	5 (0.5)	0	5 (0.3)
インフルエンザ様疾患	5 (0.5)	0	5 (0.3)
無力症	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
発熱	4 (0.4)	0	4 (0.2)
倦怠感	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
非心臓性胸痛	3 (0.3)	0	3 (0.2)
歩行障害	2 (0.2)	4 (0.7)	6 (0.4)
疼痛	2 (0.2)	0	2 (0.1)
歩行不能	1 (0.1)	0	1 (0.1)
悪寒	1 (0.1)	0	1 (0.1)
不快感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
冷感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
酩酊感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
熱感	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
全身健康状態低下	1 (0.1)	0	1 (0.1)
局所腫脹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
運動耐性低下	0	1 (0.2)	1 (0.1)
全身性浮腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)
炎症	0	2 (0.4)	2 (0.1)
肝胆道系障害	9 (0.8)	0	9 (0.5)
脂肪肝	4 (0.4)	0	4 (0.2)
肝機能異常	3 (0.3)	0	3 (0.2)
胆管嚢胞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肝毒性	1 (0.1)	0	1 (0.1)
免疫系障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
過敏症	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
感染症および寄生虫症	137 (12.5)	66 (12.1)	203 (12.3)
尿路感染	25 (2.3)	17 (3.1)	42 (2.6)
鼻咽頭炎	21 (1.9)	10 (1.8)	31 (1.9)
帯状疱疹	17 (1.5)	1 (0.2)	18 (1.1)
上気道感染	14 (1.3)	16 (2.9)	30 (1.8)
気管支炎	8 (0.7)	5 (0.9)	13 (0.8)
インフルエンザ	7 (0.6)	6 (1.1)	13 (0.8)
咽頭炎	7 (0.6)	2 (0.4)	9 (0.5)
口腔ヘルペス	6 (0.5)	5 (0.9)	11 (0.7)
副鼻腔炎	6 (0.5)	0	6 (0.4)
膀胱炎	5 (0.5)	4 (0.7)	9 (0.5)
結膜炎	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
皮膚真菌感染	3 (0.3)	0	3 (0.2)
中耳炎	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
気道感染	3 (0.3)	4 (0.7)	7 (0.4)
癜風	3 (0.3)	0	3 (0.2)
消化管感染	2 (0.2)	0	2 (0.1)
ヘルペスウイルス感染	2 (0.2)	0	2 (0.1)
迷路炎	2 (0.2)	0	2 (0.1)
下気道感染	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
鼻ヘルペス	2 (0.2)	0	2 (0.1)
口腔カンジダ症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
虫垂膿瘍	1 (0.1)	0	1 (0.1)
虫垂炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ブルセラ症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感染性滑液包炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
癰	1 (0.1)	0	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脈絡網膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ウイルス性結膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
耳感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感染性湿疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
真菌感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胃腸炎	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
陰部ヘルペス	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歯肉膿瘍	1 (0.1)	0	1 (0.1)
単純ヘルペス	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
帯状疱疹性髄膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
耳帯状疱疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
感染性舌炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
爪真菌症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
精巣炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
外耳炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歯周炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
咽頭扁桃炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
細菌性気道感染	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
皮膚感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮下組織膿瘍	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
足部白癬	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
歯膿瘍	1 (0.1)	0	1 (0.1)
気管炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
細菌性上気道感染	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
尿路性敗血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肛門カンジダ症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
男性外性器蜂巣炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
精巣上体炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)
毛包炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ウイルス性下気道感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
歯髄炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
鼻炎	0	2 (0.4)	2 (0.1)
皮膚カンジダ	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ガードネレラ菌性腟炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)
創傷感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	8 (0.7)	6 (1.1)	14 (0.9)
転倒	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
偶発的過量投与	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
歯牙損傷	2 (0.2)	0	2 (0.1)
裂傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頭部損傷	0	1 (0.2)	1 (0.1)
過量投与	0	1 (0.2)	1 (0.1)
臨床検査	129 (11.7)	36 (6.6)	165 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41 (3.7)	3 (0.5)	44 (2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24 (2.2)	5 (0.9)	29 (1.8)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
血圧上昇	14 (1.3)	3 (0.5)	17 (1.0)
肝酵素上昇	11 (1.0)	1 (0.2)	12 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (0.9)	2 (0.4)	12 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (0.6)	0	7 (0.4)
血中ビリルビン増加	6 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.4)
体重減少	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
血中コレステロール増加	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
リンパ球数減少	4 (0.4)	0	4 (0.2)
肺機能検査値低下	4 (0.4)	0	4 (0.2)
体重増加	4 (0.4)	6 (1.1)	10 (0.6)
一酸化炭素拡散能減少	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
心電図 QT 延長	3 (0.3)	0	3 (0.2)
心拍数減少	3 (0.3)	0	3 (0.2)
肝機能検査値上昇	3 (0.3)	0	3 (0.2)
アミラーゼ増加	2 (0.2)	0	2 (0.1)
収縮期血圧上昇	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
C-反応性蛋白増加	2 (0.2)	0	2 (0.1)
肝機能検査異常	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
平均赤血球容積増加	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中クレアチニン減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
CD4 リンパ球減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胸部 X 線異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
努力呼気量減少	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
心拍数増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肝酵素異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
国際標準比増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肝スキャン異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
リンパ球数異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
単球数増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血小板数増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	0	1 (0.1)
白血球数異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中ビリルビン異常	0	1 (0.2)	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.2)	1 (0.1)
血中リン減少	0	1 (0.2)	1 (0.1)
血圧低下	0	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
拡張期血圧低下	0	2 (0.4)	2 (0.1)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.2)	1 (0.1)
体温上昇	0	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸音異常	0	1 (0.2)	1 (0.1)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘマトクリット増加	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘモグロビン増加	0	1 (0.2)	1 (0.1)
高比重リポ蛋白減少	0	1 (0.2)	1 (0.1)
赤血球数増加	0	1 (0.2)	1 (0.1)
白血球数増加	0	1 (0.2)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	18 (1.6)	4 (0.7)	22 (1.3)
高コレステロール血症	7 (0.6)	2 (0.4)	9 (0.5)
食欲減退	5 (0.5)	0	5 (0.3)
異常体重減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高血糖	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高脂血症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
脂質代謝障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
2 型糖尿病	1 (0.1)	0	1 (0.1)
過少体重	1 (0.1)	0	1 (0.1)
糖尿病	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	29 (2.6)	22 (4.0)	51 (3.1)
背部痛	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
筋肉痛	5 (0.5)	4 (0.7)	9 (0.5)
四肢痛	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
筋痙縮	4 (0.4)	5 (0.9)	9 (0.5)
関節痛	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
関節腫脹	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
尾骨痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
関節硬直	1 (0.1)	0	1 (0.1)
運動性低下	1 (0.1)	0	1 (0.1)
筋固縮	1 (0.1)	0	1 (0.1)
筋骨格痛	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
関節周囲炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
滑液包炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
側腹部痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋腫瘤	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋力低下	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
乾癬性関節症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腱炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	26 (2.4)	20 (3.7)	46 (2.8)
メラノサイト性母斑	8 (0.7)	9 (1.6)	17 (1.0)
基底細胞癌	5 (0.5)	5 (0.9)	10 (0.6)
異形成母斑	2 (0.2)	0	2 (0.1)
乳癌	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
子宮内膜癌	1 (0.1)	0	1 (0.1)
消化器黒色腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肝臓血管腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚血管腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (0.1)	0	1 (0.1)
表皮内悪性黒色腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
神経線維腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乳頭腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
セミノーマ	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚乳頭腫	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
子宮平滑筋腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
膀胱癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ボーエン病	0	1 (0.2)	1 (0.1)
乳腺線維腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肺腺癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脂漏性角化症	0	2 (0.4)	2 (0.1)
神経系障害	116 (10.6)	57 (10.4)	173 (10.5)
頭痛	58 (5.3)	30 (5.5)	88 (5.3)
浮動性めまい	32 (2.9)	15 (2.7)	47 (2.9)
傾眠	6 (0.5)	0	6 (0.4)
味覚異常	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
多発性硬化症	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
筋痙直	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
緊張性頭痛	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
灼熱感	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
注意力障害	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
錯感覚	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
失神	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
振戦	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
アカシジア	1 (0.1)	0	1 (0.1)
運動失調	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
平衡障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
中枢神経系病変	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
認知障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
体位性めまい	1 (0.1)	0	1 (0.1)
よだれ	1 (0.1)	0	1 (0.1)
全身性強直性間代性発作	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頭部不快感	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
頭部動揺	1 (0.1)	0	1 (0.1)
筋緊張亢進	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
企図振戦	1 (0.1)	0	1 (0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.1)	0	1 (0.1)
片頭痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
運動機能障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
多発性硬化症再発	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
ミオクロニーてんかん	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼振	1 (0.1)	0	1 (0.1)
視神経炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
末梢神経病変	1 (0.1)	0	1 (0.1)
失神寸前の状態	1 (0.1)	0	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感覚障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
三叉神経痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
坐骨神経痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
精神障害	29 (2.6)	13 (2.4)	42 (2.6)
不眠症	8 (0.7)	4 (0.7)	12 (0.7)
うつ病	4 (0.4)	5 (0.9)	9 (0.5)
睡眠障害	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
不安	3 (0.3)	0	3 (0.2)
抑うつ気分	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
失見当識	2 (0.2)	0	2 (0.1)
異常な夢	1 (0.1)	0	1 (0.1)
攻撃性	1 (0.1)	0	1 (0.1)
激越	1 (0.1)	0	1 (0.1)
せっかち	1 (0.1)	0	1 (0.1)
初期不眠症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
大うつ病	1 (0.1)	0	1 (0.1)
躁病	1 (0.1)	0	1 (0.1)
悪夢	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
落ち着きのなさ	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感情不安定	0	1 (0.2)	1 (0.1)
幻覚	0	1 (0.2)	1 (0.1)
睡眠発作	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腎および尿路障害	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
急性腎障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
膀胱機能障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
水腎症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
腎臓痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
尿閉	0	1 (0.2)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
無月経	2 (0.2)	0	2 (0.1)
閉経期症状	0	1 (0.2)	1 (0.1)
月経遅延	0	1 (0.2)	1 (0.1)
非感染性精巣炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	30 (2.7)	18 (3.3)	48 (2.9)
咳嗽	8 (0.7)	3 (0.5)	11 (0.7)
呼吸困難	8 (0.7)	3 (0.5)	11 (0.7)
喘息	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.2)	0	2 (0.1)
鼻乾燥	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
口腔咽頭痛	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
低換気	1 (0.1)	0	1 (0.1)
喉頭痙攣	1 (0.1)	0	1 (0.1)
閉塞性気道障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
湿性咳嗽	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
呼吸障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
鼻漏	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
上気道うっ血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
カタル	0	1 (0.2)	1 (0.1)
咽喉乾燥	0	1 (0.2)	1 (0.1)
咽頭紅斑	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肺塞栓症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肺肉芽腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)
逆流性喉頭炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	45 (4.1)	23 (4.2)	68 (4.1)
湿疹	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
発疹	5 (0.5)	7 (1.3)	12 (0.7)
脱毛症	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
多汗症	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
皮膚変色	3 (0.3)	0	3 (0.2)
紅斑	2 (0.2)	0	2 (0.1)
爪破損	2 (0.2)	0	2 (0.1)
そう痒症	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
全身性そう痒症	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
酒さ	2 (0.2)	0	2 (0.1)
皮膚病変	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
顔面腫脹	2 (0.2)	0	2 (0.1)
ざ瘡	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
光線角化症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
接触性皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
薬疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚乾燥	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
異汗性湿疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
貨幣状湿疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
毛髪成長異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
汗腺炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
過角化	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
寝汗	1 (0.1)	0	1 (0.1)
掌蹠角皮症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
紅斑性皮疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
斑状皮疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
丘疹性皮疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
そう痒性皮疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
毛細血管拡張症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
網状皮斑	0	1 (0.2)	1 (0.1)
乾癬	0	1 (0.2)	1 (0.1)
血管障害	60 (5.5)	27 (4.9)	87 (5.3)
高血圧	48 (4.4)	22 (4.0)	70 (4.3)
ほてり	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
低血圧	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
血腫	2 (0.2)	0	2 (0.1)
起立性低血圧	2 (0.2)	0	2 (0.1)
潮紅	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
末梢血管障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
静脈血栓症	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Source：Table 14.3.1-1.5

治験薬の初回投与日から安全性データのカットオフ日（治験薬の二重盲検下の最終投与後 30 日又は BAF の非盲検投与開始前日のいずれか早い日）までの期間に発現した副作用を集計した。

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

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

SOC はアルファベット順，SOC 内の PT は BAF 群の発現率で降順とした。

事象名は MedDRA version 19.0 を用いて読み替えた。

Table 4-20 重篤な有害事象一覧（A2304 試験，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]		持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	ARG/1005002	59/F/WH	ヘモクロマトーシス	260		After	1	1	3	3
BAF312	ARG/1007002	54/M/WH	虫垂炎	181		4	1	1	3	2
BAF312	AUS/1021001	49/M/WH	蜂巣炎	686		50	3	2	1	2
BAF312	AUS/1021004	54/F/WH	子宮内膜癌	275		1	3	2	4	2
BAF312	AUS/1023003	60/M/WH	基底細胞癌	913		42	3	2	1	2
			基底細胞癌	913		42	3	2	1	2
BAF312	AUS/1023009	50/F/WH	頭蓋内動脈瘤	270		211	3	1	999	2
			頭蓋内動脈瘤	361		120	3	1	999	2
BAF312	AUS/1025001	51/M/WH	自殺行為	367		183	1	1	1	2
BAF312	AUS/1025002	53/F/WH	表皮内悪性黒色腫	470		29	2	1	4	2
			基底細胞癌	498		1	2	1	1	2
BAF312	AUS/1025003	56/M/WH	尿路感染	41		45	2	2	1	2
			筋力低下	95		2	1	1	1	2
			筋力低下	289		7	1	1	1	4
			不全片麻痺	349		2	1	1	1	2
			疲労	611	§	7	2	1	1	2
			筋力低下	623	§	6	2	1	1	2
			尿路感染	668	§	6	2	2	1	2
			尿路感染	724	§	4	2	2	1	2
			血中ビリルビン増加	903	§	26	2	2	3	4
			尿路感染	915	§	7	2	2	1	2
			尿路感染	950	§	6	2	1	999	2
			尿路性敗血症	1034	§	11	3	1	3	2
BAF312	AUS/1025007	58/F/WH	外傷性肝損傷	644		15	3	1	1	2
			外傷性骨折	644		15	3	1	1	2
			脾破裂	644		15	3	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
			外傷性血胸	644	15	3	1	1	2
			転倒	672	1	2	1	1	2
			筋骨格痛	672	8	2	1	1	2
			ボーエン病	717	After	2	1	1	1
			基底細胞癌	717	After	2	1	1	1
BAF312	AUS/1025010	49/F/WH	閉塞性臍ヘルニア	618	After	3	1	1	1
BAF312	AUT/1042010	55/F/WH	大腿骨頚部骨折	64	25	3	1	1	2
BAF312	AUT/1042014	56/M/WH	尿路感染	91	13	3	1	1	2
			変形性関節症	709	41	2	1	1	2
BAF312	AUT/1042025	55/F/WH	脊柱変形	418	After	2	1	1	1
			外傷性出血	418	25	2	1	1	2
			くも膜下血腫	418	25	2	1	1	2
			硬膜下血腫	418	25	3	1	1	2
			挫傷	418	25	2	1	1	2
BAF312	AUT/1042033	48/M/WH	嵌頓臍径ヘルニア	89	7	2	1	3	2
BAF312	AUT/1042040	57/F/WH	基底細胞癌	356	92	2	2	1	2
BAF312	AUT/1043002	46/M/WH	便秘	1005	5	1	1	1	2
BAF312	BEL/1061002	54/F/WH	転位骨折	667	118	3	1	1	4
			転位骨折	667	118	3	1	1	4
BAF312	BEL/1064001	57/F/WH	血腫	400	4	3	1	1	2
BAF312	BEL/1067004	52/M/WH	メラノサイト性母斑	311	36	4	1	1	2
BAF312	BEL/1068005	61/F/WH	遠隔転移を伴う肺腺癌	250	After	4	2	4	1
BAF312	BGR/2004003	43/M/WH	慢性腎盂腎炎	1	7	1	1	1	4
BAF312	CAN/2026001	43/F/WH	うつ病	78	150	3	1	1	2
			自殺念慮	198	30	4	1	1	2
BAF312	CAN/2036001	43/F/WH	徐脈	7	2	3	2	4	2
			狭心症	8	4	2	2	4	2
BAF312	CAN/2038004	58/F/WH	脊椎圧迫骨折	131	After	2	1	3	1

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	CHE/9041004	53/F/WH	関節炎	592	After	2	1	1	1
BAF312	CHE/9041012	53/M/WH	抑うつ気分	27	After	2	1	1	3
BAF312	CHE/9041013	57/M/WH	腎盂腎炎	−27	5	2	1	1	2
			肺高血圧症	107	187	2	1	1	4
			脳振盪	269	8	1	1	1	2
BAF312	CHE/9046002	59/F/WH	過敏症	8	3	4	2	4	2
BAF312	CHE/9047004	55/F/WH	白血球減少症	461	14	4	2	4	3
BAF312	CHN/4073002	33/M/AS	血中ビリルビン増加	28	After	3	2	1	3
BAF312	CZE/2051015	40/M/WH	鎖骨骨折	491 §	65	2	1	1	2
BAF312	CZE/2052009	37/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	472	12	3	2	1	2
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	597	After	2	2	1	1
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	598	After	2	2	1	1
BAF312	CZE/2054001	41/M/WH	裂傷	803	15	2	1	1	2
BAF312	CZE/2054003	56/F/WH	第二度房室ブロック	8	3	3	2	4	2
			第二度房室ブロック	9	19	2	2	3	2
			第二度房室ブロック	31	6	3	2	4	1
BAF312	DEU/4002003	46/F/WH	切迫性尿失禁	330	1	2	1	1	2
			一酸化炭素拡散能減少	366	After	2	2	3	1
BAF312	DEU/4002004	53/F/WH	月経過多	387	106	2	1	1	2
BAF312	DEU/4002006	47/M/WH	歩行距離テスト異常	51	After	2	1	1	1
			運動失調	51	After	2	1	1	1
			滑液包炎	116	5	2	1	1	2
BAF312	DEU/4002008	46/F/WH	発疹	62	74	2	2	4	2
BAF312	DEU/4004004	53/F/WH	尿失禁	325	3	3	1	1	2
			足関節部骨折	550	17	2	1	1	2
			膀胱機能障害	640	1	1	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	DEU/4004006	59/M/WH	三叉神経痛	26	36	3	1	3	2
			肺塞栓症	77	20	3	1	1	2
			四肢静脈血栓症	77	146	3	1	1	4
			三叉神経痛	245	83	2	1	1	2
			急性心筋梗塞	597	41	2	1	1	2
BAF312	DEU/4005013	52/F/WH	脳血管発作	227	50	4	1	3	2
BAF312	DEU/4007001	54/F/WH	尿路感染	155	9	3	2	1	2
BAF312	DEU/4008005	42/F/WH	口腔ウイルス感染	120	4	1	1	1	2
BAF312	DEU/4009003	49/F/WH	帯状疱疹	101	20	3	2	3	2
BAF312	DEU/4010002	60/F/WH	自殺企図	−35	6	1	1	999	2
BAF312	DEU/4011001	30/F/WH	多発性硬化症	112	16	3	2	997	3
BAF312	DEU/4011003	52/F/WH	自殺企図	226	1	4	1	4	2
BAF312	DEU/4015001	43/F/WH	動悸	320	4	4	1	1	2
			左脚ブロック	321	U	4	1	1	997
			洞性頻脈	321	U	4	1	1	997
BAF312	DEU/4015007	52/M/WH	急性冠動脈症候群	25	3	3	1	4	2
			心筋虚血	25	3	3	1	4	2
BAF312	DEU/4015009	54/M/WH	うつ病	242	16	4	1	4	5
			自殺既遂	257	1	4	1	4	5
BAF312	DEU/4015010	55/M/WH	腸閉塞	258	5	2	1	1	2
BAF312	DEU/4016004	52/F/WH	不全片麻痺	899	1	3	1	1	2
			部分発作	963	2	2	1	1	2
BAF312	DEU/4016008	60/F/WH	基底細胞癌	227	271	2	1	1	2
			失神	955	1	2	1	1	2
BAF312	DEU/4019001	57/F/WH	虫垂炎	32	1	3	1	1	2
BAF312	DEU/4022002	52/M/WH	徐脈	1	1	1	2	1	2
BAF312	DEU/4025001	45/F/WH	失神	346	2	2	1	1	2
BAF312	DEU/4025004	34/M/WH	セミノーマ	497	9	3	1	4	4

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	DEU/4025006	48/F/WH	てんかん	244	1	1	1	1	2
BAF312	DEU/4027005	49/F/WH	神経因性膀胱	497	19	2	1	1	4
BAF312	DEU/4028003	37/F/WH	甲状腺の良性新生物	69	44	3	1	1	2
BAF312	DEU/4030007	48/M/WH	胆嚢炎	578	5	2	1	1	2
BAF312	DEU/4032003	58/F/WH	卵巣障害	315	4	1	1	1	2
BAF312	DEU/4032005	55/F/WH	てんかん	614	2	2	1	3	2
BAF312	DEU/4033002	57/M/WH	セミノーマ	233	After	3	2	4	1
BAF312	DEU/4033004	53/F/WH	大腿骨頚部骨折	−58	2	1	1	999	2
BAF312	DEU/4033005	51/M/WH	浮動性めまい	4	1	1	2	1	2
			起立性低血圧	4	1	1	2	1	2
			裂傷	318	1	1	1	1	2
			脳振盪	318	3	1	1	1	2
			肋骨骨折	318	55	1	1	1	2
			コロンビア自殺評価スケール異常	560	2	1	1	1	2
BAF312	DEU/4033006	52/M/WH	多発性硬化症	133	4	1	1	1	2
BAF312	DEU/4036015	44/F/WH	脳振盪	478	4	3	1	1	2
BAF312	DEU/4036017	45/F/WH	上気道感染	42	9	1	1	1	2
			不全片麻痺	46	5	1	1	1	2
BAF312	DEU/4037003	50/F/WH	上気道感染	361	8	1	1	1	2
BAF312	DEU/4040001	57/F/WH	失神	13	4	3	1	1	2
			基底細胞癌	132	5	3	1	1	2
BAF312	DEU/4040005	59/M/WH	パニック発作	4	5	3	1	1	4
BAF312	DEU/4040006	50/F/WH	失神	339	1	2	2	1	2
BAF312	DEU/4044008	47/M/WH	浮動性めまい	−25	6	3	1	999	2
			呼吸困難	−25	6	3	1	999	2
			発熱	−25	6	3	1	999	2
			尿路感染	−25	6	3	1	999	2
			尿路感染	135	5	3	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]		持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	DEU/4048004	55/M/WH	脳幹梗塞	105		8	3	1	3	4
BAF312	DEU/4049004	58/F/WH	膀胱結石	116		2	2	1	1	2
BAF312	ESP/9001010	48/F/WH	虫垂炎	255		62	3	2	3	2
			虫垂膿瘍	255		62	3	2	3	2
BAF312	ESP/9001019	47/F/WH	多発ニューロパチー	351		129	3	1	4	2
			神経線維腫	351		129	3	2	1	2
BAF312	ESP/9005008	50/M/WH	うつ病	367		14	2	1	1	2
BAF312	ESP/9005017	41/F/WH	片頭痛発作重積	695		13	3	1	1	4
BAF312	ESP/9005021	58/F/WH	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27		22	2	2	3	2
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27		37	2	2	3	2
BAF312	ESP/9005023	36/M/WH	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	363		8	1	1	1	2
BAF312	ESP/9007003	44/F/WH	結腸癌第 4 期	709	§	8	4	2	4	5
			誤嚥性肺炎	714	#	3	4	2	4	5
			敗血症性ショック	714	#	3	4	2	4	5
BAF312	ESP/9009001	46/F/WH	月経過多	19		1	2	1	1	2
BAF312	ESP/9011007	52/F/WH	消化器黒色腫	120		159	4	2	4	5
BAF312	ESP/9011012	59/F/WH	橈骨骨折	561		After	3	1	1	1
BAF312	ESP/9015002	46/M/WH	椎間板突出	188		79	3	1	1	2
BAF312	ESP/9015006	55/M/WH	水腎症	421		14	3	2	1	2
			尿路性敗血症	421		14	3	2	1	2
BAF312	EST/2071007	48/M/WH	背部痛	106		102	3	1	1	2
BAF312	EST/2072001	52/M/WH	憩室炎	601		7	3	1	3	2
BAF312	FRA/3001005	54/F/WH	足変形	629		2	2	1	1	2
BAF312	FRA/3004003	44/F/OT	企図振戦	7		7	1	2	3	2
			企図振戦	44		6	1	2	4	2
BAF312	FRA/3004010	35/M/WH	迷路炎	550		4	2	1	3	2
			膀胱機能障害	574		4	2	1	999	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	FRA/3005001	56/F/WH	不正子宮出血	593 §	13	3	2	4	2
BAF312	FRA/3005008	51/F/WH	自殺行為	443	After	1	1	1	1
BAF312	FRA/3005013	44/M/WH	尿閉	183	9	3	1	1	2
			自殺行為	366	After	4	1	1	1
BAF312	FRA/3006006	31/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	271	92	3	2	1	2
BAF312	FRA/3006008	44/M/WH	網膜剥離	−24	2	1	1	999	2
BAF312	FRA/3007009	45/M/WH	筋痙直	182	38	2	1	1	2
			発熱	569	9	1	1	1	2
			筋痙直	569	9	1	2	1	2
BAF312	FRA/3009003	39/F/WH	基底細胞癌	617	1	2	2	1	2
BAF312	FRA/3010001	56/F/WH	一過性脳虚血発作	400	1	2	1	3	2
BAF312	FRA/3010008	43/F/WH	うつ病	181	17	2	1	1	2
BAF312	FRA/3012005	53/F/WH	基底細胞癌	−37	After	2	1	1	3
BAF312	GBR/9062001	53/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	190	10	2	2	3	2
BAF312	GBR/9062004	44/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	358	94	1	2	1	2
BAF312	GBR/9063010	41/F/WH	裂傷	206	251	3	1	1	2
			関節痛	456	After	3	1	1	3
			関節痛	485	After	3	1	1	1
			運動不能	485	89	3	1	1	4
BAF312	GBR/9063011	55/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	107	1	2	4	2
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	107	1	2	4	2
BAF312	GBR/9065007	45/M/WH	E 型肝炎	52	54	3	1	3	2
			神経根障害	568	After	3	1	1	1
BAF312	GBR/9065008	58/M/WH	三叉神経痛	343	107	3	1	1	2
BAF312	GBR/9065015	45/F/WH	尿路感染	−18	4	3	1	999	2
			筋力低下	384	8	3	1	1	2
			尿閉	384	8	3	1	1	2
BAF312	GBR/9068003	55/F/OT	尿路感染	92	9	3	2	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	GBR/9072005	42/F/WH	呼吸障害	471	After	3	2	4	1
BAF312	GRC/3031006	53/M/WH	心拍数減少	1	4	1	1	1	2
BAF312	GRC/3032001	45/F/WH	肝酵素異常	28	15	3	2	1	2
			黄斑浮腫	377	After	1	2	4	1
BAF312	HUN/3053007	45/M/WH	腎結石症	245	8	2	1	1	2
BAF312	HUN/3054001	34/F/WH	自然流産	1094 §	1	1	1	1	2
BAF312	HUN/3054009	53/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45	146	1	2	4	2
BAF312	HUN/3058005	61/F/WH	肝毒性	132	52	2	1	3	2
BAF312	HUN/3060004	44/M/WH	てんかん	267	1	1	1	1	2
BAF312	HUN/3060011	50/F/WH	幻覚	51	15	3	1	4	2
			精神病性障害	51	15	3	1	4	2
BAF312	HUN/3061001	47/F/WH	深部静脈血栓症	610	7	3	1	4	2
BAF312	HUN/3061003	47/M/WH	体重減少	201	4	2	1	1	2
BAF312	IRL/3072003	51/M/WH	尿路感染	86	4	3	1	1	2
			尿路感染	117	9	3	1	1	2
			尿路感染	145	9	3	2	1	2
			尿路感染	158	9	3	2	1	2
			尿路感染	183	11	3	1	1	2
			尿路感染	335	8	3	1	1	2
			尿路感染	348	8	3	1	1	2
			尿路感染	392	3	3	1	1	2
			尿路感染	535	7	2	1	999	2
			尿路感染	535	7	3	1	999	2
			尿路感染	560	10	2	1	1	2
			尿路感染	576	10	2	1	1	2
			尿路性敗血症	607	3	2	1	1	2
BAF312	IRL/3072006	60/F/WH	血小板減少症	161	3	4	2	4	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	ISR/3090014	59/M/WH	第二度房室ブロック	1	3	3	2	4	2
			徐脈	1	3	3	2	4	2
BAF312	ISR/3090027	46/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28	24	3	2	4	2
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28	24	3	2	4	2
BAF312	ITA/7002004	60/F/WH	丘疹性皮疹	63	159	2	2	4	2
			黄斑浮腫	90	After	4	1	4	1
BAF312	ITA/7002007	59/M/WH	基底細胞癌	104	63	2	1	1	2
BAF312	ITA/7007002	58/F/WH	注意力障害	161	14	3	1	1	2
			尿失禁	292	3	3	1	1	2
			尿失禁	292	3	2	1	1	2
BAF312	ITA/7008003	54/M/WH	急性腎障害	394	9	4	2	1	2
BAF312	ITA/7008018	49/F/WH	希死念慮を有するうつ病	84	86	3	1	1	2
			コロンビア自殺評価スケール異常	597	After	3	1	1	1
BAF312	ITA/7008026	42/F/WH	自殺企図	169	106	2	1	1	2
BAF312	ITA/7008027	40/M/WH	脈絡網膜炎	170	384	3	2	4	2
BAF312	ITA/7009002	56/M/WH	自殺念慮	28	1	2	1	1	2
			尿道狭窄	767	After	3	1	1	3
BAF312	ITA/7009005	61/M/WH	便秘	565	3	1	1	1	2
			発熱	565	3	1	1	1	2
BAF312	LTU/7041001	58/M/WH	尿路感染	424	41	2	2	3	2
BAF312	LTU/7042001	42/F/WH	鼻膿瘍	552	5	2	1	1	4
BAF312	LTU/7042007	45/F/WH	てんかん	−35	6	2	1	999	2
			インフルエンザ	748	16	2	1	1	2
			肺炎	751	13	2	1	3	2
BAF312	LVA/7031001	56/F/WH	帯状疱疹性髄膜炎	525	16	2	2	3	2
BAF312	LVA/7031008	43/M/WH	眼挫傷	62	17	1	1	1	2
			角膜損傷	62	17	1	1	1	2
			裂傷	62	17	1	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]		持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	NLD/7061004	49/F/AS	肺機能検査値低下	373		After	3	2	4	1
BAF312	NLD/7062009	48/F/WH	胆道仙痛	120		42	4	1	1	2
BAF312	NLD/7063001	56/F/WH	基底細胞癌	182		45	2	1	1	2
			基底細胞癌	539		1	3	2	1	2
BAF312	NLD/7063004	58/M/WH	尿閉	422		After	3	1	1	3
BAF312	NLD/7064002	47/M/WH	脳損傷	368		5	1	1	1	2
			鎖骨骨折	368		249	4	1	1	2
BAF312	NLD/7064003	53/M/WH	胆石症	140		25	3	1	1	2
BAF312	NLD/7064004	43/F/WH	尿路感染	792	§	10	3	1	1	2
BAF312	NLD/7064005	50/M/WH	表皮内悪性黒色腫	357		58	4	2	4	2
BAF312	POL/7081005	55/F/WH	筋痙直	56		4	2	1	1	2
			自殺念慮	333		－	1	1	1	2
			痙攣発作	920	§	1	3	1	1	2
BAF312	POL/7081020	57/F/WH	三叉神経痛	141		After	2	1	1	1
			乳癌	233		After	3	2	4	3
BAF312	POL/7081025	60/M/WH	自殺企図	259		1	3	1	1	2
BAF312	POL/7081052	46/M/WH	びらん性胃炎	93		4	2	1	3	2
			大腿骨頚部骨折	150		6	2	1	1	2
BAF312	POL/7085001	58/F/WH	脳振盪	10		6	1	1	1	2
BAF312	POL/7086001	43/F/WH	頭部動揺	641		50	2	1	1	2
BAF312	POL/7087010	55/F/WH	尿路感染	212		9	1	1	1	2
BAF312	POL/7089009	39/F/WH	熱傷	545		17	3	1	3	3
BAF312	POL/7089011	37/F/WH	褥瘡性潰瘍	226		15	3	1	3	3
BAF312	POL/7089020	30/F/WH	脱水	235		6	3	1	1	2
			尿路感染	235		11	3	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	POL/7089022	48/F/WH	痙攣発作	14	1	3	1	3	2
			失語症	14	11	3	1	3	2
			痙攣発作	146	8	3	1	1	2
BAF312	PRT/8001001	58/F/WH	抑うつ症状	299	After	4	1	1	3
			躁病	343	After	4	2	4	3
			多幸気分	343	After	4	1	1	3
BAF312	PRT/8002003	43/M/WH	呼吸抑制	674	1	3	1	999	2
			てんかん	674	13	2	1	999	2
			心房細動	675	12	2	1	999	2
			尿路感染	688	29	2	1	999	2
			筋力低下	708	10	2	1	999	4
			筋力低下	785	36	1	1	999	2
			尿路感染	813	8	2	1	999	2
BAF312	PRT/8003003	40/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	252	30	3	2	3	2
			うつ病	358	92	4	1	1	2
BAF312	PRT/8003009	43/M/WH	大腿骨頚部骨折	515	After	3	1	3	1
BAF312	ROM/8021001	50/F/WH	表皮内悪性黒色腫	−3	After	2	1	4	1
BAF312	ROM/8023009	58/F/WH	虚血性脳卒中	5	After	2	2	4	3
BAF312	ROM/8025001	41/F/WH	子宮平滑筋腫	147	14	2	1	1	2
			身体疾患による不安障害	623	261	1	1	1	2
BAF312	ROM/8025002	58/F/WH	急性胆嚢炎	638	5	3	1	1	2
BAF312	ROM/8025003	58/F/WH	肝酵素上昇	53	42	3	2	4	2
BAF312	RUS/8044005	32/M/WH	痙攣発作	462 §	2	2	1	1	4
BAF312	RUS/8044006	52/M/WH	機能的単腎	281	64	3	1	1	4
BAF312	RUS/8046006	53/F/WH	胃腸炎	256	7	2	1	1	2
BAF312	RUS/8052008	32/M/WH	下痢	414	6	2	1	1	2
BAF312	SVK/8072001	49/F/WH	不正子宮出血	454	6	2	1	1	2
BAF312	SWE/9031005	47/M/WH	不安	19	16	2	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]		持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	SWE/9033003	59/M/WH	鼡径ヘルニア	147		253	1	1	1	2
BAF312	SWE/9033004	50/F/WH	腰部脊柱管狭窄症	441		After	3	1	1	1
			滑液嚢腫	441		After	3	1	1	1
BAF312	SWE/9033005	57/F/WH	基底細胞癌	477		After	2	2	1	1
BAF312	TUR/9053006	59/F/WH	高血圧	46		After	2	2	1	3
			てんかん	48		2	3	1	1	2
			てんかん	394		5	3	1	1	2
			てんかん	452		2	3	1	1	2
			てんかん	452		5	3	1	1	2
			てんかん	541		3	1	1	1	2
BAF312	TUR/9054001	43/F/WH	血中ブドウ糖増加	735	§	5	1	1	1	2
BAF312	TUR/9055003	44/M/WH	菌血症	585		53	3	1	1	2
			尿路感染	585		53	3	1	1	2
BAF312	USA/5001002	53/F/WH	脱水	136		3	1	1	1	2
			胃腸炎	136		3	1	1	1	2
			無力症	136		3	1	1	1	2
			悪心	136		3	1	1	1	2
			嘔吐	136		3	1	1	1	2
			自殺企図	231		1	4	1	3	997
BAF312	USA/5005008	43/F/BL	歩行障害	7		2	1	1	1	2
BAF312	USA/5006001	49/M/WH	蜂巣炎	498	§	19	3	1	1	2
BAF312	USA/5017002	55/F/WH	水腎症	553		2	3	1	3	2
			敗血症性ショック	553		2	4	1	3	2
			尿路性敗血症	553		8	3	1	3	2
			尿管結石症	553		16	3	1	3	2
BAF312	USA/5018003	60/F/WH	扁平上皮癌	368		45	2	1	4	2
			口唇扁平上皮癌	368		46	2	1	4	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]		持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	USA/5018005	44/M/WH	部分発作	240		18	2	1	1	2
			部分発作	646		21	2	1	1	2
BAF312	USA/5021001	46/F/WH	基底細胞癌	−12		1	1	1	999	2
			無力症	108		After	3	1	1	1
			尿路感染	108		6	3	1	1	4
			尿路感染	325	$	After	3	1	999	1
			尿路性敗血症	331	$	U	4	1	999	5
BAF312	USA/5030001	61/F/WH	痙攣発作	44		1	3	1	3	2
BAF312	USA/5035002	56/F/WH	大腸菌性尿路感染	404		17	3	1	1	2
			敗血症	404		17	3	1	1	2
BAF312	USA/5035003	55/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28		2	3	1	1	2
BAF312	USA/5047001	52/F/WH	全身性強直性間代性発作	111		1	4	2	4	2
BAF312	USA/5047004	49/F/WH	頚椎骨折	354		After	3	1	4	1
BAF312	USA/5057004	51/F/WH	血管腫	−15		After	2	1	1	1
BAF312	USA/5059003	58/F/WH	精神状態変化	64		2	3	1	1	2
			転倒	593		1	3	1	1	2
			脳振盪	593		2	3	1	1	2
BAF312	USA/5059005	58/F/WH	尿路感染	289		8	2	1	1	2
			多発性硬化症再発	293		26	2	1	1	2
BAF312	USA/5059007	57/M/WH	脳血管発作	188		2	3	1	1	2
BAF312	USA/5062002	60/F/BL	足関節部骨折	100		182	2	1	1	2
			術後創感染	115		−	3	1	1	2
BAF312	USA/5092007	54/M/WH	黄斑浮腫	87		57	1	2	3	2
BAF312	USA/5100001	45/M/WH	基底細胞癌	−44		44	2	1	999	2
			失明	73		After	3	2	4	1
			多発性硬化症再発	74		After	3	2	4	1
BAF312	USA/5101001	56/M/WH	基底細胞癌	392		30	3	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]		持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	USA/5112001	54/F/WH	尿路感染	117		11	2	1	1	2
			尿路感染	454		4	2	1	1	2
			上気道感染	454		4	2	1	1	2
BAF312	USA/5123005	60/M/WH	冠動脈疾患	103		11	3	1	1	2
Placebo	ARG/1004001	47/M/WH	出血性卒中	136		16	3	1	4	5
Placebo	ARG/1009004	45/F/WH	尿路感染	125		18	2	1	1	2
Placebo	AUS/1021003	48/F/WH	カンピロバクター胃腸炎	90		42	3	1	1	2
Placebo	AUS/1021005	56/F/WH	基底細胞癌	131		161	1	2	1	2
			基底細胞癌	361		121	1	2	1	2
			基底細胞癌	361		121	1	2	1	2
Placebo	AUS/1025005	47/M/WH	基底細胞癌	990	#	After	2	1	1	1
Placebo	AUT/1041001	48/F/WH	基底細胞癌	−20		6	1	1	999	2
Placebo	AUT/1042009	59/F/WH	脳血管発作	578	§	3	2	1	1	2
			一過性脳虚血発作	600	§	1	1	1	1	2
			一過性脳虚血発作	701	§	1	1	2	4	2
Placebo	AUT/1042018	57/M/WH	末梢性浮腫	700	§	After	2	1	1	3
Placebo	BEL/1064003	45/F/WH	光線角化症	361	$	103	1	1	999	2
Placebo	BEL/1067001	45/F/WH	歩行障害	271		After	1	1	1	1
			歩行障害	182		18	1	1	1	2
			腎膨大細胞腫	352		29	3	1	3	2
Placebo	BEL/1067002	34/M/WH	歩行障害	225		31	2	1	1	4
			振戦	225		31	1	1	1	4
			尿路感染	820	$	12	2	1	1	2
Placebo	BEL/1067005	40/M/WH	尿路感染	31		19	2	1	1	2
Placebo	BEL/1068002	56/M/WH	精巣萎縮	518		2	1	1	1	2
			術後創感染	525		7	2	1	3	2
Placebo	BGR/2001008	43/F/WH	下肢骨折	621	§	4	3	1	1	2
Placebo	BGR/2003003	59/F/WH	貧血	127		6	1	2	3	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]		持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
Placebo	CAN/2021005	52/F/WH	基底細胞癌	−72		364	2	1	1	2
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	362		238	3	1	999	2
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	371		96	3	1	999	2
			非アルコール性脂肪性肝炎	600		After	1	1	999	1
Placebo	CAN/2024010	56/F/WH	脛骨骨折	418		2	3	1	999	2
Placebo	CAN/2028003	60/F/WH	肺塞栓症	735		32	4	2	4	4
			肺炎	735		32	2	2	4	4
			肺腺癌	751		35	4	2	4	5
Placebo	CHE/9041003	49/F/WH	うつ病	272		4	2	1	1	2
			筋痙直	767	§	4	4	1	1	2
Placebo	CHE/9047002	44/F/WH	異痛症	41		108	2	1	1	2
			裂肛	271		44	2	1	1	2
			尿閉	477		1	1	1	1	2
			多発性硬化症再発	502		8	2	2	1	2
Placebo	CZE/2051005	51/F/WH	腎盂腎炎	25		10	3	1	1	2
Placebo	CZE/2051018	49/M/WH	多発性硬化症再発	117		21	4	1	1	2
			十二指腸潰瘍	296		73	3	1	1	2
			前立腺癌	343		After	4	1	4	1
Placebo	DEU/4009001	40/F/WH	子宮平滑筋腫	58		639	3	1	1	2
			感覚鈍麻	49		21	3	1	1	2
Placebo	DEU/4009002	47/M/WH	胃腸炎	427		4	3	2	1	2
Placebo	DEU/4018006	37/M/WH	異常感覚	504		242	2	1	1	2
Placebo	DEU/4024005	46/M/WH	尿路性敗血症	337		14	1	1	1	2
Placebo	DEU/4026001	52/M/WH	基底細胞癌	969		After	1	2	1	1
Placebo	DEU/4026004	59/F/WH	椎間板突出	418		129	3	1	1	2
Placebo	DEU/4026005	54/F/WH	失神	557		2	3	1	1	2
Placebo	DEU/4028005	55/M/WH	複視	236		13	2	1	1	2
			中枢神経系リンパ腫	786	§	After	3	2	4	1

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]		持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
Placebo	DEU/4028006	48/M/WH	多発性硬化症再発	527		20	3	1	1	2
			循環虚脱	538		1	3	1	1	2
Placebo	DEU/4028008	50/F/WH	冠動脈疾患	192		After	3	2	1	1
			狭心症	192		7	2	2	1	2
Placebo	DEU/4028011	41/M/WH	創傷感染	331		13	3	2	1	2
Placebo	DEU/4029005	38/F/WH	多発性硬化症再発	86		31	1	1	1	2
Placebo	DEU/4034006	54/M/WH	基底細胞癌	−11		1	2	1	1	2
Placebo	DEU/4036001	42/M/WH	多発性硬化症再発	237		5	3	1	1	2
Placebo	DEU/4037004	43/F/WH	自殺企図	253		2	1	1	1	2
Placebo	DEU/4038004	35/M/AS	パニック発作	8		1	1	1	1	2
Placebo	DEU/4040002	47/F/WH	健忘障害	286	$	6	2	1	999	2
Placebo	DEU/4040003	57/M/WH	黄斑円孔	−29		77	2	1	1	2
			白内障	48		616	3	1	999	2
			網膜剥離	77		19	3	1	1	2
			網膜分離症	519		After	3	1	1	3
Placebo	DEU/4044005	56/M/WH	膀胱癌	470		After	3	2	999	1
Placebo	ESP/9007002	43/M/WH	尿路感染	41		4	2	2	1	2
			尿路感染	170		23	3	2	4	2
			前立腺癌	181		After	3	1	4	1
Placebo	ESP/9008007	38/M/WH	股関節部骨折	531		211	3	1	3	4
Placebo	ESP/9011002	46/M/WH	多発性硬化症再発	230		87	3	1	4	2
Placebo	ESP/9011003	47/F/WH	多発性硬化症再発	453		294	3	1	4	2
Placebo	ESP/9011006	51/F/WH	神経膠腫	563	§	After	3	2	4	1
Placebo	ESP/9016006	59/M/WH	基底細胞癌	362		18	2	2	1	2
Placebo	EST/2071015	56/F/WH	感覚異常性大腿神経痛	49		After	2	1	1	3
Placebo	FRA/3003006	49/F/WH	うつ病	203		After	2	1	1	1

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
Placebo	FRA/3004005	50/F/WH	歩行障害者	178	After	3	1	4	1
			自殺企図	178	43	3	1	4	2
Placebo	FRA/3010003	54/M/WH	基底細胞癌	377	106	2	1	1	2
Placebo	FRA/3012003	50/F/WH	股関節部骨折	117	8	2	1	1	4
Placebo	FRA/3012007	53/F/WH	便秘	14	After	1	1	1	1
			下痢	14	After	1	1	1	1
Placebo	GBR/9065009	52/M/WH	急性心筋梗塞	316	6	3	1	3	2
			食道炎	404	2	3	1	1	2
Placebo	GBR/9065011	51/M/WH	肝機能検査異常	92	20	3	2	1	2
Placebo	GBR/9072001	43/F/WH	ボーエン病	352	2	1	2	1	2
Placebo	GBR/9072002	43/M/WH	筋骨格硬直	310	After	3	1	1	3
Placebo	GRC/3033007	50/F/WH	歩行障害	50	After	4	1	3	3
			回転性めまい	50	After	4	1	3	3
Placebo	ISR/3090015	51/F/WH	頭部損傷	415 §	2	3	1	1	2
Placebo	ISR/3090022	50/F/WH	基底細胞癌	366	54	2	2	1	2
Placebo	ITA/7005017	40/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27	7	2	2	1	2
Placebo	ITA/7005018	57/M/WH	上室性頻脈	642	46	3	1	4	2
Placebo	ITA/7005023	60/F/WH	腸閉塞	206	9	2	1	1	2
Placebo	ITA/7007005	44/M/WH	大腿骨頚部骨折	406	3	4	1	3	4
Placebo	ITA/7008004	24/F/WH	子宮頚部上皮異形成	92	191	3	1	1	2
Placebo	ITA/7008021	42/M/WH	尿路感染	204	121	4	2	4	2
			尿閉	310	15	4	2	4	2
			水腎症	311	14	4	2	4	2
Placebo	ITA/7009004	57/M/WH	不全対麻痺	397	12	1	1	1	2
Placebo	JPN/6065001	[redacted]M/AS	四肢痛	−18	6	3	1	1	2
Placebo	JPN/6068001	[redacted]M/AS	被殻出血	183	210	3	1	3	4

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]		持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
Placebo	LVA/7033002	45/F/WH	不正子宮出血	18		22	1	1	1	2
			上腹部痛	29		45	1	1	1	2
Placebo	NLD/7069004	51/F/WH	腎結石症	263		3	3	1	1	2
			尿路感染	263		3	1	1	1	4
Placebo	POL/7081004	36/F/WH	深部静脈血栓症	−23		7	2	1	999	2
			貧血	161		22	3	1	1	2
			貧血	754	§	9	2	1	3	2
			褥瘡性潰瘍	877	§	After	3	1	3	3
Placebo	POL/7085006	55/M/WH	尿路感染	268		9	3	1	1	2
			肺炎	304		12	3	1	1	2
Placebo	POL/7089017	51/M/WH	自殺念慮	32		1	3	1	4	2
Placebo	PRT/8001002	57/M/WH	基底細胞癌	630		53	3	2	1	2
			インフルエンザ	813		11	3	1	1	2
Placebo	PRT/8001006	45/M/WH	不全対麻痺	352		After	4	1	4	1
Placebo	PRT/8005005	35/M/WH	不全対麻痺	641		4	2	1	1	2
Placebo	RUS/8042010	21/M/OT	プロテウス菌性胃腸炎	284		3	3	1	3	2
			低血糖ショック	284		3	3	1	3	2
Placebo	RUS/8044001	59/M/WH	急性膵炎	280		6	2	1	3	4
Placebo	RUS/8044010	55/M/WH	下肢骨折	−27		105	3	1	1	2
Placebo	SVK/8072009	60/F/WH	膝蓋大腿関節痛症候群	19		4	2	1	1	2
			半月板損傷	19		4	2	1	1	2
Placebo	TUR/9055001	34/F/WH	胃癌	473		U	4	1	4	5
Placebo	TUR/9056001	44/F/WH	自殺企図	88		13	1	1	1	2
Placebo	USA/5005013	51/F/WH	小腸閉塞	285		8	3	1	3	2
Placebo	USA/5068002	58/M/WH	穿孔性胃潰瘍	160		After	3	1	3	3
Placebo	USA/5099001	47/F/WH	乳癌	171		138	3	1	3	2
			乳癌	171		138	3	2	4	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
Placebo	USA/5115001	55/F/WH	腱断裂	237	100	2	1	1	4

Source：Listing 14.3.2-1.1
性別：M = 男性，F = 女性
人種：WH = 白人，BL = 黒人又はアフリカ系アメリカ人，AS = アジア人，OT = その他，UN = 不明
§ = BAF312 の非盲検投与期間中に発現
$ = MS 疾患修飾薬の投与開始後に発現
# = BAF312 の非盲検投与中止後に発現
持続期間：投与終了時又は投与終了後追跡調査期に消失日が欠測であり，かつ転帰が 1 又は 3 の場合は After，欠測の場合は U
重症度：CTCAE グレード。CTCAE に該当する有害事象がない場合，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 重度，4 = 生命を脅かす。
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
転帰：1 = 未回復，2 = 回復，3 = 軽快，4 = 回復したが後遺症あり，5 = 死亡，997 = 不明
－ = 記載なし
a) 治験薬の投与開始日を Day 1 とした。

Table 4-21 投与中止一覧（A2304 試験，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	処置	転帰
BAF312	AUS/1021004	54/F/WH	子宮内膜癌	275	1	3	2	10	2
BAF312	AUS/1025002	53/F/WH	表皮内悪性黒色腫	470	29	2	1	1	2
BAF312	AUT/1041004	50/M/WH	黄斑浮腫	93	29	1	2	10	2
BAF312	AUT/1042043	47/F/WH	黄斑浮腫	85	35	1	2	10	2
BAF312	BEL/1062004	53/M/WH	黄斑浮腫	−21	After	1	1	1	1
BAF312	BEL/1068005	61/F/WH	遠隔転移を伴う肺腺癌	250	After	4	2	10	1
BAF312	CAN/2021006	46/M/WH	筋痙直	1	After	2	1	1	1
BAF312	CAN/2021014	46/M/WH	浮動性めまい	1	4	1	2	1	2
BAF312	CAN/2024002	60/F/WH	線維嚢胞性乳腺疾患	259	87	2	1	10	2
BAF312	CAN/2036001	43/F/WH	徐脈	7	2	3	2	1	2
			狭心症	8	4	2	2	10	2
BAF312	CHE/9046002	59/F/WH	過敏症	8	3	4	2	10	2
BAF312	CHE/9047004	55/F/WH	白血球減少症	461	14	4	2	1	3
BAF312	CZE/2054003	56/F/WH	第二度房室ブロック	8	3	3	2	1	2
			第二度房室ブロック	31	6	3	2	1	1
BAF312	CZE/2055001	58/F/WH	上室性頻脈	4	5	1	2	1	2
			心拍数増加	4	5	1	2	1	2
BAF312	DEU/4002008	46/F/WH	発疹	62	74	2	2	10	2
BAF312	DEU/4004001	52/M/WH	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28	239	2	2	1	4
BAF312	DEU/4008008	47/F/WH	黄斑浮腫	360	After	1	2	10	3
BAF312	DEU/4011003	52/F/WH	自殺企図	226	1	4	1		2
BAF312	DEU/4011005	45/F/WH	パニック発作	1	6	2	1	1	997
BAF312	DEU/4015007	52/M/WH	急性冠動脈症候群	25	3	3	1	10	2
			心筋虚血	25	3	3	1	10	2
			狭心症	25	3	3	1	10	2

投与群	実施国/ 被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日 （Day）[a)]		持続期間 （日）	重症度	関連性	処置	転帰
BAF312	DEU/4015009	54/M/WH	うつ病	242		16	4	1	1	5
			自殺既遂	257		1	4	1	1	5
BAF312	DEU/4018007	47/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	100		After	2	2	1	3
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	100		129	1	2	1	2
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	207		126	1	2	1	2
BAF312	DEU/4025004	34/M/WH	セミノーマ	497		9	3	1	10	4
BAF312	DEU/4025008	43/F/WH	眼瞼浮腫	10		13	2	2	1	2
BAF312	DEU/4025013	45/M/WH	浮動性めまい	1		164	1	1	1	2
			疲労	50		After	1	2	1	1
			筋痙縮	106		After	1	1	1	1
			感覚鈍麻	121		27	1	1	1	2
			筋力低下	147		After	1	1	1	1
BAF312	DEU/4027004	52/M/WH	浮動性めまい	2		34	1	2	1	2
			疲労	2		34	1	2	1	2
			動悸	14		22	1	2	1	2
BAF312	DEU/4029002	48/M/WH	血中アルカリホスファターゼ増加	350		45	1	1	1	2
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	350		45	1	1	1	2
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	350		45	1	1	1	2
			肺機能検査値低下	374		20	1	1	1	2
BAF312	DEU/4033002	57/M/WH	セミノーマ	233		After	3	2	10	1
BAF312	DEU/4033004	53/F/WH	一酸化炭素拡散能減少	71		After	1	1	1	1
BAF312	DEU/4034007	48/F/WH	傾眠	1		6	1	2	1	2
BAF312	DEU/4040004	49/F/WH	頭痛	212		163	2	2	10	2
BAF312	ESP/9001019	47/F/WH	多発ニューロパチー	351		129	3	1	1	2
BAF312	ESP/9002005	49/F/WH	上室性頻脈	380	§	1	1	2	1	2
BAF312	ESP/9007003	44/F/WH	結腸癌第 4 期	709	§	8	4	2	10	5
			誤嚥性肺炎	714	#	3	4	2	10	5
			敗血症性ショック	714	#	3	4	2	10	5

投与群	実施国/ 被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日 （Day）[a)]	持続期間 （日）	重症度	関連性	処置	転帰
BAF312	ESP/9009001	46/F/WH	肺機能検査値低下	97	After	1	2	1	1
BAF312	ESP/9011007	52/F/WH	消化器黒色腫	120	159	4	2	10	5
BAF312	EST/2071005	52/F/WH	黄斑浮腫	29	204	2	2	1	4
BAF312	EST/2072001	52/M/WH	ぶどう膜炎	622	After	1	1	10	3
BAF312	FRA/3004003	44/F/OT	企図振戦	44	6	1	2	1	2
BAF312	FRA/3005001	56/F/WH	不正子宮出血	593 §	13	3	2	1	2
BAF312	FRA/3006008	44/M/WH	黄斑浮腫	29	－	3	2	1	2
BAF312	FRA/3007001	52/F/WH	一酸化炭素拡散能減少	363	After	1	1	1	1
BAF312	FRA/3012006	54/M/WH	黄斑浮腫	250	53	2	2	1	2
BAF312	FRA/3012010	54/F/WH	中毒性皮疹	351	After	1	1	1	1
BAF312	GBR/9063011	55/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	107	1	2	1	2
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	107	1	2	1	2
BAF312	GBR/9064002	58/M/WH	疲労	1	128	3	2	1	2
			倦怠感	1	128	3	2	1	2
BAF312	GBR/9069003	57/F/WH	リンパ球数減少	442	After	2	2	1	1
BAF312	GBR/9070002	45/M/WH	抑うつ気分	79	8	1	2	1	2
BAF312	GBR/9072005	42/F/WH	呼吸障害	471	After	3	2	1	1
BAF312	GRC/3032001	45/F/WH	黄斑浮腫	377	After	1	2	10	1
			視神経炎	377	After	1	2	1	1
BAF312	HUN/3054003	58/M/WH	黄斑浮腫	90	80	1	2	1	2
BAF312	HUN/3054009	53/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45	146	1	2	1	2
BAF312	HUN/3054011	49/F/WH	不安	359	8	1	1	10	2
BAF312	HUN/3060011	50/F/WH	幻覚	51	15	3	1	10	2
			精神病性障害	51	15	3	1	10	2
BAF312	HUN/3061001	47/F/WH	深部静脈血栓症	610	7	3	1	10	2
BAF312	IRL/3072003	51/M/WH	CD4 リンパ球減少	28	345	3	2	1	2
BAF312	IRL/3072006	60/F/WH	血小板減少症	161	3	4	2	10	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	関連性	処置	転帰
BAF312	ISR/3090014	59/M/WH	第二度房室ブロック	1	3	3	2	1	2
			徐脈	1	3	3	2	1	2
BAF312	ISR/3090027	46/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28	24	3	2	1	2
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28	24	3	2	1	2
BAF312	ITA/7002001	41/F/WH	末梢性浮腫	70	104	2	2	1	2
			うつ病	112	92	3	2	1	2
BAF312	ITA/7002004	60/F/WH	丘疹性皮疹	63	159	2	2	1	2
			黄斑浮腫	90	After	4	1	10	1
BAF312	ITA/7008027	40/M/WH	脈絡網膜炎	170	384	3	2	1	2
BAF312	JPN/6054001	[redacted]M/AS	徐脈	3	3	1	2	1	2
BAF312	JPN/6058002	[redacted]F/AS	肝酵素上昇	49	31	2	2	1	2
BAF312	NLD/7061004	49/F/AS	肺機能検査値低下	373	After	3	2	1	1
			多発性硬化症	373	After	3	2	1	1
BAF312	NLD/7064005	50/M/WH	表皮内悪性黒色腫	357	58	4	2	10	2
BAF312	POL/7081020	57/F/WH	乳癌	233	After	3	2	10	3
BAF312	POL/7081046	39/M/WH	国際標準比増加	53	8	2	2	1	2
BAF312	POL/7082003	42/F/WH	湿疹	427	After	1	2	1	1
BAF312	POL/7089034	58/M/WH	ぶどう膜炎	87	64	2	1	10	2
BAF312	PRT/8001001	58/F/WH	躁病	343	After	4	2	10	3
BAF312	PRT/8001003	58/F/WH	黄斑浮腫	17	After	3	1	1	1
BAF312	PRT/8003008	45/F/WH	末梢性浮腫	43	50	2	2	1	2
BAF312	ROM/8021001	50/F/WH	表皮内悪性黒色腫	−3	After	2	1	1	1
BAF312	ROM/8022006	53/F/WH	回転性めまい	56	24	2	1	1	2
BAF312	ROM/8023009	58/F/WH	虚血性脳卒中	5	After	2	2	10	3
BAF312	ROM/8025003	58/F/WH	肝酵素上昇	53	42	3	2	10	2
BAF312	SWE/9031009	59/F/WH	感染性滑液包炎	306	116	2	2	10	2
BAF312	SWE/9032001	60/F/WH	末梢性浮腫	−36	206	2	1	10	2

投与群	実施国/ 被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日 （Day）[a)]	持続期間 （日）	重症度	関連性	処置	転帰
BAF312	USA/5005015	54/F/WH	黄斑浮腫	29	38	2	2	1	2
BAF312	USA/5018003	60/F/WH	扁平上皮癌	368	45	2	1	10	2
			口唇扁平上皮癌	368	46	2	1	10	2
BAF312	USA/5028005	52/F/WH	嚢胞様黄斑浮腫	358	After	2	2	10	3
BAF312	USA/5042003	51/M/WH	洞性徐脈	1	After	1	2	1	1
BAF312	USA/5047001	52/F/WH	全身性強直性間代性発作	111	1	4	2	10	2
BAF312	USA/5047004	49/F/WH	頚椎骨折	354	After	3	1	10	1
BAF312	USA/5059012	28/F/WH	徐脈	7	1	1	2	1	2
BAF312	USA/5062002	60/F/BL	疼痛	31	After	2	2	1	3
			睡眠障害	31	－	2	2	1	2
			眼痛	31	26	1	2	1	2
			うつ病	31	76	1	1	1	2
			転倒	93	1	2	1	1	2
BAF312	USA/5071006	58/M/WH	咳嗽	171	28	1	1	1	2
BAF312	USA/5088004	56/F/WH	呼吸困難	105	After	1	2	1	3
			第一度房室ブロック	119	After	1	2	1	1
BAF312	USA/5100001	45/M/WH	失明	73	After	3	2	1	1
			多発性硬化症再発	74	After	3	2	10	1
BAF312	USA/5114002	47/F/WH	尿路感染	435	8	2	1	10	2
BAF312	USA/5117005	52/F/WH	第一度房室ブロック	1	7	2	2	1	2
Placebo	ARG/1004001	47/M/WH	出血性卒中	136	16	3	1	10	5
Placebo	AUT/1042009	59/F/WH	一過性脳虚血発作	701 §	1	1	2	1	2
Placebo	CAN/2028003	60/F/WH	肺塞栓症	735	32	4	2	10	4
			肺炎	735	32	2	2	10	4
			肺腺癌	751	35	4	2	10	5
Placebo	CZE/2051018	49/M/WH	前立腺癌	343	After	4	1	1	1
Placebo	DEU/4016009	43/F/WH	運動失調	117	After	2	1	10	1

投与群	実施国/ 被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日 （Day）[a)]		持続期間 （日）	重症度	関連性	処置	転帰
Placebo	DEU/4016010	55/F/WH	悪心	20		After	1	1	10	1
Placebo	DEU/4028005	55/M/WH	中枢神経系リンパ腫	786	§	After	3	2	10	1
Placebo	DEU/4036007	48/F/WH	疲労	449		U	2	1	1	997
Placebo	DEU/4040002	47/F/WH	不眠症	7		535	2	1	1	2
Placebo	DEU/4040003	57/M/WH	黄斑浮腫	566		After	3	1	1	3
Placebo	ESP/9007002	43/M/WH	尿路感染	170		23	3	2	10	2
			前立腺癌	181		After	3	1	1	1
Placebo	ESP/9011002	46/M/WH	多発性硬化症再発	230		87	3	1	10	2
Placebo	ESP/9011003	47/F/WH	多発性硬化症再発	453		294	3	1	10	2
Placebo	ESP/9011006	51/F/WH	神経膠腫	563	§	After	3	2	1	1
Placebo	EST/2072003	52/F/WH	膀胱炎	134		4	1	1	10	2
Placebo	FRA/3003002	50/F/WH	呼吸困難	572	§	After	2	2	10	1
			歩行障害者	178		After	3	1	10	1
			自殺企図	178		43	3	1	1	2
Placebo	GBR/9064006	52/F/WH	疲労	53		After	2	2	1	1
			筋肉痛	53		After	3	2	1	1
			筋力低下	78		After	3	1	1	1
			筋力低下	78		After	3	2	1	1
Placebo	GBR/9071006	53/M/WH	頭痛	142		82	2	2	10	2
Placebo	HUN/3054007	57/F/WH	無力症	7		After	1	1	1	3
Placebo	ITA/7005018	57/M/WH	上室性頻脈	642		46	3	1	10	2
Placebo	ITA/7008021	42/M/WH	尿路感染	204		121	4	2	10	2
			尿閉	310		15	4	2	10	2
			水腎症	311		14	4	2	1	2
Placebo	LVA/7033002	45/F/WH	不安	213		After	1	1	10	3
Placebo	NLD/7067005	60/F/WH	疲労	232		After	2	2	1	3
			多発性硬化症	232		After	2	2	1	3
			不眠症	232		226	3	2	10	2

投与群	実施国/ 被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日 （Day）[a)]	持続期間 （日）	重症度	関連性	処置	転帰
Placebo	POL/7089017	51/M/WH	自殺念慮	32	1	3	1	1	2
Placebo	PRT/8001006	45/M/WH	不全対麻痺	352	After	4	1	10	1
Placebo	PRT/8003010	53/F/WH	歩行障害	389	After	2	2	1	1
Placebo	RUS/8045007	45/F/WH	黄斑浮腫	664 §	43	3	2	10	2
Placebo	SWE/9033006	43/F/WH	中枢神経系病変	371	U	3	2	1	997
Placebo	TUR/9055001	34/F/WH	胃癌	473	U	4	1	1	5
Placebo	USA/5092004	53/F/WH	筋痙縮	1	After	1	2	1	1
			そう痒症	1	11	2	1	10	2
			眼瞼そう痒症	1	11	2	1	10	2
			そう痒症	1	11	2	1	10	2
			鼻そう痒症	1	11	2	1	10	2
			筋痙縮	1	13	2	1	1	2
			灼熱感	1	13	2	1	1	2
			灼熱感	1	13	2	1	1	2
			筋緊張	1	13	2	1	1	2
			口の感覚鈍麻	1	13	2	1	1	2
			感覚鈍麻	1	13	2	1	1	2
			口腔咽頭痛	5	9	1	1	1	2
Placebo	USA/5099001	47/F/WH	乳癌	171	138	3	2	1	2
Placebo	USA/5117004	57/F/WH	精神的機能障害	11	After	2	1	1	1
			頭痛	11	After	2	1	1	1
			不眠症	27	After	3	1	1	1
			うつ病	27	After	1	1	1	1
			眼振	32	After	1	1	1	1
			疲労	42	After	3	1	1	1

Source：Listing 14.3.2-1.2
性別：M＝男性，F＝女性
人種：WH＝白人，BL＝黒人又はアフリカ系アメリカ人，AS＝アジア人，OT＝その他，UN＝不明

§ = BAF312 の非盲検投与期間中に発現
$ = MS 疾患修飾薬の投与開始後に発現
# = BAF312 の非盲検投与中止後に発現
持続期間：投与終了時又は投与終了後追跡調査期に消失日が欠測であり，かつ転帰が 1 又は 3 の場合は After，欠測の場合は U
重症度：CTCAE グレード。CTCAE に該当する有害事象がない場合，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 重度，4 = 生命を脅かす。
関連性：1 = なし，2 = あり
処置：1 = 薬物又は非薬物治療なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 未回復，2 = 回復，3 = 軽快，4 = 回復したが後遺症あり，5 = 死亡，997 = 不明
－ = 記載なし
a) 治験薬の投与開始日を Day 1 とした。

Table 4-22 有害事象発現被験者数及び発現率：カットオフ日 2017 年 12 月 31 日（A2304 試験，SAF）

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
合計	981 (89.3)	446 (81.7)	1427 (86.7)
血液およびリンパ系障害	48 (4.4)	10 (1.8)	58 (3.5)
貧血	17 (1.5)	6 (1.1)	23 (1.4)
リンパ球減少症	10 (0.9)	0 (0.0)	10 (0.6)
白血球減少症	6 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.4)
血小板減少症	6 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.4)
大赤血球症	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
大球性貧血	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
鉄欠乏性貧血	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
リンパ節症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
巨赤芽球性貧血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
骨髄浮腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
好酸球増加症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
白血球増加症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
単球増加症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血小板増加症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
低色素性貧血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
心臓障害	134 (12.2)	55 (10.1)	189 (11.5)
徐脈	50 (4.5)	14 (2.6)	64 (3.9)
動悸	23 (2.1)	10 (1.8)	33 (2.0)
第一度房室ブロック	15 (1.4)	4 (0.7)	19 (1.2)
洞性徐脈	14 (1.3)	4 (0.7)	18 (1.1)
頻脈	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.7)
狭心症	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
左脚ブロック	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
第二度房室ブロック	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
チアノーゼ	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
洞性頻脈	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
上室性期外収縮	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
心室性期外収縮	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
上室性頻脈	2 (0.2)	4 (0.7)	6 (0.4)
急性冠動脈症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
大動脈弁硬化症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心房細動	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
心房頻脈	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
右脚ブロック	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
心不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
心粗動	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心拡大	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
冠動脈疾患	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
心室内伝導障害	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
期外収縮	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
左房拡大	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
左室肥大	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
僧帽弁硬化症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心筋虚血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心嚢液貯留	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心室性頻脈	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
不整脈	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
心血管不全	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
高血圧性心疾患	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
先天性外耳異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
先天性メラノサイト性母斑	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
先天性母斑	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
陰嚢水瘤	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肥大型心筋症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
魚鱗癬	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	55 (5.0)	39 (7.1)	94 (5.7)
回転性めまい	25 (2.3)	26 (4.8)	51 (3.1)
耳鳴	13 (1.2)	2 (0.4)	15 (0.9)
耳痛	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
突発性難聴	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
頭位性回転性めまい	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
耳閉	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
聴覚過敏	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
聴力低下	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
耳垢栓塞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
感音性難聴	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳不快感	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
耳そう痒症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
耳垢分泌過多	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
難聴	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
両耳難聴	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
外耳痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
中耳の炎症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
内分泌障害	11 (1.0)	4 (0.7)	15 (0.9)
甲状腺機能低下症	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
甲状腺機能亢進症	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
アンドロゲン欠乏症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺腫	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
甲状腺腫瘤	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
中毒性結節性甲状腺腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
バセドウ病	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
眼障害	113 (10.3)	54 (9.9)	167 (10.2)
黄斑浮腫	18 (1.6)	1 (0.2)	19 (1.2)
霧視	13 (1.2)	9 (1.6)	22 (1.3)
視力障害	8 (0.7)	7 (1.3)	15 (0.9)
眼乾燥	5 (0.5)	6 (1.1)	11 (0.7)
視力低下	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
白内障	4 (0.4)	7 (1.3)	11 (0.7)
複視	4 (0.4)	6 (1.1)	10 (0.6)
眼痛	4 (0.4)	4 (0.7)	8 (0.5)
眼瞼浮腫	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
緑内障	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
霰粒腫	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
眼部不快感	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
老視	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
ぶどう膜炎	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
眼瞼炎	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
嚢下白内障	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
結膜出血	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
嚢胞様黄斑浮腫	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
眼出血	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
眼の炎症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
眼刺激	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
網膜ドルーゼン	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
網膜出血	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
高血圧性網膜症	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
潰瘍性角膜炎	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
硝子体剥離	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
加齢黄斑変性	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
乱視	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)

SOC	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
PT		n (%)	
眼瞼痙攣	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
失明	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
核性白内障	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
網脈絡膜症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
結膜嚢胞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
糖尿病網膜症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
乾性加齢黄斑変性	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼瞼湿疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼瞼嚢胞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼瞼下垂	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
眼瞼そう痒症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
円錐角膜	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
水晶体混濁	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
黄斑色素沈着	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
近視	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼筋麻痺	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
動揺視	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
全眼球炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
光視症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
網膜剥離	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
網膜障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
網膜滲出斑	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
硝子体癒着	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
硝子体変性	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
深径覚の変化	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
角膜刺激	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
網膜色素上皮剥離	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
眼の障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
眼そう痒症	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
遠視	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
虹彩色素過剰	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
視覚コントラスト感度低下	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
黄斑線維症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
高眼圧症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
視神経乳頭ドルーゼン	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
瞼裂斑	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
後嚢部混濁	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
翼状片	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
網膜嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
網膜裂孔	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
網膜分離症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
硝子体障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
胃腸障害	272 (24.7)	111 (20.3)	383 (23.3)
悪心	75 (6.8)	19 (3.5)	94 (5.7)
下痢	70 (6.4)	23 (4.2)	93 (5.7)
便秘	41 (3.7)	23 (4.2)	64 (3.9)
嘔吐	33 (3.0)	13 (2.4)	46 (2.8)
上腹部痛	23 (2.1)	11 (2.0)	34 (2.1)
腹痛	12 (1.1)	3 (0.5)	15 (0.9)
消化不良	11 (1.0)	7 (1.3)	18 (1.1)
腹部不快感	10 (0.9)	2 (0.4)	12 (0.7)
歯痛	10 (0.9)	6 (1.1)	16 (1.0)
口内乾燥	9 (0.8)	4 (0.7)	13 (0.8)
胃食道逆流性疾患	8 (0.7)	2 (0.4)	10 (0.6)
胃炎	7 (0.6)	3 (0.5)	10 (0.6)
腹部膨満	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
アフタ性潰瘍	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
嚥下障害	5 (0.5)	5 (0.9)	10 (0.6)
肛門失禁	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
鼓腸	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
痔核	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
齲歯	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
口内炎	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
腹部圧痛	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
便習慣変化	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
十二指腸潰瘍	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
軟便	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
食中毒	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
びらん性胃炎	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
歯肉痛	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
鼠径ヘルニア	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
大腸ポリープ	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
口腔内潰瘍形成	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
舌不快感	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
下腹部痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
空気嚥下	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
痔瘻	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肛門錯感覚	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
萎縮性舌炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
PT		n (%)	
便通不規則	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼気臭	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
結腸異形成	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯嚢胞	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
細菌叢異常症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
小腸炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心窩部不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃潰瘍	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
胃腸の炎症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸粘膜充血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
消化器痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯肉出血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯肉腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
嵌頓臍径ヘルニア	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腸閉塞	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
口唇血腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
嚥下痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
食道運動低下	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔挫傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔内不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
膵不全	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯周病	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
唾液管閉塞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
唾液腺腫瘤	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ストレス潰瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
舌水疱形成	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯の障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
閉塞性臍ヘルニア	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
異常便	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
裂肛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
肛門そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
慢性胃炎	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
大腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
腹膜垂炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
おくび	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
胃障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
穿孔性胃潰瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
痔出血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
胃排出不全	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
口唇痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
口唇潰瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
食道炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
口の錯感覚	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)
直腸ポリープ	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
出血性直腸潰瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
唾液腺結石	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
小腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
歯の脱落	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	270 (24.6)	111 (20.3)	381 (23.2)
疲労	101 (9.2)	51 (9.3)	152 (9.2)
末梢性浮腫	50 (4.5)	14 (2.6)	64 (3.9)
無力症	27 (2.5)	8 (1.5)	35 (2.1)
歩行障害	25 (2.3)	22 (4.0)	47 (2.9)
末梢腫脹	25 (2.3)	6 (1.1)	31 (1.9)
発熱	23 (2.1)	8 (1.5)	31 (1.9)
インフルエンザ様疾患	14 (1.3)	7 (1.3)	21 (1.3)
非心臓性胸痛	14 (1.3)	6 (1.1)	20 (1.2)
胸部不快感	11 (1.0)	4 (0.7)	15 (0.9)
疼痛	11 (1.0)	4 (0.7)	15 (0.9)
悪寒	10 (0.9)	2 (0.4)	12 (0.7)
倦怠感	7 (0.6)	2 (0.4)	9 (0.5)
顔面痛	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
歩行不能	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
医薬品副作用	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
適用部位紅斑	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
冷感	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
全身性浮腫	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
評価不能の事象	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
適用部位炎症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
適用部位そう痒感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
適用部位発疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腋窩痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
嚢胞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
不快感	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
異形成	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
酩酊感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
熱感	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
体温変動感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身健康状態低下	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
限局性浮腫	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
小結節	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口渇	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ワクチン接種部位疼痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸痛	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
運動耐性低下	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
異常感	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
不明確な障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
炎症	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
医療機器関連損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
肝胆道系障害	28 (2.5)	4 (0.7)	32 (1.9)
脂肪肝	7 (0.6)	0 (0.0)	7 (0.4)
胆石症	6 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.4)
胆道仙痛	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
肝機能異常	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
急性胆嚢炎	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝嚢胞	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
肝毒性	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝障害	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
胆管嚢胞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胆嚢炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胆嚢痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高ビリルビン血症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
免疫系障害	8 (0.7)	8 (1.5)	16 (1.0)
季節性アレルギー	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
過敏症	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬物過敏症	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
ゴム過敏症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
造影剤アレルギー	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
造影剤反応	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
医療機器アレルギー	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
食物アレルギー	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	542 (49.3)	269 (49.3)	811 (49.3)
上咽頭炎	149 (13.6)	79 (14.5)	228 (13.9)
尿路感染	133 (12.1)	81 (14.8)	214 (13.0)
上気道感染	91 (8.3)	41 (7.5)	132 (8.0)
インフルエンザ	74 (6.7)	40 (7.3)	114 (6.9)
気管支炎	37 (3.4)	16 (2.9)	53 (3.2)
膀胱炎	28 (2.5)	13 (2.4)	41 (2.5)
帯状疱疹	25 (2.3)	4 (0.7)	29 (1.8)
副鼻腔炎	22 (2.0)	9 (1.6)	31 (1.9)
咽頭炎	20 (1.8)	11 (2.0)	31 (1.9)
口腔ヘルペス	18 (1.6)	10 (1.8)	28 (1.7)
胃腸炎	16 (1.5)	9 (1.6)	25 (1.5)
鼻炎	14 (1.3)	10 (1.8)	24 (1.5)
結膜炎	11 (1.0)	6 (1.1)	17 (1.0)
皮膚真菌感染	10 (0.9)	1 (0.2)	11 (0.7)
消化管感染	8 (0.7)	1 (0.2)	9 (0.5)
喉頭炎	8 (0.7)	2 (0.4)	10 (0.6)
気道感染	8 (0.7)	7 (1.3)	15 (0.9)
歯肉炎	7 (0.6)	2 (0.4)	9 (0.5)
麦粒腫	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
下気道感染	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.7)
歯膿瘍	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
毛包炎	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
癜風	6 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.4)
蜂巣炎	5 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.5)
真菌感染	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
爪真菌症	5 (0.5)	6 (1.1)	11 (0.7)
歯感染	5 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.5)
ウイルス感染	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
虫垂炎	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
耳感染	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
単純ヘルペス	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
鼻ヘルペス	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
外耳炎	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
中耳炎	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
肺炎	4 (0.4)	4 (0.7)	8 (0.5)
歯髄炎	4 (0.4)	7 (1.3)	11 (0.7)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
足部白癬	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
外陰腟真菌感染	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
創傷感染	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
細菌性膀胱炎	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
ウイルス性消化管感染	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
腎盂腎炎	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
気管炎	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
大腸菌性尿路感染	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
ヘリコバクター性胃炎	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
迷路炎	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
口腔カンジダ症	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
皮膚感染	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
扁桃炎	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
細菌性上気道感染	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
細菌性尿路感染	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
尿路性敗血症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
ウイルス性上気道感染	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
外陰腟炎	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
口角口唇炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
虫垂膿瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
菌血症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性腟症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳房膿瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ブルセラ症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染性滑液包炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
よう	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
子宮頚管炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
脈絡網膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
慢性副鼻腔炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス性結膜炎	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
涙小管炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚糸状菌症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
憩室炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス性耳感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染性湿疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
子宮内膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
精巣上体炎	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
大腸菌感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
眼感染	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
眼瞼毛包炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
せつ	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
性器カンジダ症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
陰部ヘルペス	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯肉膿瘍	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
淋疾	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
蠕虫感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
E 型肝炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
帯状疱疹性髄膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳帯状疱疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染性舌炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
限局性感染	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
伝染性軟属腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻膿瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
膵炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼帯状疱疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔真菌感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔ウイルス感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
精巣炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
中咽頭カンジダ症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
爪囲炎	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
歯周炎	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
咽頭扁桃炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
慢性腎盂腎炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性気道感染	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
ウイルス性気道感染	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
敗血症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
敗血症性脳症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
敗血症性ショック	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮下組織膿瘍	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
股部白癬	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腸球菌性尿路感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
シュードモナス性尿路感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
肛門カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
感染性関節炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
細菌尿	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
カンピロバクター胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
男性外性器蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
丹毒	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
熱性感染症	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
プロテウス菌性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
術後創感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
膿尿	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
軟部組織感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
気管気管支炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
尿道炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
腟感染	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)
ガードネレラ菌性腟炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	238 (21.7)	114 (20.9)	352 (21.4)
転倒	128 (11.6)	61 (11.2)	189 (11.5)
挫傷	35 (3.2)	16 (2.9)	51 (3.1)
裂傷	19 (1.7)	4 (0.7)	23 (1.4)
靭帯捻挫	12 (1.1)	6 (1.1)	18 (1.1)
肋骨骨折	10 (0.9)	2 (0.4)	12 (0.7)
関節損傷	8 (0.7)	3 (0.5)	11 (0.7)
四肢損傷	8 (0.7)	5 (0.9)	13 (0.8)
創傷	8 (0.7)	3 (0.5)	11 (0.7)
偶発的過量投与	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
脳振盪	7 (0.6)	3 (0.5)	10 (0.6)
皮膚擦過傷	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.7)
熱傷	7 (0.6)	3 (0.5)	10 (0.6)
骨挫傷	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
足骨折	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
橈骨骨折	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
歯牙破折	5 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.5)
足関節部骨折	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
眼挫傷	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
交通事故	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
胸部損傷	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
大腿骨頚部骨折	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
頭部損傷	3 (0.3)	4 (0.7)	7 (0.4)
関節脱臼	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
肉離れ	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
歯牙損傷	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
上肢骨折	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
動物咬傷	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
節足動物咬傷	2 (0.2)	5 (0.9)	7 (0.4)
背部損傷	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
上腕骨骨折	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
靱帯損傷	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
靱帯断裂	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
処置後血腫	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
処置による疼痛	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
サンバーン	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
腱損傷	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
腱断裂	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
手首関節骨折	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
事故	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
術後貧血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
剥離骨折	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
食道熱傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
軟骨損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
頚椎骨折	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
凍瘡	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
鎖骨骨折	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
椎骨脱臼	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
耳部損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼外傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腓骨骨折	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼内異物	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
転位骨折	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
手骨折	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
熱疲労	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
角膜損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
下肢骨折	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腰椎骨折	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
半月板損傷	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
筋骨格系損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
PT		n (%)	
眼窩周囲血腫	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
処置後浮腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺挫傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
瘢痕	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
皮膚創傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
軟部組織損傷	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
脊椎圧迫骨折	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
脾破裂	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
くも膜下血腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
硬膜下血腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
縫合関連合併症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
滑膜断裂	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸椎骨折	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
外傷性骨折	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
外傷性血腫	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
外傷性出血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
外傷性血胸	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
外傷性肝損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
角膜擦過傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
頭蓋脳損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
上顆炎	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
顔面骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
前腕骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
体内異物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
生殖器内異物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
股関節部骨折	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
角膜破裂	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
筋断裂	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
過量投与	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
処置後出血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
処置による頭痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
表在性異物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
臨床検査	267 (24.3)	81 (14.8)	348 (21.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	65 (5.9)	8 (1.5)	73 (4.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	45 (4.1)	6 (1.1)	51 (3.1)
体重増加	27 (2.5)	14 (2.6)	41 (2.5)
体重減少	24 (2.2)	9 (1.6)	33 (2.0)
血中コレステロール増加	20 (1.8)	6 (1.1)	26 (1.6)
血圧上昇	19 (1.7)	7 (1.3)	26 (1.6)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
肝酵素上昇	18 (1.6)	1 (0.2)	19 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (1.5)	4 (0.7)	20 (1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (1.1)	0 (0.0)	12 (0.7)
血中ビリルビン増加	11 (1.0)	2 (0.4)	13 (0.8)
低比重リポ蛋白増加	9 (0.8)	8 (1.5)	17 (1.0)
肺機能検査値低下	9 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.5)
一酸化炭素拡散能減少	8 (0.7)	1 (0.2)	9 (0.5)
平均赤血球容積増加	7 (0.6)	2 (0.4)	9 (0.5)
肝機能検査値上昇	6 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.4)
アミラーゼ増加	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
C-反応性蛋白増加	5 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.5)
心拍数減少	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
リンパ球数減少	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
血中ブドウ糖増加	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
収縮期血圧上昇	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
血中トリグリセリド増加	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
心電図 QT 延長	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
血小板数減少	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
ビタミン D 減少	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
血中カリウム増加	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
コロンビア自殺評価スケール異常	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
ヘモグロビン減少	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
尿中ヘモグロビン陽性	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝酵素異常	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
眼圧上昇	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝機能検査異常	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
尿中亜硝酸塩陽性	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
細菌検査陽性	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中重炭酸塩減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中カルシウム減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチン増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチニン減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
血中リン増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中カリウム減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血圧低下	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
拡張期血圧上昇	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
収縮期血圧低下	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
CD4 リンパ球減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
CD8 リンパ球減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心雑音	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸部 X 線異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
コロンビア自殺評価スケール	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
努力呼気量減少	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
耐糖能上昇	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
ヘモグロビン増加	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
心拍数増加	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
心拍数不整	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
C 型肝炎ウイルス検査陽性	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
国際標準比増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝スキャン異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ球数異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
単球数増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
便潜血陽性	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
血小板数増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺機能検査異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
遊離サイロキシン増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
総肺気量減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
歩行距離テスト異常	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
白血球数異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中ビリルビン異常	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
血中リン減少	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
拡張期血圧低下	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
体温上昇	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸音異常	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
心電図異常 T 波	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
努力肺活量減少	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘマトクリット増加	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
脂質増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
脳核磁気共鳴画像異常	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
赤血球数増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
子宮頚部スミア異常	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
白血球数増加	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
代謝および栄養障害	87 (7.9)	29 (5.3)	116 (7.1)
高コレステロール血症	28 (2.5)	11 (2.0)	39 (2.4)
ビタミン D 欠乏	12 (1.1)	7 (1.3)	19 (1.2)
食欲減退	9 (0.8)	2 (0.4)	11 (0.7)
鉄欠乏	6 (0.5)	2 (0.4)	8 (0.5)
ビタミン B12 欠乏	6 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.4)
糖尿病	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
高脂血症	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
脱水	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
高血糖	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
低カルシウム血症	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
脂質異常症	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
体液貯留	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
高トリグリセリド血症	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
肥満	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
2 型糖尿病	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
異常体重減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
痛風	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ヘモクロマトーシス	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
低血糖	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
低カリウム血症	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
低マグネシウム血症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
低リン酸血症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳酸アシドーシス	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
脂質代謝障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
マラスムス	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
過少体重	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ビタミン B 群欠乏	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ビタミン B6 欠乏	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
低血糖ショック	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	293 (26.7)	151 (27.7)	444 (27.0)
背部痛	68 (6.2)	44 (8.1)	112 (6.8)
四肢痛	61 (5.6)	21 (3.8)	82 (5.0)
関節痛	52 (4.7)	35 (6.4)	87 (5.3)
筋痙縮	40 (3.6)	19 (3.5)	59 (3.6)
筋骨格痛	28 (2.5)	14 (2.6)	42 (2.6)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
筋力低下	19 (1.7)	13 (2.4)	32 (1.9)
関節腫脹	17 (1.5)	7 (1.3)	24 (1.5)
筋肉痛	13 (1.2)	8 (1.5)	21 (1.3)
頚部痛	13 (1.2)	8 (1.5)	21 (1.3)
滑液包炎	10 (0.9)	4 (0.7)	14 (0.9)
筋骨格硬直	10 (0.9)	8 (1.5)	18 (1.1)
筋骨格系胸痛	9 (0.8)	4 (0.7)	13 (0.8)
椎間板突出	8 (0.7)	6 (1.1)	14 (0.9)
四肢不快感	8 (0.7)	1 (0.2)	9 (0.5)
変形性関節症	8 (0.7)	5 (0.9)	13 (0.8)
脊椎痛	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
腱炎	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.7)
関節炎	6 (0.5)	2 (0.4)	8 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	6 (0.5)	4 (0.7)	10 (0.6)
運動性低下	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
足変形	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
凧径部痛	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
骨減少症	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
関節周囲炎	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
滑液嚢腫	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
出血性関節症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
関節滲出液	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
筋骨格障害	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
骨粗鬆症	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
骨痛	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
滑液包障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
尾骨痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肋軟骨炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
デュプイトラン拘縮	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腱付着部症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
線維筋痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高クレアチン血症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
関節可動域低下	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
関節硬直	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
脊柱前弯症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
半月板変性	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋拘縮	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
筋固縮	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋緊張	1 (0.1)	7 (1.3)	8 (0.5)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1645
筋攣縮	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
骨壊死	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
骨粗鬆症性骨折	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
乾癬性関節症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
シェーグレン症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
脊柱変形	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
脊椎すべり症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
顎関節症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
斜頚	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
弾発指	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
椎間孔狭窄	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
頚部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
関節摩擦音	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
関節不安定	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
靭帯痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
筋腫瘤	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
筋骨格不快感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
筋炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
頚部腫瘤	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
顎痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
膝蓋大腿関節痛症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
腱鞘炎	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	116 (10.6)	44 (8.1)	160 (9.7)
メラノサイト性母斑	47 (4.3)	16 (2.9)	63 (3.8)
基底細胞癌	12 (1.1)	7 (1.3)	19 (1.2)
脂漏性角化症	10 (0.9)	8 (1.5)	18 (1.1)
異形成母斑	9 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.5)
皮膚乳頭腫	8 (0.7)	3 (0.5)	11 (0.7)
線維性組織球腫	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
皮膚血管腫	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
子宮平滑筋腫	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
血管腫	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
脂肪腫	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
肛門性器疣贅	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝臓血管腫	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
表皮内悪性黒色腫	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
セミノーマ	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
アクロコルドン	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
血管脂肪腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
乳房の良性新生物	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺の良性新生物	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
唾液腺の良性新生物	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ボーエン病	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
乳癌	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
大腸腺腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
子宮内膜癌	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼の母斑	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳腺線維腺腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
線維腫	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
線維腫症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
消化器黒色腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ケラトアカントーマ	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
平滑筋腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口唇扁平上皮癌	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺腺癌	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
神経線維腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
骨線維腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳頭腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚癌	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
扁平上皮癌	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
黄色肉芽腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
膀胱癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
脳の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
乳腺線維腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
胃癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
前立腺癌	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
腎膨大細胞腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
舌の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
神経系障害	419 (38.1)	182 (33.3)	601 (36.5)
頭痛	158 (14.4)	71 (13.0)	229 (13.9)
浮動性めまい	75 (6.8)	26 (4.8)	101 (6.1)
筋痙直	45 (4.1)	24 (4.4)	69 (4.2)
片頭痛	19 (1.7)	8 (1.5)	27 (1.6)
錯感覚	18 (1.6)	21 (3.8)	39 (2.4)
坐骨神経痛	18 (1.6)	5 (0.9)	23 (1.4)
振戦	17 (1.5)	3 (0.5)	20 (1.2)
三叉神経痛	17 (1.5)	7 (1.3)	24 (1.5)
感覚鈍麻	16 (1.5)	15 (2.7)	31 (1.9)
神経痛	15 (1.4)	6 (1.1)	21 (1.3)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
失神	14 (1.3)	7 (1.3)	21 (1.3)
平衡障害	13 (1.2)	5 (0.9)	18 (1.1)
傾眠	11 (1.0)	5 (0.9)	16 (1.0)
てんかん	10 (0.9)	2 (0.4)	12 (0.7)
多発性硬化症	9 (0.8)	6 (1.1)	15 (0.9)
下肢静止不能症候群	9 (0.8)	4 (0.7)	13 (0.8)
灼熱感	7 (0.6)	5 (0.9)	12 (0.7)
緊張性頭痛	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.7)
不全片麻痺	6 (0.5)	2 (0.4)	8 (0.5)
多発性硬化症再発	6 (0.5)	7 (1.3)	13 (0.8)
運動失調	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
構語障害	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
味覚異常	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
痙攣発作	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
認知障害	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
筋緊張亢進	4 (0.4)	3 (0.5)	7 (0.4)
健忘	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
失語症	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
手根管症候群	3 (0.3)	5 (0.9)	8 (0.5)
協調運動異常	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
注意力障害	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
異常感覚	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
意識消失	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
部分発作	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
感覚障害	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
感覚消失	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
脳血管発作	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
ジスキネジア	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
顔面麻痺	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
顔面痙攣	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
すくみ現象	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
痙性歩行	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
全身性強直性間代性発作	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
頭部動揺	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
感覚異常性大腿神経痛	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
運動機能障害	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
眼振	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
視神経炎	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
末梢神経病変	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
睡眠の質低下	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
ヘルペス後神経痛	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
失神寸前の状態	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
会話障害	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
一過性脳虚血発作	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
ウートホフ現象	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
視野欠損	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
アカシジア	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳幹梗塞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
中枢神経系病変	1 (0.1)	9 (1.6)	10 (0.6)
脳虚血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
頚髄神経根障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
頚腕症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
頚原性頭痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
間代	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
不器用	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
体位性めまい	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
よだれ	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ジストニア	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
顔面部神経痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
微細運動機能障害	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
頭部不快感	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
企図振戦	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
固有感覚の欠如	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腰髄神経根障害	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
前兆を伴わない片頭痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
不全単麻痺	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
不随意性筋収縮	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ミオクロニーてんかん	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経筋痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
後頭神経痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
不全対麻痺	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腓骨神経麻痺	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
多発ニューロパチー	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
外傷後頭痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1645
神経根障害	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
言語緩慢	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
片頭痛発作重積	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
遅発性ジスキネジア	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
一過性全健忘	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
異痛症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
意識レベルの低下	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
薬物離脱性頭痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
微細運動遅延	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
出血性卒中	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
片麻痺	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
筋緊張低下	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
記憶障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
精神的機能障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
運動障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
被殻出血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
根症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
硬膜下ヒグローマ	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
足根管症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
第 6 脳神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
製品の問題	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
医療機器破損	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
精神障害	169 (15.4)	83 (15.2)	252 (15.3)
うつ病	51 (4.6)	30 (5.5)	81 (4.9)
不眠症	38 (3.5)	19 (3.5)	57 (3.5)
不安	23 (2.1)	14 (2.6)	37 (2.2)
抑うつ気分	15 (1.4)	8 (1.5)	23 (1.4)
睡眠障害	11 (1.0)	5 (0.9)	16 (1.0)
パニック発作	7 (0.6)	3 (0.5)	10 (0.6)
自殺企図	6 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.5)
自殺念慮	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
大うつ病	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
神経過敏	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
自殺行為	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
抑うつ気分を伴う適応障害	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
攻撃性	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
失見当識	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
異常な夢	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
激越	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
錯乱状態	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
多幸気分	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
初期不眠症	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
悪夢	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
ストレス	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
適応障害	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
怒り	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
身体疾患による不安障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
自殺既遂	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
譫妄	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
希死念慮を有するうつ病	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
抑うつ症状	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
現実感消失	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
欲求不満耐性低下	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
全般性不安障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
幻覚	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
幻聴	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
せっかち	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
易刺激性	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
リビドー消失	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
躁病	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神状態変化	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
気分変化	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
精神病性障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
落ち着きのなさ	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
涙ぐむ	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
チック	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
感情不安定	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
不安障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
感情的苦悩	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
睡眠発作	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
腎および尿路障害	89 (8.1)	37 (6.8)	126 (7.7)
尿失禁	15 (1.4)	12 (2.2)	27 (1.6)
尿閉	15 (1.4)	8 (1.5)	23 (1.4)
排尿困難	11 (1.0)	3 (0.5)	14 (0.9)
頻尿	10 (0.9)	4 (0.7)	14 (0.9)
腎結石症	9 (0.8)	4 (0.7)	13 (0.8)
膀胱機能障害	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
尿意切迫	7 (0.6)	2 (0.4)	9 (0.5)
緊張性膀胱	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
神経因性膀胱	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)

SOC	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
PT		n (%)	
膀胱結石	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
血尿	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
夜間頻尿	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
腎仙痛	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
膀胱不快感	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
水腎症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
切迫性尿失禁	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
急性腎障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
膀胱憩室	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肋骨脊柱角圧痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
排尿筋の括約筋失調	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎嚢胞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎臓痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
機能的単腎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿管結石症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
排尿躊躇	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿路の炎症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿臭異常	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
着色尿	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	39 (3.5)	28 (5.1)	67 (4.1)
月経過多	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
無月経	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
良性前立腺肥大症	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
勃起不全	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
不正子宮出血	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
月経困難症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
女性化乳房	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
乳房嚢胞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳房分泌	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳房腫瘤	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳房痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
子宮頚管ポリープ	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
性器潰瘍形成	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血精液症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
閉経期症状	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
不規則月経	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
卵巣嚢胞	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
卵巣障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
月経前痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
月経前症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
前立腺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
陰嚢被角血管腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
性機能不全	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
子宮頚部痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腟出血	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
バルトリン嚢腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
子宮頚部上皮異形成	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
子宮頚部白斑症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
生殖器の炎症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
過長過多不規則月経	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
月経遅延	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
非感染性精巣炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
骨盤痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
会陰痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
閉経後出血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
精巣萎縮	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
子宮頚部化生	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
子宮出血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
腟分泌物	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
腟異形成	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	119 (10.8)	73 (13.4)	192 (11.7)
咳嗽	35 (3.2)	18 (3.3)	53 (3.2)
口腔咽頭痛	20 (1.8)	17 (3.1)	37 (2.2)
呼吸困難	19 (1.7)	10 (1.8)	29 (1.8)
鼻出血	6 (0.5)	5 (0.9)	11 (0.7)
喘息	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
カタル	5 (0.5)	5 (0.9)	10 (0.6)
鼻閉	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
鼻漏	4 (0.4)	5 (0.9)	9 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
発声障害	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
鼻乾燥	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
呼吸障害	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
息詰まり感	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
労作性呼吸困難	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
湿性咳嗽	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
アレルギー性鼻炎	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
慢性気管支炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
PT		n (%)	
息詰まり	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
咽喉乾燥	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
低換気	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
低酸素症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
上気道分泌増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
喉頭痙攣	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻の炎症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻閉塞	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
鼻甲介肥大	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
閉塞性気道障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺線維症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺肉芽腫	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
肺高血圧症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺腫瘤	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ラ音	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸不全	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔痛	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
くしゃみ	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
上気道うっ血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
喘鳴	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
鼻茸	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
鼻そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
鼻中隔血腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
咽頭紅斑	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
逆流性喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	190 (17.3)	96 (17.6)	286 (17.4)
発疹	20 (1.8)	13 (2.4)	33 (2.0)
湿疹	19 (1.7)	5 (0.9)	24 (1.5)
光線角化症	15 (1.4)	6 (1.1)	21 (1.3)
紅斑	11 (1.0)	6 (1.1)	17 (1.0)
脱毛症	10 (0.9)	3 (0.5)	13 (0.8)
脂漏性皮膚炎	10 (0.9)	7 (1.3)	17 (1.0)
皮膚乾燥	9 (0.8)	4 (0.7)	13 (0.8)
酒さ	8 (0.7)	3 (0.5)	11 (0.7)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
皮膚炎	7 (0.6)	3 (0.5)	10 (0.6)
そう痒症	7 (0.6)	7 (1.3)	14 (0.9)
接触皮膚炎	6 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.4)
多汗症	5 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.5)
寝汗	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
皮膚変色	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
皮膚病変	5 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.5)
蕁麻疹	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
ざ瘡	4 (0.4)	7 (1.3)	11 (0.7)
褥瘡性潰瘍	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
アトピー性皮膚炎	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
過角化	4 (0.4)	5 (0.9)	9 (0.5)
間擦疹	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
丘疹	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
乾癬	4 (0.4)	6 (1.1)	10 (0.6)
斑状出血	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
網状皮斑	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
爪破損	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
紫斑	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
日光黒子	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
水疱	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
皮膚嚢腫	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
光線性皮膚症	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
色素沈着障害	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
全身性そう痒症	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
紅斑性皮疹	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
脂漏	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
顔面腫脹	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
表皮肥厚	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
アンドロゲン性脱毛症	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
被角血管腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
毛細血管炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝斑	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
冷汗	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
異汗性湿疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
貨幣状湿疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
多形紅斑	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
PT		n (%)	
毛髪成長異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
汗腺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
嵌入爪	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ケロイド瘢痕	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
毛孔性角化症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
黒子	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
斑	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
稗粒腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
汗疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
爪ジストロフィー	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
爪甲剥離症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚疼痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
掌蹠角皮症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
類乾癬	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ばら色粃糠疹	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
痒疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
アレルギー性そう痒症	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
斑状皮疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
丘疹性皮疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒性皮疹	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
痂皮	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
脂腺過形成	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
皮膚灼熱感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚色素脱失	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚刺激	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
皮膚局面	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚潰瘍	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
くも状母斑	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
毛細血管拡張症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
中毒性皮疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
乾皮症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
乾癬様皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
皮膚症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
温熱性紅斑	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
多毛症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
爪変色	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
脂腺障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
皮膚反応	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
丘疹状蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
社会環境	3 (0.3)	5 (0.9)	8 (0.5)
運動不能	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
閉経	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
歩行障害者	1 (0.1)	4 (0.7)	5 (0.3)
物質使用	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
血管障害	167 (15.2)	62 (11.4)	229 (13.9)
高血圧	120 (10.9)	43 (7.9)	163 (9.9)
血腫	15 (1.4)	3 (0.5)	18 (1.1)
ほてり	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.7)
低血圧	6 (0.5)	2 (0.4)	8 (0.5)
静脈瘤	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
末梢冷感	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
血圧変動	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
本態性高血圧症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
潮紅	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
起立性低血圧	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
四肢静脈血栓症	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
深部静脈血栓症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高血圧クリーゼ	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
間欠性跛行	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ浮腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢血管障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血栓性静脈炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
循環虚脱	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
末梢静脈疾患	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
レイノー現象	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

Source：Table 4.4-1.1

治験薬の初回投与日から安全性データのカットオフ日（治験薬の二重盲検下の最終投与後 30 日又は BAF の非盲検投与開始前日のいずれか早い日）までの期間に発現した有害事象を集計した。

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

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

SOC はアルファベット順，SOC 内の PT は BAF 群の発現率で降順とした。

事象名は MedDRA version 20.1 を用いて読み替えた。

Table 4-23 副作用発現被験者数及び発現率：カットオフ日 2017 年 12 月 31 日（A2304 試験，SAF）

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
合計	524 (47.7)	198 (36.3)	722 (43.9)
血液およびリンパ系障害	21 (1.9)	2 (0.4)	23 (1.4)
リンパ球減少症	9 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.5)
血小板減少症	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
白血球減少症	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
大赤血球症	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
貧血	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
大球性貧血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
低色素性貧血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
心臓障害	98 (8.9)	36 (6.6)	134 (8.1)
徐脈	49 (4.5)	14 (2.6)	63 (3.8)
第一度房室ブロック	15 (1.4)	3 (0.5)	18 (1.1)
洞性徐脈	13 (1.2)	4 (0.7)	17 (1.0)
動悸	11 (1.0)	4 (0.7)	15 (0.9)
第二度房室ブロック	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
狭心症	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
左脚ブロック	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
上室性頻脈	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
頻脈	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
心室性期外収縮	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
右脚ブロック	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
心粗動	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心室内伝導障害	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
期外収縮	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
洞性頻脈	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
上室性期外収縮	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
不整脈	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
心房細動	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
耳および迷路障害	7 (0.6)	9 (1.6)	16 (1.0)
回転性めまい	6 (0.5)	4 (0.7)	10 (0.6)
聴力低下	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳鳴	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
頭位性回転性めまい	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
両耳難聴	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
耳痛	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
外耳痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
バセドウ病	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
眼障害	33 (3.0)	6 (1.1)	39 (2.4)
黄斑浮腫	15 (1.4)	0 (0.0)	15 (0.9)
霧視	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
眼乾燥	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
眼瞼浮腫	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
加齢黄斑変性	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼瞼炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
失明	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
白内障	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
結膜出血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
乾性加齢黄斑変性	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼の炎症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
眼刺激	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼瞼嚢胞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
緑内障	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
網膜滲出斑	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高血圧性網膜症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
視力低下	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
視覚コントラスト感度低下	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
視力障害	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
胃腸障害	70 (6.4)	25 (4.6)	95 (5.8)
悪心	35 (3.2)	6 (1.1)	41 (2.5)
下痢	18 (1.6)	5 (0.9)	23 (1.4)
口内乾燥	4 (0.4)	3 (0.5)	7 (0.4)
アフタ性潰瘍	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
消化不良	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
上腹部痛	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
嘔吐	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
腹部不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腹痛	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
肛門錯感覚	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼気臭	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
便習慣変化	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
便秘	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
小腸炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心窩部不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1645
軟便	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼓腸	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
胃炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
唾液腺腫瘤	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
異常便	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
腹膜垂炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
歯痛	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	83 (7.6)	30 (5.5)	113 (6.9)
疲労	36 (3.3)	19 (3.5)	55 (3.3)
末梢性浮腫	14 (1.3)	3 (0.5)	17 (1.0)
末梢腫脹	7 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
胸部不快感	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
インフルエンザ様疾患	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
無力症	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
発熱	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
倦怠感	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
非心臓性胸痛	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
歩行障害	2 (0.2)	4 (0.7)	6 (0.4)
疼痛	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
悪寒	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
冷感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
酩酊感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
熱感	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
歩行不能	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身健康状態低下	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
運動耐性低下	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
全身性浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
炎症	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
肝胆道系障害	9 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.5)
脂肪肝	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
肝機能異常	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
胆管嚢胞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝毒性	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
免疫系障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
過敏症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
感染症および寄生虫症	138 (12.6)	67 (12.3)	205 (12.5)
尿路感染	25 (2.3)	17 (3.1)	42 (2.6)
上咽頭炎	21 (1.9)	10 (1.8)	31 (1.9)
帯状疱疹	17 (1.5)	1 (0.2)	18 (1.1)
上気道感染	14 (1.3)	16 (2.9)	30 (1.8)
気管支炎	8 (0.7)	5 (0.9)	13 (0.8)
インフルエンザ	7 (0.6)	7 (1.3)	14 (0.9)
咽頭炎	7 (0.6)	2 (0.4)	9 (0.5)
口腔ヘルペス	6 (0.5)	5 (0.9)	11 (0.7)
副鼻腔炎	6 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.4)
膀胱炎	5 (0.5)	4 (0.7)	9 (0.5)
結膜炎	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
皮膚真菌感染	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
中耳炎	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
気道感染	3 (0.3)	4 (0.7)	7 (0.4)
癜風	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
真菌感染	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
消化管感染	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
ヘルペスウイルス感染	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
迷路炎	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
下気道感染	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
鼻ヘルペス	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
口腔カンジダ症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
虫垂膿瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
虫垂炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ブルセラ症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染性滑液包炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
よう	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
脈絡網膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス性結膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染性湿疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸炎	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
陰部ヘルペス	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯肉膿瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
単純ヘルペス	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
帯状疱疹性髄膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳帯状疱疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
感染性舌炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
爪真菌症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
精巣炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
外耳炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯周炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
咽頭扁桃炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性気道感染	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
皮膚感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮下組織膿瘍	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
足部白癬	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
歯膿瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
気管炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性上気道感染	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
尿路性敗血症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
肛門カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
男性外性器蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
精巣上体炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
眼感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
鼻炎	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
ガードネレラ菌性腟炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
創傷感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	8 (0.7)	6 (1.1)	14 (0.9)
転倒	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
偶発的過量投与	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
歯牙損傷	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
裂傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
過量投与	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
臨床検査	135 (12.3)	36 (6.6)	171 (10.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42 (3.8)	3 (0.5)	45 (2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	26 (2.4)	5 (0.9)	31 (1.9)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
血圧上昇	14 (1.3)	3 (0.5)	17 (1.0)
肝酵素上昇	13 (1.2)	1 (0.2)	14 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (1.0)	2 (0.4)	13 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (0.7)	0 (0.0)	8 (0.5)
血中ビリルビン増加	6 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.4)
リンパ球数減少	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
肺機能検査値低下	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
体重減少	5 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.4)
血中コレステロール増加	4 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.4)
体重増加	4 (0.4)	6 (1.1)	10 (0.6)
一酸化炭素拡散能減少	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
心電図 QT 延長	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
心拍数減少	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
肝機能検査値上昇	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
アミラーゼ増加	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
収縮期血圧上昇	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
C-反応性蛋白増加	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝機能検査異常	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
平均赤血球容積増加	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチニン減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
CD4 リンパ球減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸部 X 線異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
努力呼気量減少	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
心拍数増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝酵素異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
国際標準比増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝スキャン異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ球数異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
単球数増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血小板数増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
白血球数異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中ビリルビン異常	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
血中リン減少	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
血圧低下	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1645
拡張期血圧低下	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
体温上昇	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸音異常	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘマトクリット増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
高比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
赤血球数増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	20 (1.8)	4 (0.7)	24 (1.5)
高コレステロール血症	8 (0.7)	2 (0.4)	10 (0.6)
食欲減退	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
高トリグリセリド血症	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
異常体重減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高血糖	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高脂血症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
脂質代謝障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
2 型糖尿病	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
過少体重	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	32 (2.9)	22 (4.0)	54 (3.3)
背部痛	7 (0.6)	3 (0.5)	10 (0.6)
筋痙縮	5 (0.5)	5 (0.9)	10 (0.6)
筋肉痛	5 (0.5)	4 (0.7)	9 (0.5)
四肢痛	5 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
関節痛	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
関節腫脹	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
尾骨痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
関節硬直	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
運動性低下	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋固縮	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格痛	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
関節周囲炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
筋腫瘤	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1645
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
乾癬性関節症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	27 (2.5)	20 (3.7)	47 (2.9)
メラノサイト性母斑	8 (0.7)	9 (1.6)	17 (1.0)
基底細胞癌	6 (0.5)	5 (0.9)	11 (0.7)
異形成母斑	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
乳癌	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
子宮内膜癌	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
消化器黒色腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝臓血管腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚血管腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺腺癌	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
表皮内悪性黒色腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経線維腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳頭腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
セミノーマ	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚乳頭腫	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
子宮平滑筋腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
膀胱癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
ボーエン病	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
乳腺線維腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
脂漏性角化症	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
神経系障害	116 (10.6)	57 (10.4)	173 (10.5)
頭痛	58 (5.3)	30 (5.5)	88 (5.3)
浮動性めまい	32 (2.9)	15 (2.7)	47 (2.9)
傾眠	6 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.4)
味覚異常	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
多発性硬化症	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
筋痙直	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
緊張性頭痛	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
灼熱感	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
注意力障害	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
錯感覚	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
失神	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
振戦	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
アカシジア	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
運動失調	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
平衡障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
中枢神経系病変	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
認知障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
体位性めまい	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
よだれ	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身性強直性間代性発作	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
頭部不快感	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
頭部動揺	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋緊張亢進	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)	3 (0.5)	4 (0.2)
企図振戦	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
片頭痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
運動機能障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
多発性硬化症再発	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
ミオクロニーてんかん	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼振	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
視神経炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢神経病変	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
失神寸前の状態	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
感覚障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
三叉神経痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
精神障害	28 (2.5)	13 (2.4)	41 (2.5)
不眠症	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.7)
うつ病	4 (0.4)	5 (0.9)	9 (0.5)
睡眠障害	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
不安	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
抑うつ気分	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
失見当識	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
異常な夢	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
攻撃性	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
激越	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
せっかち	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
初期不眠症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
大うつ病	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
躁病	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
悪夢	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
落ち着きのなさ	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1645
感情不安定	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
幻覚	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
睡眠発作	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
腎および尿路障害	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.3)
急性腎障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
膀胱機能障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
水腎症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
腎臓痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
尿閉	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	2 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.3)
無月経	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
閉経期症状	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
月経遅延	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
非感染性精巣炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	30 (2.7)	18 (3.3)	48 (2.9)
咳嗽	8 (0.7)	3 (0.5)	11 (0.7)
呼吸困難	8 (0.7)	3 (0.5)	11 (0.7)
喘息	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
鼻乾燥	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
口腔咽頭痛	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
低換気	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
喉頭痙攣	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
閉塞性気道障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
湿性咳嗽	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
呼吸障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻漏	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
上気道うっ血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
カタル	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
咽喉乾燥	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
咽頭紅斑	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
肺肉芽腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
逆流性喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	44 (4.0)	23 (4.2)	67 (4.1)
湿疹	6 (0.5)	2 (0.4)	8 (0.5)
発疹	5 (0.5)	7 (1.3)	12 (0.7)
脱毛症	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
多汗症	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
皮膚変色	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546	Total N = 1645
		n (%)	
紅斑	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
爪破損	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
全身性そう痒症	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.2)
酒さ	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
皮膚病変	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
顔面腫脹	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
ざ瘡	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
光線角化症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
接触皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
薬疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚乾燥	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
異汗性湿疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
貨幣状湿疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
毛髪成長異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
汗腺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
過角化	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
寝汗	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
掌蹠角皮症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒症	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
紅斑性皮疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
斑状皮疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
丘疹性皮疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒性皮疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
毛細血管拡張症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
網状皮斑	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
乾癬	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
血管障害	63 (5.7)	27 (4.9)	90 (5.5)
高血圧	50 (4.5)	22 (4.0)	72 (4.4)
ほてり	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.4)
低血圧	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
血腫	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
起立性低血圧	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
潮紅	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
末梢冷感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢血管障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	BAF312 N = 1099	Placebo N = 546 n (%)	Total N = 1645
静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

Source：Table 4.4-4

治験薬の初回投与日から安全性データのカットオフ日（治験薬の二重盲検下の最終投与後 30 日又は BAF の非盲検投与開始前日のいずれか早い日）までの期間に発現した副作用を集計した。

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

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

SOC はアルファベット順，SOC 内の PT は BAF 群の発現率で降順とした。

事象名は MedDRA version 20.1 を用いて読み替えた。

Table 4-24 重篤な有害事象一覧：カットオフ日 2017 年 12 月 31 日（A2304 試験，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	ARG/1005002	59/F/WH	ヘモクロマトーシス	260	After	1	1	3	3
BAF312	ARG/1007002	54/M/WH	虫垂炎	181	4	1	1	3	2
BAF312	AUS/1021001	49/M/WH	蜂巣炎	686	50	3	2	1	2
BAF312	AUS/1021004	54/F/WH	子宮内膜癌	275	1	3	2	4	2
BAF312	AUS/1023003	60/M/WH	基底細胞癌	913	42	3	2	1	2
			基底細胞癌	913	42	3	2	1	2
			基底細胞癌	939	81	3	1	1	
BAF312	AUS/1023009	50/F/WH	頭蓋内動脈瘤	270	211	3	1	999	2
			頭蓋内動脈瘤	361	120	3	1	999	2
BAF312	AUS/1025001	51/M/WH	自殺行為	367	183	1	1	1	2
BAF312	AUS/1025002	53/F/WH	表皮内悪性黒色腫	470	29	2	1	4	2
			基底細胞癌	498	1	2	1	1	2
BAF312	AUS/1025003	56/M/WH	尿路感染	41	45	2	2	1	2
			筋力低下	95	2	1	1	1	2
			筋力低下	289	7	1	1	1	4
			不全片麻痺	349	2	1	1	1	2
BAF312	AUS/1025007	58/F/WH	外傷性肝損傷	644	15	3	1	1	2
			外傷性骨折	644	15	3	1	1	2
			脾破裂	644	15	3	1	1	2
			外傷性血胸	644	15	3	1	1	2
			転倒	672	1	2	1	1	2
			筋骨格痛	672	8	2	1	1	2
			ボーエン病	717	After	2	1	1	1
			基底細胞癌	717	After	2	1	1	1
			ボーエン病	717	U	2	1	4	
			基底細胞癌	717	124	2	1	1	

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	処置	転帰
BAF312	AUS/1025010	49/F/WH	閉塞性臍ヘルニア	618	After	3	1	1	1
			閉塞性臍ヘルニア	618	11	3	1	1	
BAF312	AUS/1026001	57/M/WH	基底細胞癌	409	266	1	2	1	
BAF312	AUT/1042005	41/F/WH	異形成母斑	1096	9	1	2	1	
BAF312	AUT/1042010	55/F/WH	大腿骨頚部骨折	64	25	3	1	1	2
BAF312	AUT/1042014	56/M/WH	尿路感染	91	13	3	1	1	2
			変形性関節症	709	41	2	1	1	2
BAF312	AUT/1042025	55/F/WH	脊柱変形	418	After	2	1	1	1
			脊柱変形	418	U	2	1	1	
			外傷性出血	418	25	2	1	1	2
			くも膜下血腫	418	25	2	1	1	2
			硬膜下血腫	418	25	3	1	1	2
			挫傷	418	25	2	1	1	2
BAF312	AUT/1042033	48/M/WH	嵌頓臍径ヘルニア	89	7	2	1	3	2
BAF312	AUT/1042040	57/F/WH	基底細胞癌	356	92	2	2	1	2
BAF312	AUT/1043002	46/M/WH	便秘	1005	5	1	1	1	2
BAF312	BEL/1061002	54/F/WH	転位骨折	667	118	3	1	1	4
			転位骨折	667	118	3	1	1	4
BAF312	BEL/1064001	57/F/WH	血腫	400	4	3	1	1	2
BAF312	BEL/1067004	52/M/WH	メラノサイト性母斑	311	36	4	1	1	2
BAF312	BEL/1068005	61/F/WH	肺腺癌	250	After	4	2	4	1
BAF312	BGR/2004003	43/M/WH	慢性腎盂腎炎	1	7	1	1	1	4
BAF312	CAN/2026001	43/F/WH	うつ病	78	150	3	1	1	2
			自殺念慮	198	30	4	1	1	2
BAF312	CAN/2036001	43/F/WH	徐脈	7	2	3	2	4	2
			狭心症	8	4	2	2	4	2
BAF312	CAN/2038004	58/F/WH	脊椎圧迫骨折	131	After	2	1	3	1

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	治験薬に対する処置	治験薬に対する転帰
BAF312	CZE/2052009	37/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	472	12	3	2	1	2
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	597	After	2	2	1	1
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	597	U	2	2	1	
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	597	U	2	2	1	
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	598	After	2	2	1	1
BAF312	CZE/2054001	41/M/WH	裂傷	803	15	2	1	1	2
BAF312	CZE/2054003	56/F/WH	第二度房室ブロック	8	3	3	2	4	2
			第二度房室ブロック	9	19	2	2	3	2
			第二度房室ブロック	31	6	3	2	4	1
BAF312	EST/2071007	48/M/WH	背部痛	106	102	3	1	1	2
BAF312	EST/2072001	52/M/WH	憩室炎	601	7	3	1	3	2
BAF312	FRA/3001005	54/F/WH	足変形	629	2	2	1	1	2
BAF312	FRA/3004003	44/F/OT	企図振戦	7	7	1	2	3	2
			企図振戦	44	6	1	2	4	2
BAF312	FRA/3004010	35/M/WH	迷路炎	550	4	2	1	3	2
			膀胱機能障害	574	4	2	1	999	2
			腎盂腎炎	609	17	2	1	1	
BAF312	FRA/3005008	51/F/WH	自殺行為	443	After	1	1	1	1
			自殺行為	443	U	1	1	1	
BAF312	FRA/3005013	44/M/WH	尿閉	183	9	3	1	1	2
			自殺行為	366	After	4	1	1	1
			自殺行為	366	1	4	1	1	
BAF312	FRA/3006006	31/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	271	92	3	2	1	2
BAF312	FRA/3007009	45/M/WH	筋痙直	182	38	2	1	1	2
			発熱	569	9	1	1	1	2
			筋痙直	569	9	1	2	1	2
BAF312	FRA/3009003	39/F/WH	基底細胞癌	617	1	2	2	1	2
BAF312	FRA/3010001	56/F/WH	一過性脳虚血発作	400	1	2	1	3	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	処置	転帰
BAF312	FRA/3010008	43/F/WH	うつ病	181	17	2	1	1	2
BAF312	GRC/3031006	53/M/WH	心拍数減少	1	4	1	1	1	2
BAF312	GRC/3032001	45/F/WH	肝酵素異常	28	15	3	2	1	2
			黄斑浮腫	377	After	1	2	4	1
BAF312	HUN/3053007	45/M/WH	腎結石症	245	8	2	1	1	2
BAF312	HUN/3054009	53/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45	146	1	2	4	2
BAF312	HUN/3058005	61/F/WH	肝毒性	132	52	2	1	3	2
BAF312	HUN/3060004	44/M/WH	てんかん	267	1	1	1	1	2
BAF312	HUN/3060011	50/F/WH	幻覚	51	15	3	1	4	2
			精神病性障害	51	15	3	1	4	2
BAF312	HUN/3061001	47/F/WH	深部静脈血栓症	610	7	3	1	4	2
BAF312	HUN/3061003	47/M/WH	体重減少	201	4	2	1	1	2
BAF312	IRL/3072003	51/M/WH	尿路感染	86	4	3	1	1	2
			尿路感染	117	9	3	1	1	2
			尿路感染	145	9	3	2	1	2
			尿路感染	158	9	3	2	1	2
			尿路感染	183	11	3	1	1	2
			尿路感染	335	8	3	1	1	2
			尿路感染	348	8	3	1	1	2
			尿路感染	392	3	3	1	1	2
			尿路感染	535	7	3	1	999	2
			尿路感染	535	7	2	1	999	2
			尿路感染	560	10	2	1	1	2
			尿路感染	576	10	2	1	1	2
			尿路性敗血症	607	3	2	1	1	2
BAF312	IRL/3072006	60/F/WH	血小板減少症	161	3	4	2	4	2
BAF312	ISR/3090014	59/M/WH	第二度房室ブロック	1	3	3	2	4	2
			徐脈	1	3	3	2	4	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	処置	転帰
BAF312	ISR/3090027	46/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28	24	3	2	4	2
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28	24	3	2	4	2
BAF312	DEU/4002003	46/F/WH	切迫性尿失禁	330	1	2	1	1	2
			一酸化炭素拡散能減少	366	After	2	2	3	1
BAF312	DEU/4002004	53/F/WH	月経過多	387	106	2	1	1	2
BAF312	DEU/4002006	47/M/WH	歩行距離テスト異常	51	After	2	1	1	1
			運動失調	51	After	2	1	1	1
			多発性硬化症	51	U	2	1	1	
			滑液包炎	116	5	2	1	1	2
BAF312	DEU/4002008	46/F/WH	発疹	62	74	2	2	4	2
BAF312	DEU/4004004	53/F/WH	尿失禁	325	3	3	1	1	2
			足関節部骨折	550	17	2	1	1	2
			膀胱機能障害	640	1	1	1	1	2
BAF312	DEU/4004006	59/M/WH	三叉神経痛	26	36	3	1	3	2
			肺塞栓症	77	20	3	1	1	2
			四肢静脈血栓症	77	146	3	1	1	4
			三叉神経痛	245	83	2	1	1	2
			急性心筋梗塞	597	41	2	1	1	2
BAF312	DEU/4005013	52/F/WH	脳血管発作	227	50	4	1	3	2
BAF312	DEU/4007001	54/F/WH	尿路感染	155	9	3	2	1	2
BAF312	DEU/4008005	42/F/WH	口腔ウイルス感染	120	4	1	1	1	2
BAF312	DEU/4009003	49/F/WH	帯状疱疹	101	20	3	2	3	2
BAF312	DEU/4011001	30/F/WH	多発性硬化症	112	16	3	2	997	3
BAF312	DEU/4011003	52/F/WH	自殺企図	226	1	4	1	4	2
BAF312	DEU/4015001	43/F/WH	動悸	320	4	4	1	1	2
			左脚ブロック	321	U	4	1	1	997
			洞性頻脈	321	U	4	1	1	997

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	DEU/4015007	52/M/WH	急性冠動脈症候群	25	3	3	1	4	2
			心筋虚血	25	3	3	1	4	2
BAF312	DEU/4015009	54/M/WH	うつ病	242	16	4	1	4	5
			自殺既遂	257	1	4	1	4	5
BAF312	DEU/4015010	55/M/WH	腸閉塞	258	5	2	1	1	2
BAF312	DEU/4016004	52/F/WH	不全片麻痺	899	1	3	1	1	2
			部分発作	963	2	2	1	1	2
BAF312	DEU/4016008	60/F/WH	基底細胞癌	227	271	2	1	1	2
			失神	955	1	2	1	1	2
BAF312	DEU/4019001	57/F/WH	虫垂炎	32	1	3	1	1	2
BAF312	DEU/4022002	52/M/WH	徐脈	1	1	1	2	1	2
BAF312	DEU/4025001	45/F/WH	失神	346	2	2	1	1	2
BAF312	DEU/4025004	34/M/WH	セミノーマ	497	9	3	1	4	4
BAF312	DEU/4025006	48/F/WH	てんかん	244	1	1	1	1	2
BAF312	DEU/4027005	49/F/WH	神経因性膀胱	497	19	2	1	1	4
			神経因性膀胱	497	19	1	1	1	
BAF312	DEU/4028003	37/F/WH	甲状腺の良性新生物	69	44	3	1	1	2
BAF312	DEU/4030007	48/M/WH	胆嚢炎	578	5	2	1	1	2
BAF312	DEU/4032003	58/F/WH	卵巣障害	315	4	1	1	1	2
BAF312	DEU/4032005	55/F/WH	てんかん	614	2	2	1	3	2
BAF312	DEU/4033002	57/M/WH	セミノーマ	233	After	3	2	4	1
BAF312	DEU/4033005	51/M/WH	浮動性めまい	4	1	1	2	1	2
			起立性低血圧	4	1	1	2	1	2
			裂傷	318	1	1	1	1	2
			脳振盪	318	3	1	1	1	2
			肋骨骨折	318	55	1	1	1	2
			コロンビア自殺評価スケール異常	560	2	1	1	1	2
			コロンビア自殺評価スケール異常	560	2	1	1	1	

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	処置	転帰
BAF312	DEU/4033006	52/M/WH	多発性硬化症	133	4	1	1	1	2
BAF312	DEU/4036015	44/F/WH	脳振盪	478	4	3	1	1	2
BAF312	DEU/4036017	45/F/WH	上気道感染	42	9	1	1	1	2
			不全片麻痺	46	5	1	1	1	2
BAF312	DEU/4037003	50/F/WH	上気道感染	361	8	1	1	1	2
BAF312	DEU/4040001	57/F/WH	失神	13	4	3	1	1	2
			基底細胞癌	132	5	3	1	1	2
BAF312	DEU/4040005	59/M/WH	パニック発作	4	5	3	1	1	4
BAF312	DEU/4040006	50/F/WH	失神	339	1	2	2	1	2
BAF312	DEU/4044008	47/M/WH	尿路感染	135	5	3	1	1	2
BAF312	DEU/4048004	55/M/WH	脳幹梗塞	105	8	3	1	3	4
BAF312	DEU/4049004	58/F/WH	膀胱結石	116	2	2	1	1	2
BAF312	CHN/4073002	33/M/AS	血中ビリルビン増加	28	After	3	2	1	3
			血中ビリルビン増加	28	U	3	2	1	
BAF312	USA/5001002	53/F/WH	脱水	136	3	1	1	1	2
			胃腸炎	136	3	1	1	1	2
			無力症	136	3	1	1	1	2
			悪心	136	3	1	1	1	2
			嘔吐	136	3	1	1	1	2
			自殺企図	231	1	4	1	3	997
BAF312	USA/5005008	43/F/BL	歩行障害	7	2	1	1	1	2
BAF312	USA/5017002	55/F/WH	水腎症	553	2	3	1	3	2
			敗血症性ショック	553	2	4	1	3	2
			尿路性敗血症	553	8	3	1	3	2
			尿管結石症	553	16	3	1	3	2
BAF312	USA/5018003	60/F/WH	扁平上皮癌	368	45	2	1	4	2
			口唇扁平上皮癌	368	46	2	1	4	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]		持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	USA/5018005	44/M/WH	部分発作	240		18	2	1	1	2
			部分発作	646		21	2	1	1	2
BAF312	USA/5021001	46/F/WH	無力症	108		After	3	1	1	1
			尿路感染	108		6	3	1	1	4
			尿路感染	325	$	After	3	1	999	1
			尿路性敗血症	331	$	U	4	1	999	5
BAF312	USA/5030001	61/F/WH	痙攣発作	44		1	3	1	3	2
BAF312	USA/5035002	56/F/WH	大腸菌性尿路感染	404		17	3	1	1	2
			敗血症	404		17	3	1	1	2
BAF312	USA/5035003	55/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28		2	3	1	1	2
BAF312	USA/5047001	52/F/WH	全身性強直性間代性発作	111		1	4	2	4	2
BAF312	USA/5047004	49/F/WH	頚椎骨折	354		After	3	1	4	1
			頚椎骨折	354		U	3	1	4	
BAF312	USA/5059003	58/F/WH	精神状態変化	64		2	3	1	1	2
			転倒	593		1	3	1	1	2
			脳振盪	593		2	3	1	1	2
BAF312	USA/5059005	58/F/WH	尿路感染	289		8	2	1	1	2
			多発性硬化症再発	293		26	2	1	1	2
BAF312	USA/5059007	57/M/WH	脳血管発作	188		2	3	1	1	2
BAF312	USA/5062002	60/F/BL	足関節部骨折	100		182	2	1	1	2
			術後創感染	115		—	3	1	1	2
BAF312	USA/5092007	54/M/WH	黄斑浮腫	87		57	1	2	3	2
BAF312	USA/5100001	45/M/WH	失明	73		After	3	2	4	1
			多発性硬化症再発	74		After	3	2	4	1
BAF312	USA/5101001	56/M/WH	基底細胞癌	392		30	3	1	1	2
BAF312	USA/5112001	54/F/WH	尿路感染	117		11	2	1	1	2
			尿路感染	454		4	2	1	1	2
			上気道感染	454		4	2	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	USA/5123005	60/M/WH	冠動脈疾患	103	11	3	1	1	2
			冠動脈疾患	103	13	3	1	1	
BAF312	ITA/7001012	41/F/WH	呼吸困難	558	40	3	1	999	
			頻脈	558	40	3	1	999	
			バセドウ病	558	45	3	1	1	
BAF312	ITA/7002004	60/F/WH	丘疹性皮疹	63	159	2	2	4	2
			黄斑浮腫	90	After	4	1	4	1
BAF312	ITA/7002007	59/M/WH	基底細胞癌	104	63	2	1	1	2
BAF312	ITA/7002012	60/M/WH	皮膚癌	341	108	2	1	1	
BAF312	ITA/7007002	58/F/WH	注意力障害	161	14	3	1	1	2
			尿失禁	292	3	3	1	1	2
			尿失禁	292	3	2	1	1	2
BAF312	ITA/7008003	54/M/WH	急性腎障害	394	9	4	2	1	2
BAF312	ITA/7008018	49/F/WH	希死念慮を有するうつ病	84	86	3	1	1	2
			コロンビア自殺評価スケール異常	597	After	3	1	1	1
			自殺行為	597	28	3	1	1	
BAF312	ITA/7008026	42/F/WH	自殺企図	169	106	2	1	1	2
BAF312	ITA/7008027	40/M/WH	脈絡網膜炎	170	384	3	2	4	2
BAF312	ITA/7009002	56/M/WH	自殺念慮	28	1	2	1	1	2
			尿道狭窄	767	After	3	1	1	3
			尿道狭窄	767	12	3	1	1	
BAF312	ITA/7009005	61/M/WH	便秘	565	3	1	1	1	2
			発熱	565	3	1	1	1	2
BAF312	LVA/7031001	56/F/WH	帯状疱疹性髄膜炎	525	16	2	2	3	2
BAF312	LVA/7031008	43/M/WH	眼挫傷	62	17	1	1	1	2
			角膜損傷	62	17	1	1	1	2
			裂傷	62	17	1	1	1	2
BAF312	LTU/7041001	58/M/WH	尿路感染	424	41	2	2	3	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	LTU/7042001	42/F/WH	鼻膿瘍	552	5	2	1	1	4
BAF312	LTU/7042007	45/F/WH	インフルエンザ	748	16	2	1	1	2
			インフルエンザ	748	16	2	1	1	
			肺炎	751	13	2	1	3	2
			肺炎	751	13	2	1	1	
BAF312	NLD/7061004	49/F/AS	肺機能検査値低下	373	After	3	2	4	1
BAF312	NLD/7062009	48/F/WH	胆道仙痛	120	42	4	1	1	2
BAF312	NLD/7063001	56/F/WH	基底細胞癌	182	45	2	1	1	2
			基底細胞癌	539	1	3	2	1	2
BAF312	NLD/7063004	58/M/WH	尿閉	422	After	3	1	1	3
			尿閉	422	87	3	1	1	
BAF312	NLD/7064002	47/M/WH	脳損傷	368	5	1	1	1	2
			鎖骨骨折	368	249	4	1	1	2
BAF312	NLD/7064003	53/M/WH	胆石症	140	25	3	1	1	2
BAF312	NLD/7064005	50/M/WH	表皮内悪性黒色腫	357	58	4	2	4	2
BAF312	POL/7081005	55/F/WH	筋痙直	56	4	2	1	1	2
			自殺念慮	333	—	1	1	1	2
BAF312	POL/7081020	57/F/WH	三叉神経痛	141	After	2	1	1	1
			乳癌	233	After	3	2	4	3
BAF312	POL/7081025	60/M/WH	自殺企図	259	1	3	1	1	2
BAF312	POL/7081052	46/M/WH	びらん性胃炎	93	4	2	1	3	2
			大腿骨頚部骨折	150	6	2	1	1	2
BAF312	POL/7085001	58/F/WH	脳振盪	10	6	1	1	1	2
BAF312	POL/7086001	43/F/WH	頭部動揺	641	50	2	1	1	2
BAF312	POL/7087010	55/F/WH	尿路感染	212	9	1	1	1	2
BAF312	POL/7089009	39/F/WH	熱傷	545	17	3	1	3	3
BAF312	POL/7089011	37/F/WH	褥瘡性潰瘍	226	15	3	1	3	3

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	処置	転帰
BAF312	POL/7089020	30/F/WH	脱水	235	6	3	1	1	2
			尿路感染	235	11	3	1	1	2
BAF312	POL/7089022	48/F/WH	痙攣発作	14	1	3	1	3	2
			失語症	14	11	3	1	3	2
			痙攣発作	146	8	3	1	1	2
BAF312	PRT/8001001	58/F/WH	抑うつ症状	299	After	4	1	1	3
			躁病	343	After	4	2	4	3
			多幸気分	343	After	4	1	1	3
BAF312	PRT/8002003	43/M/WH	呼吸抑制	674	1	3	1	999	2
			てんかん	674	13	2	1	999	2
			心房細動	675	12	2	1	999	2
			尿路感染	688	29	2	1	999	2
			筋力低下	708	10	2	1	999	4
			筋力低下	785	36	1	1	999	2
			尿路感染	813	8	2	1	999	2
BAF312	PRT/8003003	40/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	252	30	3	2	3	2
			うつ病	358	92	4	1	1	2
BAF312	PRT/8003009	43/M/WH	大腿骨頚部骨折	515	After	3	1	3	1
			大腿骨頚部骨折	515	123	3	1	3	
BAF312	ROM/8023009	58/F/WH	虚血性脳卒中	5	After	2	2	4	3
BAF312	ROM/8025001	41/F/WH	子宮平滑筋腫	147	14	2	1	1	2
			身体疾患による不安障害	623	261	1	1	1	2
BAF312	ROM/8025002	58/F/WH	急性胆嚢炎	638	5	3	1	1	2
BAF312	ROM/8025003	58/F/WH	肝酵素上昇	53	42	3	2	4	2
BAF312	RUS/8044006	52/M/WH	機能的単腎	281	64	3	1	1	4
BAF312	RUS/8046006	53/F/WH	胃腸炎	256	7	2	1	1	2
BAF312	RUS/8052008	32/M/WH	下痢	414	6	2	1	1	2
BAF312	SVK/8072001	49/F/WH	不正子宮出血	454	6	2	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	治験薬に対する処置	転帰
BAF312	ESP/9001010	48/F/WH	虫垂炎	255	62	3	2	3	2
			虫垂膿瘍	255	62	3	2	3	2
BAF312	ESP/9001019	47/F/WH	多発ニューロパチー	351	129	3	1	4	2
			神経線維腫	351	129	3	2	1	2
BAF312	ESP/9005008	50/M/WH	うつ病	367	14	2	1	1	2
BAF312	ESP/9005017	41/F/WH	片頭痛発作重積	695	13	3	1	1	4
BAF312	ESP/9005021	58/F/WH	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27	22	2	2	3	2
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27	37	2	2	3	2
BAF312	ESP/9005023	36/M/WH	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	363	8	1	1	1	2
BAF312	ESP/9009001	46/F/WH	月経過多	19	1	2	1	1	2
BAF312	ESP/9011007	52/F/WH	消化器黒色腫	120	159	4	2	4	5
BAF312	ESP/9011012	59/F/WH	橈骨骨折	561	After	3	1	1	1
			橈骨骨折	561	U	3	1	1	
BAF312	ESP/9015002	46/M/WH	椎間板突出	188	79	3	1	1	2
BAF312	ESP/9015006	55/M/WH	水腎症	421	14	3	2	1	2
			尿路性敗血症	421	14	3	2	1	2
BAF312	SWE/9031005	47/M/WH	不安	19	16	2	1	1	2
BAF312	SWE/9033003	59/M/WH	鼠径ヘルニア	147	253	1	1	1	2
BAF312	SWE/9033004	50/F/WH	腰部脊柱管狭窄症	441	After	3	1	1	1
			滑液嚢腫	441	After	3	1	1	1
			腰部脊柱管狭窄症	559	117	3	1	1	
			滑液嚢腫	559	117	3	1	1	
BAF312	SWE/9033005	57/F/WH	基底細胞癌	477	After	2	2	1	1
			基底細胞癌	477	55	2	2	1	
BAF312	CHE/9041004	53/F/WH	関節炎	592	After	2	1	1	1
BAF312	CHE/9041012	53/M/WH	抑うつ気分	27	After	2	1	1	3
BAF312	CHE/9041013	57/M/WH	肺高血圧症	107	187	2	1	1	4
			脳振盪	269	8	1	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	処置	転帰
BAF312	CHE/9046002	59/F/WH	過敏症	8	3	4	2	4	2
BAF312	CHE/9047004	55/F/WH	白血球減少症	461	14	4	2	4	3
BAF312	TUR/9053006	59/F/WH	高血圧	46	After	2	2	1	3
			高血圧	46	U	2	2	1	
			てんかん	48	2	3	1	1	2
			てんかん	394	5	3	1	1	2
			てんかん	452	2	3	1	1	2
			てんかん	452	5	3	1	1	2
			てんかん	541	3	1	1	1	2
BAF312	TUR/9055003	44/M/WH	菌血症	585	53	3	1	1	2
			尿路感染	585	53	3	1	1	2
BAF312	GBR/9062001	53/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	190	10	2	2	3	2
			悪性黒色腫	1157	72	2	1	4	
BAF312	GBR/9062004	44/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	358	94	1	2	1	2
BAF312	GBR/9063010	41/F/WH	裂傷	206	251	3	1	1	2
			関節痛	456	After	3	1	1	3
			関節痛	485	After	3	1	1	1
			運動不能	485	89	3	1	1	4
BAF312	GBR/9063011	55/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	107	1	2	4	2
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	107	1	2	4	2
BAF312	GBR/9065007	45/M/WH	E 型肝炎	52	54	3	1	3	2
			神経根障害	568	After	3	1	1	1
			神経根障害	568	205	3	1	1	
BAF312	GBR/9065008	58/M/WH	三叉神経痛	343	107	3	1	1	2
BAF312	GBR/9065015	45/F/WH	筋力低下	384	8	3	1	1	2
			尿閉	384	8	3	1	1	2
BAF312	GBR/9068003	55/F/OT	尿路感染	92	9	3	2	1	2
BAF312	GBR/9072005	42/F/WH	呼吸障害	471	After	3	2	4	1

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]		持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
Placebo	ARG/1004001	47/M/WH	出血性卒中	136		16	3	1	4	5
Placebo	ARG/1009004	45/F/WH	尿路感染	125		18	2	1	1	2
Placebo	AUS/1021003	48/F/WH	カンピロバクター胃腸炎	90		42	3	1	1	2
Placebo	AUS/1021005	56/F/WH	基底細胞癌	131		161	1	2	1	2
			基底細胞癌	361		121	1	2	1	2
			基底細胞癌	361		121	1	2	1	2
Placebo	BEL/1064003	45/F/WH	光線角化症	361	$	103	1	1	999	2
Placebo	BEL/1067001	45/F/WH	歩行障害	182		18	1	1	1	2
			歩行障害	271		After	1	1	1	1
			歩行障害	285		U	1	1	1	
			腎膨大細胞腫	352		29	3	1	3	2
Placebo	BEL/1067002	34/M/WH	歩行障害	225		31	2	1	1	4
			振戦	225		31	1	1	1	4
			尿路感染	820	$	12	2	1	1	2
			胆汁うっ滞	820	$	13	2	1	1	
Placebo	BEL/1067005	40/M/WH	尿路感染	31		19	2	1	1	2
Placebo	BEL/1068002	56/M/WH	精巣萎縮	518		2	1	1	1	2
			術後創感染	525		7	2	1	3	2
Placebo	BGR/2003003	59/F/WH	貧血	127		6	1	2	3	2
Placebo	CAN/2021005	52/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	362		238	3	1	999	2
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	371		96	3	1	999	2
			非アルコール性脂肪性肝炎	600		After	1	1	999	1
			非アルコール性脂肪性肝炎	600		U	1	1	999	
Placebo	CAN/2024010	56/F/WH	脛骨骨折	418		2	3	1	999	2
Placebo	CAN/2028003	60/F/WH	肺塞栓症	735		32	4	2	4	4
			肺炎	735		32	2	2	4	4
			肺腺癌	751		35	4	2	4	5
Placebo	CZE/2051005	51/F/WH	腎盂腎炎	25		10	3	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	処置	転帰
Placebo	CZE/2051018	49/M/WH	多発性硬化症再発	117	21	4	1	1	2
			十二指腸潰瘍	296	73	3	1	1	2
			前立腺癌	343	After	4	1	4	1
Placebo	EST/2071015	56/F/WH	感覚異常性大腿神経痛	49	After	2	1	1	3
			感覚異常性大腿神経痛	49	U	2	1	1	
Placebo	FRA/3003006	49/F/WH	うつ病	203	After	2	1	1	1
Placebo	FRA/3004005	50/F/WH	歩行障害者	178	After	3	1	4	1
			自殺企図	178	43	3	1	4	2
Placebo	FRA/3010003	54/M/WH	基底細胞癌	377	106	2	1	1	2
Placebo	FRA/3012003	50/F/WH	股関節部骨折	117	8	2	1	1	4
Placebo	FRA/3012007	53/F/WH	便秘	14	After	1	1	1	1
			下痢	14	After	1	1	1	1
			下痢	14	U	1	1	1	
			便秘	14	U	1	1	1	
Placebo	GRC/3033007	50/F/WH	歩行障害	50	After	4	1	3	3
			回転性めまい	50	After	4	1	3	3
Placebo	ISR/3090022	50/F/WH	基底細胞癌	366	54	2	2	1	2
Placebo	DEU/4009001	40/F/WH	感覚鈍麻	49	21	3	1	1	2
			子宮平滑筋腫	58	639	3	1	1	2
Placebo	DEU/4009002	47/M/WH	胃腸炎	427	4	3	2	1	2
Placebo	DEU/4018006	37/M/WH	異常感覚	504	242	2	1	1	2
Placebo	DEU/4024005	46/M/WH	尿路性敗血症	337	14	1	1	1	2
Placebo	DEU/4026001	52/M/WH	基底細胞癌	969	After	1	2	1	1
			基底細胞癌	969	111	1	1	1	
Placebo	DEU/4026004	59/F/WH	椎間板突出	418	129	3	1	1	2
Placebo	DEU/4026005	54/F/WH	失神	557	2	3	1	1	2
Placebo	DEU/4028005	55/M/WH	複視	236	13	2	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日 (Day) [a]	持続期間（日）	重症度	関連性	治験薬に対する処置	転帰
Placebo	DEU/4028006	48/M/WH	多発性硬化症再発	527	20	3	1	1	2
			循環虚脱	538	1	3	1	1	2
Placebo	DEU/4028008	50/F/WH	冠動脈疾患	192	After	3	2	1	1
			冠動脈疾患	192	U	3	2	1	
			狭心症	192	7	2	2	1	2
Placebo	DEU/4028011	41/M/WH	創傷感染	331	13	3	2	1	2
Placebo	DEU/4029005	38/F/WH	多発性硬化症再発	86	31	1	1	1	2
Placebo	DEU/4036001	42/M/WH	多発性硬化症再発	237	5	3	1	1	2
Placebo	DEU/4037004	43/F/WH	自殺企図	253	2	1	1	1	2
Placebo	DEU/4038004	35/M/AS	パニック発作	8	1	1	1	1	2
Placebo	DEU/4040002	47/F/WH	健忘障害	286	$ 6	2	1	999	2
Placebo	DEU/4040003	57/M/WH	白内障	48	616	3	1	999	2
			網膜剥離	77	19	3	1	1	2
			網膜分離症	519	After	3	1	1	3
Placebo	DEU/4044005	56/M/WH	膀胱癌	470	After	3	2	999	1
Placebo	USA/5005013	51/F/WH	小腸閉塞	285	8	3	1	3	2
Placebo	USA/5068002	58/M/WH	穿孔性胃潰瘍	160	After	3	1	3	3
Placebo	USA/5099001	47/F/WH	乳癌	171	138	3	2	4	2
			乳癌	171	138	3	1	3	2
Placebo	USA/5115001	55/F/WH	腱断裂	237	100	2	1	1	4
Placebo	JPN/6068001	[redacted]M/AS	被殻出血	183	210	3	1	3	4
Placebo	ITA/7005017	40/M/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27	7	2	2	1	2
Placebo	ITA/7005018	57/M/WH	上室性頻脈	642	46	3	1	4	2
Placebo	ITA/7005023	60/F/WH	腸閉塞	206	9	2	1	1	2
Placebo	ITA/7007005	44/M/WH	大腿骨頚部骨折	406	3	4	1	3	4
Placebo	ITA/7008004	24/F/WH	子宮頚部上皮異形成	92	191	3	1	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	処置	転帰
Placebo	ITA/7008021	42/M/WH	尿路感染	204	121	4	2	4	2
			尿閉	310	15	4	2	4	2
			水腎症	311	14	4	2	4	2
Placebo	ITA/7009004	57/M/WH	不全対麻痺	397	12	1	1	1	2
Placebo	LVA/7033002	45/F/WH	不正子宮出血	18	22	1	1	1	2
			上腹部痛	29	45	1	1	1	2
Placebo	NLD/7069004	51/F/WH	腎結石症	263	3	3	1	1	2
			尿路感染	263	3	1	1	1	4
Placebo	POL/7081004	36/F/WH	貧血	161	22	3	1	1	2
Placebo	POL/7085006	55/M/WH	尿路感染	268	9	3	1	1	2
			肺炎	304	12	3	1	1	2
Placebo	POL/7089017	51/M/WH	自殺念慮	32	1	3	1	4	2
Placebo	PRT/8001002	57/M/WH	基底細胞癌	630	53	3	2	1	2
			インフルエンザ	813	11	3	1	1	2
			インフルエンザ	815	9	3	2	1	
Placebo	PRT/8001006	45/M/WH	不全対麻痺	352	After	4	1	4	1
Placebo	PRT/8005005	35/M/WH	不全対麻痺	641	4	2	1	1	2
Placebo	RUS/8042010	21/M/OT	プロテウス菌性胃腸炎	284	3	3	1	3	2
			低血糖ショック	284	3	3	1	3	2
Placebo	RUS/8044001	59/M/WH	急性膵炎	280	6	2	1	3	4
Placebo	SVK/8072009	60/F/WH	膝蓋大腿関節痛症候群	19	4	2	1	1	2
			半月板損傷	19	4	2	1	1	2
Placebo	ESP/9007002	43/M/WH	尿路感染	41	4	2	2	1	2
			尿路感染	170	23	3	2	4	2
			前立腺癌	181	After	3	1	4	1
Placebo	ESP/9008007	38/M/WH	股関節部骨折	531	211	3	1	3	4
Placebo	ESP/9011002	46/M/WH	多発性硬化症再発	230	87	3	1	4	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	治験薬に対する関連性	治験薬に対する処置	転帰
Placebo	ESP/9011003	47/F/WH	多発性硬化症再発	453	294	3	1	4	2
Placebo	ESP/9016006	59/M/WH	基底細胞癌	362	18	2	2	1	2
Placebo	CHE/9041003	49/F/WH	うつ病	272	4	2	1	1	2
Placebo	CHE/9047002	44/F/WH	異痛症	41	108	2	1	1	2
			裂肛	271	44	2	1	1	2
			尿閉	477	1	1	1	1	2
			多発性硬化症再発	502	8	2	2	1	2
Placebo	TUR/9055001	34/F/WH	胃癌	473	U	4	1	4	5
Placebo	TUR/9056001	44/F/WH	自殺企図	88	13	1	1	1	2
Placebo	GBR/9065009	52/M/WH	急性心筋梗塞	316	6	3	1	3	2
			食道炎	404	2	3	1	1	2
Placebo	GBR/9065011	51/M/WH	肝機能検査異常	92	20	3	2	1	2
Placebo	GBR/9070006	58/M/WH	悪性黒子	513	U	3	2	4	
Placebo	GBR/9072001	43/F/WH	ボーエン病	352	2	1	2	1	2
Placebo	GBR/9072002	43/M/WH	筋骨格硬直	310	After	3	1	1	3
			筋骨格硬直	310	U	3	1	1	

Source：Listing 4.4-1
性別：M = 男性，F = 女性
人種：WH = 白人，BL = 黒人又はアフリカ系アメリカ人，AS = アジア人，OT = その他，UN = 不明
$ = MS 疾患修飾薬の投与開始後に発現
持続期間：投与終了時又は投与終了後追跡調査期に消失日が欠測であり，かつ転帰が 1 又は 3 の場合は After，欠測の場合は U
重症度：CTCAE グレード。CTCAE に該当する有害事象がない場合，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 重度，4 = 生命を脅かす。
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
転帰：1 = 未回復，2 = 回復，3 = 軽快，4 = 回復したが後遺症あり，5 = 死亡，997 = 不明
－ = 記載なし
a) 治験薬の投与開始日を Day 1 とした。

Table 4-25 投与中止一覧：カットオフ日 2017 年 12 月 31 日（A2304 試験，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	関連性	処置	転帰
BAF312	AUS/1021004	54/F/WH	子宮内膜癌	275	1	3	2	10	2
BAF312	AUS/1025002	53/F/WH	表皮内悪性黒色腫	470	29	2	1	1	2
BAF312	AUS/1025007	58/F/WH	ボーエン病	717	U	2	1	10	
BAF312	AUT/1041004	50/M/WH	黄斑浮腫	93	29	1	2	10	2
BAF312	AUT/1042043	47/F/WH	黄斑浮腫	85	35	1	2	10	2
BAF312	BEL/1068005	61/F/WH	肺腺癌	250	After	4	2	10	1
BAF312	CAN/2021006	46/M/WH	筋痙直	1	After	2	1	1	1
BAF312	CAN/2021014	46/M/WH	浮動性めまい	1	4	1	2	1	2
BAF312	CAN/2024002	60/F/WH	線維嚢胞性乳腺疾患	259	87	2	1	10	2
BAF312	CAN/2036001	43/F/WH	徐脈	7	2	3	2	1	2
			狭心症	8	4	2	2	10	2
BAF312	CZE/2054003	56/F/WH	第二度房室ブロック	8	3	3	2	1	2
			第二度房室ブロック	31	6	3	2	1	1
BAF312	CZE/2055001	58/F/WH	上室性頻脈	4	5	1	2	1	2
			心拍数増加	4	5	1	2	1	2
BAF312	EST/2071005	52/F/WH	黄斑浮腫	29	204	2	2	1	4
BAF312	EST/2072001	52/M/WH	ぶどう膜炎	622	After	1	1	10	3
BAF312	FRA/3004003	44/F/OT	企図振戦	44	6	1	2	1	2
BAF312	FRA/3006008	44/M/WH	黄斑浮腫	29		3	2	1	2
BAF312	FRA/3007001	52/F/WH	一酸化炭素拡散能減少	363	After	1	1	1	1
BAF312	FRA/3012006	54/M/WH	黄斑浮腫	250	53	2	2	1	2
BAF312	FRA/3012010	54/F/WH	中毒性皮疹	351	After	1	1	1	1
BAF312	GRC/3032001	45/F/WH	黄斑浮腫	377	After	1	2	10	1
			視神経炎	377	After	1	2	1	1
BAF312	HUN/3054003	58/M/WH	黄斑浮腫	90	80	1	2	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	処置	転帰
BAF312	HUN/3054009	53/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45	146	1	2	1	2
BAF312	HUN/3054011	49/F/WH	不安	359	8	1	1	10	2
			幻覚	51	15	3	1	10	2
			精神病性障害	51	15	3	1	10	2
BAF312	HUN/3061001	47/F/WH	深部静脈血栓症	610	7	3	1	10	2
BAF312	IRL/3072003	51/M/WH	CD4 リンパ球減少	28	345	3	2	1	2
BAF312	IRL/3072006	60/F/WH	血小板減少症	161	3	4	2	10	2
BAF312	ISR/3090014	59/M/WH	第二度房室ブロック	1	3	3	2	1	2
			徐脈	1	3	3	2	1	2
BAF312	ISR/3090027	46/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28	24	3	2	1	2
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28	24	3	2	1	2
BAF312	DEU/4002008	46/F/WH	発疹	62	74	2	2	10	2
BAF312	DEU/4004001	52/M/WH	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28	239	2	2	1	4
BAF312	DEU/4008008	47/F/WH	黄斑浮腫	360	After	1	2	10	3
BAF312	DEU/4011003	52/F/WH	自殺企図	226	1	4	1		2
BAF312	DEU/4011005	45/F/WH	パニック発作	1	6	2	1	1	997
BAF312	DEU/4015007	52/M/WH	急性冠動脈症候群	25	3	3	1	10	2
			心筋虚血	25	3	3	1	10	2
			狭心症	25	3	3	1	10	2
BAF312	DEU/4015009	54/M/WH	うつ病	242	16	4	1	1	5
			自殺既遂	257	1	4	1	1	5
BAF312	DEU/4018007	47/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	100	After	2	2	1	3
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	100	129	1	2	1	2
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	207	126	1	2	1	2
BAF312	DEU/4025004	34/M/WH	セミノーマ	497	9	3	1	10	4
BAF312	DEU/4025008	43/F/WH	眼瞼浮腫	10	13	2	2	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	関連性	処置	転帰
BAF312	DEU/4025013	45/M/WH	浮動性めまい	1	164	1	1	1	2
			疲労	50	After	1	2	1	1
			筋痙縮	106	After	1	1	1	1
			感覚鈍麻	121	27	1	1	1	2
			筋力低下	147	After	1	1	1	1
BAF312	DEU/4027004	52/M/WH	浮動性めまい	2	34	1	2	1	2
			疲労	2	34	1	2	1	2
			動悸	14	22	1	2	1	2
BAF312	DEU/4029002	48/M/WH	血中アルカリホスファターゼ増加	350	45	1	1	1	2
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	350	45	1	1	1	2
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	350	45	1	1	1	2
			肺機能検査値低下	374	20	1	1	1	2
BAF312	DEU/4033002	57/M/WH	セミノーマ	233	After	3	2	10	1
BAF312	DEU/4033004	53/F/WH	一酸化炭素拡散能減少	71	After	1	1	1	1
BAF312	DEU/4034007	48/F/WH	傾眠	1	6	1	2	1	2
BAF312	DEU/4040004	49/F/WH	頭痛	212	163	2	2	10	2
BAF312	USA/5005015	54/F/WH	黄斑浮腫	29	38	2	2	1	2
BAF312	USA/5018003	60/F/WH	扁平上皮癌	368	45	2	1	10	2
			口唇扁平上皮癌	368	46	2	1	10	2
BAF312	USA/5028005	52/F/WH	嚢胞様黄斑浮腫	358	After	2	2	10	3
BAF312	USA/5042003	51/M/WH	洞性徐脈	1	After	1	2	1	1
BAF312	USA/5047001	52/F/WH	全身性強直性間代性発作	111	1	4	2	10	2
BAF312	USA/5047004	49/F/WH	頚椎骨折	354	After	3	1	10	1
			頚椎骨折	354	U	3	1	10	
BAF312	USA/5059012	28/F/WH	徐脈	7	1	1	2	1	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日 (Day) [a]	持続期間（日）	重症度	関連性	処置	転帰
BAF312	USA/5062002	60/F/BL	疼痛	31	After	2	2	1	3
			睡眠障害	31		2	2	1	2
			眼痛	31	26	1	2	1	2
			うつ病	31	76	1	1	1	2
			転倒	93	1	2	1	1	2
BAF312	USA/5071002	58/F/WH	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	183	378	1	2	1	
BAF312	USA/5071006	58/M/WH	咳嗽	171	28	1	1	1	2
BAF312	USA/5088004	56/F/WH	呼吸困難	105	After	1	2	1	3
			第一度房室ブロック	119	After	1	2	1	1
BAF312	USA/5100001	45/M/WH	失明	73	After	3	2	1	1
			多発性硬化症再発	74	After	3	2	10	1
BAF312	USA/5114002	47/F/WH	尿路感染	435	8	2	1	10	2
BAF312	USA/5117005	52/F/WH	第一度房室ブロック	1	7	2	2	1	2
BAF312	JPN/6054001	4[redacted]M/AS	徐脈	3	3	1	2	1	2
BAF312	JPN/6058002	4[redacted]F/AS	肝酵素上昇	49	31	2	2	1	2
BAF312	ITA/7002001	41/F/WH	末梢性浮腫	70	104	2	2	1	2
			うつ病	112	92	3	2	1	2
BAF312	ITA/7002004	60/F/WH	丘疹性皮疹	63	159	2	2	1	2
			黄斑浮腫	90	After	4	1	10	1
BAF312	ITA/7008027	40/M/WH	脈絡網膜炎	170	384	3	2	1	2
BAF312	NLD/7061004	49/F/AS	肺機能検査値低下	373	After	3	2	1	1
			多発性硬化症	373	After	3	2	1	1
BAF312	NLD/7064005	50/M/WH	表皮内悪性黒色腫	357	58	4	2	10	2
BAF312	POL/7081020	57/F/WH	乳癌	233	After	3	2	10	3
BAF312	POL/7081046	39/M/WH	国際標準比増加	53	8	2	2	1	2
BAF312	POL/7082003	42/F/WH	湿疹	427	After	1	2	1	1
BAF312	POL/7089034	58/M/WH	ぶどう膜炎	87	64	2	1	10	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	処置	転帰
BAF312	PRT/8001001	58/F/WH	躁病	343	After	4	2	10	3
BAF312	PRT/8001003	58/F/WH	黄斑浮腫	17	After	3	1	1	1
BAF312	PRT/8003008	45/F/WH	末梢性浮腫	43	50	2	2	1	2
BAF312	ROM/8022006	53/F/WH	回転性めまい	56	24	2	1	1	2
BAF312	ROM/8023009	58/F/WH	虚血性脳卒中	5	After	2	2	10	3
BAF312	ROM/8025003	58/F/WH	肝酵素上昇	53	42	3	2	10	2
BAF312	ESP/9001019	47/F/WH	多発ニューロパチー	351	129	3	1	1	2
BAF312	ESP/9009001	46/F/WH	肺機能検査値低下	97	After	1	2	1	1
BAF312	ESP/9011007	52/F/WH	消化器黒色腫	120	159	4	2	10	5
BAF312	SWE/9031009	59/F/WH	感染性滑液包炎	306	116	2	2	10	2
BAF312	CHE/9046002	59/F/WH	過敏症	8	3	4	2	10	2
BAF312	CHE/9047004	55/F/WH	白血球減少症	461	14	4	2	1	3
BAF312	GBR/9062001	53/M/WH	悪性黒色腫	1157	72	2	1	10	
BAF312	GBR/9063011	55/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	107	1	2	1	2
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	107	1	2	1	2
BAF312	GBR/9064002	58/M/WH	疲労	1	128	3	2	1	2
			倦怠感	1	128	3	2	1	2
BAF312	GBR/9069003	57/F/WH	リンパ球数減少	442	After	2	2	1	1
BAF312	GBR/9070002	45/M/WH	抑うつ気分	79	8	1	2	1	2
BAF312	GBR/9072005	42/F/WH	呼吸障害	471	After	3	2	1	1
Placebo	ARG/1004001	47/M/WH	出血性卒中	136	16	3	1	10	5
Placebo	CAN/2028003	60/F/WH	肺塞栓症	735	32	4	2	10	4
			肺炎	735	32	2	2	10	4
			肺腺癌	751	35	4	2	10	5
Placebo	CZE/2051018	49/M/WH	前立腺癌	343	After	4	1	1	1
Placebo	EST/2072003	52/F/WH	膀胱炎	134	4	1	1	10	2

投与群	実施国/ 被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日 （Day）[a)]	持続期間 （日）	重症度	関連性	処置	転帰
Placebo	FRA/3004005	50/F/WH	歩行障害者	178	After	3	1	10	1
			自殺企図	178	43	3	1	1	2
Placebo	HUN/3054007	57/F/WH	無力症	7	After	1	1	1	3
Placebo	DEU/4016009	43/F/WH	運動失調	117	After	2	1	10	1
Placebo	DEU/4016010	55/F/WH	悪心	20	After	1	1	10	1
Placebo	DEU/4036007	48/F/WH	疲労	449	U	2	1	1	997
Placebo	DEU/4040002	47/F/WH	不眠症	7	535	2	1	1	2
Placebo	DEU/4040003	57/M/WH	黄斑浮腫	566	After	3	1	1	3
Placebo	USA/5092004	53/F/WH	筋痙縮	1	After	1	2	1	1
			そう痒症	1	11	2	1	10	2
			眼瞼そう痒症	1	11	2	1	10	2
			そう痒症	1	11	2	1	10	2
			鼻そう痒症	1	11	2	1	10	2
			筋痙縮	1	13	2	1	1	2
			灼熱感	1	13	2	1	1	2
			灼熱感	1	13	2	1	1	2
			筋緊張	1	13	2	1	1	2
			口の感覚鈍麻	1	13	2	1	1	2
			感覚鈍麻	1	13	2	1	1	2
			口腔咽頭痛	5	9	1	1	1	2
Placebo	USA/5099001	47/F/WH	乳癌	171	138	3	2	1	2
Placebo	USA/5117004	57/F/WH	精神的機能障害	11	After	2	1	1	1
			頭痛	11	After	2	1	1	1
			不眠症	27	After	3	1	1	1
			うつ病	27	After	1	1	1	1
			眼振	32	After	1	1	1	1
			疲労	42	After	3	1	1	1
Placebo	ITA/7005018	57/M/WH	上室性頻脈	642	46	3	1	10	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連性	処置	転帰
Placebo	ITA/7008021	42/M/WH	尿路感染	204	121	4	2	10	2
			尿閉	310	15	4	2	10	2
			水腎症	311	14	4	2	1	2
Placebo	LVA/7033002	45/F/WH	不安	213	After	1	1	10	3
Placebo	NLD/7067005	60/F/WH	疲労	232	After	2	2	1	3
			多発性硬化症	232	After	2	2	1	3
			不眠症	232	226	3	2	10	2
Placebo	POL/7089017	51/M/WH	自殺念慮	32	1	3	1	1	2
Placebo	PRT/8001006	45/M/WH	不全対麻痺	352	After	4	1	10	1
Placebo	PRT/8003010	53/F/WH	歩行障害	389	After	2	2	1	1
Placebo	ESP/9007002	43/M/WH	尿路感染	170	23	3	2	10	2
			前立腺癌	181	After	3	1	1	1
Placebo	ESP/9011002	46/M/WH	多発性硬化症再発	230	87	3	1	10	2
Placebo	ESP/9011003	47/F/WH	多発性硬化症再発	453	294	3	1	10	2
Placebo	SWE/9033006	43/F/WH	中枢神経系病変	371	U	3	2	1	997
Placebo	TUR/9055001	34/F/WH	胃癌	473	U	4	1	1	5
Placebo	GBR/9064006	52/F/WH	疲労	53	After	2	2	1	1
			筋肉痛	53	After	3	2	1	1
			筋力低下	78	After	3	1	1	1
			筋力低下	78	After	3	2	1	1
Placebo	GBR/9070006	58/M/WH	悪性黒子	513	U	3	2	10	
Placebo	GBR/9071006	53/M/WH	頭痛	142	82	2	2	10	2

Source：Listing 4.4-2
性別：M = 男性，F = 女性
人種：WH = 白人，BL = 黒人又はアフリカ系アメリカ人，AS = アジア人，OT = その他，UN = 不明
$ = MS 疾患修飾薬の投与開始後に発現
持続期間：投与終了時又は投与終了後追跡調査期に消失日が欠測であり，かつ転帰が 1 又は 3 の場合は After，欠測の場合は U
重症度：CTCAE グレード。CTCAE に該当する有害事象がない場合，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 重度，4 = 生命を脅かす。
関連性：1 = なし，2 = あり

処置：1 = 薬物又は非薬物治療なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 未回復，2 = 回復，3 = 軽快，4 = 回復したが後遺症あり，5 = 死亡，997 = 不明
－ = 記載なし
a) 治験薬の投与開始日を Day 1 とした。

4.1.2 A2201 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-A2201 試験

試験の標題

A phase II, double-blind, randomized, multi-center, adaptive dose-ranging, placebo-controlled, parallel-group study evaluating safety, tolerability and efficacy on MRI lesion parameters and determining the dose response curve of BAF312 given orally once daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

治験実施医療機関

計 73 医療機関（カナダ，フィンランド，ドイツ，ハンガリー，イタリア，ノルウェー，ポーランド，ロシア，スペイン，スイス，トルコ，米国）

試験期間

2009 年 3 月 30 日（最初の被験者の初回来院日）

2011 年 5 月 4 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis，RRMS）患者を対象に，投与 3 ヵ月後までの combined unique active lesion（CUAL）数を指標として，BAF312（以下，BAF）の 5 用量とプラセボの用量反応性を評価する。CUAL の定義は「新規のガドリニウム（gadolinium, Gd）造影病変及び新規又は拡大 T2 病変を重複なく集計した MRI 画像上の活動性病変」とした。

副次目的

- 投与 3 ヵ月後及び投与 6 ヵ月後までの BAF の安全性及び忍容性（心臓イベント及び血圧への影響を含む）を評価する。
- 投与 6 ヵ月後までの CUAL 数を指標として，BAF 及びプラセボの用量反応性を評価する。
- 再発回数，年間再発率，再発がみられなかった被験者の割合に対する BAF の効果を評価する。
- CUAL 数及び臨床経過とリンパ球数との相関関係を評価する。
- MRI 画像に基づく以下の評価項目を指標として，投与 6 ヵ月後及び投与 3 ヵ月後の BAF の効果を評価する。
    - 新規の Gd 造影病変数
    - Gd 造影病変数（新規の Gd 造影病変数を含む）
    - 新規又は拡大 T2 病変数
    - CUAL が認められなかった被験者の割合

  - 高度の疾患活動性（ベースラインに 2 個以上の Gd 造影病変）を有する被験者での新規 Gd 造影病変数
- 定常状態での BAF の血漿中濃度を評価する。

探索目的

- MRI による磁化移動率（magnetization transfer ratio，MTR）によって測定した，髄鞘形成及び軸索密度を含めた脳組織構造の健全性に対する BAF の効果を評価する。
- 脳容積に対する BAF の効果を評価する。
- T1 低信号病変（ブラックホール）に対する BAF の効果を評価する。
- BAF の薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び薬力学（pharmacodynamics，PD）に対する CYP2C9*3 のハプロタイプの影響を評価する。
- BAF の薬理遺伝学及びゲノム薬理学を評価する。
- 遺伝学及びゲノム学的マーカーと，MRI 及び臨床反応プロファイル，並びに安全性所見との相関関係を評価する。
- 患者報告アウトカムに対する BAF の効果をプラセボと比較して評価する。
- 漸増投与時の忍容性及び安全性を評価する。

試験方法

本試験は RRMS 患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，アダプティブ用量設定試験である。本試験はスクリーニング期と二重盲検投与期で構成された。二重盲検投与期に第 1 期（6 ヵ月間）又は第 2 期（3 ヵ月間）を設定した（Figure 4-1）。

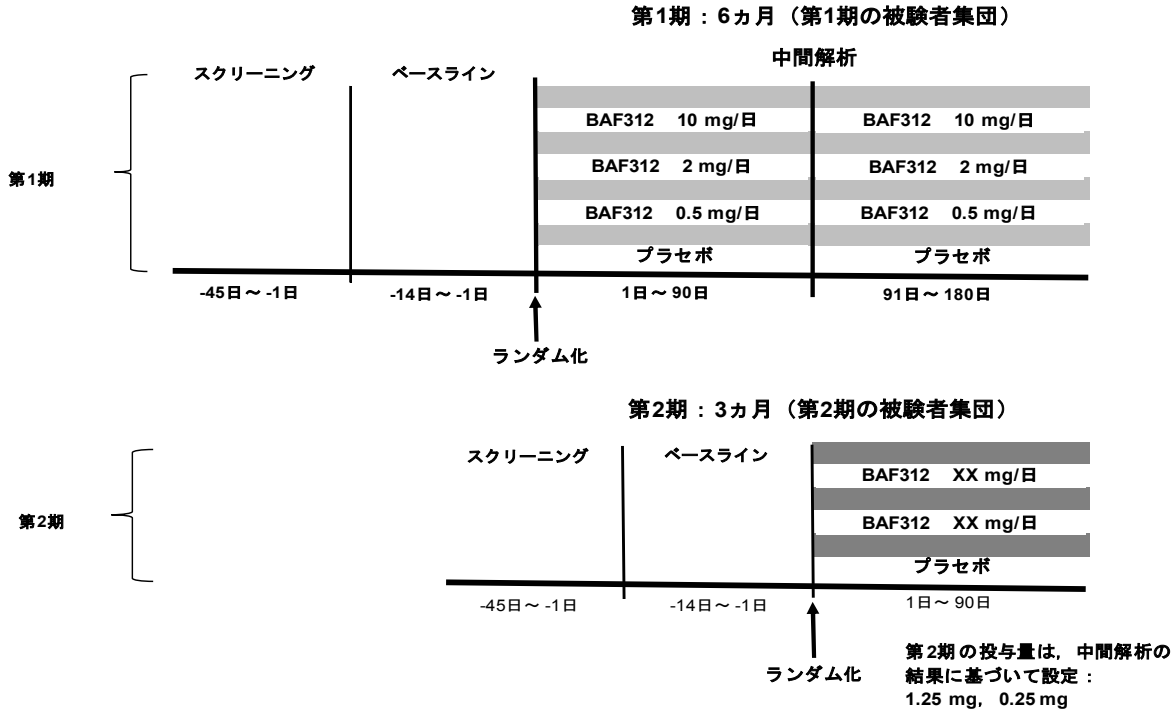
第 1 期では，二重盲検投与期の開始時（Day 1）に被験者を BAF 10 mg 群，2 mg 群，0.5 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比でランダム化し，治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 6 ヵ月間投与した。本試験では，第 1 期の 3 ヵ月評価を完了した被験者が少なくとも 176 名に到達した時点で，中間解析を実施する計画とした。中間解析の結果に基づき，第 2 期で用いる新たな 2 用量を選択した（BAF 1.25 mg，0.25 mg）。

第 2 期では，二重盲検投与期の開始時（Day 1）に被験者を BAF 1.25 mg 群，0.25 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 4：4：1 の比でランダム化し，治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 3 ヵ月間投与した。ランダム化の層別因子は，いずれの投与期も年齢及び性別とした。

本試験では，中間解析の結果に基づき，第 1 期で認められた初回投与時の徐脈性不整脈を軽減するため，治験実施計画書改訂 1 で漸増投与法を新たに規定した。第 2 期の BAF 1.25 mg 群に割り付けられた被験者は，10 日間の漸増期間を設けて治験薬投与を開始した。

二重盲検投与期（第 1 期又は第 2 期）を完了した被験者は，A2201E1 試験に移行できることとした。

Figure 4-1　　試験デザイン（A2201 試験）



Source：Figure 9-1

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：275 名（BAF 群：44 名／投与群，プラセボ群：55 名）

目標完了被験者数：250 名

第 1 期：BAF 10 mg 群，2 mg 群，0.5 mg 群，プラセボ群に 1：1：1：1 の比で割付け

第 2 期：BAF 1.25 mg 群，0.25 mg 群，プラセボ群に 4：4：1 の比で割付け

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本試験開始前に，文書により同意が得られた患者
- 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性患者
- McDonald 診断基準の 2005 年改訂版により多発性硬化症（multiple sclerosis，MS）と診断された患者
- 以下のいずれかの再発寛解の経過が認められた患者
  - 直近 1 年間に 1 回以上の再発
  - 直近 2 年間に 2 回以上の再発
  - スクリーニング時に Gd 造影病変が 1 個以上（スクリーニング時の MRI 検査で Gd 造影病変が認められない場合，1 ヵ月後に再検査を実施してもよい）

- ランダム化時の総合障害度スケール（expanded disability status scale，EDSS）スコアが 0 以上 5.0 以下の患者
- ランダム化前 30 日以内に再発や副腎皮質ステロイド治療のない神経学的に安定している患者

用量及び投与方法

二重盲検投与期中，第 1 期では BAF 10 mg，2 mg，0.5 mg，又はプラセボ，第 2 期では BAF 1.25 mg，0.25 mg，又はプラセボを，それぞれ 1 日 1 回経口投与した。第 1 期では，Day 1 の少なくとも投与後 6 時間まで安全性モニタリングを実施した。投与後 6 時間時点で治験実施計画書に規定したバイタルサイン及び心電図検査に関する退院基準を満たさなかった被験者に対し，退院基準を満たすまで安全性モニタリングを継続した。また，Day 1 の治験薬投与後に心拍数低下に関連した症状がみられた場合は，Day 2 の投与時にも安全性モニタリングを実施した。

第 2 期では，10 日間の漸増期間を設けて治験薬投与を開始した。漸増方法は，第 I 相用量漸増試験（A2107 試験）の結果に基づき設定し，0.25 mg から投与を開始し，5 日間かけて 1.25 mg まで漸増することとした。BAF 1.25 mg 群に対し上記の漸増投与法を適用し，BAF 0.25 mg 群では適用しなかった（Table 4-1）。第 2 期では，漸増投与時の Day 1，Day 2，Day 7 に少なくとも投与後 6 時間まで安全性モニタリングを実施した。投与後 6 時間時点で退院基準を満たさなかった被験者に対し，退院基準を満たすまで安全性モニタリングを継続した。

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

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

Source：Table 9-4
単位 mg

投与（観察）期間

- スクリーニング期：1～45 日間
- 二重盲検投与期：
  第 1 期（6 ヵ月）
  第 2 期（3 ヵ月）

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

投与 3 ヵ月後までの CUAL 数を主要評価変数として用量反応曲線を解析した。

（2）副次評価項目

- 再発に関する評価項目（EDSS で確認された確定再発を評価）：
  投与 6 ヵ月後までの以下を評価した。
  - 年間再発率（annualized relapse rate，ARR）
  - 再発がみられなかった被験者の割合
- MRI 画像に基づく評価項目：投与 3 ヵ月後，投与 6 ヵ月後の以下を評価した。
  - 新規の Gd 造影病変数
  - Gd 造影病変数（新規の Gd 造影病変数を含む）
  - 新規又は拡大 T2 病変数
  - CUAL がみられなかった被験者の割合
  - 高い疾患活動性（ベースラインに 2 個以上の Gd 造影病変）を有する被験者での新規 Gd 造影病変数

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），バイタルサイン（坐位血圧，心拍数），自由行動下血圧測定［ambulatory blood pressure measurement (24 hour)，ABPM］，心電図，ホルター心電図，携帯型心電図遠隔測定［（mobile cardiac telemetry，MCT），第 2 期のみ］，肺機能検査，胸部 X 線，高分解能コンピューター断層撮影（high resolution computer tomography，HRCT），眼科検査

PK/PD

投与 1 ヵ月後，投与 3 ヵ月後，及び投与終了時に採取した血液検体で PK を解析した。

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団（randomized set，RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。

- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与された被験者，かつ重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者。Intent-to-treat の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。
- Per-protocol 集団（per-protocol set，PPS）：FAS のうち，治験薬を 60 日以上投与され，重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，事前に規定した治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。

（2）有効性

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

主要評価項目

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

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

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

副次評価項目

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

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

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

新規の Gd 造影病変数及び Gd 造影病変数（新規の Gd 造影病変数を含む）を投与群間で比較した。解析には，反復測定データに対応した負の二項分布一般化推定方程式（generalized estimating equation，GEE）回帰モデルを用い，投与群と各測定時点の交互作用，ベースライン時の病変数で調整した。また，新規の Gd 造影病変数は，ベースライン時の疾患活動性が高い（Gd 造影病変が 2 個以上）又は低い（Gd 造影病変が 2 個未満）被験者で分けたサブグループ解析を実施した。新規又は拡大 T2 病変数を投与群間で比較した。解析には，反復測定データに対応した負の二項分布 GEE 回帰モデルを用い，投与群と各測定時点の交互作用で調整した。CUAL がみられなかった被験者の割合について，ロジット関数を使用し，投与群とベースラインの Gd 造影病変数で調整した重みを用いたロジスティック回帰モデルを用いて投与群間で比較した。すべての画像診断が利用可能な場合，重み 1 とし，k 画像診断のうち x 画像診断が欠測である場合，重み(k-x)/k とした。

中間解析

中間解析は 181 名の被験者が 3 ヵ月評価を完了した時点で実施された。中間解析は，独立した統計専門家及びプログラマーが非盲検下に実施し，その結果に基づき，独立データモニタリング委員会（data monitoring committee，DMC）が試験継続の可否を判断し，継続すべきと判断された場合には，サンプルサイズの調整の必要性，及び第 2 期で用いる BAF の 2 用量を選択することとした。中間解析の結果，事前に規定した無益性中止基準には該当せず，サンプルサイズは適切であると判断され，BAF 1.25 mg，0.25 mg が第 2 期の投与量として選択された。

（3）安全性

安全性評価項目は，すべて SAF を対象に解析した。安全性の解析は，特に記載のない限り，BAF 群は用量別に集計し，プラセボ群は第 1 期及び第 2 期を併合し集計した。

有害事象は，治験薬の初回投与日から最終投与後 10 日までに発現した事象を集計対象とし，発現被験者数とその割合を器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 13.1 を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK/PD

BAF の血漿中濃度の測定値に関する記述統計量を提示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を投与期別にそれぞれ Table 4-2，Table 4-3 に示す。

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

第 2 期では，ランダム化の対象となった 109 名全員に治験薬が投与され，106 名が本試験を完了した。5 名が治験薬投与を中止し，うち 2 名は治験薬投与の中止後に最終評価を終え試験を完了した。治験薬の投与を中止した被験者の割合に投与群間で大きな違いはなかった（BAF 1.25 mg 群，0.25 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 4.8%，3.9%，6.3%）。中止理由は同意撤回（BAF 0.25 mg 群 1 名，プラセボ群 1 名）が最も多く，その他はいずれも 1 名のみであった。

Table 4-2　　被験者の内訳（A2201 試験，第 1 期，RAN）

	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 0.5 mg N = 43		Placebo N = 46 [a]		合計 N = 188	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
試験完了 [b]	35	(70.0)	44	(89.8)	36	(83.7)	42	(91.3)	157	(83.5)
治験薬投与完了	32	(64.0)	42	(85.7)	33	(76.7)	41	(89.1)	148	(78.7)
治験薬投与中止	3	(6.0)	2	(4.1)	3	(7.0)	1	(2.2)	9	(4.8)
試験中止	15	(30.0)	5	(10.2)	7	(16.3)	3	(6.5)	30	(16.0)
治験薬投与中止	18	(36.0)	7	(14.3)	10	(23.3)	4	(8.7)	39	(20.7)
中止理由										
有害事象	9	(18.0)	6	(12.2)	4	(9.3)	2	(4.3)	21	(11.2)
治験管理上の問題	3	(6.0)	1	(2.0)	2	(4.7)	2	(4.3)	8	(4.3)
同意撤回	2	(4.0)	0		2	(4.7)	0		4	(2.1)
効果不十分	1	(2.0)	0		2	(4.7)	0		3	(1.6)
臨床検査値の異常	1	(2.0)	0		0		0		1	(0.5)
臨床検査値以外の検査値の異常	1	(2.0)	0		0		0		1	(0.5)
治験実施計画書からの逸脱	1	(2.0)	0		0		0		1	(0.5)

Source：Table 14.1-1.1

a) プラセボ群 1 名（治験薬が投与されなかった被験者）で，試験完了又は試験中止の情報が得られなかった。

b) 治験薬の投与完了時又は投与中止後の最終評価を完了した被験者

Table 4-3　　被験者の内訳（A2201 試験，第 2 期，RAN）

	BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 16		合計 N = 109	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
試験完了 [a]	40	(95.2)	50	(98.0)	16	(100)	106	(97.2)
治験薬投与完了	40	(95.2)	49	(96.1)	15	(93.8)	104	(95.4)
治験薬投与中止	0		1	(2.0)	1	(6.3)	2	(1.8)
試験中止	2	(4.8)	1	(2.0)	0		3	(2.8)
治験薬投与中止	2	(4.8)	2	(3.9)	1	(6.3)	5	(4.6)
中止理由								
同意撤回	0		1	(2.0)	1	(6.3)	2	(1.8)
有害事象	1	(2.4)	0		0		1	(0.9)
治験管理上の問題	0		1	(2.0)	0		1	(0.9)
追跡不能	1	(2.4)	0		0		1	(0.9)

Source：Table 14.1-1.2

a) 治験薬の投与完了時又は投与中止後の最終評価を完了した被験者

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-4 に示す。

第 1 期又は第 2 期にランダム化された 297 名のうち，296 名（99.7%）が FAS 及び SAF，265 名（89.2%）が PPS に含まれた。第 1 期で誤ってプラセボ群にランダム化された 1 名は，治験薬が投与されず，FAS，SAF，及び PPS から除外した。PPS から除外した 32 名の主な除外理由は，治験薬の投与期間が 60 日未満（26 名）であった（Table 14.1-2.2）。

Table 4-4　　解析対象集団（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，RAN）

	BAF312 10 mg N = 50 n (%)	BAF312 2 mg N = 49 n (%)	BAF312 1.25 mg N = 42 n (%)	BAF312 0.5 mg N = 43 n (%)	BAF312 0.25 mg N = 51 n (%)	Placebo N = 62 n (%)	合計 N = 297 n (%)
FAS	50 (100)	49 (100)	42 (100)	43 (100)	51 (100)	61 (98.4)	296 (99.7)
PPS	37 (74.0)	42 (85.7)	40 (95.2)	40 (93.0)	48 (94.1)	58 (93.5)	265 (89.2)
SAF	50 (100)	49 (100)	42 (100)	43 (100)	51 (100)	61 (98.4)	296 (99.7)

Source：Table 14.1-2.1
プラセボ群は第 1 期及び第 2 期の併合データ

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的データを Table 4-5 に示す。

全体の男女比は約 3：7 で女性が多く，平均年齢は 36.3 歳で，ほとんどの被験者が白人（97.0%）であった。女性の割合に投与群間で不均衡（60.0%～82.4%）がみられた以外は，主な人口統計学的データに群間で不均衡はみられなかった。

Table 4-5　　主な人口統計学的データ（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，RAN）

	BAF312 10 mg N = 50	BAF312 2 mg N = 49	BAF312 1.25 mg N = 42	BAF312 0.5 mg N = 43	BAF312 0.25 mg N = 51	Placebo N = 62	合計 N = 297
性別 - n (%)							
女性	30 (60.0)	34 (69.4)	31 (73.8)	30 (69.8)	42 (82.4)	45 (72.6)	212 (71.4)
男性	20 (40.0)	15 (30.6)	11 (26.2)	13 (30.2)	9 (17.6)	17 (27.4)	85 (28.6)
年齢（歳）							
n	50	49	42	43	51	61	296
Mean	36.4	37.4	35.4	36.0	37.4	35.4	36.3
SD	8.43	8.94	8.87	8.79	8.39	8.56	8.62
Median	37.0	37.0	35.0	35.0	36.0	35.0	36.0
Min～Max	20～53	19～55	19～55	21～55	23～53	19～52	19～55
年齢（歳）- n (%)							
18～20	1 (2.0)	2 (4.1)	2 (4.8)	0	0	1 (1.6)	6 (2.0)
21～30	12 (24.0)	10 (20.4)	10 (23.8)	10 (23.3)	10 (19.6)	19 (30.6)	71 (23.9)
31～40	23 (46.0)	21 (42.9)	16 (38.1)	21 (48.8)	21 (41.2)	24 (38.7)	126 (42.4)
41～50	10 (20.0)	12 (24.5)	12 (28.6)	9 (20.9)	15 (29.4)	12 (19.4)	70 (23.6)

	BAF312 10 mg N = 50	BAF312 2 mg N = 49	BAF312 1.25 mg N = 42	BAF312 0.5 mg N = 43	BAF312 0.25 mg N = 51	Placebo N = 62	合計 N = 297
≥ 51	4 (8.0)	4 (8.2)	2 (4.8)	3 (7.0)	5 (9.8)	5 (8.1)	23 (7.7)
欠測	0	0	0	0	0	1	1
人種 - n (%)							
Black	0	1 (2.0)	1 (2.4)	0	1 (2.0)	1 (1.6)	4 (1.3)
Caucasian	48 (96.0)	47 (95.9)	41 (97.6)	42 (97.7)	50 (98.0)	60 (96.8)	288 (97.0)
Other	2 (4.0)	1 (2.0)	0	1 (2.3)	0	1 (1.6)	5 (1.7)

Source：Table 14.1-3.1a
プラセボ群は第 1 期及び第 2 期の併合データ

ベースラインの疾患特性を Table 4-6 に示す。

EDSS スコアの中央値はいずれの投与群も 1.50～2.00 で障害度は比較的軽度であった。いずれの投与群も過去 1 年間の再発回数の中央値は 1 回で，Gd 造影病変を有する被験者が約半数を占めた。ベースラインの Gd 造影病変数（平均値）は，BAF 0.5 mg 群（3.7）で他の投与群（1.5～2.2）に比べ多く，BAF 0.5 mg 群では最大値（38）が他の投与群（9～25）に比べ大きかった。Gd 造影病変数以外のベースラインの疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。

Table 4-6　　ベースラインの疾患特性（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，RAN）

	BAF312 10 mg N = 50	BAF312 2 mg N = 49	BAF312 1.25 mg N = 42	BAF312 0.5 mg N = 43	BAF312 0.25 mg N = 51	Placebo N = 62	合計 N = 297
臨床的な MS の疾患特性							
初発からの罹病期間（年）							
n	50	49	42	43	51	61	296
Mean	6.004	7.248	7.210	8.657	7.653	8.039	7.470
SD	6.0849	6.8415	6.6416	7.3472	5.7420	6.6327	6.5405
Median	4.678	5.057	5.552	7.198	5.703	7.551	5.561
Min～Max	0.35～33.80	0.34～34.97	0.26～25.14	0.39～27.85	0.41～25.23	0.20～28.20	0.20～34.97
過去 1 年間の再発回数							
n	50	49	42	43	51	61	296
Mean	1.4	1.3	1.3	1.5	1.4	1.3	1.4
SD	0.78	0.63	0.64	0.85	0.78	0.64	0.72
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min～Max	0～3	0～3	0～3	0～4	0～3	0～4	0～4
過去 2 年間の再発回数							
n	50	49	42	43	51	61	296
Mean	2.0	2.1	1.8	1.8	2.0	1.8	1.9
SD	0.97	0.96	0.79	0.97	0.91	0.74	0.89
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Min～Max	0～5	1～5	1～3	1～4	0～4	1～4	0～5
初発からの再発回数							
n	50	49	42	43	51	60	295
Mean	3.6	4.1	3.9	4.3	6.2	4.1	4.4
SD	1.70	2.24	3.22	2.71	10.25	5.16	5.27
Median	3.0	3.0	3.0	4.0	4.0	3.0	3.0

	BAF312 10 mg N = 50	BAF312 2 mg N = 49	BAF312 1.25 mg N = 42	BAF312 0.5 mg N = 43	BAF312 0.25 mg N = 51	Placebo N = 62	合計 N = 297
Min～Max	1～9	1～11	1～16	1～11	1～72	1～40	1～72
EDSS スコア							
n	50	49	42	43	51	60	294
Mean	2.26	2.41	1.95	2.23	2.23	2.29	2.26
SD	0.981	1.236	1.011	1.250	1.112	1.147	1.127
Median	2.00	2.00	2.00	1.50	2.00	2.00	2.00
Min～Max	0.0～4.5	0.0～5.0	0.0～5.0	0.0～5.0	0.0～5.0	0.0～5.0	0.0～5.0
MRI に関する特性							
MRI 検査を実施した被験者数- n (%)							
	50 (100)	48 (98.0)	42 (100)	43 (100)	51 (100)	61 (98.4)	295 (99.3)
Gd 造影病変がみられなかった被験者数 a) - n (%)							
	28 (56.0)	22 (45.8)	20 (47.6)	20 (46.5)	28 (54.9)	26 (42.6)	144 (48.8)
Gd 造影病変数							
Mean	1.5	1.7	1.6	3.7	1.6	2.2	2.0
SD	3.85	3.40	2.42	8.14	3.36	3.41	4.40
Median	0.0	1.0	1.0	1.0	0.0	1.0	1.0
Min～Max	0～25	0～20	0～9	0～38	0～17	0～15	0～38

Source：Table 14.1-3.2a，Table 14.1-3.3a
プラセボ群は第 1 期及び第 2 期の併合データ
a) 割合(%)は MRI 検査を実施した被験者数を分母として算出した。

有効性の結果

（1）主要評価項目

投与 3 ヵ月後までの CUAL 数をプラセボと比較した減少率（プラセボを 0%減少とみなして算出）に対し，MCP-Mod 法を用いて BAF の 5 用量とプラセボの用量反応性を検定した結果，Emax モデル及び Hill-Emax モデル 1 で有意な用量反応性が示され，主要目的は達成された（Table 4-7）。また，AIC に基づき Emax モデルをより適合性の高いモデルとして選択した（Table 14.2-1.2）。

Table 4-7　　投与 3 ヵ月後の用量反応曲線の候補モデル（A2201 試験，FAS）

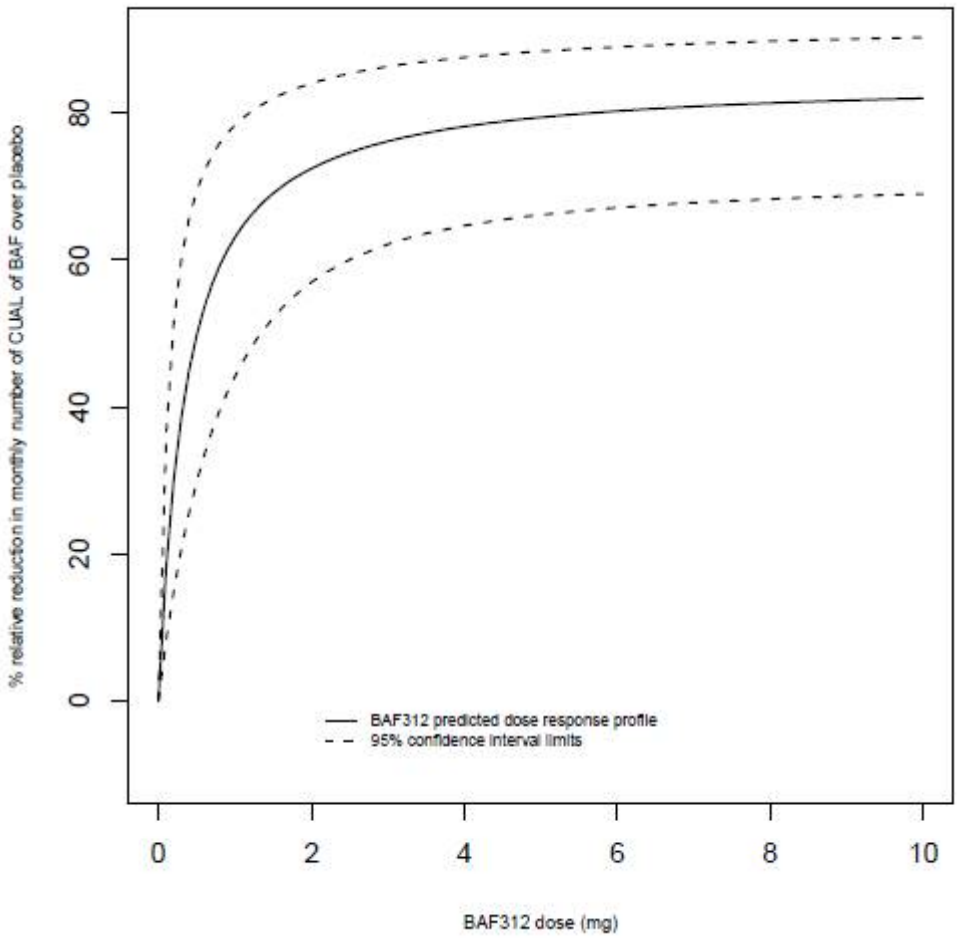
	t 統計量	p 値（片側）[1)]
線形モデル	1.75	0.0696
Emax モデル（ED_{50} = 1 mg）	3.93	0.0001
Hill Emax モデル 1（ED_{50} = 2 mg 及び Hill 係数 = 2）	2.53	0.0115
Hill Emax モデル 2（ED_{50} = 3 mg 及び Hill 係数 = 3）	1.65	0.0858
指数関数モデル（δ = 3.633）	1.20	0.1817

Source：Table 14.2-1.1
ED = effective dose，δ = 増加率
1) p 値が< 0.025 のモデルは，平坦な用量反応曲線（用量反応性が存在しない）と有意差があることを示す。

Emax モデルで推定した投与 3 ヵ月後の CUAL 数が，プラセボに比べて 50%減少する BAF の用量（95%信頼区間）は 0.38（0.02，∞） mg であった（Table 14.2-1.3）。

感度分析として実施した Bayesian longitudinal Emax モデルで推定した投与 3 ヵ月後の CUAL 数が，プラセボに比べて 50%減少する BAF の用量（95%信頼区間）は 0.51（0.19，1.34） mg であった（Table 14.2-1.7）。BAF によるプラセボに対する CUAL 数の減少率は最大 80%であり，BAF 10 mg と 2 mg に明らかな違いはみられなかった（Figure 4-2）。また，CUAL 数の実測値では，投与 2 ヵ月目以降はプラセボとの間に明らかな差異がみられたが，投与 1 ヵ月後では明らかではなかった（Figure 14.2-1.7，Figure 14.2-1.8）。そのため，投与 1 ヵ月後のデータを用いることなく投与 3 ヵ月後の用量反応性を推定する Bayesian longitudinal Emax モデルは，投与 3 ヵ月後まで（すなわち投与 1，2，3 ヵ月後）のデータを含める Emax モデルに比べ，より適合性の高いモデルであった。

Figure 4-2　Bayesian longitudinal Emax モデルで推定した投与 3 ヵ月後の用量反応曲線（A2201 試験，FAS）



Source：Figure 14.2-1.3

（2）副次評価項目

1）再発（EDSS で確認された確定再発を評価）

- ARR

負の二項分布 GEE 回帰モデルで推定した投与 6 ヵ月後までの ARR は，BAF 10 mg 群で 0.30，2 mg 群で 0.20，0.5 mg 群で 0.61 であり，プラセボ群の 0.58 と比べて BAF 2 mg 群で有意に低かった（p = 0.041）（Table 14.2-3.2b）。

- 再発がみられなかった被験者の割合

投与 6 ヵ月後までに再発がみられなかった被験者の割合は，BAF 10 mg 群で 84%，2 mg 群で 92%，0.5 mg 群で 77%であり，プラセボ群の 72%と比べて BAF 2 mg 群で有意に高かった（ロジスティック回帰モデル，p = 0.014）（Table 14.2-3.3b）。

2）MRI 画像に基づく評価

- 新規の Gd 造影病変数

投与 3 ヵ月後及び投与 6 ヵ月後の新規の Gd 造影病変数を Table 4-8 に示す。

負の二項分布 GEE 回帰モデルで推定した投与 3 ヵ月後の新規の Gd 造影病変数は，BAF 0.25 mg 群以外の各 BAF 群（10 mg 群，2 mg 群，1.25 mg 群，0.5 mg 群）でプラセボ群に比べて有意に減少し，BAF 10 mg 群，1.25 mg 群の減少が顕著であった（10 mg 群，1.25 mg 群；いずれも p < 0.001）。投与 6 ヵ月後でも BAF 10 mg 群，2 mg 群，0.5 mg 群は，プラセボ群に比べて有意に減少し，BAF 10 mg 群，0.5 mg 群の減少が顕著であった（10 mg 群，0.5 mg 群；いずれも p < 0.001）。

Table 4-8　　新規の Gd 造影病変数（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，FAS）

	n	評価時点の病変数	病変数の比	病変数の比の 95%信頼区間	Placebo と比較した病変の減少率	p 値
投与 3 ヵ月後（第 1 期及び第 2 期）						
BAF312 10 mg（N = 50）	44	0.18	0.138	(0.047, 0.408)	86.2	< 0.001
BAF312 2 mg（N = 49）	45	0.40	0.307	(0.123, 0.771)	69.3	0.012
BAF312 1.25 mg (N = 42)	42	0.15	0.113	(0.036, 0.358)	88.7	< 0.001
BAF312 0.5 mg（N = 43）	43	0.48	0.375	(0.163, 0.860)	62.5	0.021
BAF312 0.25 mg（N = 51）	51	0.62	0.478	(0.220, 1.037)	52.2	0.062
Placebo（N = 61）	61	1.29	—	—	—	—
投与 6 ヵ月後（第 1 期のみ）						
BAF312 10 mg（N = 50）	44	0.25	0.154	(0.063, 0.376)	84.6	< 0.001
BAF312 2 mg（N = 49）	45	0.38	0.228	(0.081, 0.641)	77.2	0.005
BAF312 0.5 mg（N = 43）	43	0.31	0.188	(0.070, 0.509)	81.2	< 0.001
Placebo（N = 45）	45	1.65	—	—	—	—

Source：Table 14.2-2.1c，Table 14.2-2.1[e]
反復測定データに対応した負の二項分布 GEE 回帰モデルを用いて解析した。投与群と各測定時点の交互作用，ベースラインの Gd 造影病変数をモデルに含めた。
p 値は病変数の比（各 BAF 群/プラセボ群）とその 95%信頼区間に対応する。
有意水準 0.05（両側）とした。

- Gd 造影病変数（新規の Gd 造影病変数を含む）

投与 3 ヵ月後及び投与 6 ヵ月後の Gd 造影病変数を Table 4-9 に示す。

負の二項分布 GEE 回帰モデルで推定した投与 3 ヵ月後の Gd 造影病変数は，BAF 0.25 mg 群以外の各 BAF 群（10 mg 群，2 mg 群，1.25 mg 群，0.5 mg 群）でプラセボ群に比べて有意に減少し，BAF 1.25 mg 群の減少が顕著であった（1.25 mg 群；$p < 0.001$）。投与 6 ヵ月後でも BAF 10 mg 群，2 mg 群，0.5 mg 群は，プラセボ群に比べて顕著に減少した（いずれも $p < 0.001$）。

Table 4-9　　Gd 造影病変数（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，FAS）

	n	評価時点の病変数	病変数の比	病変数の比の 95% 信頼区間	Placebo と比較した病変の減少率	p 値
投与 3 ヵ月後（第 1 期及び第 2 期）						
BAF312 10 mg（N = 50）	44	0.48	0.279	(0.124, 0.628)	72.1	0.002
BAF312 2 mg（N = 49）	45	0.69	0.396	(0.182, 0.861)	60.4	0.019
BAF312 1.25 mg (N = 42)	42	0.27	0.154	(0.059, 0.400)	84.6	< 0.001
BAF312 0.5 mg（N = 43）	43	0.79	0.454	(0.219, 0.945)	54.6	0.035
BAF312 0.25 mg（N = 51）	51	0.96	0.555	(0.283, 1.090)	44.5	0.087
Placebo（N = 61）	61	1.73	—	—	—	—
投与 6 ヵ月後（第 1 期のみ）						
BAF312 10 mg（N = 50）	44	0.28	0.095	(0.033, 0.273)	90.5	< 0.001
BAF312 2 mg（N = 49）	45	0.53	0.180	(0.069, 0.470)	82.0	< 0.001
BAF312 0.5 mg（N = 43）	43	0.51	0.173	(0.069, 0.434)	82.7	< 0.001
Placebo（N = 45）	45	2.94	—	—	—	—

Source：Table 14.2-2.2b，Table 14.2-2.2c
反復測定データに対応した負の二項分布 GEE 回帰モデルを用いて解析した。投与群と各測定時点の交互作用，ベースライン値の病変数をモデルに含めた。
p 値は病変比（各 BAF 群/プラセボ群）とその 95%信頼区間に対応する。
有意水準 0.05（両側）とした。

- 新規又は拡大 T2 病変数

投与 3 ヵ月後及び投与 6 ヵ月後の新規又は拡大 T2 病変数を Table 4-10 に示す。

負の二項分布 GEE 回帰モデルで推定した投与 3 ヵ月後の新規又は拡大 T2 病変数は，BAF 10 mg 群，2 mg 群，1.25 mg 群でプラセボ群に比べて有意に減少し，BAF 1.25 mg 群の減少が顕著であった（1.25 mg 群；$p < 0.001$）。投与 6 ヵ月後では BAF 10 mg 群，2 mg 群でプラセボ群に比べて顕著に減少した（10 mg 群；$p < 0.001$，2 mg 群；$p = 0.001$）。

Table 4-10　　新規又は拡大 T2 病変数（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，FAS）

	n	評価時点の病変数	病変数の比	病変数の比の95%信頼区間	Placebo と比較した病変の減少率	p 値
投与 3 ヵ月後（第 1 期及び第 2 期）						
BAF312 10 mg（N = 50）	44	0.38	0.259	(0.100, 0.670)	74.1	0.005
BAF312 2 mg（N = 49）	45	0.40	0.276	(0.112, 0.676)	72.4	0.005
BAF312 1.25 mg (N = 42)	42	0.17	0.118	(0.034, 0.409)	88.2	< 0.001
BAF312 0.5 mg（N = 43）	43	1.00	0.683	(0.234, 1.991)	31.7	0.485
BAF312 0.25 mg（N = 51）	51	0.87	0.591	(0.292, 1.193)	40.9	0.142
Placebo（N = 61）	61	1.47	—	—	—	—
投与 6 ヵ月後（第 1 期のみ）						
BAF312 10 mg（N = 50）	44	0.34	0.161	(0.062, 0.421)	83.9	< 0.001
BAF312 2 mg（N = 49）	45	0.41	0.197	(0.074, 0.527)	80.3	0.001
BAF312 0.5 mg（N = 43）	43	0.87	0.416	(0.130, 1.331)	58.4	0.139
Placebo（N = 45）	45	2.09	—	—	—	—

Source：Table 14.2-2.4b，Table 14.2-2.4c
反復測定データに対応した負の二項分布 GEE 回帰モデルを用いて解析した。投与群と各測定時点の交互作用，ベースライン値の病変数をモデルに含めた。
p 値は病変比（各 BAF 群/プラセボ群）とその 95%信頼区間に対応する。
有意水準 0.05（両側）とした。

- CUAL がみられなかった被験者の割合

投与 3 ヵ月後までに CUAL がみられなかった被験者の割合は，BAF 10 mg 群で 34.1%，2 mg 群で 40.0%，1.25 mg 群で 47.6%，0.5 mg 群で 30.2%，0.25 mg 群で 39.2%であり，プラセボ群の 18.0%と比べて BAF 2 mg 群，1.25 mg 群，0.25 mg 群で有意に高かった（ロジスティック回帰モデル，それぞれぞれ p = 0.020，p = 0.001，p = 0.034）。投与 6 ヵ月後に CUAL がみられなかった被験者の割合は，BAF 10 mg 群で 27.3%，2 mg 群で 35.6%，0.5 mg 群で 25.6%あり，プラセボ群の 13.3%と比べて BAF 2 mg 群で有意に高かった（ロジスティック回帰モデル，p = 0.022）（Table 14.2-2.6a，Table 14.2-2.6b，Table 14.2-2.6d，Table 14.2-2.6f）。

- 高い疾患活動性（ベースラインに 2 個以上の Gd 造影病変）を有する被験者の新規 Gd 造影病変数

投与 3 ヵ月後及び投与 6 ヵ月後の高い疾患活動性を有する被験者の新規 Gd 造影病変数を Table 4-11 に示す。

負の二項分布 GEE 回帰モデルで推定した高い疾患活動性（ベースラインに 2 個以上の Gd 造影病変）を有する被験者での新規 Gd 造影病変数は，投与 3 ヵ月後，投与 6 ヵ月後ともに BAF 10 mg 群，2 mg 群，0.5 mg 群でプラセボ群に比べて有意に減少した。投与 3 ヵ月後の減少率は

BAF 10 mg 群，2 mg 群，0.5 mg 群でそれぞれ 87.1%，84.1%，72.9%であり，投与 6 ヵ月後ではそれぞれ 78.6%，76.0%，76.9%であった。

Table 4-11　高い疾患活動性を有する被験者での新規 Gd 造影病変数（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，FAS）

	n	評価時点の病変数	病変数の比	病変数の比の95%信頼区間	Placebo と比較した病変の減少率	p 値
投与 3 ヵ月後（第 1 期及び第 2 期）						
BAF312 10 mg（N = 50）	12	0.37	0.129	(0.030, 0.561)	87.1	0.006
BAF312 2 mg（N = 49）	14	0.46	0.159	(0.044, 0.578)	84.1	0.005
BAF312 1.25 mg（N = 42）	14	0.15	0.052	(0.007, 0.405)	94.8	0.005
BAF312 0.5 mg（N = 43）	18	0.79	0.271	(0.091, 0.807)	72.9	0.019
BAF312 0.25 mg（N = 51）	13	1.46	0.504	(0.190, 1.337)	49.6	0.169
Placebo（N = 45）	23	2.90	—	—	—	—
投与 6 ヵ月後（第 1 期のみ）						
BAF312 10 mg（N = 50）	12	0.49	0.214	(0.091, 0.499)	78.6	< 0.001
BAF312 2 mg（N = 49）	14	0.55	0.240	(0.074, 0.779)	76.0	0.018
BAF312 0.5 mg（N = 43）	18	0.53	0.231	(0.081, 0.653)	76.9	0.006
Placebo（N = 45）	18	2.28	—	—	—	—

Source：Table 14.2-2.1j，Table 14.2-2.1l

反復測定データに対応した負の二項分布 GEE 回帰モデルを用いて解析した。投与群と各測定時点の交互作用，ベースライン値の病変数をモデルに含めた。
p 値は病変比（各 BAF 群/プラセボ群）とその 95%信頼区間に対応する。
有意水準 0.05（両側）とした。

安全性の結果

本試験では，第 1 期と第 2 期で投与期間が異なること，第 2 期のみ漸増投与法を適用したこと，プラセボ群は第 1 期及び第 2 期を併合したことから，厳密な群間比較は困難であり，結果の解釈に留意をする必要がある。

（1）治験薬の曝露状況

SAF を対象とした治験薬投与期間を Table 4-12 に示す。

第 1 期の BAF 群（10 mg，2 mg，又は 0.5 mg）の治験薬投与期間（中央値，以下同様）は 178～183 日であり，第 2 期の BAF 群（1.25 mg 又は 0.25 mg）の治験薬投与期間は 96 日であった。第 1 期と第 2 期を併合したプラセボ群（第 1 期：46 名，第 2 期：16 名）の治験薬投与期間は 180 日であった。

BAF 10 mg 群の治験薬投与期間が 7 日以上，14 日以上の被験者の割合（各 90.0%）は，他の投与群（93.9%～100%）に比べ低かった。第 1 期で治験薬投与期間が 80 日以上の被験者の割合は 2 mg 群（89.8%），0.5 mg 群（90.7%）に比べ，10 mg 群（76.0%）で低かった。

Table 4-12　治験薬投与期間（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，SAF）

	BAF312 10 mg N = 50	BAF312 2 mg N = 49	BAF312 1.25 mg N = 42	BAF312 0.5 mg N = 43	BAF312 0.25 mg N = 51	Placebo N = 61
投与期間（日）- n (%)						
≥ 1	50 (100)	49 (100)	42 (100)	43 (100)	51 (100)	61 (100)
≥ 7	45 (90.0)	46 (93.9)	42 (100)	43 (100)	50 (98.0)	61 (100)
≥ 14	45 (90.0)	46 (93.9)	42 (100)	42 (97.7)	50 (98.0)	61 (100)
≥ 20	43 (86.0)	46 (93.9)	42 (100)	42 (97.7)	50 (98.0)	61 (100)
≥ 50	41 (82.0)	44 (89.8)	41 (97.6)	41 (95.3)	50 (98.0)	60 (98.4)
≥ 80	38 (76.0)	44 (89.8)	40 (95.2)	39 (90.7)	49 (96.1)	60 (98.4)
≥ 110	37 (74.0)	43 (87.8)	0	39 (90.7)	1 (2.0)	43 (70.5)
≥ 140	35 (70.0)	43 (87.8)	0	38 (88.4)	0	43 (70.5)
≥ 170	30 (60.0)	38 (77.6)	0	33 (76.7)	0	39 (63.9)
投与期間（日）						
Mean	140.0	164.5	93.1	167.8	92.7	157.1
SD	70.68	55.08	12.11	42.28	15.52	43.70
Median	178.0	183.0	96.0	181.0	96.0	180.0
Min～Max	1～209	1～209	37～109	12～199	1～115	49～211
第 1 期 Patient-years	19.2	22.1	NA	19.8	NA	22.1
第 2 期 Patient-years	NA	NA	10.7	NA	12.9	4.2

Source：Table 14.3-1.1

プラセボ群は第 1 期及び第 2 期の併合データ

NA = 該当なし

治験薬投与期間は，治験薬が実際に投与された日数のみを集計し，治験薬の休薬又は中断期間は除外した。
Patient-years = 各被験者の治験薬投与期間の合計／365.25

（2）有害事象

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を Table 4-13 に示す。

Table 4-13　有害事象の要約（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，SAF）

	BAF312 10 mg N = 50	BAF312 2 mg N = 49	BAF312 1.25 mg 群 N = 42	BAF312 0.5 mg N = 43	BAF312 0.25 mg N = 51	Placebo N = 61
有害事象	48 (96.0)	48 (98.0)	29 (69.0)	37 (86.0)	38 (74.5)	49 (80.3)
副作用	40 (80.0)	33 (67.3)	15 (35.7)	20 (46.5)	20 (39.2)	25 (41.0)
死亡	0	0	1 (2.4)	0	0	0
重篤な有害事象	3 (6.0)	4 (8.2)	2 (4.8)	8 (18.6)	0	0
投与中止に至った有害事象	10 (20.0)	6 (12.2)	1 (2.4)	5 (11.6)	1 (2.0)	2 (3.3)

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.11

プラセボ群は第 1 期及び第 2 期の併合データ

1）有害事象

投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-15 に示す。

有害事象発現率は，第 1 期では，BAF 10 mg 群で 96.0%（48/50 名），2 mg 群で 98.0%（48/49 名），0.5 mg 群で 86.0%（37/43 名）であり，いずれも第 1 期と第 2 期を併合したプラセボ群（以下，プラセボ群）の 80.3%（49/61 名）と比べて高かった。第 2 期では，BAF 1.25 mg 群で 69.0%（29/42 名），0.25 mg 群で 74.5%（38/51 名）であり，いずれもプラセボ群（80.3%）と比べて低かった。

SOC 別で発現率が高かった有害事象（発現率 20%以上）は，第 1 期の BAF 群で，「心臓障害」，「眼障害」，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「感染症および寄生虫症」，「筋骨格系および結合組織障害」，「神経系障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であり，第 2 期の BAF 群で「感染症および寄生虫症」，「神経系障害」であった。プラセボ群では，「感染症および寄生虫症」，「神経系障害」であった。

プラセボ群と比べ，いずれかの BAF 群で発現率が 20%以上高かったものは，第 1 期で「心臓障害」，「神経系障害」であり，第 2 期で該当事象はなかった。

BAF の用量に依存して発現率が高い傾向を示したものは，「血液およびリンパ系障害」，「心臓障害」，「神経系障害」，「臨床検査」，「眼障害」であった。

PT 別で発現率が高かった有害事象（発現率 10%以上）は，第 1 期の BAF 群で，リンパ球減少症，徐脈，回転性めまい，悪心，疲労，鼻咽頭炎，頭痛，浮動性めまい，咳嗽，発熱であり，第 2 期の BAF 群で，鼻咽頭炎，頭痛であった。プラセボ群では，鼻咽頭炎，上気道感染であった。

プラセボ群と比べ，いずれかの BAF 群で発現率が 10%以上高かったものは，第 1 期で徐脈，鼻咽頭炎，頭痛，浮動性めまい，リンパ球減少症，悪心であり，第 2 期で該当事象はなかった。

BAF の用量に依存して発現率が高い傾向を示したものは，徐脈，頭痛，浮動性めまいであった。

第 1 期及び第 2 期のいずれの BAF 群でも，徐脈の発現はいずれも投与後 1 ヵ月未満であった（Table 14.3.1-1.10c，Table 14.3.1-1.10d）。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（以下，副作用）

投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-16 に示す。

副作用発現率は，第 1 期では，BAF 10 mg 群で 80.0%（40/50 名），2 mg 群で 67.3%（33/49 名），0.5 mg 群で 46.5%（20/43 名）であり，いずれもプラセボ群の 41.0%（25/61 名）と比べて高かった。第 2 期では，BAF 1.25 mg 群で 35.7%（15/42 名），0.25 mg で 39.2%（20/51 名）であり，BAF 群とプラセボ群（41.0%）と同程度であった。

PT 別で発現率が高かった副作用（発現率 10%以上）は，第 1 期の BAF 群で，リンパ球減少症，徐脈，回転性めまい，悪心，疲労，頭痛，浮動性めまいであり，第 2 期の BAF 群で該当事象はなかった。

プラセボ群と比べ，いずれかの BAF 群で発現率が 10%以上高かったものは，第 1 期でリンパ球減少症，徐脈，回転性めまい，悪心，疲労，頭痛，浮動性めまいであり，第 2 期で該当事象はなかった。

3）重症度別の有害事象

重症度別有害事象は，いずれの投与群もほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，第 1 期の BAF 10 mg 群で 16.0%（8/50 名），2 mg 群で 18.4%（9/49 名），0.5 mg 群で 11.6%（5/43 名）であり，第 2 期の BAF 1.25 mg 群で 7.1%（3/42 名）で，0.25 mg 群では高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。プラセボ群では 1.6%（1/61 名）であった。高度の有害事象発現率は，プラセボ群に比べ，BAF の 0.5～10 mg 群で高かった。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した高度の有害事象は，頭痛（BAF 10 mg 群：2 名，BAF 2 mg 群，1.25 mg 群，0.5 mg 群：各 1 名），第二度房室ブロック（BAF 10 mg 群，2 mg 群：各 2 名）であった（Table 14.3.1-1.12）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡例一覧を Table 4-14 に示す。

本試験で，第 2 期に死亡が 1 名（被験者番号 0104/00008）報告された。

本被験者の MS の罹病期間は 6.7 年であり，ベースライン時の EDSS スコアは 2.5 であった。本被験者は喫煙者であり（喫煙歴 30 年，煙草の平均喫煙本数 22 本/日），若年性冠動脈疾患の家族歴を有していた（Listing 16.2.4-1.3，Listing 16.2.9-1.10）。

本被験者は，第 2 期で BAF 1.25 mg 群にランダム化され，Day 1 に治験薬の投与が開始された。被験者は Day 29 に胸痛（重症度：高度）を発現し，本事象により Day 52 に治験薬の投与を中止した。本被験者は Day 79 に疲労を訴えており，8 時間後に自宅で死亡している状態で発見された。治験薬の投与中止から 27 日後であった。検視官は，死因を急性心筋不全と判定した。治験担当医師は，死亡と治験薬との関連を否定できないと判断した（14.3.3 項）。

Table 4-14　　死亡例一覧（A2201 試験）

投与期/投与群	被験者番号	年齢/ 性別/人種	主たる死因 （医師記載名/PT）	最終投与日 （Day）	死亡 a) （Day）	関連
第 2 期/ BAF1.25 mg	0104/00008	43/M/Ca	CAUSE UNKNOWN / 死亡	52	79	否定できない

Source：Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.7-1.1
性別：M = 男性，人種：Ca = 白人
a) 投与開始日を Day 1 とした。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を Table 4-17 に示す。

重篤な有害事象発現率は，第 1 期の BAF 10 mg 群で 6.0%（3/50 名），2 mg 群で 8.2%（4/49 名），0.5 mg 群で 18.6%（8/43 名）であり，第 2 期の BAF 1.25 mg 群で 4.8%（2/42 名）で，0.25 mg 群とプラセボ群では重篤な有害事象の報告はなかった。重篤な有害事象発現率は，第 1 期の BAF 0.5 mg 群で最も高かった。

いずれかの投与群で 2 名以上に報告された重篤な有害事象は，第二度房室ブロック（BAF 10 mg 群：1 名，BAF 2 mg 群：3 名）であった。第二度房室ブロックはいずれも一過性で，Day 1 に発現した後，投与中止を含む処置により同日又は翌日に消失した。本事象はいずれも治験薬との関連は否定されなかった（Table 14.3.1-1.11，Listing 16.2.7-1.1）。

（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 4-18 に示す。

投与中止に至った有害事象発現率は，第 1 期の BAF 10 mg 群で 20.0%（10/50 名），2 mg 群で 12.2%（6/49 名），0.5 mg 群で 11.6%（5/43 名）であり，第 2 期の BAF 1.25 mg 群で 2.4%（1/42 名），0.25 mg 群で 2.0%（1/51 名）であった。プラセボ群では 3.3%（2/61 名）であった。

投与中止に至った有害事象発現率は，第 1 期では，プラセボ群に比べ BAF 群で高く，第 2 期では，BAF 群とプラセボ群とで同程度であった。

いずれかの投与群で 2 名以上に報告された投与中止に至った有害事象は，第二度房室ブロック（BAF 10 mg 群：2 名，BAF 2 mg 群：3 名），リンパ球減少症（BAF 10 mg 群：2 名，BAF 2 mg 群：1 名），リンパ球数減少，浮動性めまい（いずれも BAF 10 mg 群：各 2 名）であり，その他の事象で 2 名以上に報告された投与中止に至った有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.4）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

リンパ球数（平均値）は，第 1 期及び第 2 期のいずれの BAF 群でも，Day 7 で低下が認められた後，最終評価時点まで大きな変動はなかった。プラセボ群では，ベースラインから最終評価時点まで大きな変動はなかった。リンパ球数のベースラインからの平均変化量は BAF の用量に依存して大きくなる傾向がみられた（Table 14.3-3.9）。

リンパ球数の臨床的に注目すべき異常値（0.2×10^9/L 未満）に該当した被験者の割合は，第 1 期の BAF 10 mg 群で 36.2%（17/47 名），2 mg 群で 17.0%（8/47 名），1.25 mg 群で 2.4%（1/42 名）であり，BAF の用量に依存して高かった。第 2 期では，リンパ球数の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者はおらず，プラセボ群でも該当した被験者はいなかった。

その他の血液学的検査項目で臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は，いずれの投与群でも 2 名以下と少なかった（Table 14.3-3.13，Table 14.3-3.14）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値（いずれかの群で 5%以上）は，投与期を問わず BAF 群で CRP，総コレステロール，GGT，ALT，及び中性脂肪であった。プラセボ群に比べいずれかの BAF 群で発現率が 5%以上高かった臨床的に注目すべき異常値は，投与期を問わず CRP，GGT，及び ALT であった。なお，プラセボ群で GGT 及び ALT の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者はいなかった。血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値で，BAF の用量に依存して発現率が高くなった項目はみられなかった（Table 14.3-3.13）。

肝機能検査の有害事象共通用語基準（common terminology criteria for adverse events，CTCAE）に基づく Grade 別の異常値（いずれかの群で 5%以上）は，第 1 期の BAF 群で Grade 1 の ALT 高値，Grade 1 の AST 高値，Grade 1 又は 2 の GGT 高値で，第 2 期の BAF 群で Grade 1 の ALT 高値，AST 高値，及び GGT 高値であった。これらの異常値は，プラセボ群に比べいずれかの BAF 群で発現率が 5%以上高く，また，BAF の用量に依存して高い傾向がみられた（Table 14.3-3.15）。

AST（平均値）及び ALT（平均値）は，第 1 期及び第 2 期のいずれの BAF 群でも，Month 3 まで軽度な上昇が認められた後，最終評価時点まで大きな変動はなかった。プラセボ群では，ベースラインから最終評価時点まで大きな変動はなかった（Table 14.3-3.4）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン，ABPM

- バイタルサイン

  バイタルサインは，投与期を問わず，投与期間別（投与 1 ヵ月，投与 3 ヵ月，投与 6 ヵ月後）に集計した。

  投与 3 ヵ月後の収縮期血圧，拡張期血圧，及び動脈圧のベースラインからの変化量（平均値）は BAF 群とプラセボ群で同程度であった（Table 14.3-2.2）。

  投与 6 ヵ月後の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均値）は，プラセボ群に比べ BAF 2 mg 群で大きかった。投与 6 ヵ月後の動脈圧のベースラインからの変化量（平均値）は，プラセボ群（−1.23 mmHg）に比べ BAF 2 mg 群（2.27 mmHg）で大きく，BAF 10 mg 群（−1.37 mmHg），0.5 mg 群（−1.10 mmHg）はプラセボ群と同程度であった（Table 14.3-2.2）。

- ABPM

  自由行動下で 24 時間血圧測定が可能であった被験者を対象に ABPM を測定し，24 時間の ABPM の平均値（以下，24 時間 ABPM）を算出した。投与 6 ヵ月後の 24 時間 ABPM が評価可能な被験者数は BAF 10 mg 群 25 名，2 mg 群 29 名，0.5 mg 群 26 名，プラセボ群 26 名であった。投与 6 ヵ月後の 24 時間 ABPM（収縮期血圧，拡張期血圧，及び動脈圧）のベースラインからの変化量は，プラセボ群に比べ BAF 10 mg，2 mg，0.5 mg 群で大きかった（Table 14.3-4.2）。

2）ホルター心電図，MCT

- ホルター心電図（初回投与時の安全性モニタリング，Day 1 のみ測定）
  ホルター心電図は，MCT システムを使用できない医療機関の被験者を対象に測定した。ホルター心電図は，投与期別に集計した。
  - 心拍数
    心拍数（平均値）は，第 1 期でいずれの BAF 群でも投与開始後に用量に依存し低下し，投与後約 3 時間で最も低下した後，投与後 24 時間までにプラセボ群と同程度まで回復した。第 2 期でも，同様の傾向がみられたが，心拍数への影響は第 1 期と比べ小さかった（Figure 14.3-2.2）。
  - 心電図所見
    第 1 期では，BAF 10 mg 群及び 2 mg 群で第二度房室ブロック（2：1），接合部補充収縮，房室解離がみられた。これらの所見は，BAF 0.5 mg 群及びプラセボ群ではみられなかった。第二度房室ブロック（Mobitz I 型）はすべての投与群でみられ，プラセボ群（2.3%）に比べ BAF 10 mg 群（10.4%）及び 2 mg 群（12.5%）で高頻度にみられた（Table 14.3-12.7）。
    第 2 期では，いずれの BAF 群でも第二度房室ブロックはみられなかったが，プラセボ群で 2 名（13.3%）に第二度房室ブロック（Mobitz I 型）がみられた（Table 14.3-12.8）。
  - 臨床的に注目すべき心電図所見
    第 1 期では，BAF 10 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 2 件，3 件に症候性の徐脈性不整脈がみられた。いずれの事象も一過性で消失した。BAF 10 mg 群及び 2 mg 群で少数の被験者に症候性又は無症候性の第二度房室ブロックがみられた（14.3.3 項，Listing 16.2.9-1.4c）。
    第 2 期では，いずれの BAF 群でも徐脈性不整脈及び第二度房室ブロックはみられなかった（Listing 16.2.9-1.4c）。
- MCT（漸増投与時の安全性モニタリング，第 2 期のみ測定）
  MCT は，第 2 期の漸増投与期間（10 日間）に限り測定し，事前に定義した心臓関連事象に該当した被験者の割合を集計した。評価可能な被験者数は BAF 1.25 mg 群 24 名，0.25 mg 群 30 名，プラセボ群 16 名と少ないため，結果の解釈に留意する必要がある。いずれの投与群でもほとんどの被験者（90.9%～100%）が正常な洞調律を示した。洞性頻脈を示した被験者の割合は，プラセボ群［81.8%（9 名）］に比べ BAF 1.25 mg 群［66.7%（16 名）］及び 0.25 mg 群［53.3%（16 名）］で低かった。洞性徐脈を示した被験者の割合は，プラセボ群で 9.1%（1 名）であったのに対し，BAF 1.25 mg 群で 29.2%（7 名），0.25 mg 群で 13.3%（4 名）であり，用量に依存して高い傾向がみられた。第一度房室ブロックは 1 名（BAF 0.25 mg 群）のみでみられた（Table 14.3-13.1）。

3）肺機能検査，胸部 X 線，胸部 HRCT

肺機能検査結果は，投与期を問わず，投与期間別（投与 1 ヵ月，投与 3 ヵ月，投与 6 ヵ月後）に集計した。

%FEV_1（すなわち，FEV_1 の予測正常値に対する割合）の平均値は，いずれの BAF 群でもベースラインに比べ投与 1 ヵ月後，投与 3 ヵ月後，投与 6 ヵ月後で 0%～5%低下する傾向がみられたが，これらの低下はわずかであり臨床的に重要な変動はみられなかった。その他の肺機能検査項目（FVC，FEV_1/FVC，PI Max，及び PE Max の予測正常値に対する割合）でも，臨床的に重要な変動はみられなかった（Table 14.3-7.2）。

胸部 X 線検査及び胸部 HRCT の結果，いずれの BAF 群でもベースライン後に新たに認められた又は悪化した臨床的に重要な異常所見はみられなかった（Table 14.3-6.1，Table 14.3-6.2）。

4）眼科検査

眼科検査では，視力及び中心窩網膜厚を測定した。中心窩網膜厚の結果は，投与期を問わず，投与期間別（投与 1 ヵ月，投与 3 ヵ月，投与 6 ヵ月後）に集計した。

視力は，いずれの BAF 群でも試験期間を通して特段の変化はなかった（Table 14.3-8.5）。中心窩網膜厚（平均値）は，BAF 10 mg 群でベースラインに比べ投与 1 ヵ月後，投与 6 ヵ月後，2 mg 群で投与 1 ヵ月後，投与 3 ヵ月後，投与 6 ヵ月後，1.25 mg 群で投与 1 ヵ月後にわずかに増加した（最大 4.414 μm）（Table 14.3-8.2）。

5）妊娠例

治験実施計画書では，妊娠可能な女性に効果的な避妊法を用いることを規定している。

試験期間中，BAF 1.25 mg 群に 1 名妊娠が報告された。本被験者の意思により，人工中絶が行われた。本被験者は，A2201E1 試験へ移行した（14.3.3 項）。

PK/PD の結果

BAF の血漿中濃度は用量に比例して増加し，経時的な増加はみられなかった。

4.1.2.1 A2201 試験（付録）

Table 4-15 有害事象発現被験者数及び発現率（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，SAF）

SOC	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	48	(96.0)	48	(98.0)	29	(69.0)	37	(86.0)	38	(74.5)	49	(80.3)
血液およびリンパ系障害	6	(12.0)	2	(4.1)	0		1	(2.3)	0		0	
リンパ球減少症	5	(10.0)	2	(4.1)	0		0		0		0	
リンパ節症	1	(2.0)	0		0		1	(2.3)	0		0	
赤血球大小不同症	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
心臓障害	17	(34.0)	11	(22.4)	0		5	(11.6)	2	(3.9)	7	(11.5)
徐脈	14	(28.0)	3	(6.1)	0		2	(4.7)	2	(3.9)	2	(3.3)
第一度房室ブロック	3	(6.0)	0		0		1	(2.3)	0		0	
第二度房室ブロック	2	(4.0)	3	(6.1)	0		0		0		2	(3.3)
動悸	1	(2.0)	2	(4.1)	0		0		0		1	(1.6)
洞性徐脈	1	(2.0)	2	(4.1)	0		0		0		1	(1.6)
房室ブロック	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
洞性不整脈	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
期外収縮	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
上室性頻脈	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
頻脈	0		0		0		0		0		1	(1.6)
耳および迷路障害	3	(6.0)	6	(12.2)	5	(11.9)	1	(2.3)	1	(2.0)	4	(6.6)
回転性めまい	2	(4.0)	6	(12.2)	3	(7.1)	1	(2.3)	1	(2.0)	3	(4.9)
耳鳴	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
耳不快感	0		0		1	(2.4)	0		0		1	(1.6)
耳痛	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
内分泌障害	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
甲状腺機能低下症	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
眼障害	11	(22.0)	5	(10.2)	1	(2.4)	4	(9.3)	0		4	(6.6)
眼痛	2	(4.0)	2	(4.1)	0		0		0		2	(3.3)
眼乾燥	1	(2.0)	0		1	(2.4)	2	(4.7)	0		0	
霧視	1	(2.0)	0		0		1	(2.3)	0		0	
白内障	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
結膜炎	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
眼部腫脹	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
眼瞼浮腫	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
虹彩毛様体炎	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
黄斑浮腫	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
眼部不快感	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
暗点	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
視力低下	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
視力障害	0		1	(2.0)	0		2	(4.7)	0		2	(3.3)
眼精疲労	0		1	(2.0)	0		0		0		0	

SOC	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
内分泌性眼症	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
羞明	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
光視症	0		0		0		0		0		1	(1.6)
胃腸障害	14	(28.0)	8	(16.3)	7	(16.7)	11	(25.6)	6	(11.8)	10	(16.4)
悪心	8	(16.0)	2	(4.1)	3	(7.1)	2	(4.7)	3	(5.9)	2	(3.3)
便秘	2	(4.0)	1	(2.0)	0		0		0		0	
口内乾燥	2	(4.0)	0		0		1	(2.3)	0		1	(1.6)
下痢	1	(2.0)	2	(4.1)	0		1	(2.3)	1	(2.0)	3	(4.9)
嘔吐	1	(2.0)	0		1	(2.4)	3	(7.0)	0		2	(3.3)
消化器痛	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
胃食道逆流性疾患	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
歯肉炎	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
口腔扁平苔癬	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
歯痛	0		2	(4.1)	0		1	(2.3)	0		3	(4.9)
アフタ性口内炎	0		2	(4.1)	0		0		0		0	
腹痛	0		1	(2.0)	2	(4.8)	0		0		1	(1.6)
嚥下障害	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
食道不快感	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
消化不良	0		0		0		2	(4.7)	1	(2.0)	0	
下腹部痛	0		0		0		2	(4.7)	0		0	
上腹部痛	0		0		0		1	(2.3)	0		2	(3.3)
結腸ポリープ	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
過敏性腸症候群	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
口の錯感覚	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
腹部不快感	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
口唇乾燥	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
口腔内潰瘍形成	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
口の感覚鈍麻	0		0		0		0		0		2	(3.3)
噴門痙攣	0		0		0		0		0		1	(1.6)
小腸炎	0		0		0		0		0		1	(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(30.0)	7	(14.3)	7	(16.7)	10	(23.3)	5	(9.8)	12	(19.7)
疲労	8	(16.0)	4	(8.2)	4	(9.5)	1	(2.3)	0		5	(8.2)
悪寒	3	(6.0)	0		0		0		0		0	
末梢性浮腫	2	(4.0)	0		0		1	(2.3)	1	(2.0)	1	(1.6)
温度変化不耐症	2	(4.0)	0		0		0		0		0	
顔面浮腫	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		0		0	
発熱	1	(2.0)	0		1	(2.4)	7	(16.3)	1	(2.0)	4	(6.6)
非心臓性胸痛	1	(2.0)	0		1	(2.4)	0		1	(2.0)	0	
無力症	1	(2.0)	0		0		2	(4.7)	0		3	(4.9)
冷感	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
倦怠感	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
インフルエンザ様疾患	0		1	(2.0)	0		0		1	(2.0)	0	
疼痛	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(1.6)

SOC	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
適用部位変色	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
圧迫感	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
胸痛	0		0		1	(2.4)	1	(2.3)	0		0	
高熱	0		0		0		2	(4.7)	1	(2.0)	0	
顔面痛	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
肝胆道系障害	0		0		0		2	(4.7)	0		1	(1.6)
胆嚢ポリープ	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
肝腫大	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
胆石症	0		0		0		0		0		1	(1.6)
免疫系障害	0		0		0		0		0		1	(1.6)
過敏症	0		0		0		0		0		1	(1.6)
感染症および寄生虫症	20	(40.0)	16	(32.7)	17	(40.5)	27	(62.8)	17	(33.3)	32	(52.5)
鼻咽頭炎	9	(18.0)	6	(12.2)	8	(19.0)	11	(25.6)	7	(13.7)	8	(13.1)
副鼻腔炎	4	(8.0)	2	(4.1)	3	(7.1)	1	(2.3)	0		1	(1.6)
上気道感染	2	(4.0)	4	(8.2)	1	(2.4)	3	(7.0)	0		7	(11.5)
インフルエンザ	2	(4.0)	4	(8.2)	1	(2.4)	1	(2.3)	2	(3.9)	4	(6.6)
尿路感染	2	(4.0)	2	(4.1)	3	(7.1)	2	(4.7)	1	(2.0)	2	(3.3)
口腔ヘルペス	2	(4.0)	1	(2.0)	2	(4.8)	1	(2.3)	1	(2.0)	3	(4.9)
胃腸炎	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.4)	1	(2.3)	1	(2.0)	1	(1.6)
咽頭炎	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.4)	0		2	(3.9)	3	(4.9)
膀胱炎	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		1	(2.0)	2	(3.3)
中耳炎	1	(2.0)	0		1	(2.4)	0		0		0	
喉頭炎	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
伝染性軟属腫	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
足部白癬	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
外陰腟真菌感染	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
鼻炎	0		1	(2.0)	0		0		1	(2.0)	0	
慢性副鼻腔炎	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
耳感染	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
乳様突起炎	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
爪囲炎	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
気管支炎	0		0		1	(2.4)	3	(7.0)	0		0	
単純ヘルペス	0		0		1	(2.4)	0		1	(2.0)	0	
カンジダ症	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
蜂巣炎	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
会陰膿瘍	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
前庭神経炎	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
ウイルス性気道感染	0		0		0		2	(4.7)	1	(2.0)	0	
急性扁桃炎	0		0		0		1	(2.3)	1	(2.0)	1	(1.6)
眼瞼感染	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
ウイルス性胃腸炎	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
消化管感染	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
ヘルペスウイルス感染	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
骨盤内炎症性疾患	0		0		0		1	(2.3)	0		0	

SOC	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
急性腎盂腎炎	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
皮下組織膿瘍	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
歯膿瘍	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
歯感染	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
気管炎	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
皮膚真菌感染	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
レンサ球菌性咽頭炎	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
膿疱性皮疹	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
ウイルス感染	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
急性副鼻腔炎	0		0		0		0		0		1	(1.6)
下気道感染	0		0		0		0		0		1	(1.6)
爪真菌症	0		0		0		0		0		1	(1.6)
骨髄炎	0		0		0		0		0		1	(1.6)
外耳炎	0		0		0		0		0		1	(1.6)
偽須毛包炎	0		0		0		0		0		1	(1.6)
腟感染	0		0		0		0		0		1	(1.6)
ウイルス性下痢	0		0		0		0		0		1	(1.6)
傷害，中毒および処置合併症	3	(6.0)	3	(6.1)	3	(7.1)	5	(11.6)	1	(2.0)	6	(9.8)
処置による疼痛	1	(2.0)	0		0		1	(2.3)	0		0	
節足動物刺傷	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
歯牙破折	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
皮膚化学熱傷	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
擦過傷	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
企図的過量投与	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
挫傷	0		0		1	(2.4)	1	(2.3)	0		1	(1.6)
耳部損傷	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
関節捻挫	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
ワクチン接種合併症	0		0		0		1	(2.3)	0		1	(1.6)
爪損傷	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
外傷後疼痛	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
創傷	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
脳振盪	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
上顎炎	0		0		0		0		0		2	(3.3)
転倒	0		0		0		0		0		1	(1.6)
熱傷	0		0		0		0		0		1	(1.6)
脛骨骨折	0		0		0		0		0		1	(1.6)
臨床検査	9	(18.0)	7	(14.3)	3	(7.1)	5	(11.6)	6	(11.8)	4	(6.6)
リンパ球数減少	4	(8.0)	0		1	(2.4)	0		0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	(6.0)	4	(8.2)	1	(2.4)	0		1	(2.0)	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(4.0)	1	(2.0)	0		0		2	(3.9)	0	
トランスアミナーゼ上昇	1	(2.0)	0		0		0		1	(2.0)	0	

SOC	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
血中ブドウ糖増加	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
高比重リポ蛋白減少	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
眼圧上昇	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
検査異常	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
バーセル陽性	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
C-反応性蛋白増加	0		1	(2.0)	0		2	(4.7)	1	(2.0)	0	
体重減少	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(1.6)
体重増加	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(1.6)
肝機能検査異常	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
ヘモグロビン増加	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		0		1	(2.3)	0		1	(1.6)
抱合ビリルビン増加	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
肝酵素上昇	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
白血球数減少	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
血中アミラーゼ増加	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
血中コレステロール増加	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
拡張期血圧上昇	0		0		0		0		0		1	(1.6)
代謝および栄養障害	4	(8.0)	1	(2.0)	1	(2.4)	0		0		1	(1.6)
高コレステロール血症	2	(4.0)	0		1	(2.4)	0		0		1	(1.6)
食欲減退	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
ビタミン D 欠乏	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
食欲亢進	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	6	(12.0)	4	(8.2)	7	(16.7)	11	(25.6)	6	(11.8)	7	(11.5)
背部痛	3	(6.0)	2	(4.1)	2	(4.8)	3	(7.0)	1	(2.0)	3	(4.9)
筋力低下	2	(4.0)	0		0		0		0		1	(1.6)
四肢痛	1	(2.0)	0		1	(2.4)	2	(4.7)	2	(3.9)	0	
反応性関節炎	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
骨痛	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
筋骨格痛	0		1	(2.0)	1	(2.4)	0		0		0	
筋肉痛	0		1	(2.0)	0		2	(4.7)	1	(2.0)	0	
関節痛	0		0		1	(2.4)	2	(4.7)	0		2	(3.3)
滑液包炎	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
筋痙縮	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
関節炎	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
筋骨格系胸痛	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
筋骨格硬直	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
ミオキミア	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
ミオパチー	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
変形性関節症	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
筋緊張	0		0		0		0		1	(2.0)	0	

SOC	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
関節周囲炎	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
骨腫脹	0		0		0		0		0		1	(1.6)
顎痛	0		0		0		0		0		1	(1.6)
腱炎	0		0		0		0		0		1	(1.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(6.0)	4	(8.2)	1	(2.4)	3	(7.0)	0		3	(4.9)
メラノサイト性母斑	2	(4.0)	2	(4.1)	1	(2.4)	1	(2.3)	0		3	(4.9)
陰茎疣贅	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
小脳血管腫	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
肺新生物	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
皮膚乳頭腫	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
基底細胞癌	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
子宮平滑筋腫	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
神経系障害	32	(64.0)	24	(49.0)	9	(21.4)	15	(34.9)	9	(17.6)	13	(21.3)
頭痛	23	(46.0)	15	(30.6)	5	(11.9)	8	(18.6)	5	(9.8)	5	(8.2)
浮動性めまい	13	(26.0)	5	(10.2)	1	(2.4)	5	(11.6)	0		6	(9.8)
片頭痛	3	(6.0)	2	(4.1)	0		0		3	(5.9)	1	(1.6)
錯感覚	2	(4.0)	0		0		2	(4.7)	0		0	
傾眠	1	(2.0)	4	(8.2)	1	(2.4)	0		1	(2.0)	1	(1.6)
味覚異常	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.4)	1	(2.3)	0		0	
坐骨神経痛	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		0		0	
感覚鈍麻	1	(2.0)	0		1	(2.4)	0		0		2	(3.3)
灼熱感	1	(2.0)	0		0		0		1	(2.0)	0	
体位性めまい	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
異常感覚	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
味覚減退	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
失神	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
記憶障害	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
多発性硬化症再発	0		0		0		1	(2.3)	0		1	(1.6)
認知障害	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
脳炎	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
嗜眠	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
視神経炎	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
感覚消失	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
良性頭蓋内圧亢進	0		0		0		0		0		1	(1.6)
痙攣	0		0		0		0		0		1	(1.6)
肘部管症候群	0		0		0		0		0		1	(1.6)
顔面痙攣	0		0		0		0		0		1	(1.6)
精神遅滞	0		0		0		0		0		1	(1.6)
振戦	0		0		0		0		0		1	(1.6)
精神障害	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
現実感消失	0		0		0		0		1	(2.0)	0	

SOC	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	1	(2.0)	2	(4.1)	2	(4.8)	3	(7.0)	4	(7.8)	5	(8.2)
睡眠障害	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		0		0	
気分動揺	0		1	(2.0)	0		1	(2.3)	0		0	
うつ病	0		0		1	(2.4)	0		2	(3.9)	2	(3.3)
感情不安定	0		0		1	(2.4)	0		0		1	(1.6)
不安	0		0		0		1	(2.3)	1	(2.0)	2	(3.3)
異常行動	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
統合失調症様障害	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
不眠症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(1.6)
腎および尿路障害	0		1	(2.0)	1	(2.4)	2	(4.7)	0		0	
非感染性膀胱炎	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
蛋白尿	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
排尿躊躇	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
血尿	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
尿意切迫	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
生殖系および乳房障害	0		0		0		1	(2.3)	3	(5.9)	0	
月経過多	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
子宮頚部びらん	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
無月経	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
乳房痛	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
外陰腟不快感	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
外陰腟痛	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9	(18.0)	13	(26.5)	3	(7.1)	6	(14.0)	9	(17.6)	4	(6.6)
咳嗽	4	(8.0)	5	(10.2)	1	(2.4)	4	(9.3)	3	(5.9)	1	(1.6)
口腔咽頭痛	2	(4.0)	2	(4.1)	0		2	(4.7)	2	(3.9)	1	(1.6)
呼吸困難	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.4)	1	(2.3)	3	(5.9)	1	(1.6)
肺障害	1	(2.0)	0		0		0		1	(2.0)	0	
鼻出血	1	(2.0)	0		0		0		0		1	(1.6)
鼻漏	1	(2.0)	0		0		0		0		1	(1.6)
副鼻腔うっ血	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
しゃっくり	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
夜間呼吸困難	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
閉塞性気道障害	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
副鼻腔嚢胞	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
扁桃結石	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
鼻茸	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
発声障害	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
皮膚および皮下組織障害	8	(16.0)	9	(18.4)	6	(14.3)	7	(16.3)	5	(9.8)	7	(11.5)
斑状出血	1	(2.0)	1	(2.0)	0		2	(4.7)	0		1	(1.6)
光線過敏性反応	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		0		0	
日光性角化症	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
多汗症	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
過角化	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
全身性そう痒症	1	(2.0)	0		0		0		0		0	

SOC	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚剥脱	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
皮下結節	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
そう痒症	0		1	(2.0)	3	(7.1)	1	(2.3)	0		1	(1.6)
発疹	0		1	(2.0)	1	(2.4)	0		0		0	
紅斑	0		1	(2.0)	0		2	(4.7)	0		0	
アレルギー性皮膚炎	0		1	(2.0)	0		1	(2.3)	0		0	
脂漏性皮膚炎	0		1	(2.0)	0		1	(2.3)	0		0	
脱毛症	0		1	(2.0)	0		0		1	(2.0)	0	
皮膚嚢腫	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
斑	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
炎症後色素沈着変化	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
蕁麻疹	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
ざ瘡	0		0		1	(2.4)	1	(2.3)	1	(2.0)	2	(3.3)
皮膚刺激	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
皮膚乾燥	0		0		0		0		2	(3.9)	0	
接触性皮膚炎	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(1.6)
湿疹	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(1.6)
乾癬	0		0		0		0		0		1	(1.6)
脂漏	0		0		0		0		0		1	(1.6)
血管障害	4	(8.0)	2	(4.1)	0		1	(2.3)	2	(3.9)	5	(8.2)
低血圧	2	(4.0)	0		0		1	(2.3)	1	(2.0)	0	
高血圧	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		1	(2.0)	1	(1.6)
静脈血栓症	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
静脈障害	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
ほてり	0		0		0		0		0		2	(3.3)
循環虚脱	0		0		0		0		0		1	(1.6)
潮紅	0		0		0		0		0		1	(1.6)

Source：Table 14.3.1-1.1

プラセボ群は第 1 期及び第 2 期の併合データ

SOC は英語表記のアルファベット順

PT は SOC 内での BAF 10 mg 群の発現率の降順

同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名として集計した。また，同一の SOC で複数の有害事象を発現した被験者は，SOC の合計で 1 名として集計した

治験薬の初回投与日から最終投与後 10 日までに発現した有害事象を集計対象とした。

Table 4-16　副作用発現被験者数及び発現率（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，SAF）

SOC	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	40	(80.0)	33	(67.3)	15	(35.7)	20	(46.5)	20	(39.2)	25	(41.0)
血液およびリンパ系障害	5	(10.0)	2	(4.1)	0		0		0		0	
リンパ球減少症	5	(10.0)	2	(4.1)	0		0		0		0	
赤血球大小不同症	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
心臓障害	17	(34.0)	10	(20.4)	0		4	(9.3)	2	(3.9)	5	(8.2)
徐脈	14	(28.0)	3	(6.1)	0		2	(4.7)	2	(3.9)	2	(3.3)
第一度房室ブロック	3	(6.0)	0		0		1	(2.3)	0		0	
第二度房室ブロック	2	(4.0)	3	(6.1)	0		0		0		2	(3.3)
洞性徐脈	1	(2.0)	2	(4.1)	0		0		0		1	(1.6)
動悸	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		0		0	
房室ブロック	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
洞性不整脈	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
期外収縮	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
耳および迷路障害	2	(4.0)	6	(12.2)	2	(4.8)	1	(2.3)	1	(2.0)	1	(1.6)
回転性めまい	2	(4.0)	6	(12.2)	2	(4.8)	1	(2.3)	1	(2.0)	1	(1.6)
眼障害	4	(8.0)	1	(2.0)	0		0		0		1	(1.6)
白内障	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
結膜炎	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
眼痛	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
虹彩毛様体炎	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
黄斑浮腫	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
羞明	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
光視症	0		0		0		0		0		1	(1.6)
胃腸障害	9	(18.0)	2	(4.1)	3	(7.1)	4	(9.3)	4	(7.8)	3	(4.9)
悪心	6	(12.0)	1	(2.0)	2	(4.8)	0		3	(5.9)	1	(1.6)
口内乾燥	2	(4.0)	0		0		1	(2.3)	0		1	(1.6)
嘔吐	1	(2.0)	0		0		1	(2.3)	0		0	
下痢	1	(2.0)	0		0		0		1	(2.0)	0	
便秘	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
消化器痛	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
腹痛	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
嚥下障害	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
消化不良	0		0		0		1	(2.3)	1	(2.0)	0	
口の錯感覚	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
噴門痙攣	0		0		0		0		0		1	(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(22.0)	2	(4.1)	4	(9.5)	3	(7.0)	2	(3.9)	7	(11.5)
疲労	6	(12.0)	0		4	(9.5)	1	(2.3)	0		4	(6.6)
末梢性浮腫	2	(4.0)	0		0		0		1	(2.0)	1	(1.6)
顔面浮腫	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		0		0	
発熱	1	(2.0)	0		0		2	(4.7)	0		2	(3.3)

SOC	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
無力症	1	(2.0)	0		0		1	(2.3)	0		1	(1.6)
悪寒	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
冷感	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
温度変化不耐症	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
圧迫感	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
高熱	0		0		0		2	(4.7)	1	(2.0)	0	
感染症および寄生虫症	8	(16.0)	4	(8.2)	5	(11.9)	8	(18.6)	2	(3.9)	8	(13.1)
鼻咽頭炎	3	(6.0)	1	(2.0)	1	(2.4)	2	(4.7)	1	(2.0)	1	(1.6)
副鼻腔炎	3	(6.0)	0		0		1	(2.3)	0		0	
上気道感染	1	(2.0)	1	(2.0)	0		1	(2.3)	0		2	(3.3)
インフルエンザ	1	(2.0)	1	(2.0)	0		1	(2.3)	0		0	
胃腸炎	1	(2.0)	0		0		1	(2.3)	0		1	(1.6)
喉頭炎	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
中耳炎	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
口腔ヘルペス	0		1	(2.0)	1	(2.4)	1	(2.3)	0		1	(1.6)
乳様突起炎	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
咽頭炎	0		0		1	(2.4)	0		0		1	(1.6)
尿路感染	0		0		1	(2.4)	0		0		1	(1.6)
単純ヘルペス	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
会陰膿瘍	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
ウイルス性気道感染	0		0		0		2	(4.7)	0		0	
ウイルス性胃腸炎	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
ヘルペスウイルス感染	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
皮膚真菌感染	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
膀胱炎	0		0		0		0		0		2	(3.3)
爪真菌症	0		0		0		0		0		1	(1.6)
腟感染	0		0		0		0		0		1	(1.6)
臨床検査	8	(16.0)	6	(12.2)	2	(4.8)	2	(4.7)	4	(7.8)	2	(3.3)
リンパ球数減少	4	(8.0)	0		1	(2.4)	0		0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	(6.0)	4	(8.2)	1	(2.4)	0		1	(2.0)	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(4.0)	1	(2.0)	0		0		2	(3.9)	0	
トランスアミナーゼ上昇	1	(2.0)	0		0		0		1	(2.0)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
血中ブドウ糖増加	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
高比重リポ蛋白減少	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
検査異常	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
バーセル陽性	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
肝機能検査異常	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
体重減少	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		0		1	(2.3)	0		1	(1.6)
抱合ビリルビン増加	0		0		0		1	(2.3)	0		0	

SOC	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数減少	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
拡張期血圧上昇	0		0		0		0		0		1	(1.6)
代謝および栄養障害	2	(4.0)	0		1	(2.4)	0		0		1	(1.6)
高コレステロール血症	1	(2.0)	0		1	(2.4)	0		0		1	(1.6)
食欲減退	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	3	(6.0)	0		0		0		1	(2.0)	1	(1.6)
骨痛	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
筋力低下	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
四肢痛	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
筋肉痛	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
骨腫脹	0		0		0		0		0		1	(1.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(2.0)	2	(4.1)	0		1	(2.3)	0		0	
メラノサイト性母斑	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		0		0	
肺新生物	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
子宮平滑筋腫	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
神経系障害	24	(48.0)	16	(32.7)	4	(9.5)	10	(23.3)	4	(7.8)	5	(8.2)
頭痛	15	(30.0)	10	(20.4)	1	(2.4)	5	(11.6)	2	(3.9)	2	(3.3)
浮動性めまい	11	(22.0)	3	(6.1)	1	(2.4)	3	(7.0)	0		2	(3.3)
傾眠	1	(2.0)	3	(6.1)	1	(2.4)	0		1	(2.0)	1	(1.6)
味覚異常	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.4)	1	(2.3)	0		0	
片頭痛	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		1	(2.0)	0	
体位性めまい	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
味覚減退	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
錯感覚	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
認知障害	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
脳炎	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
嗜眠	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
精神障害	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
現実感消失	0		0		0		0		1	(2.0)	0	
精神障害	0		0		1	(2.4)	1	(2.3)	0		1	(1.6)
うつ病	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
異常行動	0		0		0		1	(2.3)	0		0	
不安	0		0		0		0		0		1	(1.6)
腎および尿路障害	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
蛋白尿	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(6.0)	2	(4.1)	1	(2.4)	3	(7.0)	5	(9.8)	0	
呼吸困難	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.4)	1	(2.3)	3	(5.9)	0	
咳嗽	1	(2.0)	0		0		1	(2.3)	1	(2.0)	0	
肺障害	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
夜間呼吸困難	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
口腔咽頭痛	0		0		0		1	(2.3)	1	(2.0)	0	

SOC	BAF312 10 mg N = 50		BAF312 2 mg N = 49		BAF312 1.25 mg N = 42		BAF312 0.5 mg N = 43		BAF312 0.25 mg N = 51		Placebo N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	2	(4.0)	1	(2.0)	0		0		1	(2.0)	1	(1.6)
多汗症	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
全身性そう痒症	1	(2.0)	0		0		0		0		0	
脱毛症	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
ざ瘡	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(1.6)
血管障害	3	(6.0)	1	(2.0)	0		1	(2.3)	1	(2.0)	1	(1.6)
低血圧	2	(4.0)	0		0		1	(2.3)	1	(2.0)	0	
高血圧	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		0		0	
ほてり	0		0		0		0		0		1	(1.6)

Source：Table 14.3.1-1.5

プラセボ群は第 1 期及び第 2 期の併合データ

SOC は英語表記のアルファベット順

PT は SOC 内での BAF 10 mg 群の発現率の降順

同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名として集計した。また，同一の SOC で複数の有害事象を発現した被験者は，SOC の合計で 1 名として集計した。

治験薬の初回投与日から最終投与後 10 日までに発現した有害事象を集計対象とした。

Table 4-17 重篤な有害事象一覧（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	関連	処置
BAF312 10 mg	DEU/0306/00002	42/M/Ca	心筋梗塞	235	11	Sev	Susp	5
BAF312 10 mg	DEU/0309/00004	37/F/Ot	第二度房室ブロック	1	2	Sev	Susp	2,4,5
BAF312 10 mg	USA/0505/00004	45/F/Ca	良性頭蓋内圧亢進	67	—	Sev	Not susp	3,4
BAF312 2 mg	DEU/0301/00001	39/M/Ca	企図的過量投与	20	2	Sev	Not susp	2,3,5
BAF312 2 mg	DEU/0302/00001	43/F/Ca	第二度房室ブロック	1	1	Sev	Susp	2,5
BAF312 2 mg	ITA/0401/00001	24/F/Ca	第二度房室ブロック	1	2	Sev	Susp	2,3,5
BAF312 2 mg	RUS/0705/00002	29/F/Ca	第二度房室ブロック	1	2	Mod	Susp	2,3,5
BAF312 1.25 mg	CAN/0104/00008	43/M/Ca	死亡	79	1	Sev	Susp	None
BAF312 1.25 mg	USA/0504/00009	44/F/Ca	会陰膿瘍	35	—	Mod	Susp	3,4,5
BAF312 0.5 mg	CAN/0101/00001	33/F/Ca	多発性硬化症再発	43	114	Sev	Not susp	2,3,5
BAF312 0.5 mg	DEU/0305/00001	36/F/Ca	視神経炎	39	8	Sev	Not susp	2
BAF312 0.5 mg	DEU/0310/00001	21/F/Ca	頭痛	213	8	Mod	Not susp	5
BAF312 0.5 mg	ESP/0804/00001	23/F/Ca	ミオパチー	51	3	Mod	Not susp	1,5
BAF312 0.5 mg	RUS/0704/00004	36/F/Ca	急性腎盂腎炎	158	12	Sev	Not susp	3
			子宮平滑筋腫	158	—	Mod	Susp	2
BAF312 0.5 mg	RUS/0710/00001	26/F/Ca	統合失調症様障害	123	—	Sev	Not susp	2
BAF312 0.5 mg	RUS/0710/00002	36/F/Ca	徐脈	1	2	Mild	Susp	5
BAF312 0.5 mg	USA/0506/00005	55/F/Ca	基底細胞癌	182	94	Mod	Not susp	4

Source：Listing 14.3.2-1.2
性別：M = 男性，F = 女性
人種：Ca = 白人，Bl = 黒人，As = アジア人，Na = ネイティブ・アメリカン，Pa = 太平洋諸島民，Ot = その他
持続期間：— = 継続中
重症度：Asym = 無症候，Mild = 軽度，Mod = 中等度，Sev = 重度
関連：Not susp = 否定できる，Susp = 否定できない
処置：1 = 治験薬の用量調節 / 休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療，4 = 非薬物治療，5 = 入院 / 入院期間の延長
a) 治験薬の初回投与日を Day 1 とした。

Table 4-18 投与中止一覧（A2201 試験，第 1 期及び第 2 期，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	関連	処置
BAF312 10 mg	CAN/0103/00002	42/F/Ca	リンパ球数減少	134	15	Mod	Susp	2
BAF312 10 mg	DEU/0303/00007	45/F/Ca	浮動性めまい	1	16	Mild	Susp	2
			頭痛	1	16	Mild	Susp	2
			全身性そう痒症	3	14	Mild	Susp	2
			末梢性浮腫	12	2	Mild	Susp	2
			顔面浮腫	12	2	Mild	Susp	2
			非心臓性胸痛	12	5	Mod	Not susp	2
BAF312 10 mg	DEU/0309/00004	37/F/Ot	第二度房室ブロック [b]	1	2	Sev	Susp	2,4,5
BAF312 10 mg	ESP/0803/00002	33/F/Ca	房室ブロック	1	1	Sev	Susp	2
			第二度房室ブロック	1	1	Sev	Susp	2
BAF312 10 mg	ITA/0406/00006	37/F/Ca	リンパ球減少症	89	31	Asym	Susp	2
BAF312 10 mg	NOR/0451/00001	20/F/Ca	黄斑浮腫	24	34	Mild	Susp	2
BAF312 10 mg	NOR/0452/00002	33/M/Ca	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	50	Asym	Susp	2
			アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	29	50	Asym	Susp	2
BAF312 10 mg	USA/0506/00007	51/F/Ca	リンパ球減少症	32	55	Sev	Susp	2
BAF312 10 mg	USA/0508/00002	37/F/Ca	リンパ球数減少	100	43	Mod	Susp	2
BAF312 10 mg	USA/0519/00001	27/F/Ca	浮動性めまい	3	1	Sev	Susp	2
BAF312 2 mg	DEU/0301/00001	39/M/Ca	企図的過量投与 [b]	20	2	Sev	Not susp	2,3,5
BAF312 2 mg	DEU/0302/00001	43/F/Ca	第二度房室ブロック [b]	1	1	Sev	Susp	2,5
BAF312 2 mg	FIN/0203/00001	46/F/Ca	リンパ球減少症	10	165	Mild	Susp	1,2
BAF312 2 mg	ITA/0401/00001	24/F/Ca	第二度房室ブロック [b]	1	2	Sev	Susp	2,3,5
BAF312 2 mg	RUS/0705/00002	29/F/Ca	第二度房室ブロック [b]	1	2	Mod	Susp	2,3,5
BAF312 2 mg	USA/0517/00002	32/F/Bl	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	28	108	Asym	Susp	2
BAF312 1.25 mg	CAN/0104/00008	43/M/Ca	胸痛	29	—	Sev	Not susp	2
BAF312 0.5 mg	CAN/0101/00001	33/F/Ca	多発性硬化症再発 [b]	43	114	Sev	Not susp	2,3,5
BAF312 0.5 mg	DEU/0305/00001	36/F/Ca	視神経炎 [b]	39	8	Sev	Not susp	2

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連	処置
BAF312 0.5 mg	ESP/0804/00001	23/F/Ca	発熱	53	4	Mod	Not susp	2,3
BAF312 0.5 mg	RUS/0704/00004	36/F/Ca	子宮平滑筋腫 [b)]	158	—	Mod	Susp	2
BAF312 0.5 mg	RUS/0710/00001	26/F/Ca	脳炎	123	40	Sev	Susp	2,5
			統合失調症様障害 [b)]	123	—	Sev	Not susp	2
BAF312 0.25 mg	USA/0506/00010	31/F/Ca	徐脈	2	—	Asym	Susp	2
Placebo	CAN/0103/00007	31/M/Ca	拡張期血圧上昇	92	98	Sev	Susp	2
			高血圧	190	—	Mod	Not susp	2
Placebo	DEU/0309/00003	38/M/Ca	回転性めまい	1	55	Mod	Susp	2

Source：Listing 14.3.2-1.3
性別：M = 男性，F = 女性
人種：Ca = 白人，Bl = 黒人，As = アジア人，Na = ネイティブ・アメリカン，Pa = 太平洋諸島民，Ot = その他
持続期間：— = 継続中
重症度：Asym = 無症候，Mild = 軽度，Mod = 中等度，Sev = 重度
関連：Not susp = 否定できる，Susp = 否定できない
処置：1 = 治験薬の用量調節 / 休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療，4 = 非薬物治療，5 = 入院 / 入院期間の延長
a) 治験薬の初回投与日を Day 1 とした。
b) 重篤

4.2 非対照試験

4.2.1 A2201E1 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-A2201E1 試験

試験の標題

An extension study to the CBAF312A2201 study to evaluate long-term safety, tolerability and efficacy of BAF312 given orally once daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

治験実施医療機関

計 43 医療機関（カナダ，フィンランド，ドイツ，ハンガリー，イタリア，ノルウェー，ポーランド，ロシア，スペイン，スイス，トルコ，米国）

試験期間

2010 年 8 月 30 日（最初の被験者の初回来院日）
2016 年 10 月 10 日（最後の被験者の最終来院日）

本試験は，本剤の対象疾患を再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis，RRMS）から unmet medical need の高い二次性進行型多発性硬化症へ変更するという開発方針の変更に伴い，試験依頼者による早期終了が決定された。この決定は 2016 年 2 月 4 日に医療機関に伝達され，2016 年 6 月 30 日までに被験者への治験薬投与を中止し，3 ヵ月間の追跡調査を終了した日に試験を終了することとした。

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

RRMS 患者を対象に，BAF312（以下，BAF）の長期投与時の安全性及び忍容性（特に漸増期間中の心伝導への影響，長期投与時の血圧への影響，ウイルス感染，黄斑浮腫，皮膚変化）を評価する。

副次目的

RRMS 患者を対象に，BAF の長期投与時の有効性を再発率，総合障害度スケール（expanded disability status scale，EDSS）に基づく障害進行，及び MRI 画像に基づく病変で評価する。

試験方法

本試験は，RRMS 患者を対象とした A2201 試験からの継続投与試験である。本試験は，多施設共同，非対照試験であり，用量盲検期及び非盲検期の 2 期で構成された（Figure 4-1）。

本試験の主な目的は，RRMS 患者に BAF を長期投与した際の安全性，忍容性，及び有効性を評価することに加え，A2201 試験を完了した被験者に対し，治験薬を継続的に提供することである。A2201 試験の最終解析前に本試験の被験者組入れが開始されたことから，A2201 試験の盲検性を維持する目的で，用量盲検期を設定した。また，A2201 試験の解析結果に基づき決定された至適用量 2 mg を長期投与する非盲検期を設定した（治験実施計画書改訂 3）。

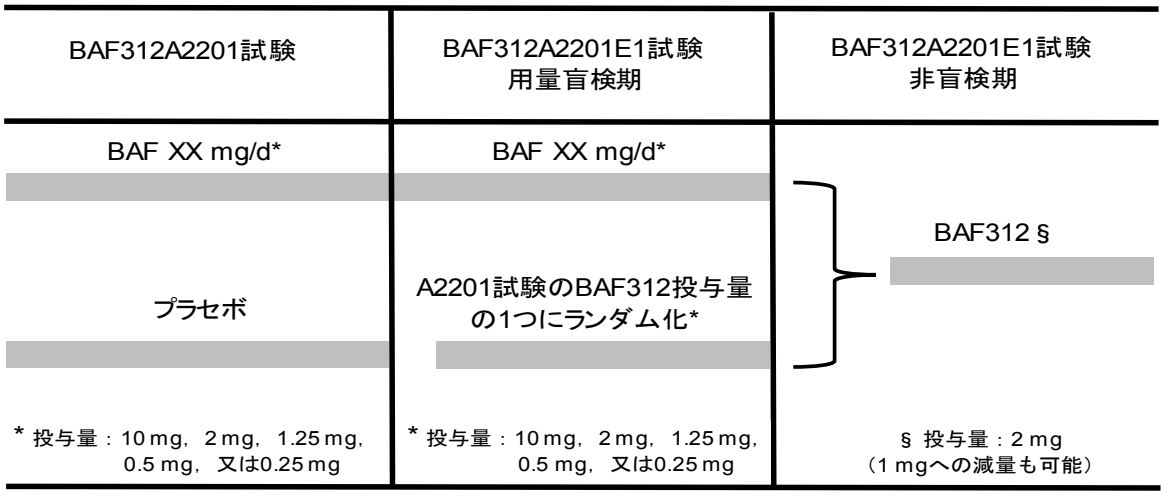
用量盲検期では，A2201 試験の投与群に基づき，被験者を下記のとおり再ランダム化又は再割り付けし，治験薬を盲検下で 1 日 1 回投与した。

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

非盲検期では，すべての被験者に対し 2 mg を非盲検下で 1 日 1 回投与した。

A2201 試験の第 2 期から導入した漸増期間を，用量盲検期及び非盲検期に設定した（治験実施計画書改訂 1）（詳細は「用量及び投与方法」を参照）。

Figure 4-1　　試験デザイン（A2201E1 試験）



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

目標被験者数

目標被験者数は設定しなかった。

対象疾患及び主要な組入れ基準

A2201 試験を完了し，以下の選択基準を満たす患者を組み入れた。

- 本試験開始前に，文書により同意が得られた患者
- 血清妊娠検査の結果が陰性，かつ治験薬の投与期間中及び投与終了後 30 日間，2 種類の有効な避妊法を使用できる妊娠可能な女性

用量及び投与方法

用量盲検期では，BAF 10 mg，2 mg，1.25 mg，0.5 mg，又は 0.25 mg を，割り付けられた投与群の漸増投与スケジュールに基づき（Table 4-1），治験薬を 1 日 1 回経口投与した。また，治験薬投与を 2 日以上連続して中断した場合にも，Table 4-1 に示すスケジュールに従い漸増投与を適用することとした。用量盲検期では，漸増投与時の Day 1，Day 2，Day 7 に少なくとも投与後 6 時間まで安全性モニタリングを実施した。投与後 6 時間時点で治験実施計画書に規定したバイタルサイン及び心電図に関する基準（以下，退院基準）を満たさなかった被験者に対し，退院基準を満たすまで安全性モニタリングを継続した。また，心拍数減少に関連した症状がみられた場合には，Day 3，Day 8 に再来院させ同様の安全性モニタリングを実施した。

非盲検期では，用量盲検期で BAF 10 mg，2 mg，又は 1.25 mg が投与された被験者に対しては，漸増投与を適用することなく，2 mg を 1 日 1 回経口投与した。用量盲検期で BAF 0.5 mg 又は 0.25 mg が投与された被験者に対しては，0.25 mg から投与を開始し，6 日間かけて 2 mg まで漸増することとした（Table 4-2）。非盲検期では，初めて BAF を投与する被験者はいないため，漸増投与時の投与後 6 時間までの安全性モニタリングは実施しなかった。また，治験実施計画書で規定した血中リンパ球数（$< 0.2 \times 10^9$/L）に基づく減量基準に合致した場合，用量を 1 mg まで減量し，減量後の用量で投与を継続することとした。治験薬投与を 4 日以上連続して中断した場合，Table 4-3 に示すスケジュールに従い 2 mg 又は 1 mg への漸増投与を適用することとした。

Table 4-1　　用量盲検期の漸増投与スケジュール（A2201E1 試験）

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

Source：Table 9-2
単位：mg

Table 4-2　　非盲検期の漸増投与スケジュール（A2201E1 試験）

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
2 mg	0.25	0.25	0.5	0.75	1.25	2

Source：Table 9-3
単位：mg
用量盲検期で BAF 0.5 mg 又は 0.25 mg が投与された被験者に対して適用された。

Table 4-3　　非盲検期の投与中断時（4 日以上連続）の漸増投与スケジュール（A2201E1 試験）

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
2 mg	0.25	0.25	0.5	0.75	1.25	2
1 mg	0.25	0.25	0.5	0.75	1	1

Source：Table 9-4
単位：mg

投与（観察）期間

- 用量盲検期
  2 年間（A2201 試験の最終解析結果に基づき，至適用量が決定されるまで）
- 非盲検期
  当初，投与期間を 3 年間と設定したが，BAF312 の別の継続試験へ移行する可能性を考慮し，投与期間を延長した（治験実施計画書改訂 4）。しかしながら，開発方針の変更により，試験の早期中止が決定され，非盲検期は試験終了まで約 3 年であった。

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

本試験の主要評価項目は長期投与時の安全性であり，有効性の評価項目は副次評価項目として解析した。

（2）副次評価項目

- 再発に関する評価項目（確定再発を評価）：
  - 年間再発率（annualized relapse rate，ARR)
  - 再発がみられなかった被験者の割合
- 身体的障害度に関する評価項目：
  - EDSS スコアの平均値の推移
  - EDSS に基づく 6 ヵ月持続する障害進行

- MRI 画像に基づく評価項目：
  - ガドリニウム（gadolinium，Gd）造影病変数
  - 新規又は拡大 T2 病変数
  - CUAL（combined unique active lesion）数
  - Gd 造影病変も新規又は拡大 T2 病変もみられなかった被験者の割合

再発，確定再発，EDSS，EDSS に基づく障害進行，及び CUAL の定義を，用語の定義一覧に示した。

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），バイタルサイン（坐位血圧，心拍数），自由行動下血圧測定［ambulatory blood pressure measurement (24 hour)，ABPM］，心電図，ホルター心電図，携帯型心電図遠隔測定（mobile cardiac telemetry，MCT），肺機能検査，眼科検査

PK/PD

非盲検期中の BAF 投与前に採取した血液検体で，BAF の定常状態（トラフ濃度）の PK を解析した。

統計手法

本試験の解析は，用量盲検期又は非盲検期の投与期別，各投与期を併合した全投与期に基づき実施した。各投与期の定義を以下に示す。

- 用量盲検期：用量盲検期の最終日までに得られた本試験のすべてのデータを評価対象とした。用量盲検期の最終日は，用量盲検期から非盲検期に中断なく移行した被験者では「非盲検期の治験薬投与開始日−1 日」，中断があった被験者では用量盲検期の治験薬最終投与日とした。また，非盲検期移行前に試験を中止した被験者では，本試験の最終観察日を用量盲検期最終日とした。
- 非盲検期：非盲検期の最終日までに得られた本試験のすべてのデータを評価対象とした。非盲検期の開始日は，非盲検期の治験薬投与開始日とした。

（1）解析対象集団

- 組入れ対象集団：本試験に組み入れられ，再ランダム化又は再割り付けされたすべての被験者。本試験での治験薬投与の有無は問わない。
- 継続投与対象集団：本試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。再ランダム化又は再割り付けされた投与群に基づき解析した。

（2）有効性

各投与群の ARR（確定再発）は，投与群内の全被験者の再発数を，投与群内の全被験者の試験参加日数の総数で除し，365.25 を乗じて年率を算出した。また，負の二項分布回帰モデルを用いて各投与群の ARR とその 95%信頼区間を推定した。本モデルでは投与群，年齢，ベースラインの EDSS，ベースラインの Gd 造影病変数，及びベースラインの過去 2 年間の再発回数を共変量とし，試験日数（年）の対数をオフセット変数として，リンク関数を使用した。ベースラインは A2201 試験の数値に基づいた。

再発がみられなかった被験者の割合については，本試験 Day 1 を起点とした初回再発までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線を投与群別に示し，Kaplan-Meier 推定値及びその 95%信頼区間を算出した。再発前に試験を中止又は治験薬投与を中止した被験者は中止日で打切りとし，再発なく試験を完了した被験者は本試験の最終観察日で打切りとした。再発については，重症度別（用語の定義一覧参照）の要約も示した。

障害進行については，EDSS に基づく 6 ヵ月持続する障害進行（6-month confirmed disability progression based on EDSS）（以下，6mCDP）が認められるまでの時間に対する Kaplan-Meier 曲線を投与群別に示し，Kaplan-Meier 法を用いて 6mCDP が認められなかった被験者の割合及びその 95%信頼区間を推定した。障害進行の発現を確認するために使用する EDSS スコアは，規定来院時又は規定外来院時に得られたものとし，持続する障害進行の発現の確認には規定来院時の評価かつ再発持続期間外に得られたものとした。6mCDP が認められなかった被験者は，本試験の最終観察日で打切りとした。

Gd 造影病変数，及び新規又は拡大 T2 病変数については，MRI 画像に基づき用量盲検期では 6 ヵ月ごと，非盲検期では 1 年ごとに評価し，投与群別に各評価時点の実測値の記述統計量を算出した。

（3）安全性

有害事象は，治験薬の初回投与日から最終投与後 30 日までに発現した事象を集計対象とし，発現被験者数とその割合を器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。特に記載のない限り，用量盲検期及び非盲検期（以下，全投与期）を併せた集計結果を提示した。有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 19.1 を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK/PD

BAF312 の血漿中濃度の測定値の記述統計量を提示した。

試験成績

本試験では，用量盲検期及び非盲検期の投与群を以下のように表記した。

BAF XX/YY mg：XX は用量盲検期の用量，YY は非盲検期の用量

被験者の内訳

本試験は，A2201 試験の継続投与試験であるが，A2201 試験の第 1 期が完了した時点で，本試験が開始されていなかったことから，A2201 試験の第 1 期の治験薬最終投与日以降，本試験の治験薬初回投与日までに 7 日超の投与中断期間が生じた。投与中断期間が生じた被験者の割合は，BAF 10/2 mg 群，2/2 mg 群，及び 0.5/2 mg 群（A2201 試験の第 1 期から移行した被験者がランダム化された投与群）ではいずれも 100%，BAF 1.25/2 mg 群又は 0.25/2 mg 群（A2201 試験の第 2 期から移行した被験者がランダム化された投与群）では 66.0%～90.7%であった（Table 4-4）。投与中断期間の平均値は第 1 期から移行した被験者では 250.3～285.4 日間，第 2 期から移行した被験者では 28.0～28.2 日間であった（Table 14.3-1.1d）。

被験者の内訳を Table 4-4 に示す。

本試験の用量盲検期には A2201 試験から移行した 192 名が組み入れられ，184 名に治験薬が投与された。184 名のうち 159 名（86.4%）が用量盲検期を完了し，128 名（69.6%）が非盲検期を完了した。本試験の用量盲検期に登録された被験者のほとんど（88.6%）に，A2201 試験の治験薬最終投与日以降，本試験の治験薬初回投与日までに 7 日超の投与中断期間があった。

本試験を完了した被験者の割合は，BAF 0.25/2 mg 群で約 50%であった以外は，いずれの投与群も約 70%～80%であった。本試験を中止した被験者は 56 名（用量盲検期 25 名，非盲検期 31 名）で，中止理由は全体で有害事象（13 名），効果不十分（12 名），同意撤回（11 名）が多かった。効果不十分は，半数以上が再発による中止（12 名中 7 名）であった。また，効果不十分は BAF 1.25/2 mg 群又は 0.25/2 mg 群の被験者（それぞれ 3 名，9 名，以下同順）で，中止時期は非盲検期（1 名，3 名）に比べ用量盲検期（2 名，6 名）で多かった。同意撤回の 11 名のうち，4 名は妊娠希望のためであった（Table 14.1-1.1，Listing 16.2.1-1.1）。

Table 4-4　　被験者の内訳（A2201E1 試験，継続投与対象集団）

	BAF312 10/2 mg N = 33 n (%)	BAF312 2/2 mg N = 29 n (%)	BAF312 1.25/2 mg N = 43 n (%)	BAF312 0.5/2 mg N = 29 n (%)	BAF312 0.25/2 mg N = 50 n (%)	合計 N = 184 n (%)
試験完了	26 (78.8)	20 (69.0)	33 (76.7)	23 (79.3)	26 (52.0)	128 (69.6)
試験中止	7 (21.2)	9 (31.0)	10 (23.3)	6 (20.7)	24 (48.0)	56 (30.4)
有害事象	2 (6.1)	3 (10.3)	1 (2.3)	2 (6.9)	5 (10.0)	13 (7.1)
効果不十分	0	0	3 (7.0)	0	9 (18.0)	12 (6.5)
同意撤回	3 (9.1)	2 (6.9)	2 (4.7)	1 (3.4)	3 (6.0)	11 (6.0)
追跡不能	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (4.7)	1 (3.4)	2 (4.0)	7 (3.8)
試験管理上の問題	0	0	1 (2.3)	1 (3.4)	2 (4.0)	4 (2.2)
臨床検査値の異常	1 (3.0)	2 (6.9)	1 (2.3)	0	0	4 (2.2)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	1 (3.4)	1 (2.0)	2 (1.1)
臨床検査以外の検査値の異常	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.5)
死亡	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (0.5)
妊娠	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.5)
追跡調査完了 [a)]	4 (12.1)	6 (20.7)	5 (11.6)	4 (13.8)	15 (30.0)	34 (18.5)
治験薬の投与中断あり [b)]	33 (100)	29 (100)	39 (90.7)	29 (100)	33 (66.0)	163 (88.6)
治験薬の投与中断なし [b)]	0	0	4 (9.3)	0	17 (34.0)	21 (11.4)
A2201 試験でプラセボ投与	8 (24.2)	7 (24.1)	9 (20.9)	8 (27.6)	2 (4.0)	34 (18.5)

Source：Table 14.1-1.1
a) 追跡調査は本試験を中止した被験者を対象に，治験薬の最終投与後 3 ヵ月に実施することとした。
b) 治験薬の投与中断を「A2201 試験の治験薬最終投与日以降，本試験の治験薬初回投与日までの中断期間が 7 日超」と定義した。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-5 に示す。

本試験に組み入れられた 192 名のうち，本試験で治験薬が投与されなかった 8 名を除く 184 名（95.8%）が継続投与対象集団に含まれた（Listing 16.2.2-1.1）。

Table 4-5　　解析対象集団（A2201E1 試験）

	BAF312 10/2 mg n (%)	BAF312 2/2 mg n (%)	BAF312 1.25/2 mg n (%)	BAF312 0.5/2 mg n (%)	BAF312 0.25/2 mg n (%)	合計 n (%)
組入れ対象集団	33 (100)	29 (100)	43 (100)	30 (100)	50 (100)	192 (100)
継続投与対象集団	33 (100)	29 (100)	43 (100)	29 (96.7)	50 (100)	184 (95.8)

Source：Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

継続投与対象集団の主な人口統計学的データを Table 4-6 に示す。

全体の男女比は 3：7 で女性が多く，平均年齢（A2201 試験のベースライン）は 35.7 歳で，ほとんどの被験者が白人（98.4%）であった。女性の割合が BAF 1.25/2 mg 群及び 0.25/2 mg 群（それぞれ 74.4%，82.0%）で他の投与群（62.1%～63.6%）に比べて高かった以外は，主な人口統計学的データに群間で不均衡はみられなかった。

Table 4-6　主な人口統計学的データ（A2201E1 試験，継続投与対象集団）

	BAF312 10/2 mg N = 33	BAF312 2/2 mg N = 29	BAF312 1.25/2 mg N = 43	BAF312 0.5/2 mg N = 29	BAF312 0.25/2 mg N = 50	合計 N = 184
性別 - n (%)						
女性	21 (63.6)	18 (62.1)	32 (74.4)	18 (62.1)	41 (82.0)	130 (70.7)
男性	12 (36.4)	11 (37.9)	11 (25.6)	11 (37.9)	9 (18.0)	54 (29.3)
年齢（歳）						
n	33	29	43	29	50	184
Mean	36.8	35.1	34.0	35.2	37.2	35.7
SD	9.09	9.16	7.57	9.10	8.42	8.59
Median	35.0	35.0	33.0	32.0	35.5	35.0
Min～Max	24～52	19～53	19～53	21～51	23～53	19～53
年齢（歳） - n (%)						
18～20	0	3 (10.3)	1 (2.3)	0	0	4 (2.2)
21～30	9 (27.3)	5 (17.2)	14 (32.6)	9 (31.0)	10 (20.0)	47 (25.5)
31～40	14 (42.4)	14 (48.3)	18 (41.9)	12 (41.4)	21 (42.0)	79 (42.9)
41～50	7 (21.2)	5 (17.2)	9 (20.9)	6 (20.7)	14 (28.0)	41 (22.3)
≥ 51	3 (9.1)	2 (6.9)	1 (2.3)	2 (6.9)	5 (10.0)	13 (7.1)
人種 - n (%)						
Black	0	1 (3.4)	1 (2.3)	0	1 (2.0)	3 (1.6)
Caucasian	33 (100)	28 (96.6)	42 (97.7)	29 (100)	49 (98.0)	181 (98.4)

Source：Table 14.1-3.1
数値は A2201 試験の治験薬投与前の直近データに基づく。

初発からの再発回数（A2201 試験のベースライン）の平均値は，BAF 0.25/2 mg 群（6.9 回）が他の投与群（3.4～3.6 回）に比べて多く，過去 1 年間の再発回数（A2201 試験のベースライン）の中央値は，いずれの投与群でも 1.0 回であった（Table 14.1-3.2d）。EDSS スコア（本試験のベースライン）は，いずれの投与群も 0～3 の被験者の割合（79.3%～90.9%）が高かった（Table 14.1-3.3）。各投与群の Gd 造影病変数（本試験のベースライン）の平均値は 0.5～3.3 であり，BAF 1.25/2 mg 群及び 0.25/2 mg 群（それぞれ 0.5，0.9）で，その他の投与群（1.9～3.3）に比べて少なかった（Table 4-7）。

Table 4-7　　ベースラインの疾患特性（A2201E1 試験，継続投与対象集団）

	BAF312 10/2 mg	BAF312 2/2 mg	BAF312 1.25/2 mg	BAF312 0.5/2 mg	BAF312 0.25/2 mg	合計
	N = 33	N = 29	N = 43	N = 29	N = 50	N = 184
MRI 検査を実施した被験者数- n (%)						
	33 (100)	29 (100)	43 (100)	29 (100)	50 (100)	184 (100)
Gd 造影病変がみられなかった被験者数 a) - n (%)						
	14 (42.4)	14 (48.3)	31 (72.1)	10 (34.5)	32 (64.0)	101 (54.9)
Gd 造影病変数						
Mean	2.2	1.9	0.5	3.3	0.9	1.6
SD	3.59	4.61	0.96	6.92	1.47	3.82
Median	1.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0
Min～Max	0～15	0～24	0～4	0～36	0～5	0～36

Source：Table 14.1-3.2b
数値は A2201E1 試験の治験薬投与前の直近データに基づく。
a) 割合（%）は MRI 検査を実施した被験者数を分母として算出した。

有効性の結果

（1）臨床症状に基づく評価

- ARR（投与期別）

用量盲検期では，BAF 10/2 mg 群，2/2 mg 群，1.25/2 mg 群（以下，高用量群）の ARR は 0.15～0.22 で，BAF 0.5/2 mg 群，0.25/2 mg 群（以下，低用量群）の 0.32～0.35 に比べ低く，用量反応性がみられた。負の二項分布回帰モデルで推定した各投与群の ARR でも同様の結果であった（高用量群：0.14～0.22，低用量群：0.32～0.33）。全被験者に対し 2 mg を投与した非盲検期では，各投与群の ARR は 0.08～0.17 で，群間で同程度であった（Table 14.2-2.1）。

- 再発がみられなかった被験者の割合（全投与期）

Kaplan-Meier 法で推定した再発がみられなかった被験者の割合は，投与 2 年後（用量盲検期終了時点）で，低用量群に比べ高用量群で高い傾向がみられ，その傾向は投与 5 年後（非盲検期終了時点）まで維持された（Figure 14.2-2.1）。Kaplan-Meier 法で推定した再発がみられなかった被験者の割合（95%信頼区間）は，投与 5 年後で 52.6%（45.0%，60.1%）であった（Table 14.2-2.2）。再発のほとんどが軽度（35.6%，53/149 回）又は中等度（51.7%，77/149 回）であり，再発の多くが完全に回復（72.5%，108/149 回）した（Table 14.2-2.4）。

- EDSS に基づく障害進行に関する評価（全投与期）

継続投与対象集団（N = 184）での，Kaplan-Meier 法で推定した 6mCDP が認められなかった被験者の割合（95%信頼区間）は，投与 5 年後で 79.7%（73.2%，86.1%）と高かった（Table 14.2-

3.2）。EDSS の平均値は，本試験のベースラインで 2.07 であり，ベースライン以降，試験期間を通して安定していた（Table 14.2-3.1，Table 14.2-3.1a）。

（2）MRI 画像に基づく評価

- Gd 造影病変数（全投与期）

ベースライン（本試験）の Gd 造影病変数の平均値は，BAF 0.5/2 mg 群の 3.3 を除き，いずれの投与群でも 0.5～2.2 であった。BAF 0.5/2 mg 群のベースラインでは，はずれ値が 1 名（36）にみられた。ベースライン後の Gd 造影病変数の平均値は，投与 1.5 年後の BAF 0.25/2 mg 群（2.6）及び投与 3 年後の BAF 0.5/2 mg 群（2.8）の計 2 時点を除き，A2201E1 試験の治験薬投与後，試験期間を通じていずれの投与群でも低値（0.0～1.3）で維持された。投与 1.5 年後の BAF 0.25/2 mg 群では，はずれ値が 2 名（それぞれ 21，33），投与 3 年後の BAF 0.5/2 mg 群では 1 名（70）にみられた（Table 14.2-1.1，Figure 14.2-1.1，Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.2）。

- 新規又は拡大 T2 病変数（全投与期）

投与 1 年，1.5 年後（いずれも用量盲検期）の新規又は拡大 T2 病変数の平均値は，BAF の高用量群で 0.2～0.6 であり，低用量群での 1.6～4.5 に比べ低く，用量反応性がみられた。投与 1.5 年後以降は，いずれの評価時点でも用量反応性はみられなかった（Table 14.2-1.3）。

- CUAL 数（全投与期）

投与 1 年，1.5 年後（いずれも用量盲検期）の CUAL 数の平均値は，BAF の高用量群で 0.2～0.7 であり，低用量群での 1.7～4.6 に比べ低く，用量反応性がみられた。投与 1.5 年後以降は，いずれの評価時点でも用量反応性はみられなかった（Table 14.2-1.5）。

- Gd 造影病変，及び新規又は拡大 T2 病変がみられなかった被験者の割合（全投与期）

継続投与対象集団（N = 184）で 1 回以上の MRI 画像を有する被験者（176 名）のうち，Gd 造影病変，及び新規又は拡大 T2 病変がみられなかった被験者の割合は 36.9%（65 名）であり，全体の約 1/3 を占めた（Table 14.2-1.6）。

安全性の結果

安全性は，特に記載のない限り，用量盲検期及び非盲検期を併合した全投与期の結果を記載する。

（1）治験薬の曝露状況

継続投与対象集団を対象とした全投与期の投与群別の治験薬投与期間を Table 4-8 に示す。

治験薬投与期間の中央値は，63.6 ヵ月（約 5 年）であった。

Table 4-8　治験薬投与期間（A2201E1 試験，継続投与対象集団）

	BAF312 10/2 mg	BAF312 2/2 mg	BAF312 1.25/2 mg	BAF312 0.5/2 mg	BAF312 0.25/2 mg	合計
	N = 33	N = 29	N = 43	N = 29	N = 50	N = 184
全投与期						
投与期間 - n (%)						
≥ 6 months	30 (90.9)	26 (89.7)	43 (100.0)	29 (100.0)	47 (94.0)	175 (95.1)
≥ 12 months	30 (90.9)	26 (89.7)	42 (97.7)	29 (100.0)	43 (86.0)	170 (92.4)
≥ 18 months	28 (84.8)	24 (82.8)	42 (97.7)	29 (100.0)	38 (76.0)	161 (87.5)
≥ 24 months	28 (84.8)	23 (79.3)	39 (90.7)	29 (100.0)	36 (72.0)	155 (84.2)
≥ 30 months	28 (84.8)	23 (79.3)	38 (88.4)	27 (93.1)	35 (70.0)	151 (82.1)
≥ 36 months	28 (84.8)	23 (79.3)	38 (88.4)	27 (93.1)	35 (70.0)	151 (82.1)
≥ 42 months	28 (84.8)	21 (72.4)	36 (83.7)	27 (93.1)	33 (66.0)	145 (78.8)
≥ 48 months	28 (84.8)	21 (72.4)	34 (79.1)	26 (89.7)	30 (60.0)	139 (75.5)
≥ 54 months	26 (78.8)	20 (69.0)	32 (74.4)	26 (89.7)	28 (56.0)	132 (71.7)
≥ 60 months	26 (78.8)	20 (69.0)	30 (69.8)	25 (86.2)	24 (48.0)	125 (67.9)
≥ 66 months	16 (48.5)	11 (37.9)	10 (23.3)	18 (62.1)	7 (14.0)	62 (33.7)
投与期間（月）	33	29	43	29	50	184
Mean	56.29	51.69	56.70	62.43	45.57	53.71
SD	20.860	23.926	14.965	10.730	23.666	20.414
Median	64.87	63.93	63.40	66.30	58.33	63.55
Min～Max	2.3～69.3	1.1～69.7	11.9～69.4	26.2～69.6	0.3～68.0	0.3～69.7
Patient-years	152.6	123.1	200.2	148.7	187.1	811.8

Source：Table 14.3-1.1

治験薬投与期間は，本試験の最終投与日 − 本試験の初回投与日 + 1 で算出した。

Patient-years = 各被験者の治験薬投与期間の合計/365.25，1 ヵ月は 30 日とし算出した。

（2）有害事象

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を Table 4-9 に示す。

Table 4-9　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（A2201E1 試験，継続投与対象集団）

	BAF312 10/2 mg	BAF312 2/2 mg	BAF312 1.25/2 mg	BAF312 0.5/2 mg	BAF312 0.25/2 mg	合計
	N = 33	N = 29	N = 43	N = 29	N = 50	N = 184
有害事象	31 (93.9)	27 (93.1)	43 (100.0)	29 (100.0)	44 (88.0)	174 (94.6)
副作用	23 (69.7)	17 (58.6)	24 (55.8)	20 (69.0)	22 (44.0)	106 (57.0)
死亡	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (0.5)
重篤な有害事象	4 (12.1)	7 (24.1)	6 (14.0)	6 (20.7)	8 (16.0)	31 (16.8)
投与中止に至った有害事象	3 (9.1)	5 (17.2)	2 (4.7)	2 (6.9)	5 (10.0)	17 (9.2)

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.7，Table 14.3.1-1.9

1）有害事象（全投与期）

投与群別の有害事象発現例数及び発現率を Table 4-11 に示す。

有害事象発現率は 94.6%であった。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」（72.8%）であり，次いで「神経系障害」（40.2%），「皮膚および皮下組織障害」（37.0%）であった。

PT 別で発現率が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎（34.8%）であり，次いで頭痛（19.6%），上気道感染（16.8%）であった。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）（全投与期）

投与群別の副作用発現例数及び発現率を Table 4-12 に示す。

副作用発現率は 57.6%であった。

PT 別で発現率が最も高かった副作用はリンパ球減少症（13.0%）であり，次いで鼻咽頭炎（8.2%），リンパ球数減少（7.6%）であった。

3）重症度別の有害事象（全投与期）

重症度別有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度で，高度の有害事象発現率は 15.2%（28/184 名）であった。

2 名以上に発現した高度の有害事象は，多発性硬化症再発（4 名，2.2%），頭痛（3 名，1.6%），嘔吐及び乳癌（各 2 名，1.1%）であり，その他の事象は 1 名のみの発現であった（Table 14.3.1-1.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡例一覧を Table 4-10 に示す。

本試験で，非盲検期に死亡が 1 名（被験者番号 0504/00003）報告された。

本被験者は，既往歴として，フェニルケトン尿症，痙攣（発作性疾患の可能性），外傷性脳損傷，及び脳卒中又は一過性脳虚血発作を有していた（Listing 16.2.4-1.2）。

本被験者は，A2201 試験から移行後，本試験の用量盲検期で BAF 2 mg 群に割り付けられ，非盲検期で 2 mg が投与されていた。本被験者は，Day 1841 に錯乱状態及び不安定な精神状態（精神状態変化）に陥り，それが原因で痙攣発作を発現した後に転倒し，入院に至った。痙攣発作の前兆を示す症状は認められなかったことが報告された。頭部の非造影 CT 検査では，明らかな異常は認められず，傾眠を含む発作後の症状は認められなかった。翌日，痙攣発作が発現したため，治験薬投与を一時中断した。Day 1848 に，痙攣発作及び精神状態変化は消失したとみなされ，状態が安定した被験者は病院から養護施設に戻った。Day 1850 に再び不安定な精神状態に陥り，2 回目の痙攣発作を発現して転倒した。同日，脳の CT 検査で浮腫の改善及び小出血巣の散在が認められ，再入院し，痙攣発作は消失した。Day 1859 に，3 回目の痙攣発作（非重篤）及び心停止が発現したため転倒し，頭蓋脳損傷（外傷）が認められた。前頭部には著しい挫傷が認められ，

両側前頭部及び硬膜下には出血部位が認められた。同日，本被験者は外傷により死亡した（複数回にわたり転倒して頭部を打ちつけた結果，死亡した）。治験担当医師は，2 回の痙攣発作，頭蓋脳損傷，心停止と治験薬との関連はなしと判定した（14.3.3 項）。

Table 4-10　　死亡例一覧（A2201E1 試験，継続投与対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/ 性別/人種	主たる死因 （医師記載名/PT）	最終投与日 a) （Day）	死亡 a) （Day）	関連
BAF312 2/2 mg	0504/00003	35/M/Bl	TRAUMATIC BRAIN INJURY/頭蓋脳損傷	1842	1859	否定できる

Source：Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.7-1.1
性別：M = 男性，人種：Bl = 黒人
a) 投与開始日を Day 1 とした。

2）重篤な有害事象（全投与期）

重篤な有害事象の一覧を Table 4-13 に示す。

重篤な有害事象発現率は 16.8%（31/184 名）であった。

2 名以上に発現した重篤な有害事象は，多発性硬化症再発（3 名，1.6%），基底細胞癌及び乳癌（各 2 名，1.1%）であり，その他の事象は 1 名のみの発現であった（Table 14.3.1-1.6）。これらの事象のうち，乳癌（2 名）を除くすべての事象が，投与中止，薬物治療，又は入院加療等により消失した。乳癌（2 名）及び多発性硬化症再発（1 名）を除き治験薬との関連は否定された（Listing 16.2.7-1.1）。

（4）投与中止に至った有害事象（全投与期）

投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-14 に示す。

投与中止に至った有害事象発現率は 9.2%（17/184 名）であった。

2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，乳癌，頭痛，中枢神経系病変，及び多発性硬化症再発（各 2 名，1.1%）であり，その他の事象は 1 名のみの発現であった（Table 14.3.1-1.7）。これらの事象のうち，乳癌及び中枢神経系病変（各 2 名）を除くすべての事象が，投与中止を含む処置により消失した。中枢神経系病変（2 名）及び多発性硬化症再発（1 名）を除き，治験担当医師は治験薬との関連は否定できないと判定した（Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

リンパ球数を除き，いずれの血液学的検査項目のベースラインからの変化量（平均値）は，最終評価時点まで投与群間で明らかな違いはなかった。リンパ球数（平均値）は，Day 7 から低下が認められた後，最終評価時点まで大きな変動はなかった（Table 14.3-2.1b，Table 14.3-2.3b）。

リンパ球数低値（< 0.2×10^9/L）に該当した被験者の割合は，35.5%（65/183 名）であった。用量盲検期では，BAF の用量に依存してリンパ球数低値に該当した被験者の割合が高くなる傾向にあった（10/2 mg 群：54.5%，2/2 mg 群：17.2%，1.25/2 mg 群：11.6%，0.5/2 mg 群及び 0.25/2 mg 群：該当なし）。非盲検期では，用量盲検期に比べ，高用量から低用量に切り替えた 10/2 mg 群でリンパ球数低値に該当した被験者の割合が低くなる一方（25.0%），低用量から高用量に切り替えた 0.5/2 mg 群及び 0.25/2 mg 群で高くなった（それぞれ，37.9%，36.8%）。その他の血液学的検査項目で臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合は，いずれも 5%以下と低かった（Table 14.3-2.8）。

2）血液生化学的検査

いずれの血液生化学的検査項目でも，ベースラインからの変化量（平均値）は最終評価時点まで群間で明らかな違いはなかった（Table 14.3-2.2b）。

血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値（全体で 10%以上）は，CRP 高値（> 5 mg/L）が 41.5%，総コレステロール高値（≥ 6.21 mmol/L）が 37.7%，ALT 高値（> 90 U/L）が 15.3%，及び GGT 高値（> 130 U/L）が 14.8%，及び中性脂肪高値（≥ 3.39 mmol/L）が 11.5%であった（Table 14.3-2.8）。

いずれの肝機能検査項目でも，ベースラインからの変化量（平均値）は最終評価時点まで投与群間で明らかな違いはなかった（Table 14.3-2.4b）。

肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値（全体で 10%以上）は，GGT 高値（基準値上限超）が 49.2%，ALT 高値（基準値上限 2 倍超），ALT 又は AST 高値（基準値上限 2 倍超）が各 20.8%，及び GGT 高値（基準値上限 2.5 倍超）が 15.8%であった。Hy's law の基準に合致した被験者はいなかった（Table 14.3-2.9）。

（6）その他の安全性評価項目

1）漸増投与時の安全性モニタリング（用量盲検期）

本試験では，漸増投与時に安全性モニタリングを実施した（詳細は「用量及び投与方法」を参照）。本試験で，BAF 0.5 mg，2 mg，10 mg 群に対し漸増投与法を初めて適用した。

本試験で，6 時間を超える安全性モニタリングを要した被験者は 8 名［A2201 試験から本試験への移行時に治験薬の投与中断期間あり（以下，中断あり）：7 名，A2201 試験から本試験への移行時に治験薬の投与中断期間なし（以下，中断なし）：1 名］，各群（0.25/2 mg 群，0.5/2 mg 群，1.25/2 mg 群，2/2 mg 群，10/2 mg 群）1～3 名であり，用量依存的に多くなる傾向はなかった。Day 3 に来院を要した被験者はおらず，Day 8 に来院を要した被験者は 1 名（10/2 mg 群，中断あり）のみであった（Listing 16.2.9-1.1a）。

- *バイタルサイン*

漸増投与期間中（Day 1，2，7，8）にバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数の割合に，用量依存性はみられなかった。脈拍数低値（< 50 bpm）が 10 名［中

断あり：9 名（10/2 mg 群：4 名，2/2 mg 群，1.25/2 mg 群及び 0.25/2 mg 群：各 1 名，0.5/2 mg 群：各 2 名），中断なし：1 名 0.25/2 mg 群］にみられたが，いずれも一過性の低下であり，漸増投与期間中に症候性徐脈を発現した被験者はいなかった（Table 14.3-3.3，Listing 16.2.9-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- 心電図

心電図の異常所見を示した被験者の割合は群間で同程度（78.8%～89.7%）であり，異所性障害，伝導障害，調律障害がほとんどであった（Table 14.3-7.2）。漸増投与期間中に QTcF が 480 msec 超を示した被験者及び PR 間隔が 300 msec 超を示した被験者はいなかった（Table 14.3-7.1）。

- MCT

各群の評価可能な被験者数は 23～31 名であった。治験薬の投与中断の有無にかかわらず，臨床的に重要な所見はみられなかった（Table 14.3-6.1）。

- ホルター心電図

ホルター心電図は，MCT システムを使用できない医療機関の被験者を対象に測定し，治験薬の投与中断有無別に評価した。各群の評価可能被験者数は 1.25/2 mg 群（中断なし）を除き 27～37 名であった。1.25/2 mg 群（中断なし）の評価可能被験者数は 3 名と極めて少なく，評価が困難であった（Table 14.3-5.3b）。

心拍数（平均値）は，治験薬中断の有無にかかわらず，漸増投与期間中（Day 1，2，7）にベースラインに比べ低下する傾向がみられた。「中断あり」では，投与後 6 時間以内に，「中断なし」では投与後 4 時間以内に心拍数（平均値）が最低値となった。漸増投与期間中に心拍数（平均値）が用量依存的に低下することはなかった（Figure 12-3）。

心電図所見の結果から，漸増期間中に 2 名（いずれも中断あり）に第二度房室ブロックがみられた。1 名（被験者番号 0353/00002，発現時の用量 2 mg）は，Day 1 の投与後 6 時間以上の夜間に Mobitz I 型がみられた。本被験者は，ベースライン（A2201 試験）に Mobitz I 型がみられていた。残りの 1 名（被験者番号 0519/00009，発現時の用量 0.25 mg）は，Day 7 に 2:1 房室ブロックがみられた。いずれの第二度房室ブロックも一過性かつ無症候であった（Table 14.3-5.4，Listing 16.2.9-1.4，Listing 16.2.9-1.5）。

2）漸増投与後のバイタルサイン，ABPM（全投与期）

漸増投与後，24 時間 ABPM（収縮期血圧，拡張期血圧，及び動脈圧）に臨床的に重要な変動はみられなかった（Table 14.3-4.1b）。

3）漸増投与後の心電図（全投与期）

漸増投与後，心電図に臨床的に重要な変動はみられなかった。QTcF が 480 msec 超を示した被験者及び QTcF のベースラインからの変動が 60 ms 超を示した被験者はいなかった（Table 14.3-7.4）。

4）肺機能検査（全投与期）

FEV_1 がベースライン（A2201 試験）の 80%未満に低下した被験者の割合は 6.1%（11/180 名）であった。FEV_1 がベースライン（A2201 試験）の 60%未満に低下した被験者はいなかった（Table 14.3-8.3）。

5）眼科検査（全投与期）

視力は，いずれの投与群でも試験期間を通して特段の変化はなかった（Table 14.3-9.4b）。

6）妊娠例（全投与期）

治験実施計画書では，妊娠可能な女性に効果的な避妊法を用いることを規定している。

試験期間中，9 名（11 件）の妊娠が報告された。9 名中 3 名の妊娠時曝露が報告された（治験薬の投与期間：約 22～29 日）。11 件中，自然流産及び人工中絶がそれぞれ 2 件，1 件に報告された。流産した 3 件の胎児に異常はみられなかった。残りの 8 件は，妊娠中の合併症の報告はなく新生児を出産した。新生児の異常はなかった（Table 12-26，14.3.3 項）。

PK/PD の結果

非盲検期の血漿中 BAF トラフ濃度の幾何平均値は，健康被験者を対象に BAF 0.25 mg，0.5 mg，1.25 mg，2 mg，10 mg を投与した試験の結果と同程度であった（A2105 試験）。

4.2.1.1 A2201E1 試験（付録）

Table 4-11 有害事象発現被験者数及び発現率（A2201E1 試験，継続投与対象集団）

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	31	(93.9)	27	(93.1)	43	(100.0)	29	(100.0)	44	(88.0)	174	(94.6)
血液およびリンパ系障害	8	(24.2)	5	(17.2)	6	(14.0)	6	(20.7)	8	(16.0)	33	(17.9)
リンパ球減少症	6	(18.2)	5	(17.2)	4	(9.3)	6	(20.7)	3	(6.0)	24	(13.0)
好中球減少症	1	(3.0)	1	(3.4)	0		0		0		2	(1.1)
血小板減少症	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
白血球減少症	0		1	(3.4)	0		2	(6.9)	0		3	(1.6)
リンパ節症	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	1	(2.0)	3	(1.6)
貧血	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
単球減少症	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
リンパ節炎	0		0		0		0		2	(4.0)	2	(1.1)
脾嚢胞	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
心臓障害	2	(6.1)	3	(10.3)	2	(4.7)	1	(3.4)	4	(8.0)	12	(6.5)
第一度房室ブロック	1	(3.0)	0		0		0		1	(2.0)	2	(1.1)
洞性徐脈	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
動悸	0		2	(6.9)	0		0		1	(2.0)	3	(1.6)
心停止	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
狭心症	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	0		2	(1.1)
頻脈	0		0		1	(2.3)	0		2	(4.0)	3	(1.6)
僧帽弁閉鎖不全症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
耳および迷路障害	5	(15.2)	3	(10.3)	6	(14.0)	6	(20.7)	9	(18.0)	29	(15.8)
回転性めまい	4	(12.1)	1	(3.4)	3	(7.0)	2	(6.9)	6	(12.0)	16	(8.7)
耳鳴	1	(3.0)	0		0		0		2	(4.0)	3	(1.6)
耳痛	0		1	(3.4)	2	(4.7)	0		1	(2.0)	4	(2.2)
聴力低下	0		1	(3.4)	1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
頭位性回転性めまい	0		0		0		2	(6.9)	1	(2.0)	3	(1.6)
難聴	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
耳硬化症	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
乗物酔い	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
内分泌障害	1	(3.0)	1	(3.4)	2	(4.7)	1	(3.4)	1	(2.0)	6	(3.3)
甲状腺機能亢進症	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
甲状腺機能低下症	0		1	(3.4)	1	(2.3)	0		1	(2.0)	3	(1.6)
自己免疫性甲状腺炎	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
甲状腺腫	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
眼障害	8	(24.2)	3	(10.3)	10	(23.3)	7	(24.1)	8	(16.0)	36	(19.6)
霧視	2	(6.1)	0		3	(7.0)	0		0		5	(2.7)
眼痛	2	(6.1)	0		0		1	(3.4)	0		3	(1.6)
結膜炎	1	(3.0)	0		2	(4.7)	1	(3.4)	1	(2.0)	5	(2.7)
複視	1	(3.0)	0		0		0		1	(2.0)	2	(1.1)
角膜びらん	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
異常 3 色覚	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
老視	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
視力障害	0		1	(3.4)	1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
視力低下	0		1	(3.4)	0		1	(3.4)	0		2	(1.1)
白内障	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
緑内障	0		0		2	(4.7)	1	(3.4)	1	(2.0)	4	(2.2)
虹彩毛様体炎	0		0		2	(4.7)	0		0		2	(1.1)
硝子体浮遊物	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	0		2	(1.1)
眼運動障害	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
角膜炎	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
瞳孔反射障害	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
光視症	0		0		0		1	(3.4)	1	(2.0)	2	(1.1)
眼精疲労	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
眼瞼痙攣	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
眼乾燥	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
眼のアレルギー	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
マイボーム腺機能不全	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
正常眼圧緑内障	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
眼筋麻痺	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
硝子体出血	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
網脈絡膜症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
眼の炎症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
眼充血	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
網膜変性	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
眼球乾燥症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
胃腸障害	7	(21.2)	8	(27.6)	15	(34.9)	16	(55.2)	16	(32.0)	62	(33.7)
嘔吐	1	(3.0)	3	(10.3)	0		1	(3.4)	3	(6.0)	8	(4.3)
下痢	1	(3.0)	2	(6.9)	7	(16.3)	3	(10.3)	6	(12.0)	19	(10.3)
消化不良	1	(3.0)	1	(3.4)	1	(2.3)	0		2	(4.0)	5	(2.7)
胃食道逆流性疾患	1	(3.0)	0		1	(2.3)	3	(10.3)	1	(2.0)	6	(3.3)
悪心	1	(3.0)	0		0		3	(10.3)	4	(8.0)	8	(4.3)
便秘	1	(3.0)	0		0		0		3	(6.0)	4	(2.2)
嚥下障害	1	(3.0)	0		0		0		1	(2.0)	2	(1.1)
下腹部痛	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
裂孔ヘルニア	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
口腔粘膜下線維症	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
膵嚢胞	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
臍ヘルニア	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
胃炎	0		3	(10.3)	0		1	(3.4)	0		4	(2.2)
歯痛	0		2	(6.9)	4	(9.3)	1	(3.4)	4	(8.0)	11	(6.0)
小腸炎	0		2	(6.9)	0		0		0		2	(1.1)
上腹部痛	0		1	(3.4)	3	(7.0)	5	(17.2)	3	(6.0)	12	(6.5)
腹痛	0		1	(3.4)	2	(4.7)	1	(3.4)	3	(6.0)	7	(3.8)
腹部不快感	0		1	(3.4)	0		0		1	(2.0)	2	(1.1)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃障害	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
消化器痛	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
口の感覚鈍麻	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
口腔内潰瘍形成	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
アフタ性潰瘍	0		0		1	(2.3)	2	(6.9)	0		3	(1.6)
鼓腸	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
過敏性腸症候群	0		0		0		2	(6.9)	0		2	(1.1)
鼡径ヘルニア	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
急性膵炎	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
口内乾燥	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
食中毒	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
胃腸障害	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
痔核	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
直腸出血	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
変色歯	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(39.4)	8	(27.6)	15	(34.9)	7	(24.1)	16	(32.0)	59	(32.1)
非心臓性胸痛	3	(9.1)	0		1	(2.3)	0		2	(4.0)	6	(3.3)
歩行障害	3	(9.1)	0		0		1	(3.4)	0		4	(2.2)
発熱	2	(6.1)	1	(3.4)	4	(9.3)	3	(10.3)	5	(10.0)	15	(8.2)
疲労	1	(3.0)	4	(13.8)	5	(11.6)	2	(6.9)	6	(12.0)	18	(9.8)
末梢腫脹	1	(3.0)	1	(3.4)	1	(2.3)	1	(3.4)	1	(2.0)	5	(2.7)
疼痛	1	(3.0)	1	(3.4)	0		0		1	(2.0)	3	(1.6)
インフルエンザ様疾患	1	(3.0)	0		2	(4.7)	1	(3.4)	1	(2.0)	5	(2.7)
腋窩痛	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
悪寒	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
肉芽腫	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
局所腫脹	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
顎下腫瘤	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
末梢性浮腫	0		2	(6.9)	0		1	(3.4)	0		3	(1.6)
無力症	0		1	(3.4)	2	(4.7)	0		1	(2.0)	4	(2.2)
穿刺部位疼痛	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
倦怠感	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	1	(2.0)	3	(1.6)
胸部不快感	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
嚢胞	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
限局性浮腫	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
高熱	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
圧痛	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
肝胆道系障害	1	(3.0)	2	(6.9)	0		0		0		3	(1.6)
高トランスアミナーゼ血症	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
胆道仙痛	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
胆道ジスキネジア	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
免疫系障害	1	(3.0)	0		1	(2.3)	1	(3.4)	3	(6.0)	6	(3.3)
季節性アレルギー	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		0		2	(1.1)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アナフィラキシー反応	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
アレルギー性浮腫	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
節足動物咬傷アレルギー	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
過敏症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	24	(72.7)	22	(75.9)	31	(72.1)	23	(79.3)	34	(68.0)	134	(72.8)
鼻咽頭炎	10	(30.3)	8	(27.6)	17	(39.5)	11	(37.9)	18	(36.0)	64	(34.8)
尿路感染	6	(18.2)	4	(13.8)	2	(4.7)	4	(13.8)	5	(10.0)	21	(11.4)
口腔ヘルペス	5	(15.2)	0		4	(9.3)	2	(6.9)	4	(8.0)	15	(8.2)
帯状疱疹	5	(15.2)	0		3	(7.0)	2	(6.9)	0		10	(5.4)
上気道感染	4	(12.1)	6	(20.7)	4	(9.3)	7	(24.1)	10	(20.0)	31	(16.8)
インフルエンザ	4	(12.1)	4	(13.8)	5	(11.6)	7	(24.1)	7	(14.0)	27	(14.7)
副鼻腔炎	3	(9.1)	2	(6.9)	3	(7.0)	5	(17.2)	5	(10.0)	18	(9.8)
鼻炎	3	(9.1)	2	(6.9)	1	(2.3)	0		1	(2.0)	7	(3.8)
膀胱炎	3	(9.1)	1	(3.4)	2	(4.7)	1	(3.4)	1	(2.0)	8	(4.3)
真菌感染	3	(9.1)	1	(3.4)	0		1	(3.4)	1	(2.0)	6	(3.3)
結膜炎	2	(6.1)	0		1	(2.3)	0		0		3	(1.6)
皮膚真菌感染	2	(6.1)	0		0		0		0		2	(1.1)
咽頭炎	1	(3.0)	4	(13.8)	3	(7.0)	6	(20.7)	3	(6.0)	17	(9.2)
歯感染	1	(3.0)	2	(6.9)	1	(2.3)	1	(3.4)	0		5	(2.7)
扁桃炎	1	(3.0)	1	(3.4)	5	(11.6)	2	(6.9)	1	(2.0)	10	(5.4)
爪真菌症	1	(3.0)	1	(3.4)	0		0		3	(6.0)	5	(2.7)
中耳炎	1	(3.0)	1	(3.4)	0		0		3	(6.0)	5	(2.7)
肺炎	1	(3.0)	1	(3.4)	0		0		2	(4.0)	4	(2.2)
皮膚感染	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
慢性扁桃炎	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
シラミ寄生	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
伝染性軟属腫	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
気管炎	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
気管支炎	0		2	(6.9)	5	(11.6)	3	(10.3)	6	(12.0)	16	(8.7)
癜風	0		2	(6.9)	2	(4.7)	0		1	(2.0)	5	(2.7)
胃腸炎	0		2	(6.9)	1	(2.3)	3	(10.3)	4	(8.0)	10	(5.4)
皮下組織膿瘍	0		2	(6.9)	0		0		0		2	(1.1)
気道感染	0		1	(3.4)	1	(2.3)	1	(3.4)	3	(6.0)	6	(3.3)
歯膿瘍	0		1	(3.4)	1	(2.3)	0		1	(2.0)	3	(1.6)
カンジダ感染	0		1	(3.4)	0		1	(3.4)	0		2	(1.1)
麦粒腫	0		1	(3.4)	0		1	(3.4)	0		2	(1.1)
耳感染	0		1	(3.4)	0		0		1	(2.0)	2	(1.1)
下気道感染	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
粘膜感染	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
直腸周囲膿瘍	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
真菌性舌感染	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
ウイルス性胃腸炎	0		0		3	(7.0)	0		2	(4.0)	5	(2.7)
腟感染	0		0		1	(2.3)	2	(6.9)	2	(4.0)	5	(2.7)
外陰部腟カンジダ症	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	2	(4.0)	4	(2.2)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
毛包炎	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	1	(2.0)	3	(1.6)
百日咳	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	0		2	(1.1)
ヘリコバクター性胃炎	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
歯髄炎	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
ウイルス性気道感染	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
膿痂疹	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
口腔カンジダ症	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
足部白癬	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
ウイルス性上気道感染	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
口角口唇炎	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
蜂巣炎	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
消化管感染	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
歯肉炎	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
急性副鼻腔炎	0		0		0		0		3	(6.0)	3	(1.6)
体部白癬	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
慢性副鼻腔炎	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
感染性湿疹	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
単純ヘルペス	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
ヘルペスウイルス感染	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
限局性感染	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
乳頭腫ウイルス感染	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
腎盂腎炎	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
急性腎盂腎炎	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
細菌性腟炎	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
傷害，中毒および処置合併症	7	(21.2)	6	(20.7)	9	(20.9)	9	(31.0)	8	(16.0)	39	(21.2)
転倒	3	(9.1)	3	(10.3)	0		2	(6.9)	1	(2.0)	9	(4.9)
挫傷	2	(6.1)	2	(6.9)	0		3	(10.3)	1	(2.0)	8	(4.3)
靱帯捻挫	2	(6.1)	0		2	(4.7)	2	(6.9)	1	(2.0)	7	(3.8)
関節損傷	1	(3.0)	0		2	(4.7)	0		0		3	(1.6)
外傷性血腫	1	(3.0)	0		1	(2.3)	1	(3.4)	0		3	(1.6)
処置による疼痛	1	(3.0)	0		0		1	(3.4)	0		2	(1.1)
創傷	1	(3.0)	0		0		0		1	(2.0)	2	(1.1)
足骨折	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
靱帯断裂	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
足関節部骨折	0		1	(3.4)	0		1	(3.4)	0		2	(1.1)
労働災害	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
頭蓋脳損傷	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
上顎炎	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
大腿骨骨折	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
脛骨骨折	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
手骨折	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	0		2	(1.1)
節足動物咬傷	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
骨亀裂	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
眼外傷	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋損傷	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
肉離れ	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
四肢損傷	0		0		0		1	(3.4)	2	(4.0)	3	(1.6)
椎骨脱臼	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
筋断裂	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
腱断裂	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
熱傷	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
ワクチン接種合併症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
臨床検査	15	(45.5)	7	(24.1)	14	(32.6)	8	(27.6)	12	(24.0)	56	(30.4)
リンパ球数減少	4	(12.1)	2	(6.9)	4	(9.3)	2	(6.9)	3	(6.0)	15	(8.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(9.1)	5	(17.2)	3	(7.0)	2	(6.9)	2	(4.0)	15	(8.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(9.1)	3	(10.3)	2	(4.7)	3	(10.3)	2	(4.0)	13	(7.1)
肝酵素上昇	2	(6.1)	1	(3.4)	1	(2.3)	0		1	(2.0)	5	(2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.0)	1	(3.4)	0		1	(3.4)	0		3	(1.6)
血圧上昇	1	(3.0)	1	(3.4)	0		1	(3.4)	0		3	(1.6)
C-反応性蛋白増加	1	(3.0)	1	(3.4)	0		0		3	(6.0)	5	(2.7)
血中トリグリセリド増加	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
心電図 QT 延長	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
トランスアミナーゼ上昇	1	(3.0)	0		0		0		1	(2.0)	2	(1.1)
甲状腺生検	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
胸部 X 線異常	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
平均赤血球容積増加	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
平均赤血球容積減少	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
血小板数減少	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
血中コレステロール増加	0		0		1	(2.3)	2	(6.9)	1	(2.0)	4	(2.2)
白血球数減少	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	1	(2.0)	3	(1.6)
結腸内視鏡検査	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
高比重リポ蛋白減少	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
尿中蛋白陽性	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
体重増加	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
好酸球百分率増加	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
ヘモグロビン減少	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
単球数増加	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
好中球数増加	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
ビタミン D 減少	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		2	(4.0)	2	(1.1)
好酸球数増加	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
低比重リポ蛋白増加	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
子宮頚部スミア異常	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
尿中ケトン体陽性	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
代謝および栄養障害	3	(9.1)	5	(17.2)	6	(14.0)	3	(10.3)	5	(10.0)	22	(12.0)
高コレステロール血症	2	(6.1)	4	(13.8)	2	(4.7)	1	(3.4)	3	(6.0)	12	(6.5)
ラクトース不耐性	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
ビタミン D 欠乏	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
脂質異常症	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
高脂血症	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
鉄欠乏	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
ビタミン B12 欠乏	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
食欲減退	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
糖尿病	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
低血糖	0		0		0		0		2	(4.0)	2	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	12	(36.4)	11	(37.9)	15	(34.9)	9	(31.0)	17	(34.0)	64	(34.8)
背部痛	6	(18.2)	2	(6.9)	5	(11.6)	3	(10.3)	3	(6.0)	19	(10.3)
関節痛	4	(12.1)	3	(10.3)	2	(4.7)	2	(6.9)	3	(6.0)	14	(7.6)
四肢痛	2	(6.1)	1	(3.4)	0		4	(13.8)	5	(10.0)	12	(6.5)
筋力低下	2	(6.1)	0		2	(4.7)	0		0		4	(2.2)
関節腫脹	2	(6.1)	0		0		0		1	(2.0)	3	(1.6)
筋骨格痛	1	(3.0)	2	(6.9)	4	(9.3)	0		2	(4.0)	9	(4.9)
頚部痛	1	(3.0)	2	(6.9)	1	(2.3)	0		2	(4.0)	6	(3.3)
筋痙縮	1	(3.0)	0		2	(4.7)	1	(3.4)	1	(2.0)	5	(2.7)
筋緊張	1	(3.0)	0		1	(2.3)	1	(3.4)	1	(2.0)	4	(2.2)
腱炎	0		2	(6.9)	0		2	(6.9)	2	(4.0)	6	(3.3)
椎間板突出	0		1	(3.4)	0		0		1	(2.0)	2	(1.1)
骨折痛	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
椎間板変性症	0		0		2	(4.7)	0		0		2	(1.1)
筋肉痛	0		0		1	(2.3)	0		3	(6.0)	4	(2.2)
筋拘縮	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
筋骨格系胸痛	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
筋骨格硬直	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
外骨腫	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
瘻孔	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
脊椎痛	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
筋骨格不快感	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
足底筋膜炎	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
変形性脊椎症	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
骨痛	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
中足骨痛	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
肋間筋肉痛	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
変形性関節症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10	(30.3)	6	(20.7)	14	(32.6)	8	(27.6)	14	(28.0)	52	(28.3)
皮膚乳頭腫	2	(6.1)	3	(10.3)	1	(2.3)	2	(6.9)	2	(4.0)	10	(5.4)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
メラノサイト性母斑	2	(6.1)	1	(3.4)	6	(14.0)	2	(6.9)	7	(14.0)	18	(9.8)
脂漏性角化症	2	(6.1)	1	(3.4)	0		0		4	(8.0)	7	(3.8)
子宮平滑筋腫	2	(6.1)	0		0		1	(3.4)	0		3	(1.6)
基底細胞癌	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	3	(1.6)
肛門性器疣贅	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
皮膚良性新生物	1	(3.0)	0		0		1	(3.4)	0		2	(1.1)
神経線維腫	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
線維性組織球腫	0		1	(3.4)	3	(7.0)	1	(3.4)	0		5	(2.7)
乳房の良性新生物	0		1	(3.4)	1	(2.3)	0		1	(2.0)	3	(1.6)
血管腫	0		1	(3.4)	1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
アクロコルドン	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
乳癌	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
線維腫	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
子宮頚部の良性新生物	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
限局性結節性過形成	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
脂肪腫	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
遠隔転移を伴う結腸癌	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
眼の母斑	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
神経系障害	16	(48.5)	11	(37.9)	16	(37.2)	12	(41.4)	19	(38.0)	74	(40.2)
頭痛	9	(27.3)	4	(13.8)	9	(20.9)	4	(13.8)	10	(20.0)	36	(19.6)
錯感覚	4	(12.1)	0		0		2	(6.9)	3	(6.0)	9	(4.9)
坐骨神経痛	2	(6.1)	1	(3.4)	0		1	(3.4)	0		4	(2.2)
片頭痛	2	(6.1)	0		3	(7.0)	1	(3.4)	0		6	(3.3)
浮動性めまい	1	(3.0)	1	(3.4)	1	(2.3)	1	(3.4)	4	(8.0)	8	(4.3)
神経痛	1	(3.0)	0		4	(9.3)	0		0		5	(2.7)
異常感覚	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
感覚鈍麻	1	(3.0)	0		0		1	(3.4)	2	(4.0)	4	(2.2)
前兆を伴う片頭痛	1	(3.0)	0		0		0		1	(2.0)	2	(1.1)
頚腕症候群	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
注意力障害	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
本態性振戦	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
顔面部神経痛	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
視神経炎	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
ヘルペス後神経痛	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
筋痙直	0		2	(6.9)	0		3	(10.3)	0		5	(2.7)
多発性硬化症再発	0		1	(3.4)	1	(2.3)	0		3	(6.0)	5	(2.7)
味覚異常	0		1	(3.4)	1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
傾眠	0		1	(3.4)	0		1	(3.4)	1	(2.0)	3	(1.6)
痙攣発作	0		1	(3.4)	0		1	(3.4)	0		2	(1.1)
中枢神経系病変	0		1	(3.4)	0		0		1	(2.0)	2	(1.1)
振戦	0		1	(3.4)	0		0		1	(2.0)	2	(1.1)
認知障害	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
全身性強直性間代性発作	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
多発性硬化症	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
失神寸前の状態	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
灼熱感	0		0		1	(2.3)	0		2	(4.0)	3	(1.6)
筋緊張亢進	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
三叉神経痛	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
神経根障害	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
失語症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
平衡障害	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
不器用	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
下肢静止不能症候群	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
妊娠，産褥および周産期の状態	0		2	(6.9)	1	(2.3)	0		0		3	(1.6)
流産	0		2	(6.9)	0		0		0		2	(1.1)
妊娠	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
分娩過程合併症	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
精神障害	6	(18.2)	6	(20.7)	13	(30.2)	9	(31.0)	15	(30.0)	49	(26.6)
不安	3	(9.1)	1	(3.4)	1	(2.3)	0		4	(8.0)	9	(4.9)
うつ病	2	(6.1)	1	(3.4)	6	(14.0)	3	(10.3)	7	(14.0)	19	(10.3)
不眠症	1	(3.0)	2	(6.9)	8	(18.6)	3	(10.3)	6	(12.0)	20	(10.9)
パニック発作	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
睡眠障害	0		1	(3.4)	0		2	(6.9)	0		3	(1.6)
気分変化	0		1	(3.4)	0		0		1	(2.0)	2	(1.1)
アルコール乱用	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
錯乱状態	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
精神状態変化	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
抑うつ気分	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
気分動揺	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
不安障害	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
精神緩慢	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
薬物乱用	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
リビドー減退	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
精神障害	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
腎および尿路障害	5	(15.2)	3	(10.3)	4	(9.3)	5	(17.2)	4	(8.0)	21	(11.4)
腎結石症	2	(6.1)	2	(6.9)	0		1	(3.4)	0		5	(2.7)
尿意切迫	2	(6.1)	1	(3.4)	1	(2.3)	0		1	(2.0)	5	(2.7)
尿閉	1	(3.0)	0		0		2	(6.9)	0		3	(1.6)
膀胱機能障害	0		0		2	(4.7)	0		0		2	(1.1)
膀胱脱	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
腹圧性尿失禁	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
緊張性膀胱	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
排尿異常	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
夜間頻尿	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
神経因性膀胱	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
腎嚢胞	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
切迫性尿失禁	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	4	(12.1)	3	(10.3)	3	(7.0)	6	(20.7)	7	(14.0)	23	(12.5)
乳房痛	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	3	(1.6)
月経障害	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
不正子宮出血	1	(3.0)	0		0		0		1	(2.0)	2	(1.1)
精巣上体炎	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
卵巣嚢胞	0		1	(3.4)	1	(2.3)	1	(3.4)	0		3	(1.6)
月経困難症	0		1	(3.4)	0		1	(3.4)	0		2	(1.1)
乳房腫瘤	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
卵巣嚢胞破裂	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
腟出血	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
子宮頚管ポリープ	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	0		2	(1.1)
月経過多	0		0		0		1	(3.4)	1	(2.0)	2	(1.1)
無月経	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
良性前立腺肥大症	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
女性不妊症	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
多嚢胞性卵巣	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
前立腺炎	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
子宮ポリープ	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
子宮頚部上皮異形成	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
勃起不全	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
会陰嚢胞	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
子宮頚部化生	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
子宮出血	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
腟分泌物	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10	(30.3)	5	(17.2)	11	(25.6)	7	(24.1)	12	(24.0)	45	(24.5)
咳嗽	3	(9.1)	3	(10.3)	3	(7.0)	4	(13.8)	2	(4.0)	15	(8.2)
口腔咽頭痛	3	(9.1)	1	(3.4)	3	(7.0)	0		3	(6.0)	10	(5.4)
カタル	1	(3.0)	0		1	(2.3)	2	(6.9)	0		4	(2.2)
副鼻腔うっ血	1	(3.0)	0		1	(2.3)	1	(3.4)	0		3	(1.6)
咽頭紅斑	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
胸水	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
逆流性喉頭炎	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
気道の炎症	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
睡眠時無呼吸症候群	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
鼻閉	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
呼吸障害	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
アレルギー性鼻炎	0		0		2	(4.7)	0		2	(4.0)	4	(2.2)
呼吸困難	0		0		2	(4.7)	0		1	(2.0)	3	(1.6)
咽喉刺激感	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	0		2	(1.1)
湿性咳嗽	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
鼻出血	0		0		0		2	(6.9)	0		2	(1.1)
喘息	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
肺腫瘤	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
喘鳴	0		0		0		0		2	(4.0)	2	(1.1)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
労作性呼吸困難	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
閉塞性気道障害	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
鼻漏	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
声帯の炎症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	16	(48.5)	9	(31.0)	16	(37.2)	13	(44.8)	14	(28.0)	68	(37.0)
湿疹	3	(9.1)	2	(6.9)	2	(4.7)	0		1	(2.0)	8	(4.3)
色素沈着障害	2	(6.1)	2	(6.9)	1	(2.3)	0		0		5	(2.7)
脱毛症	2	(6.1)	0		2	(4.7)	0		1	(2.0)	5	(2.7)
過角化	2	(6.1)	0		0		0		0		2	(1.1)
黒子	1	(3.0)	1	(3.4)	1	(2.3)	1	(3.4)	1	(2.0)	5	(2.7)
皮膚病変	1	(3.0)	1	(3.4)	1	(2.3)	0		1	(2.0)	4	(2.2)
脂漏性皮膚炎	1	(3.0)	1	(3.4)	1	(2.3)	0		0		3	(1.6)
そう痒症	1	(3.0)	0		2	(4.7)	1	(3.4)	3	(6.0)	7	(3.8)
顔面腫脹	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	3	(1.6)
皮膚嚢腫	1	(3.0)	0		0		2	(6.9)	0		3	(1.6)
接触皮膚炎	1	(3.0)	0		0		2	(6.9)	0		3	(1.6)
被角血管腫	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
水疱	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
爪ジストロフィー	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
皮膚色素過剰	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
発疹	0		1	(3.4)	1	(2.3)	1	(3.4)	1	(2.0)	4	(2.2)
乾癬	0		1	(3.4)	0		1	(3.4)	1	(2.0)	3	(1.6)
皮脂欠乏性湿疹	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
肥厚性瘢痕	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
点状角化症	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
蕁麻疹	0		0		3	(7.0)	1	(3.4)	1	(2.0)	5	(2.7)
光線角化症	0		0		2	(4.7)	0		0		2	(1.1)
皮膚刺激	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	0		2	(1.1)
日光黒子	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	0		2	(1.1)
ざ瘡	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
血管浮腫	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
紅斑	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
爪破損	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
小水疱性皮疹	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
くも状母斑	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
アレルギー性皮膚炎	0		0		0		2	(6.9)	2	(4.0)	4	(2.2)
寝汗	0		0		0		1	(3.4)	1	(2.0)	2	(1.1)
汗疹	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
光線性皮膚症	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
紫斑	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
皮膚炎	0		0		0		0		2	(4.0)	2	(1.1)
アンドロゲン性脱毛症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
アトピー性皮膚炎	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
薬疹	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
多形紅斑	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
汗腺炎	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
稗粒腫	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
炎症後色素沈着変化	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
アレルギー性そう痒症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
血管障害	3	(9.1)	2	(6.9)	5	(11.6)	6	(20.7)	10	(20.0)	26	(14.1)
高血圧	1	(3.0)	1	(3.4)	3	(7.0)	3	(10.3)	8	(16.0)	16	(8.7)
低血圧	1	(3.0)	1	(3.4)	1	(2.3)	0		0		3	(1.6)
ほてり	1	(3.0)	0		0		1	(3.4)	1	(2.0)	3	(1.6)
本態性高血圧症	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
血腫	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
リンパ浮腫	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
末梢静脈疾患	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
静脈瘤	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)

Source：Table 14.3.1-1.1

Table 4-12　副作用発現被験者数及び発現率（A2201E1 試験，継続投与対象集団）

	BAF312 10/2 mg		BAF312 2/2 mg		BAF312 1.25/2 mg		BAF312 0.5/2 mg		BAF312 0.25/2 mg		合計	
SOC	N = 33		N = 29		N = 43		N = 29		N = 50		N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	23	(69.7)	17	(58.6)	24	(55.8)	20	(69.0)	22	(44.0)	106	(57.6)
血液およびリンパ系障害	7	(21.2)	5	(17.2)	4	(9.3)	6	(20.7)	3	(6.0)	25	(13.6)
リンパ球減少症	6	(18.2)	5	(17.2)	4	(9.3)	6	(20.7)	3	(6.0)	24	(13.0)
好中球減少症	1	(3.0)	1	(3.4)	0		0		0		2	(1.1)
白血球減少症	0		1	(3.4)	0		2	(6.9)	0		3	(1.6)
単球減少症	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
心臓障害	2	(6.1)	1	(3.4)	0		0		1	(2.0)	4	(2.2)
第一度房室ブロック	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
洞性徐脈	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
動悸	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
頻脈	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
耳および迷路障害	1	(3.0)	1	(3.4)	1	(2.3)	0		0		3	(1.6)
回転性めまい	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
耳痛	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
眼障害	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
結膜炎	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
虹彩毛様体炎	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
胃腸障害	1	(3.0)	1	(3.4)	0		3	(10.3)	6	(12.0)	11	(6.0)
便秘	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
胃炎	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
アフタ性潰瘍	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
過敏性腸症候群	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
急性膵炎	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
下痢	0		0		0		0		2	(4.0)	2	(1.1)
悪心	0		0		0		0		2	(4.0)	2	(1.1)
腹痛	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
上腹部痛	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
口内乾燥	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(6.1)	1	(3.4)	4	(9.3)	3	(10.3)	2	(4.0)	12	(6.5)
疲労	1	(3.0)	0		2	(4.7)	2	(6.9)	1	(2.0)	6	(3.3)
腋窩痛	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
無力症	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
胸部不快感	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
発熱	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
倦怠感	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
高熱	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
肝胆道系障害	1	(3.0)	1	(3.4)	0		0		0		2	(1.1)
高トランスアミナーゼ血症	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
胆道ジスキネジア	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	14	(42.4)	7	(24.1)	8	(18.6)	12	(41.4)	13	(26.0)	54	(29.3)
口腔ヘルペス	3	(9.1)	0		2	(4.7)	2	(6.9)	3	(6.0)	10	(5.4)
帯状疱疹	3	(9.1)	0		1	(2.3)	2	(6.9)	0		6	(3.3)
鼻咽頭炎	2	(6.1)	0		3	(7.0)	4	(13.8)	6	(12.0)	15	(8.2)
尿路感染	2	(6.1)	0		1	(2.3)	2	(6.9)	2	(4.0)	7	(3.8)
インフルエンザ	2	(6.1)	0		0		1	(3.4)	4	(8.0)	7	(3.8)
真菌感染	2	(6.1)	0		0		0		1	(2.0)	3	(1.6)
膀胱炎	2	(6.1)	0		0		0		0		2	(1.1)
上気道感染	1	(3.0)	1	(3.4)	0		3	(10.3)	1	(2.0)	6	(3.3)
肺炎	1	(3.0)	1	(3.4)	0		0		1	(2.0)	3	(1.6)
副鼻腔炎	1	(3.0)	0		1	(2.3)	4	(13.8)	3	(6.0)	9	(4.9)
結膜炎	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
皮膚真菌感染	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
伝染性軟属腫	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
爪真菌症	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
気管支炎	0		1	(3.4)	3	(7.0)	2	(6.9)	1	(2.0)	7	(3.8)
咽頭炎	0		1	(3.4)	0		2	(6.9)	1	(2.0)	4	(2.2)
胃腸炎	0		1	(3.4)	0		1	(3.4)	0		2	(1.1)
耳感染	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
粘膜感染	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
鼻炎	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
歯膿瘍	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
歯感染	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
ウイルス性胃腸炎	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
ウイルス性気道感染	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
カンジダ感染	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
麦粒腫	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
百日咳	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
外陰部腟カンジダ症	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
感染性湿疹	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
毛包炎	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
気道感染	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
扁桃炎	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
細菌性腟炎	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
臨床検査	8	(24.2)	6	(20.7)	8	(18.6)	2	(6.9)	8	(16.0)	32	(17.4)
リンパ球数減少	4	(12.1)	1	(3.4)	4	(9.3)	2	(6.9)	3	(6.0)	14	(7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(6.1)	5	(17.2)	0		0		2	(4.0)	9	(4.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(6.1)	2	(6.9)	2	(4.7)	0		2	(4.0)	8	(4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.0)	1	(3.4)	0		0		0		2	(1.1)
肝酵素上昇	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		0		2	(1.1)
トランスアミナーゼ上昇	1	(3.0)	0		0		0		1	(2.0)	2	(1.1)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胸部 X 線異常	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
平均赤血球容積増加	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
平均赤血球容積減少	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
血小板数減少	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
白血球数減少	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	1	(2.0)	3	(1.6)
血中コレステロール増加	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	0		2	(1.1)
心電図 QT 延長	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
高比重リポ蛋白減少	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
血圧上昇	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
好酸球百分率増加	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
単球数増加	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
好中球数増加	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
C-反応性蛋白増加	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
低比重リポ蛋白増加	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
代謝および栄養障害	2	(6.1)	2	(6.9)	3	(7.0)	1	(3.4)	2	(4.0)	10	(5.4)
高コレステロール血症	2	(6.1)	2	(6.9)	1	(2.3)	1	(3.4)	2	(4.0)	8	(4.3)
脂質異常症	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
高脂血症	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1	(3.0)	0		0		0		3	(6.0)	4	(2.2)
関節腫脹	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
骨痛	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
筋肉痛	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
肋間筋肉痛	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.0)	1	(3.4)	1	(2.3)	4	(13.8)	2	(4.0)	9	(4.9)
子宮平滑筋腫	1	(3.0)	0		0		1	(3.4)	0		2	(1.1)
メラノサイト性母斑	0		1	(3.4)	0		1	(3.4)	0		2	(1.1)
乳癌	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
子宮頚部の良性新生物	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
限局性結節性過形成	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
皮膚乳頭腫	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
遠隔転移を伴う結腸癌	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
神経系障害	6	(18.2)	3	(10.3)	1	(2.3)	3	(10.3)	2	(4.0)	15	(8.2)
頭痛	4	(12.1)	2	(6.9)	1	(2.3)	2	(6.9)	1	(2.0)	10	(5.4)
注意力障害	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
錯感覚	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
ヘルペス後神経痛	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
傾眠	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
浮動性めまい	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
多発性硬化症再発	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
精神障害	0		0		1	(2.3)	2	(6.9)	2	(4.0)	5	(2.7)
うつ病	0		0		1	(2.3)	1	(3.4)	0		2	(1.1)

SOC	BAF312 10/2 mg N = 33		BAF312 2/2 mg N = 29		BAF312 1.25/2 mg N = 43		BAF312 0.5/2 mg N = 29		BAF312 0.25/2 mg N = 50		合計 N = 184	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神緩慢	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
不眠症	0		0		0		0		2	(4.0)	2	(1.1)
腎および尿路障害	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
尿意切迫	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0		1	(3.4)	1	(2.3)	3	(10.3)	3	(6.0)	8	(4.3)
咳嗽	0		1	(3.4)	1	(2.3)	1	(3.4)	0		3	(1.6)
副鼻腔うっ血	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
咽喉刺激感	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
呼吸困難	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
声帯の炎症	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
喘鳴	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	3	(9.1)	1	(3.4)	3	(7.0)	2	(6.9)	1	(2.0)	10	(5.4)
脱毛症	1	(3.0)	0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	3	(1.6)
爪ジストロフィー	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
顔面腫脹	1	(3.0)	0		0		0		0		1	(0.5)
皮膚病変	0		1	(3.4)	0		0		0		1	(0.5)
そう痒症	0		0		1	(2.3)	0		1	(2.0)	2	(1.1)
小水疱性皮疹	0		0		1	(2.3)	0		0		1	(0.5)
アレルギー性皮膚炎	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
黒子	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
紫斑	0		0		0		1	(3.4)	0		1	(0.5)
発疹	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)
血管障害	1	(3.0)	1	(3.4)	3	(7.0)	2	(6.9)	3	(6.0)	10	(5.4)
低血圧	1	(3.0)	1	(3.4)	1	(2.3)	0		0		3	(1.6)
高血圧	0		0		2	(4.7)	2	(6.9)	3	(6.0)	7	(3.8)
ほてり	0		0		0		0		1	(2.0)	1	(0.5)

Source：Table 14.3.1-1.9

Table 4-13 重篤な有害事象一覧（A2201E1 試験，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度.	関連	処置
BAF312 10/2 mg	DEU/0303/00004	39/F/Ca	不正子宮出血	1717	60	Mod	Not susp	5
BAF312 10/2 mg	DEU/0303/00014	33/F/Ca	うつ病	2075	—	Sev	Not susp	3,5
BAF312 10/2 mg	ITA/0403/00006	31/F/Ca	基底細胞癌	904	1	Sev	Not susp	4
			顎下腫瘤	1847	3	Mild	Not susp	3
BAF312 10/2 mg	POL/0602/00002	40/F/Ca	坐骨神経痛	1682	53	Mod	Not susp	3,5
BAF312 2/2 mg	CHE/0901/00001	42/F/Ca	大腿骨骨折	62	—	Sev	Not susp	5
BAF312 2/2 mg	DEU/0307/00001	19/F/Ca	腹部不快感	873	4	Mod	Not susp	3,5
BAF312 2/2 mg	HUN/0351/00001	25/F/Ca	流産	66	1	Asym	Not susp	5
BAF312 2/2 mg	HUN/0351/00003	47/M/Ca	全身性強直性間代性発作	795	4	Mod	Not susp	5
BAF312 2/2 mg	HUN/0353/00002	24/F/Ca	胆道ジスキネジア	1534	122	Mod	Susp	3,4,5
BAF312 2/2 mg	POL/0601/00003	53/M/Ca	胆石症	−175	1	Mod	Not susp	4,5
			胃炎	266	28	Mod	Susp	3,5
BAF312 2/2 mg	USA/0504/00003	35/M/Bl	痙攣発作	1841	1	Mod	Not susp	5
			痙攣発作	1850	1	Mod	Not susp	5
			頭蓋脳損傷	1859	1	Sev	Not susp	None
BAF312 1.25/2 mg	ITA/0403/00015	30/F/Ca	多発性硬化症再発	1186	90	Sev	Not susp	5
BAF312 1.25/2 mg	ITA/0405/00011	40/F/Ca	基底細胞癌	388	1	Mod	Not susp	4
			基底細胞癌	768	1	Mod	Not susp	4
BAF312 1.25/2 mg	ITA/0405/00016	37/F/Ca	異常感覚	1832	1	Mild	Not susp	5
BAF312 1.25/2 mg	NOR/0453/00002	42/F/Ca	乳癌	1406	—	Sev	Susp	2
BAF312 1.25/2 mg	POL/0603/00006	48/F/Ca	緑内障	1036	130	Mod	Not susp	3,5
BAF312 1.25/2 mg	RUS/0701/00004	53/F/Ca	腹圧性尿失禁	1237	11	Mild	Not susp	4
BAF312 0.5/2 mg	CHE/0901/00002	44/F/Ca	アナフィラキシー反応	333	2	Sev	Not susp	3,5
BAF312 0.5/2 mg	CHE/0906/00001	51/M/Ca	急性膵炎	882	8	Sev	Susp	2,3,5
BAF312 0.5/2 mg	DEU/0303/00005	30/F/Ca	足関節部骨折	29	513	Sev	Not susp	4,5
BAF312 0.5/2 mg	DEU/0307/00002	42/F/Ca	耳硬化症	449	16	Mod	Not susp	3,4,5

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度.	関連	処置
			精神障害	1710	2	Sev	Not susp	3,5
BAF312 0.5/2 mg	DEU/0310/00001	21/F/Ca	悪心	1589	32	Sev	Not susp	5
			薬物乱用	1592	20	Mod	Not susp	5
			食欲減退	1592	29	Mod	Not susp	5
			頭痛	1610	11	Sev	Not susp	5
			嘔吐	1610	11	Sev	Not susp	5
BAF312 0.5/2 mg	FIN/0202/00002	50/M/Ca	良性前立腺肥大症	1225	4	Mod	Not susp	4,5
BAF312 0.25/2 mg	CAN/0102/00007	49/F/Ca	子宮頚部スミア異常	717	1200	Mod	Not susp	None
			子宮頚部化生	919	—	Mild	Not susp	None
BAF312 0.25/2 mg	CAN/0104/00009	44/M/Ca	遠隔転移を伴う結腸癌	1696	—	Sev	Susp	2
BAF312 0.25/2 mg	DEU/0303/00025	51/F/Ca	腱断裂	1549	35	Mod	Not susp	5
BAF312 0.25/2 mg	DEU/0303/00036	44/F/Ca	多発性硬化症再発	657	54	Sev	Susp	2,5
BAF312 0.25/2 mg	ESP/0801/00005	45/F/Ca	乳癌	1443	—	Sev	Susp	2
BAF312 0.25/2 mg	FIN/0202/00005	34/M/Ca	急性腎盂腎炎	288	3	Mod	Not susp	3,5
			尿路感染	759	12	Mod	Susp	3,5
			腎盂腎炎	845	12	Mod	Not susp	3,5
			上気道感染	1508	5	Mod	Not susp	3,5
			尿路感染	1697	23	Mod	Not susp	3,5
			気道感染	2052	3	Mod	Not susp	3
BAF312 0.25/2 mg	POL/0602/00006	44/F/Ca	脾嚢胞	905	142	Mild	Not susp	1,4,5
BAF312 0.25/2 mg	TUR/0954/00001	33/F/Ca	口腔ヘルペス	1269	7	Mod	Susp	3
			多発性硬化症再発	1855	88	Sev	Not susp	3

Source：Listing 14.3.2-1.2
性別：M = 男性，F = 女性
人種：Ca = 白人，Bl = 黒人，As = アジア人，Na = ネイティブ・アメリカン，Pa = 太平洋諸島民，Ot = その他
持続期間：— = 継続中
重症度：Asym = 無症候，Mild = 軽度，Mod = 中等度，Sev = 重度
関連：Not susp = 否定できる，Susp = 否定できない
処置：1 = 治験薬の用量調節 / 休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療，4 = 非薬物治療，5 = 入院 / 入院期間の延長
a) 用量盲検期の治験薬の初回投与日を Day 1 とした

Table 4-14 投与中止一覧（A2201E1 試験，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象（PT）	発現日（Day）[a]	持続期間（日）	重症度	関連	処置
BAF312 10/2 mg	CAN/0102/00001	24/F/Ca	頭痛	147	24	Mod	Susp	2,3
BAF312 10/2 mg	ESP/0804/00002	50/F/Ca	肝酵素上昇	1572	33	Mild	Not susp	2
BAF312 10/2 mg	USA/0504/00004	25/F/Ca	副鼻腔炎	446	14	Mod	Not susp	2,3
			心電図 QT 延長	477	—	Mod	Not susp	2
BAF312 2/2 mg	CAN/0102/00003	30/F/Ca	頭痛	10	49	Mod	Susp	2,3
BAF312 2/2 mg	DEU/0307/00001	19/F/Ca	中枢神経系病変	1079	—	Mod	Not susp	2
BAF312 2/2 mg	ITA/0405/00003	44/F/Ca	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	91	51	Mild	Susp	2
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	91	51	Mild	Susp	2
BAF312 2/2 mg	NOR/0451/00004	40/F/Ca	疲労	1077	—	Mod	Not susp	2
BAF312 2/2 mg	USA/0519/00003	33/M/Ca	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	373	46	Asym	Susp	2
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	373	46	Asym	Susp	2
BAF312 1.25/2 mg	ITA/0403/00015	30/F/Ca	リンパ球数減少	1090	38	Mod	Susp	2
BAF312 1.25/2 mg	NOR/0453/00002	42/F/Ca	乳癌 [b]	1406	—	Sev	Susp	2
BAF312 0.5/2 mg	CHE/0906/00001	51/M/Ca	急性膵炎 [b]	882	8	Sev	Susp	2,3,5
BAF312 0.5/2 mg	ITA/0406/00003	35/F/Ca	糖尿病	676	—	Mod	Not susp	2,3
BAF312 0.25/2 mg	CAN/0104/00009	44/M/Ca	遠隔転移を伴う結腸癌 [b]	1696	—	Sev	Susp	2
BAF312 0.25/2 mg	DEU/0303/00036	44/F/Ca	多発性硬化症再発 [b]	657	54	Sev	Susp	2,5
BAF312 0.25/2 mg	ESP/0801/00005	45/F/Ca	乳癌 [b]	1443	—	Sev	Susp	2
BAF312 0.25/2 mg	ITA/0405/00009	53/F/Ca	多発性硬化症再発	100	13	Sev	Not susp	2
BAF312 0.25/2 mg	USA/0506/00010	31/F/Ca	薬物過敏症	−38	—	Mild	Not susp	2
BAF312 0.25/2 mg	USA/0519/00009	30/F/Ca	中枢神経系病変	368	—	Asym	Not susp	2

Source：Listing 14.3.2-1.3
性別：M = 男性，F = 女性
人種：Ca = 白人，Bl = 黒人，As = アジア人，Na = ネイティブ・アメリカン，Pa = 太平洋諸島民，Ot = その他
持続期間：— = 継続中
重症度：Asym = 無症候，Mild = 軽度，Mod = 中等度，Sev = 重度
関連：Not susp = 否定できる，Susp = 否定できない
処置：1 = 治験薬の用量調節 / 休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療，4 = 非薬物治療，5 = 入院 / 入院期間の延長
a) 用量盲検期の治験薬の初回投与日を Day 1 とした。
b) 重篤

4.3 その他の臨床試験

4.3.1 X2206 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-1-X2206 試験

試験の標題

A double blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate safety, tolerability, efficacy and preliminary dose-response of BAF312 in patients with active dermatomyositis

治験実施医療機関

7 医療機関（チェコ，日本，米国）

試験期間

2013 年 11 月 15 日（最初の被験者の初回来院日）
2015 年 12 月 18 日（開発計画に基づく早期中止日）
2016 年 2 月 17 日（最後の被験者の最終来院日）

本試験では，BAF312 の安全性上の懸念の有無を確認し，開発計画を検討する目的で中間解析を実施した。中間解析の時点では，4 つの投与群に各 4 名（計 16 名）の被験者がランダム化されていた。安全性の懸念が認められた被験者はおらず，ほとんどの被験者に有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目で一貫した改善が認められた。しかし，プラセボと比較した BAF312 の有効性データに期待していたような優越性は認められず，BAF312 の 3 用量（0.5 mg，2 mg，及び 10 mg）間で用量反応性も認められなかった。この中間解析の結果に基づき，本試験の早期中止が決定された。

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

活動性の皮膚筋炎（dermatomyositis，DM）患者を対象に，異なる用量の BAF312 を 6 ヵ月間投与したときの有効性を徒手筋力検査（manual muscle testing，MMT）を用いて評価する。

副次目的

- 活動性の DM 患者を対象に，異なる用量の BAF312 を投与したときの安全性，薬物動態（pharmacokinetics，PK），及び末梢血リンパ球数への影響を評価する。
- 活動性の DM 患者を対象に，異なる用量の BAF312 を 3 ヵ月間投与したときの有効性を MMT を用いて評価する。

- 活動性の DM 患者を対象に，異なる用量の BAF312 を 6 ヵ月間投与したときの有効性を 6 分間歩行距離（6 minutes walking distance，6-MWD）検査を用いて評価する。

探索目的

探索目的については，第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

試験方法

本試験は，活動性の DM 患者を対象に，BAF312 の有効性及び安全性の用量反応性を評価する，多施設共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，探索的用量設定試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

適格性が認められた被験者は，Day 1 に BAF312 0.5 mg 群，2 mg 群，10 mg 群，又はプラセボ群のいずれかの投与群に 1：1：1：1 の比でランダム化された。

本試験はスクリーニング期（Day −30～−10），ベースライン期（Day −9～−3），24 週間の二重盲検投与期：投与期 1（Day 1～10 は用量漸増，Day 11～167 は割り付けられた用量を固定用量で投与），24 週間の非盲検投与期：投与期 2（Day 168～177 は用量漸増，Day 178～336 は全被験者に BAF312 2 mg を固定用量で投与），及び 4 週間の追跡調査期から構成された。投与期 2 の参加は任意とし，試験終了時評価は，投与期 2 に参加しない場合は Day 196 に，参加する場合は Day 364 に実施した。

Figure 4-1　　試験デザイン（X2206 試験）



Source：Figure 9-1

本試験期間中，治験実施計画書は計 4 回改訂されたが，いずれも試験結果に影響を及ぼす改訂ではなかった。

目標被験者数

目標被験者数：約 56 名（各投与群 14 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. スクリーニングの 3 ヵ月以上前に Bohan and Peter の基準（1975）で definite 又は probable と定義される DM を有する 18～75 歳の男女
2. 活動性の DM［24 筋群の MMT（MMT-24）スコアが 260 ポイント中 245 ポイント以下で定義される筋力低下］を有する者
3. DM 特有の皮膚科学的徴候の既往歴を有する者
4. ベースライン前 2 週間以上，副腎皮質ステロイドの用量が一定（プレドニゾン当量で 20 mg/日以下）であり，試験組入れ前 8 週間以内に，プレドニゾン 80 mg/日超に相当する用量の投与を受けていない者
5. ベースライン前 6 週間以上，用量が一定のメトトレキサート（1 週間あたり 25 mg 以下）の経口又は皮下投与を受けている者
6. ベースライン前 3 ヵ月間以上，一定の維持用量のアザチオプリン（3 mg/kg/日以下）の投与を受けている者

治験薬，用量及び投与方法

（1）治験薬

治験薬の製剤及び用量を Table 4-1 に示す。

Table 4-1　　治験薬の製剤及び用量（X2206 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	フィルムコーティング錠	0.25 mg 0.5 mg 1 mg 2 mg
プラセボ	フィルムコーティング錠	－

Source：Section 9.4.1

（2）用量及び投与方法

投与期 1 及び投与期 2 の治験薬投与スケジュールを Table 4-2 及び Table 4-3 に示す。

投与期間中，朝（正午前，食後）に治験薬を 1 日 1 回経口投与した。

投与期 2 では，投与期 1 で投与された用量にかかわらず，すべての被験者が BAF312 0.25 mg から投与を開始し，用量漸増後に BAF312 2 mg を固定用量で投与した。

Table 4-2　投与期 1 の治験薬投与スケジュール（X2206 試験）

	BAF312			
	0.5 mg 群	2 mg 群	10 mg 群	プラセボ群
Day 1	0.25 mg	0.25 mg	0.25 mg	プラセボ
Day 2	0.25 mg	0.25 mg	0.25 mg	プラセボ
Day 3	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	プラセボ
Day 4	0.5 mg	0.75 mg	0.75 mg	プラセボ
Day 5	0.5 mg	1.25 mg	1.25 mg	プラセボ
Day 6	0.5 mg	2 mg	2 mg	プラセボ
Day 7	0.5 mg	2 mg	3 mg	プラセボ
Day 8	0.5 mg	2 mg	5 mg	プラセボ
Day 9	0.5 mg	2 mg	8 mg	プラセボ
Day 10 以降	0.5 mg	2 mg	10 mg	プラセボ

Source：Table 9-2

Table 4-3　投与期 2 の治験薬投与スケジュール（X2206 試験）

	全被験者
Day 168	0.25 mg
Day 169	0.25 mg
Day 170	0.5 mg
Day 171	0.75 mg
Day 172	1.25 mg
Day 173	2 mg
Day 174	2 mg
Day 175	2 mg
Day 176	2 mg
Day 177	2 mg
Day 178 以降	2 mg

Source：Table 9-3

投与（観察）期間

スクリーニング期：21 日間

ベースライン期：7 日間

二重盲検投与期（投与期 1）：24 週間

Day 1～10 は用量漸増，Day 11～167 は固定用量で投与（反復経口投与）

非盲検投与期（投与期 2）：24 週間

Day 168～177 は用量漸増，Day 178～336 は固定用量で投与（反復経口投与）

追跡調査期：4 週間

投与期 2 に参加しない場合は Day 168～196 に，参加する場合は Day 336～364 に実施

試験終了時評価は，投与期 2 に参加しない場合は Day 196 に，参加する場合は Day 364 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

（1）主要評価項目

- 治験薬投与開始 6 ヵ月後（Week 24）の MMT-24 スコア

（2）副次評価項目

- 治験薬投与開始 3 ヵ月後（Week 12）の MMT-24 スコア
- 治験薬投与開始 6 ヵ月後（Week 24）の 6-MWD

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，肺機能検査，胸部 X 線，眼科検査，ホルター心電図

PK

血漿中 BAF312 濃度

PD

末梢血リンパ球数

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：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

（2）有効性

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析は，PD 解析対象集団で実施した。

- **主要評価項目**

本試験の主要目的は，異なる用量の BAF312 を 6 ヵ月間投与したときの MMT-24 スコアを用いて有効性を評価することであった。BAF312 の有効性は，BAF312 の各用量を投与したときの MMT-24 スコアの改善を，プラセボを投与したときと比較することで評価した。

6 ヵ月時点の有効性の評価には，以下のベイズ法による基準を用いた。

- BAF312 10 mg 群（又は BAF312 の各用量のうち最も改善が認められた投与群）とプラセボ群のベースラインからの MMT-24 スコアの改善の差が 0 ポイント以上（事後確率 80%以上）
- BAF312 10 mg 群（又は BAF312 の各用量のうち最も改善が認められた投与群）とプラセボ群のベースラインからの MMT-24 スコアの改善の差が 15 ポイント以上（事後確率 50%以上）

- 副次評価項目

以下の副次評価項目について，ベースラインからの変化量を評価し，MMT-24 スコアは主要評価項目と同じ方法で解析した。

- 異なる用量の BAF312 を 3 ヵ月間投与したときの MMT-24 スコア
- 異なる用量の BAF312 を 6 ヵ月間投与したときの 6-MWD

（3）安全性

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

バイタルサイン，心電図，及び臨床検査は，すべての測定値を投与群別，測定時点別，及び被験者別に一覧で示し，異常値に印を付けた。記述統計量は，投与群別及び測定時点別に算出した。

ホルター心電図は，すべての異常に印を付け，各日の 1 時間あたりの平均心拍数のベースラインからの変化量の平均値を図で示した。

肺機能検査は，ベースラインからの変化量の記述統計量を算出し，試験期間を通した肺機能パラメータ（FEV_1，FVC，FEV_1/FVC，及び DLco）のプロファイルを投与群別に図で示した。

眼科検査は，ベースラインからの変化量の記述統計量を算出し（特に信号強度及び黄斑厚），黄斑浮腫等の異常があった場合は示した。

胸部 X 線は，ベースラインと試験終了時の評価結果を被験者別に一覧で示した。

（4）PK

血漿中 BAF312 濃度のデータを投与群別，被験者別，及び評価時点別に一覧にし，記述統計量を示した。記述統計量は，平均値（算術及び幾何），標準偏差（standard deviation，SD），変動係数（coefficient of variation，CV）（算術及び幾何），中央値，並びに範囲（最小値～最大値）を算出した。定量下限を下回る濃度は 0 として取り扱った。データセットが 0 を含む場合，幾何平均値は算出しなかった。

（5）PD

末梢血リンパ球数の平均値を投与群別に図示し，血漿中 BAF312 トラフ濃度に対する末梢血リンパ球数（トラフ値）のプロットを図示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-4 に示す。

試験の早期中止が決定された時点で，中間解析のデータカットオフ日時点でランダム化されていた 16 名及びそれ以降にランダム化された 1 名を含む，計 17 名の被験者がランダム化され，うち 3 名が日本人被験者（プラセボ群 2 名及び BAF312 2 mg 群 1 名）であった（Listing 16.2.4-1.1.1）。17 名のうち 12 名が試験を完了し，5 名が有害事象のため試験を中止した。

Table 4-4　被験者の内訳（X2206 試験，SAF）

	プラセボ / BAF312 2 mg 群 N = 5	BAF312 0.5 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 2 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 10 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	合計 N = 17
			n (%)		
完了	4 (80.0)	4 (100)	2 (50.0)	2 (50.0)	12 (70.6)
中止	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	5 (29.4)
中止理由					
有害事象	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	5 (29.4)

Source：Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-5 に示す。

本試験でランダム化されたすべての被験者（17 名）が SAF，PK 解析対象集団，及び PD 解析対象集団に含まれた。投与期 1 でプラセボを投与された被験者は，投与期 2 のみ PK 解析を実施した。解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

Table 4-5　　解析対象集団（X2206 試験，全被験者集団）

	プラセボ / BAF312 2 mg 群 N = 5	BAF312 0.5 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 2 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 10 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	合計 N = 17
			n (%)		
ランダム化集団	5 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	17 (100)
SAF	5 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	17 (100)
PK 解析対象集団	5 (100) [a)]	4 (100)	4 (100)	4 (100)	17 (100)
PD 解析対象集団	5 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	17 (100)

Source：Table 14.1-2.1

a) 投与期 2 のみ PK 解析を実施した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF の主な人口統計学的データの特性を Table 4-6 に，ベースライン疾患特性を Table 4-7 に示す。

SAF 全体（17 名）での年齢の平均値は 49.1 歳（範囲：22～61 歳），体重の平均値は 77.4 kg（範囲：48～115 kg），身長の平均値は 165.8 cm（範囲：147～189 cm），及び BMI の平均値は 27.9 kg/m^2（範囲：18～40 kg/m^2）であった。性別の割合は男性が 23.5%（4 名），女性が 76.5%（13 名）であった。大部分の被験者が白人（13 名，76.5%）であった。

SAF 全体での罹病期間の平均値は約 8 年（範囲：1.4～35.3 年）であり，ベースラインの MMT-24 スコアの平均値（SD）は 211.4（16.82）であった。

Table 4-6 主な人口統計学的データの特性（X2206 試験，SAF）

		プラセボ / BAF312 2 mg 群 N = 5	BAF312 0.5 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 2 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 10 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	合計 N = 17
年齢 (歳)	Mean ± SD	51.8 ± 16.72	44.0 ± 6.98	51.8 ± 4.79	48.0 ± 10.61	49.1 ± 10.74
	Median	59.0	46.0	52.0	50.5	50.0
	Min～Max	22～61	34～50	46～57	33～58	22～61
性別 n (%)	男性	1 (20.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (23.5)
	女性	4 (80.0)	2 (50.0)	4 (100)	3 (75.0)	13 (76.5)
人種 n (%)	白人	3 (60.0)	4 (100)	2 (50.0)	4 (100)	13 (76.5)
	黒人	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
	アジア人	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (17.6)
民族 n (%)	ヒスパニック／ラテン系	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)
	日本人	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (17.6)
	その他	3 (60.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100)	12 (70.6)
身長 (cm)[a)]	Mean ± SD	164.2 ± 9.43	170.8 ± 13.97	159.2 ± 10.99	169.5 ± 13.09	165.8 ± 11.63
	Median	170.0	168.3	159.6	164.1	165.1
	Min～Max	153～173	158～189	147～170	161～189	147～189
体重 (kg)[a)]	Mean ± SD	71.1 ± 25.50	80.8 ± 26.56	75.0 ± 28.33	86.7 ± 15.96	77.4 ± 23.33
	Median	63.0	84.5	69.2	91.1	70.0
	Min～Max	52～115	49～106	48～114	69～100	48～115
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	26.1 ± 7.77	27.3 ± 6.82	29.4 ± 9.37	30.0 ± 7.42	27.9 ± 7.28
	Median	23.6	28.0	28.8	26.0	25.7
	Min～Max	21～40	18～35	21～39	26～39	18～40

Source：Table 14.1-3.1

a) 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。

Table 4-7 ベースライン疾患特性（X2206 試験，SAF）

		プラセボ / BAF312 2 mg 群 N = 5	BAF312 0.5 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 2 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 10 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	合計 N = 17
罹病期間 (年)	Mean ± SD	7.6 ± 3.88	4.7 ± 2.56	12.7 ± 15.49	7.3 ± 10.47	8.1 ± 8.89
	Median	8.22	4.55	6.96	2.43	4.93
	Min～Max	1.4～11.3	1.7～7.9	1.6～35.3	1.4～23.0	1.4～35.3
ベースラインの MMT-8 スコア	Mean ± SD	120.6 ± 8.68	116.5 ± 5.20	113.5 ± 14.29	117.5 ± 13.23	117.2 ± 10.11
	Median	123.0	115.0	117.5	122.5	120.0
	Min～Max	106～127	112～124	93～126	98～127	93～127
ベースラインの MMT-24 スコア	Mean ± SD	214.6 ± 14.67	212.8 ± 5.56	203.5 ± 25.65	214.0 ± 20.51	211.4 ± 16.82
	Median	219.0	213.0	208.5	221.0	217.0
	Min～Max	191～230	207～218	168～229	184～230	168～230
ベースラインの経口ステロイド用量 (mg/日) [a)]	n	4	4	4	4	16
	Mean ± SD	8.1 ± 5.54	11.3 ± 6.29	8.8 ± 2.50	17.5 ± 2.89	11.4 ± 5.63
	Median	7.50	10.00	10.00	17.50	10.00
	Min～Max	2.5～15.0	5.0～20.0	5.0～10.0	15.0～20.0	2.5～20.0
ベースラインのメトトレキサート用量 (mg/週) [b)]	n	1	2	2	3	8
	Mean ± SD	10.0	13.5 ± 9.19	15.0 ± 7.07	20.0 ± 5.00	15.9 ± 6.36
	Median	10.00	13.50	15.00	20.00	17.50
	Min～Max	10.0～10.0	7.0～20.0	10.0～20.0	15.0～25.0	7.0～25.0
ベースラインのアザチオプリン用量 (mg/日)	n	0	0	0	1	1
	Mean ± SD				150.0	150.0
	Median				150.00	150.00
	Min～Max				150.0～150.0	150.0～150.0

		プラセボ / BAF312 2 mg 群 N = 5	BAF312 0.5 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 2 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 10 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	合計 N = 17
ベースラインの疾患修飾性抗リウマチ薬の使用 - n (%)	なし	4 (80.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	8 (47.1)
	あり	1 (20.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (100)	9 (52.9)

Source：Table 14.1-4.1

疾患修飾性抗リウマチ薬は，アザチオプリン及びメトトレキサートを含む。

a) プレドニゾン / プレドニゾロン等価量を算出した。

b) BAF312 10 mg / BAF312 2 mg 群の被験者 1 名が，ベースライン時にメトトレキサート 25 mg/週を皮下投与していた。その他の被験者は経口投与であった。

有効性の結果

（1）主要評価項目

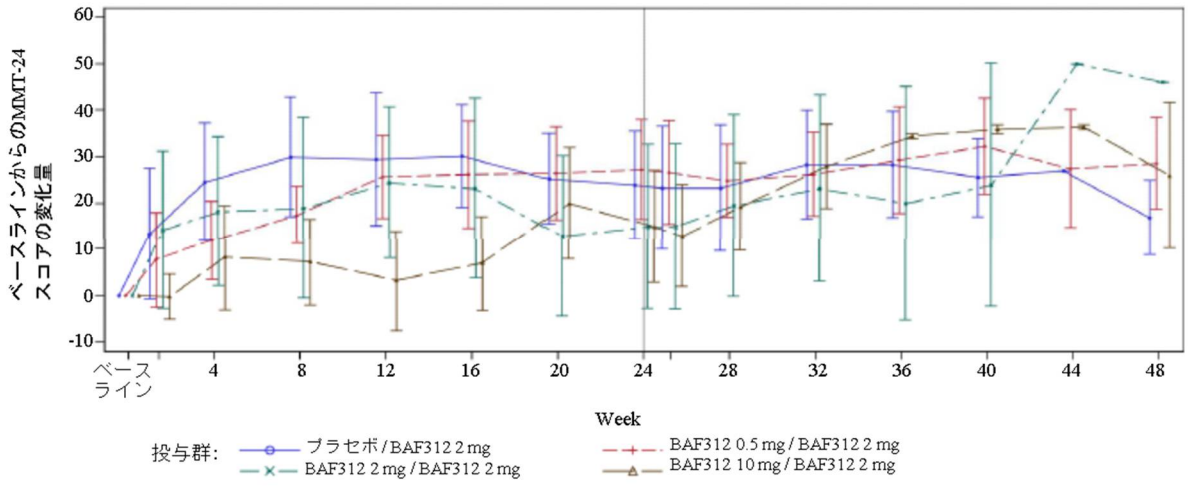
- **治験薬投与開始 6 ヵ月後（Week 24）の MMT-24 スコア**

ベースラインからの MMT-24 スコアの変化量を Figure 4-2 に，ベイズ法を用いた基準による Week 24 の MMT-24 スコアの反復測定分析の評価を Table 4-8 に示す。

Week 24（Day 168）では，プラセボに対するベースラインからの MMT-24 スコアの変化量の最小二乗平均の差は，BAF312 0.5 mg 群で 0.551 ポイント（95%信頼区間：−22.447～23.549，p = 0.9621），2 mg 群で−15.368 ポイント（95%信頼区間：−37.128～6.391，p = 0.1637），及び 10 mg 群で−13.709 ポイント（95%信頼区間：−36.806～9.388，p = 0.2409）であった（Table 14.2-2.7.5）。

ベイズ法を用いた Week 24 の MMT-24 スコアの反復測定分析では，ベースラインからの事後変化量の平均値は，プラセボ群で 22.3 ポイント，BAF312 0.5 mg 群で 29.6 ポイント，2 mg 群で 9.8 ポイント，及び 10 mg 群で 19.3 ポイントであった（Table 14.2-2.7.1）。いずれの BAF312 投与群も，事前に規定したベイズ法を用いた有効性基準を満たさず，用量反応性も認められなかった。主要評価項目の結果からは DM 患者に BAF312 を投与したときの有効性は認められなかった。

Figure 4-2　ベースラインからの MMT-24 スコアの変化量（X2206 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.3.5
Mean ± SD
図中の縦線は投与期 2 の開始時期を示す。

Table 4-8　ベイズ法を用いた基準による Week 24 の MMT-24 スコアの反復測定分析の評価（X2206 試験，PD 解析対象集団）

投与	基準	基準を満たす確率
BAF312 0.5 mg	プラセボと比較して，MMT-24 スコアにベースラインからの 0 ポイント以上の改善が認められる	82.5%
	プラセボと比較して，MMT-24 スコアにベースラインからの 15 ポイント以上の改善が認められる	15.8%
BAF312 2 mg	プラセボと比較して，MMT-24 スコアにベースラインからの 0 ポイント以上の改善が認められる	4.5%
	プラセボと比較して，MMT-24 スコアにベースラインからの 15 ポイント以上の改善が認められる	0.0%
BAF312 10 mg	プラセボと比較して，MMT-24 スコアにベースラインからの 0 ポイント以上の改善が認められる	34.4%
	プラセボと比較して，MMT-24 スコアにベースラインからの 15 ポイント以上の改善が認められる	1.0%

Source：Table 14.2-2.7.3

（2）副次評価項目

- **治験薬投与開始 3 ヵ月後（Week 12）の MMT-24 スコア**

ベイズ法を用いた基準による Week 12 の MMT-24 スコアの反復測定分析の評価を Table 4-9 に示す。

Week 12（Day 84）では，プラセボに対するベースラインからの MMT-24 スコアの変化量の最小二乗平均の差は，BAF312 0.5 mg 群で−6.238 ポイント（95%信頼区間：−26.158～13.682，p = 0.5348），2 mg 群で−10.458 ポイント（95%信頼区間：−30.565～9.648，p = 0.3036），及び 10 mg 群で−28.337 ポイント（95%信頼区間：−48.242～−8.432，p = 0.0058）であった（Table 14.2-2.7.5）。

ベイズ法を用いた Week 12 の MMT-24 スコアの反復測定分析では，ベースラインからの事後変化量の平均値は，プラセボ群で 27.0 ポイント，BAF312 0.5 mg 群で 25.4 ポイント，2 mg 群で 21.4 ポイント，及び 10 mg 群で 6.5 ポイントであった（Table 14.2-2.7.2）。いずれの BAF312 投与群も，Week 12 に事前に規定したベイズ法を用いた有効性基準を満たさなかった。

Table 4-9　ベイズ法を用いた基準による Week 12 の MMT-24 スコアの反復測定分析の評価（X2206 試験，PD 解析対象集団）

投与	基準	基準を満たす確率
BAF312 0.5 mg	プラセボと比較して，MMT-24 スコアにベースラインからの 0 ポイント以上の改善が認められる	40.8%
	プラセボと比較して，MMT-24 スコアにベースラインからの 15 ポイント以上の改善が認められる	1.5%
BAF312 2 mg	プラセボと比較して，MMT-24 スコアにベースラインからの 0 ポイント以上の改善が認められる	21.8%
	プラセボと比較して，MMT-24 スコアにベースラインからの 15 ポイント以上の改善が認められる	0.3%
BAF312 10 mg	プラセボと比較して，MMT-24 スコアにベースラインからの 0 ポイント以上の改善が認められる	0.4%
	プラセボと比較して，MMT-24 スコアにベースラインからの 15 ポイント以上の改善が認められる	0.0%

Source：Table 14.2-2.7.4

- **治験薬投与開始 6 ヵ月後（Week 24）の 6-MWD**

Week 24 のベースラインからの 6-MWD の変化量を Table 4-10 に示す。

Week 24 のベースラインからの 6-MWD の変化量の平均値は，BAF312 0.5 mg 群の 26.8 m が最も大きく，次いで 2 mg 群の 22.2 m，10 mg 群の 7.7 m，及びプラセボ群の 4.1 m の順であった。データのばらつきの大きさに比べ，6-MWD の変化は小さく，結論は得られなかった。

Table 4-10　Week 24 のベースラインからの 6-MWD の変化量（X2206 試験，PD 解析対象集団）

	プラセボ群 N = 5	BAF312 0.5 mg 群 N = 4	BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 10 mg 群 N = 4	合計 N = 17
n	3	3	4	3	13
Mean ± SD	4.1 ± 72.18	26.8 ± 104.15	22.2 ± 81.62	7.7 ± 66.73	15.7 ± 71.96
Median	−10.0	13.4	−12.6	−26.6	−10.0
Min～Max	−60.00～82.28	−70.00～137.00	−29.65～143.80	−35.00～84.55	−70.00～143.80

Source：Table 14.2-3.1
6-MWD の単位はメートル（m）

（2）有害事象

1）有害事象

投与期 1 及び投与期 2 の有害事象発現被験者数及び発現率（全体で 2 名以上）を Table 4-11 及び Table 4-12 に示す。

投与期 1 では，SAF 全体（17 名）で有害事象が認められた被験者は 11 名（64.7%）であった。投与群別では，プラセボ群で 2 名（40.0%），BAF312 0.5 mg 群で 1 名（25.0%），2 mg 群で 4 名

（100%），及び 10 mg 群で 4 名（100%）であり，BAF312 の高用量群で発現率が高かった。SOC 別で最も発現率が高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」，「筋骨格系および結合組織障害」，及び「神経系障害」（各 6 名，35.3%）であり，PT 別で最も発現率が高かった有害事象は，疲労，上咽頭炎，筋痙縮，及び頭痛（各 3 名，17.6%）であった。

投与期 2 では，SAF 全体（17 名）で有害事象が認められた被験者は 9 名（52.9%）であった。SOC 別で最も発現率が高かった有害事象は「神経系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 4 名，23.5%）であり，PT 別で発現率が高かった有害事象は，頭痛（3 名，17.6%）及び失神（2 名，11.8%）であった。これらの有害事象は投与期 1 に BAF312 2 mg 及び 10 mg を投与された被験者でのみ認められた。

Table 4-11　投与期 1 の有害事象発現被験者数及び発現率（全体で 2 名以上）（X2206 試験，SAF）

SOC PT	プラセボ群 N = 5	BAF312 0.5 mg 群 N = 4	BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 10 mg 群 N = 4	合計 N = 17
			n (%)		
合計	2 (40.0)	1 (25.0)	4 (100)	4 (100)	11 (64.7)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (17.6)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (11.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	5 (29.4)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (11.8)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (17.6)
感染症および寄生虫症	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (100)	1 (25.0)	6 (35.3)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	3 (17.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	6 (35.3)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (11.8)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (17.6)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (11.8)
神経系障害	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	6 (35.3)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (17.6)

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。

投与期 1 に発現した有害事象が投与期 2 まで継続した場合，投与期 1 でのみ集計した。

Table 4-12　投与期 2 の有害事象発現被験者数及び発現率（全体で 2 名以上）（X2206 試験，SAF）

SOC PT	プラセボ / BAF312 2 mg 群 N = 5	BAF312 0.5 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 2 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 10 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	合計 N = 17
	n (%)				
合計	2 (40.0)	1 (25.0)	4 (100)	2 (50.0)	9 (52.9)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (23.5)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (17.6)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (11.8)

Source：Table 14.3.1-1.1

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

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

治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

投与期 1 に発現した有害事象が投与期 2 まで継続した場合，投与期 1 でのみ集計した。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

投与期 1 及び投与期 2 の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-13 及び Table 4-14 に示す。

投与期 1 では，SAF 全体（17 名）で副作用が認められた被験者は 6 名（35.3%）であった。投与群別では，プラセボ群で 1 名（20.0%），BAF312 0.5 mg 群で 1 名（25.0%），2 mg 群で 2 名（50.0%），及び 10 mg 群で 2 名（50.0%）であった。全体で 2 名以上に認められた副作用はなかった。

投与期 2 では，SAF 全体（17 名）で副作用が認められた被験者は 6 名（35.3%）であった。全体で 2 名以上に認められた副作用は頭痛のみであった。

Table 4-13　投与期 1 の副作用発現被験者数及び発現率（X2206 試験，SAF）

SOC	プラセボ群 N = 5	BAF312 0.5 mg 群 N = 4	BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 10 mg 群 N = 4	合計 N = 17
PT			n (%)		
合計	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	6 (35.3)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (11.8)
網脈絡膜萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (17.6)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
肺炎	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
神経系障害	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (11.8)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
一過性全健忘	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)
皮膚筋炎	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)

Source：Table 14.3.1-1.3

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

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

治験薬初回投与後に発現した副作用のみを含めた。

投与期 1 に発現した副作用が投与期 2 まで継続した場合，投与期 1 でのみ集計した。

Table 4-14　投与期 2 の副作用発現被験者数及び発現率（X2206 試験，SAF）

SOC	プラセボ / BAF312 2 mg 群 N = 5	BAF312 0.5 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 2 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	BAF312 10 mg / BAF312 2 mg 群 N = 4	合計 N = 17
PT	n (%)				
合計	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (100)	1 (25.0)	6 (35.3)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
硝子体剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
涙嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
臨床検査	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
肺機能検査異常	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (11.8)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (11.8)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)

Source：Table 14.3.1-1.3

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

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

治験薬初回投与後に発現した副作用のみを含めた。

投与期 1 に発現した副作用が投与期 2 まで継続した場合，投与期 1 でのみ集計した。

3）重症度別の有害事象

投与期 1 で発現した有害事象の重症度は，大部分が軽度又は中等度であった。中等度の有害事象は BAF312 の用量が高いほど多く，とりわけ 10 mg 群に多く認められた。高度の有害事象が BAF312 10 mg 群の 1 名に 2 件（処置による疼痛及び肺塞栓症）認められ，いずれも重篤な有害事象と判断された。当該被験者はこれらの有害事象のため試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。

投与期 2 で発現した有害事象の重症度は，大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象が投与期 1 に BAF312 2 mg を投与された 1 名に 1 件（くも膜下出血）及び 10 mg を投与された 1

名に 2 件（裂傷及び失神）認められ，いずれも重篤な有害事象と判断された。いずれの被験者もこれらの有害事象のため試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

投与期 1 では，プラセボ群の 1 名に 2 件（皮膚筋炎及び肺炎）及び BAF312 10 mg 群の 1 名に 2 件（処置による疼痛及び肺塞栓症）の重篤な有害事象が認められた。プラセボ群の被験者に認められた皮膚筋炎及び肺炎は，いずれも重症度は中等度であり，治験薬との関連は否定できないと判断された。当該被験者は肺炎のため試験を中止した。BAF312 10 mg 群の被験者に認められた処置による疼痛及び肺塞栓症は，いずれも重症度は高度であり，治験薬との関連は否定された。当該被験者はこれらの有害事象のため試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。

投与期 2 では，投与期 1 に BAF312 2 mg を投与された 1 名に 1 件（くも膜下出血）及び 10 mg を投与された 1 名に 2 件（裂傷及び失神）の重篤な有害事象が認められた。投与期 1 に BAF312 2 mg を投与された被験者に認められたくも膜下出血の重症度は高度であり，治験薬との関連は否定された。当該被験者は本事象のため試験を中止した。投与期 1 に 10 mg を投与された被験者に認められた裂傷及び失神は，いずれも重症度は高度であり，治験薬との関連は否定できないと判断された。当該被験者はこれらの有害事象のため試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。

（4）投与中止に至った有害事象

投与期 1 では，プラセボ群の 1 名に 1 件（肺炎），BAF312 2 mg 群の 1 名に 1 件（リンパ球数減少），及び 10 mg 群の 1 名に 2 件（処置による疼痛及び肺塞栓症）の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

投与期 2 では，投与期 1 に BAF312 2 mg を投与された 1 名に 2 件（労作性頭痛及びくも膜下出血）及び 10 mg を投与された 1 名に 2 件（裂傷及び失神）の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（Listing 16.2.7-1.2）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

試験期間を通して，血液学的検査で基準範囲外の測定値が何名かの被験者に認められたが，大部分は臨床的に重要とは判断されなかった。臨床的に重要と判断されたリンパ球数減少が投与期 1 及び 2 で各 1 名に認められた。投与期 1 のリンパ球数減少は，BAF312 2 mg 群の被験者に Day 111 に認められ，軽度の有害事象として報告された。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定できないと判断し，治験薬の投与を中止した。本事象は試験終了時点で継続していた（Listing 16.2.7-1.1）。投与期 2 のリンパ球数減少は，投与期 1 に BAF312 10 mg を投与された被

験者に Day 177 に認められ，軽度の有害事象として報告された。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定した。本事象は，治験薬の用量調節又は休薬が原因であると考えられ，発現から21 日後に消失した。

2）血液生化学的検査

試験期間を通して，血液生化学的検査で基準範囲外の測定値が何名かの被験者に認められたが，治験担当医師により臨床的に重要と判断された異常はなかった。

投与期 1 に 2 名の被験者（プラセボ群及び BAF312 10 mg 群各 1 名）の肝機能パラメータにベースラインからの大きな変化が認められた。プラセボ群の被験者は，Week 16（肺炎と皮膚筋炎の悪化により試験を中止する前）まで AST 及び ALT の増加が認められた。BAF312 10 mg 群の被験者は，γ-GTP の測定値がベースラインでは基準値に近い値だったが，Week 12 頃に 200 U/L 超に増加し，試験終了時には基準値まで減少した（Listing 16.2.8-2.1）。

本試験で得られたデータは，BAF312 の肝毒性を示唆するものではなかった。

ベースラインの空腹時血糖値が 7 mmol/L 以上又は非空腹時血糖値が 11.1 mmol/L 以上の被験者はいなかった（Listing 16.2.8-2.4）。

（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，何名かの被験者のバイタルサインに基準範囲外の測定値が認められたが，治験担当医師により臨床的に重要と判断された異常はなかった。

2）12 誘導心電図

試験期間を通して，被験者の 12 誘導心電図の結果に臨床的に重要な異常は認められなかった。450 ms 超の QTcB 延長が，プラセボ群の 2 名（いずれも投与期 2），BAF312 0.5 mg，2 mg，及び 10 mg 群の各 1 名（0.5 mg 及び 10 mg 群の被験者は投与期 1，2 mg 群の被験者は投与期 1 及び 2）に認められた。このうち，2 mg 群の被験者には，450 ms 超の QTcF 延長も認められた。いずれも試験終了来院時までに正常値に復した（Listing 16.2.9-1.2.2）。全体的に，すべての評価時点ですべての投与群の心拍数が重なっていた。BAF312 投与により発現の可能性がある徐脈の報告はなかった。

3）肺機能検査

投与期 1 及び投与期 2 に各 1 名で肺機能検査の結果に臨床的に重要な異常が認められた。

投与期 1 では，BAF312 10 mg 群の被験者に Day 168 に一酸化炭素拡散能（DLco）のベースライン測定値の 80%を下回る減少が認められ，臨床的に重要な異常と判断された（Listing 16.2.9-2.1）。本事象は軽度の有害事象（一酸化炭素拡散能減少）として報告され，治験担当医師は治験薬との関連を否定した。最終報告時点で本事象は継続していた（Listing 16.2.7-1.1）。当該被験者の DLco は，スクリーニング時では 19.0 mL/分/mmHg であったが，試験期間中の 6 回の測定では 13.4～16.2 mL/分/mmHg であり，すべての測定時点でベースライン測定値を下回った。試験期間

中，悪化傾向等は認められず，FEV_1/FVC は 80%前後を維持していた。そのため，治験薬との関連には疑問の余地があった。

投与期 2 では，投与期 1 にプラセボを投与された被験者が Day 308 に肺機能検査に異常が認められ，臨床的に重要な異常と判断された。本事象は中等度の有害事象（事象名：肺機能検査異常）として報告され，治験担当医師は治験薬との関連は否定できないと判断した。本事象により，治験薬の用量調節／休薬を行った。最終報告時点で本事象は継続していた（Listing 16.2.7-1.1）。本事象は規定の来院時に実施した肺機能検査で確認されたものではなく，治験薬との関連の可能性については明らかにはなっていない。

4）胸部 X 線

大部分の被験者の胸部 X 線の所見は正常であった。投与期 1 では，プラセボ群の 1 名が Day 107 に肺炎を発現し，Day 118（試験終了時）に臨床的に重要な異常が認められた（Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.9-3.1）。

5）眼科検査

散瞳下眼底検査の結果，投与期 1 に BAF312 0.5 mg，2 mg，及び 10 mg 群の各 1 名に異常が認められた。BAF312 0.5 mg 群の被験者には網膜色素上皮の変化及び網膜格子状変性（網膜周辺部色素上皮の変化）が，2 mg 群の被験者には網膜静脈分枝閉塞が，10 mg 群の被験者には乳頭周囲萎縮 NCS が認められた（Listing 16.2.9-4.2）。これらの変化と BAF312 の関連は不明であった。

6）ホルター心電図

評価可能なデータが得られたのは日本人被験者 3 名（プラセボ群 2 名及び BAF312 2 mg 群 1 名）のみであったため，解釈には限りがあるが，プラセボ及び BAF312 2 mg を投与したときの 1 時間あたりの平均心拍数の差は，ベースライン時にはわずかであったが，Day 4 の測定開始時には約 20 bpm となり，その後は約 5 bpm まで減少した。同様の傾向が Day 7 にも認められ，Day 10 にはその差はほとんど認められなくなった（Figure 14.3-8.3）。BAF312 には投与初日に心拍数が減少する傾向がみられるが，本試験では，その傾向は臨床的に問題となるほどではなかった。

PK/PD の結果

（1）PK

血漿中 BAF312 トラフ濃度推移を Figure 4-3 に示す。

プラセボ群，BAF312 0.5 mg 群，及び 2 mg 群の大部分の被験者は，漸増期間終了時（Day 10 及び Day 177）に血漿中 BAF312 濃度は定常状態に達した。BAF312 10 mg 群の被験者では，投与期 1 では治験薬投与開始 28 日後に定常状態に達したが，投与期 2 ではデータが少なく，個々の被験者のトラフ濃度の変動が大きく，定常状態に達したことを確認できなかった。

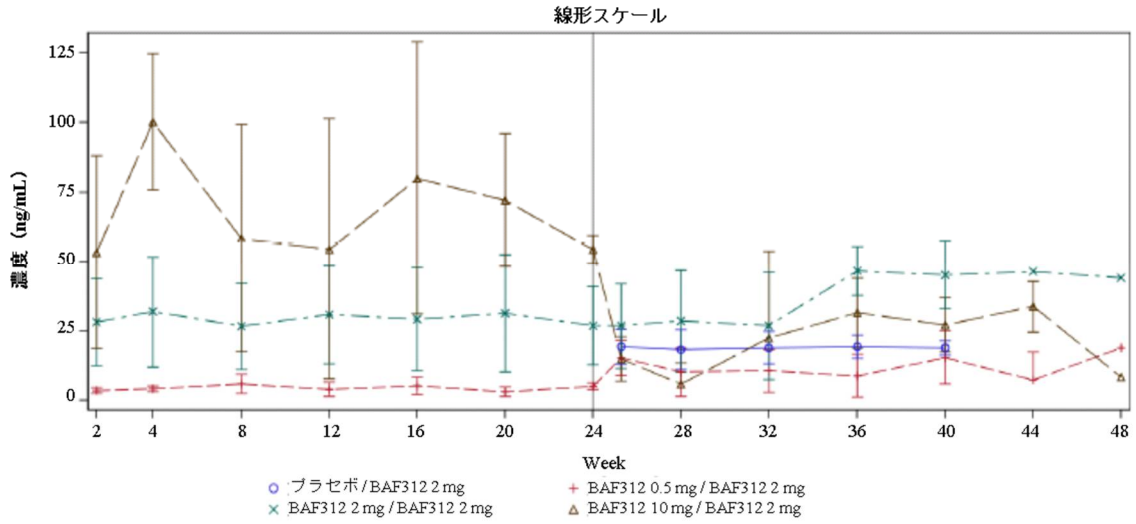
投与期 1 では，定常状態後の血漿中 BAF312 トラフ濃度の平均値は，0.5 mg 群で 3.22～6.00 ng/mL，2 mg 群で 26.8～31.9 ng/mL，10 mg 群で 54.5～100 ng/mL であった。これらの結果は，健康被験者を対象とした過去の試験の結果と同程度であった。投与期 2 では，投与期 1 にプラセ

ボを投与された被験者の血漿中 BAF312 トラフ濃度の平均値は 18.4～19.5 ng/mL であった。投与期 1 に 2 mg を投与された被験者の血漿中 BAF312 トラフ濃度の平均値は，Day 224 までは 26.9～28.6 ng/mL であり，それ以降 Day 336 までは 44.3～46.7 ng/mL に増加した。投与期 1 に 0.5 mg 及び 10 mg を投与された群の血漿中 BAF312 トラフ濃度の平均値は，ばらつきが大きかった（Table 14.2-1.1）。

投与期 2 の PK の被験者間のばらつき（%CV 幾何平均値）は，投与期 1 にプラセボを投与された被験者では中程度（約 30%）であったが，その他の被験者では被験者間のばらつきが大きく，特に投与期 1 に 0.5 mg 及び 10 mg を投与された被験者で大きかった。このばらつきは，データが少なかったことと BAF312 の投与を中断した被験者がいたことが原因である可能性が高い。また，体重はクリアランスや分布容積に影響する BAF312 の PK の重要な共変量であるが，全体の体重範囲の幅が大きく（48～115 kg），この不均一性も被験者間のばらつきの大きさに影響している可能性があった。

クリアランスに影響するもう 1 つの BAF312 の PK の重要な共変量は，CYP2C9 の遺伝子型である。CYP2C9 の遺伝子型*3*3（表現型が poor metabolizer）を保有する被験者を除外するため，すべての被験者でスクリーニング時に CYP2C9 の遺伝子型を調べた。被験者の CYP2C9 の遺伝子型は*1*1 又は*1*2（表現型が extensive metabolizers）のいずれかであったが，0.5 mg 群の 1 名のみ遺伝子型が*1*3（表現型が intermediate metabolizer）であった（Listing 16.2.4-1.6）。当該被験者の血漿中 BAF312 トラフ濃度は，投与期 1 及び 2 のいずれでも，同じ投与群の別の被験者と比較して大きな差は認められなかった。

Figure 4-3　　血漿中 BAF312 トラフ濃度推移（X2206 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1
Mean ± SD
図中の縦線は投与期 2 の開始時期を示す。

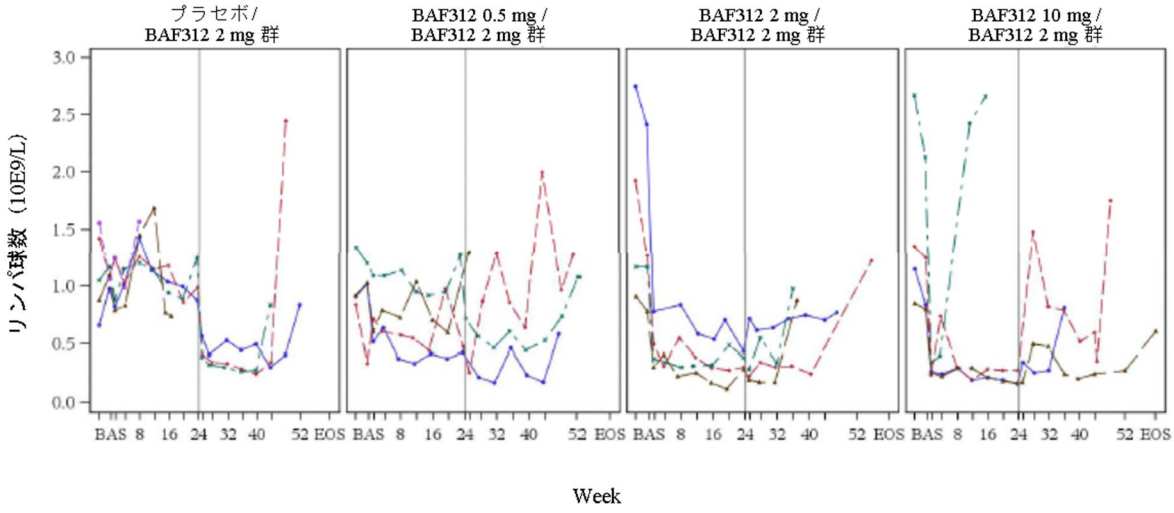
（2）PD

被験者ごとの末梢血リンパ球数の変化の推移を Figure 4-4 に示す。

試験期間を通した末梢血リンパ球数の被験者ごとのプロファイルでは，投与期 1 で BAF312 の用量が高いほどより大きい減少が認められた。投与期 2 に投与を BAF312 2 mg に切り替えると，多くの被験者で末梢血リンパ球数が基準範囲を下回った。個々の被験者では，BAF312 を投与していたにもかかわらず末梢血リンパ球数が正常となる離脱現象が認められることもあったが，BAF312 の投与を中断したことが原因だと考えられた。

Week 24 の血漿中 BAF312 トラフ濃度と末梢血リンパ球数の間には逆相関の傾向が認められたが，被験者数が少なかったため，統計学に有意（p = 0.0885）ではなかった（Figure 14.2-5.4）。

Figure 4-4　　被験者ごとの末梢血リンパ球数の変化の推移（X2206 試験，SAF）



Source：Figure 14.3-2.9
BAS = ベースライン，EOS = 試験終了時
図中の縦線は投与期 2 の開始時期を示す。

4.3.2 X2205 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-2-X2205 試験

試験の標題

A multi-centre, double-blind, placebo controlled, proof of concept study to evaluate the efficacy and tolerability of BAF312 in patients with polymyositis

治験実施医療機関

計 21 医療機関（ベルギー，カナダ，チェコ共和国，ハンガリー，ポーランド，スイス，台湾，米国）

試験期間

2013 年 4 月 23 日（最初の被験者の初回来院日）
2016 年 5 月 18 日（開発計画に基づく早期中止日）
2016 年 8 月 4 日（最後の被験者の最終来院日）

本試験では，投与期 1（12 週間）を終了した被験者数が 6 名及び 8 名になった時点で，有効性を検討する目的で計画外の中間解析を 2 回実施した。示唆された有効性は中程度であり目的とする適応症［多発性筋炎（polymyositis，PM）］の承認取得は困難と考えられ，さらに被験者の組入れが遅延していたことから，本試験の早期中止が決定された。

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

PM 患者を対象に，BAF312 2 mg 及び 10 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの臨床的有効性を，徒手筋力検査（manual muscle testing，MMT）及び血清中クレアチンキナーゼ（CK）を複合指標として評価する。

副次目的

- PM 患者を対象に BAF312 の安全性及び忍容性を評価する。
- PM 患者を対象に BAF312 の定常状態の薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。
- 筋肉機能依存性身体能力に対する BAF312 の有効性を 6 分間歩行距離（6 minutes walking distance，6-MWD）検査を用いて評価する。

探索目的

探索目的については，第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

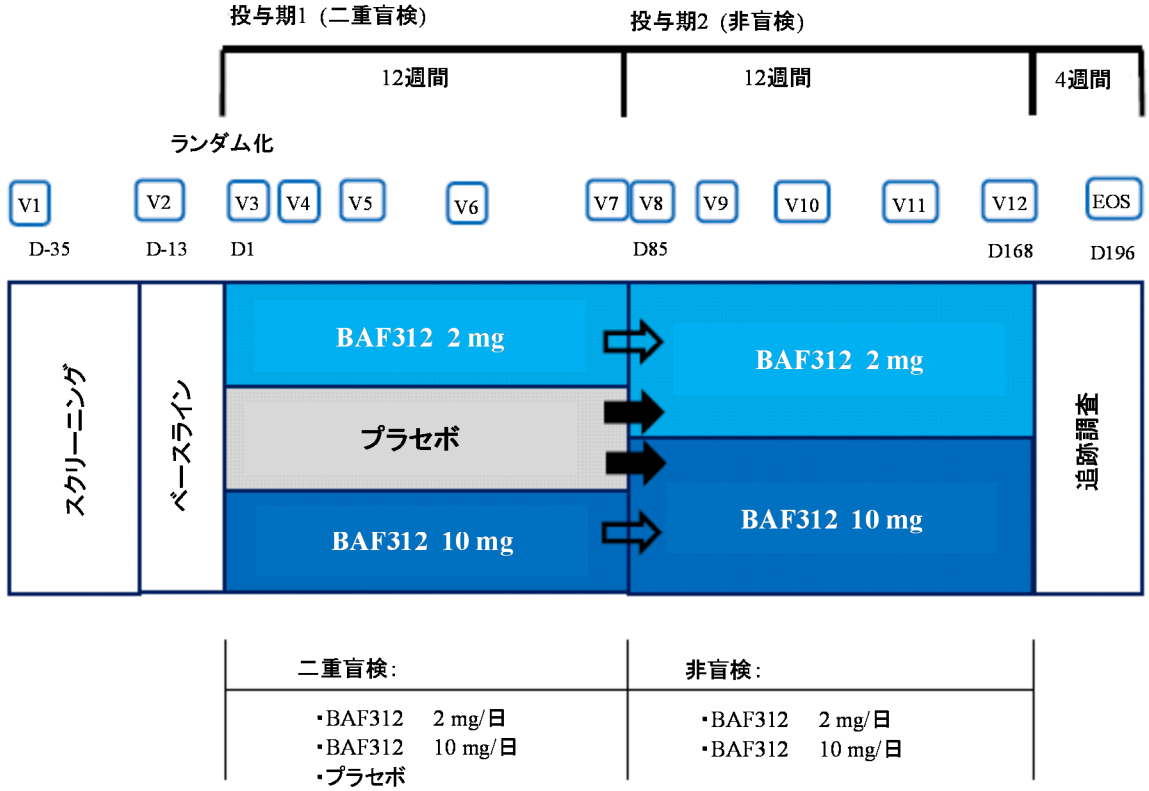
試験方法

本試験は，PM 患者を対象とした多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験であり，その後さらに非盲検の継続期間を設けた。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，投与期 1（二重盲検期），投与期 2（非盲検期），追跡調査期，及び試験終了時評価で構成された。投与期 1（12 週間）では，当初 BAF312 2 mg 群及びプラセボ群の 2 群を設定し，9 名が 2：1 の比でランダム化された。その後の治験実施計画書の改訂により BAF312 10 mg 群が追加され，被験者は BAF312 2 mg 群，BAF312 10 mg 群，及びプラセボ群に 1：1：1 の比でランダム化された。

投与期 1 を完了した被験者は，投与期 1 の盲検性を維持したまま，投与期 2（非盲検，12 週間継続投与）への移行を可とした。投与期 2 へ移行する場合，投与期 1 で BAF312 群であった被験者は，投与期 2 でも BAF312 の同用量を継続して投与することとした。投与期 1 でプラセボ群であった被験者は，投与期 2 で BAF312 2 mg 投与又は 10 mg 投与に 1：1 の比で再ランダム化された。したがって，投与期 1 及び投与期 2 の投与順序によって，被験者は BAF312 2 mg / 2 mg 群，BAF312 10 mg / 10 mg 群，プラセボ / BAF312 2 mg 群，及びプラセボ / BAF312 10 mg 群のいずれかに割り付けられた。

Figure 4-1　　試験デザイン（X2205 試験）



Source：Figure 9-1

D：Day，EOS：試験終了時評価，V：Visit

本試験期間中，治験実施計画書は計 5 回改訂された。

目標被験者数

目標被験者数：45 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. ベースラインの 3 ヵ月以上前に Bohan and Peter の基準（1975）で definite 又は probable と定義される PM を有する 18～75 歳の男女
2. 活動性の筋炎及び持続性の筋力低下［24 筋群の MMT（MMT-24）スコアが 260 ポイント中 245 ポイント以下］を有する者
3. 副腎皮質ステロイドの投与を受けている場合，ベースライン前 2 週間以上，副腎皮質ステロイドの用量が一定（プレドニゾン当量で 20 mg/日以下）であり，試験組入れ前 8 週間以内に，プレドニゾン 100 mg/日以上に相当する用量の投与を受けていない者
4. 試験組入れ時にメトトレキサートの経口又は皮下投与を受けている場合，ベースライン前 6 週間以上，メトトレキサートの用量が一定（1 週間あたり 25 mg 以下）である者
5. 試験組入れ時にアザチオプリンの投与を受けている場合，ベースライン前 3 ヵ月以上，アザチオプリンの維持用量が一定（3 mg/kg/日以下）である者

治験薬，用量及び投与方法

（1）治験薬

治験薬の製剤及び用量を Table 4-1 に示す。

Table 4-1　　治験薬の製剤及び用量（X2205 試験）

治験薬	製剤	用量
BAF312	錠剤	0.25 mg 0.5 mg 1 mg 2 mg
プラセボ	錠剤	―

Source：Section 9.4.1

（2）用量及び投与方法

投与期 1 では，BAF312 2 mg，10 mg，及びプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与し，投与期 2 では，BAF312 2 mg 及び 10 mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与した。各投与期の最初の 10 日間は用量漸増投与スケジュール（Table 4-2）に従い，用量漸増で治験薬を投与した。

治験薬は，午前中の食後の同時刻に服用することを推奨した。

Table 4-2　　用量漸増投与スケジュール（X2205 試験）

	投与		
	BAF312 2 mg	BAF312 10 mg	プラセボ
1 日目	0.25 mg	0.25 mg	プラセボ
2 日目	0.25 mg	0.25 mg	プラセボ
3 日目	0.5 mg	0.5 mg	プラセボ
4 日目	0.75 mg	0.75 mg	プラセボ
5 日目	1.25 mg	1.25 mg	プラセボ
6 日目	2 mg	2 mg	プラセボ
7 日目	2 mg	3 mg	プラセボ
8 日目	2 mg	5 mg	プラセボ
9 日目	2 mg	8 mg	プラセボ
10 日目	2 mg	10 mg	プラセボ

Source：Table 9-4

投与（観察）期間

スクリーニング期：22 日間

ベースライン期：12 日間

投与期 1：84 日間（BAF312 又はプラセボ反復経口投与）

投与期 2：84 日間（BAF312 反復経口投与）

追跡調査期：28 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

（1）主要評価項目

Week 12 の MMT-24 スコア

- Week 12 の血清中 CK

（2）副次評価項目

- 6-MWD

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），バイタルサイン，12 誘導心電図，肺機能検査，眼科検査，コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS）

PK

血漿中 BAF312 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬が投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な PK 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：評価可能な PD データを有し，PD 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

（2）有効性

本試験では，BAF312 の各用量を投与したときの Week 12 の MMT-24 スコア及び血清中 CK を，プラセボを投与したときと比較することにより BAF312 の有効性を評価した。

MMT-24 スコア及び対数変換した血清中 CK のそれぞれに反復測定混合モデルを適用した。以下のベイズ法による基準を用いて有効性を評価し，両基準にいずれも合致した場合に有効性ありと判断した。

- プラセボ群と比較して，MMT-24 スコアのベースラインからの改善が認められ，かつ，血清中 CK のベースラインからの減少が認められる事後確率が 90%以上
- プラセボ群と比較して，MMT-24 スコアのベースラインからの改善が 15 ポイント以上，又は，血清中 CK のベースラインからの減少率が 30%以上となる事後確率が 50%以上

副次評価項目は，6-MWD 検査結果の記述統計量を投与群別に算出した。

（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て異常値に印を付け，投与群別及び測定時点別に記述統計量を算出した。

肺機能検査は，ベースラインからの変化量の記述統計量を算出し，試験期間を通した肺機能パラメータ（FEV_1，FVC，FEV_1/FVC，及び DLco）の推移を投与群別に図で示した。

眼科検査は，ベースラインからの変化量の記述統計量を算出し（特に信号強度及び黄斑厚），黄斑浮腫等の異常があった場合は示した。

C-SSRS は，すべての結果を一覧で示した。

（4）PK

血漿中 BAF312 のトラフ濃度を一覧で示し，記述統計量として平均値（算術），標準偏差（standard deviation，SD），中央値，及び範囲（最小値～最大値）を投与群別及び測定時点別に算出した。定常状態の曝露量を過去の臨床試験データと比較して評価した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-3 に示す。

試験の早期中止が決定された時点で，本試験には 14 名の被験者が組み入れられ，投与期 1 及び投与期 2 の投与順序が BAF312 2 mg / 2 mg 群，BAF312 10 mg / 10 mg 群，プラセボ / BAF312 2 mg 群，及びプラセボ / BAF312 10 mg 群にそれぞれ 7 名，2 名，4 名，及び 1 名が割り付けられていた。14 名中 2 名が有害事象により試験を中止し，その内訳は BAF312 2 mg / 2 mg 群及びプラセボ / BAF312 2 mg 群の各 1 名であった。9 名（BAF312 2 mg / 2 mg 群の 6 名及びプラセボ / BAF312 2 mg 群の 3 名）は，投与期 1 を完了して投与期 2 へ移行し，投与期 2 を完了した。試験が中止された時点で投与期 1 の治験薬を投与中であった 3 名（BAF312 10 mg / 10 mg 群の 2 名及びプラセボ / BAF312 10 mg 群の 1 名）は，投与を中止して試験終了時評価を受け，試験を完了した。

Table 4-3　被験者の内訳（X2205 試験，全被験者集団）

	BAF312 2 mg / 2 mg	BAF312 10 mg / 10 mg	プラセボ / BAF312 2 mg	プラセボ / BAF312 10 mg	全体
			n (%)		
ランダム化された被験者	7	2	4	1	14
投与期 1					
投与	7 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	14 (100.0)
完了	6 (85.7)	2 (100.0)	3 (75.0)	1 (100.0)	12 (85.7)
中止	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
有害事象	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
投与期 2					
投与	6	0	3	0	9
完了	6 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	9 (75.0)

Source：Table 10-1，Table 14.1-1.1

BAF312 10 mg / 10 mg 群の 2 名及びプラセボ / BAF312 10 mg 群の 1 名が投与期 1 を完了する前に本試験の早期中止が決定した。これらの 3 名は試験終了時評価を受けて試験を完了した。

投与期 1 の被験者の内訳は，ランダム化された被験者数を分母として集計した。

投与期 2 の被験者の内訳は，投与期 1 を完了した被験者数を分母として集計した。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-4 に示す。

ランダム化され，治験薬を投与されたすべての被験者（14 名）が SAF 及び PD 解析対象集団に含まれた。PK 評価用の検体は投与期 1 に採取したため，投与期 1 にプラセボ群に割り付けられた被験者（5 名）は PK 解析対象集団から除外され，9 名が PK 解析対象集団に含まれた。

Table 4-4　　解析対象集団（X2205 試験，全被験者集団）

	BAF312 2 mg / 2 mg	BAF312 10 mg / 10 mg	プラセボ / BAF312 2 mg	プラセボ / BAF312 10 mg	全体
			n (%)		
ランダム化された被験者	7	2	4	1	14
SAF	7 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	14 (100.0)
PK 解析対象集団	7 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (64.3)
PD 解析対象集団	7 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	14 (100.0)

Source：Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF の主な人口統計学的データの特性を Table 4-5 に示す。

SAF（14 名）全体での年齢（平均値及び範囲，以下同様）は 49.4 歳（24～68 歳）であり，BMI は 27.41 kg/m^2（20.5～35.6 kg/m^2）であった。被験者の多くが女性（71.4%）で白人（78.6%）であった。

Table 4-5　主な人口統計学的データの特性（X2205 試験，SAF）

		BAF312 2 mg / 2 mg N = 7	BAF312 10 mg / 10 mg N = 2	プラセボ / BAF312 2 mg N = 4	プラセボ / BAF312 10 mg N = 1	全体 N = 14
年齢 (歳)	Mean ± SD	50.3 ± 14.78	47.0 ± 21.21	48.0 ± 8.83	53.0	49.4 ± 12.51
	Median	48.0	47.0	44.5	53.0	47.5
	Min～Max	24～68	32～62	42～61	53～53	24～68
性別 n (%)	男性	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	4 (28.6)
	女性	5 (71.4)	2 (100.0)	2 (50.0)	1 (100.0)	10 (71.4)
人種 n (%)	白人	7 (100.0)	1 (50.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	11 (78.6)
	黒人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (7.1)
	アジア人	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
体重 a) (kg)	Mean ± SD	75.89 ± 22.605	72.60 ± 25.597	86.70 ± 18.209	75.90	78.51 ± 19.824
	Median	70.00	72.60	91.00	75.90	76.45
	Min～Max	56.0～121.6	54.5～90.7	61.8～103.0	75.9～75.9	54.5～121.6
身長 a) (cm)	Mean ± SD	166.87 ± 10.246	166.50 ± 4.950	174.48 ± 11.649	158.80	168.41 ± 10.095
	Median	164.00	166.50	174.00	158.80	164.50
	Min～Max	156.0～185.4	163.0～170.0	163.9～186.0	15.8～15.8	156.0～186.0
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	26.86 ± 5.088	25.95 ± 7.687	28.45 ± 5.548	30.10	27.41 ± 4.998
	Median	28.63	25.95	27.58	30.10	28.70
	Min～Max	21.0～35.4	20.5～31.4	23.0～35.6	30.1～30.1	20.5～35.6

Source：Table 14.1-3.1

a) 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。

SAF の主なベースライン疾患特性を Table 4-6 に示す。

SAF（14 名）全体での罹病期間（平均値及び範囲，以下同様）は 5.6 年（0～17 年）であり，ベースラインの MMT-24 スコアは 193.6 ポイント（118～238 ポイント）であった。ベースラインに疾患修飾性抗リウマチ薬（disease-modifying antirheumatic drugs，DMARDs）を使用していた被験者はいなかった。

Table 4-6　主なベースライン疾患特性（X2205 試験，SAF）

		BAF312 2 mg / 2 mg N = 7	BAF312 10 mg / 10 mg N = 2	プラセボ / BAF312 2 mg N = 4	プラセボ / BAF312 10 mg N = 1	全体 N = 14
罹病期間 (年)	Mean ± SD	5.6 ± 4.46	5.4 ± 2.74	2.7 ± 1.67	16.9	5.6 ± 4.77
	Median	7.5	5.4	2.4	16.9	4.1
	Min～Max	0～11	3～7	1～5	17～17	0～17
ベースラインの MMT-24 スコア	Mean ± SD	202.6 ± 41.74	184.0 ± 19.80	189.5 ± 45.65	166.0	193.6 ± 37.90
	Median	216.0	184.0	189.5	166.0	197.5
	Min～Max	118～238	170～198	144～235	166～166	118～238
ベースラインの DMARDs	使用なし	7 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	14 (100.0)

Source：Table 14.1-4.1

DMARDs：疾患修飾性抗リウマチ薬，MMT-24：24 筋群の徒手筋力検査

有効性の結果

（1）主要評価項目（Week 12 の MMT-24 スコア及び血清中 CK）

無情報平坦正規事前分布を用いた反復測定分析の結果，Week 12 の MMT-24 スコアのベースラインからの事後変化量の平均値は，BAF312 2 mg 群（7 名）で 11.2 ポイント，BAF312 10 mg 群（2 名）で 39.0 ポイント，及びプラセボ群（5 名）で 9.1 ポイントであった（Table 14.2-2.4.1）。Week 12 の血清中 CK のベースラインからの事後変化率の平均値は，BAF312 2 mg 群（7 名）で−19.7%，BAF312 10 mg 群（2 名）で−55.6%，及びプラセボ群（5 名）で−0.5%であった（Table 14.2-2.4.2）。

プラセボ群と比較して，Week 12 の MMT-24 スコアがベースラインから改善し，かつ，血清中 CK がベースラインから減少する事後確率（有効性基準は事後確率 90%以上）は，BAF312 2 mg 群で 58.6%及び BAF312 10 mg 群で 96.3%であった（Table 14.2-2.4.3）。プラセボ群と比較して，Week 12 の MMT-24 スコアのベースラインからの改善が 15 ポイント以上，又は，血清中 CK のベースラインからの減少率が 30%以上となる事後確率（有効性基準は事後確率 50%以上）は，BAF312 2 mg 群で 2.2%及び BAF312 10 mg 群で 83.7%であった。

Week 12 の MMT-24 スコア及び血清中 CK のベースラインからの変化をプラセボ群と比較し，事前に規定したベイズ法を用いた有効性基準にあてはめた結果，BAF312 10 mg 群では両基準に合致する有効性が認められた。しかし，本試験は早期中止のため被験者数が少なかったことから正確な結論は得られなかった。

（2）副次評価項目（6-MWD）

投与期 1 では，6-MWD の平均値はベースラインに BAF312 2 mg 群，BAF312 10 mg 群，及びプラセボ群でそれぞれ 342 m（7 名），280 m（2 名），及び 320 m（5 名）であり，Week 12 にそれぞれ 362 m（6 名），393 m（1 名），及び 303 m（4 名）であった（Table 14.2-3.1）。また，Week 12 の 6-MWD のベースラインからの変化量（平均値）は，BAF312 2 mg 群，BAF312 10 mg 群，及びプラセボ群でそれぞれ 47 m（6 名），23 m（1 名），及び−6 m（4 名）であった。

投与期 2 では，Week 24 の 6-MWD の平均値が BAF312 2 mg / 2 mg 群及びプラセボ / BAF312 2 mg 群でそれぞれ 365 m（6 名）及び 329 m（3 名）であり，ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ 49 m（6 名）及び 4 m（3 名）であった（Table 14.2-3.1）。

測定時点が少なかったため，6-MWD のベースラインからの変化量と，血中リンパ球数，MMT-24 スコア，及び血清中 CK のベースラインからの変化量との間に明らかな相関は認められなかった（Figure 14.2-4.1，Figure 14.2-4.2，及び Figure 14.2-4.3）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

ほとんどの被験者が治験実施計画書の規定に従い治験薬を投与された。BAF312 2 mg / 2 mg 群の 2 名で，治験薬投与に関連する治験実施計画書からの逸脱が報告された（Listing 16.2.2-1.1）。1 名は Day 9，14，19，及び 24 に誤った用法用量で治験薬を服用した。もう 1 名は Day 85 に投与期 1 の治験薬の投与を継続した。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を投与期別に Table 4-7（投与期 1）及び Table 4-8（投与期 2）に示す。

投与期 1 では，全体で 14 名中 12 名（85.7%）に 1 件以上の有害事象が発現した。投与群別の有害事象発現率は，BAF312 2 mg 群で 85.7%（6/7 名），BAF312 10 mg 群で 100.0%（2/2 名），及びプラセボ群で 80.0%（4/5 名）であった。全体で多く発現した有害事象は，頭痛（4/14 名，28.6%）及び浮動性めまい（3/14 名，21.4%）であった。各投与群の被験者数が少ないため，意味のある比較はできなかった。

投与期 2 では，全体で 9 名中 6 名（66.7%）に 1 件以上の有害事象が発現した。投与群別の有害事象発現率は，BAF312 2 mg / 2 mg 群及びプラセボ / BAF312 2 mg 群ともに 66.7%（それぞれ 4/6 名及び 2/3 名）であった。全体で 2 名以上に発現した有害事象は上気道感染（2/9 名，22.2%）のみであり，その他の有害事象はいずれかの投与群で各 1 名に発現した。

投与期 1 及び投与期 2 の有害事象発現率に投与群間で明らかな差はなかった。

Table 4-7　　投与期 1 の有害事象発現被験者数及び発現率（X2205 試験，SAF）

SOC PT	BAF312 2 mg 群 N = 7	BAF312 10 mg 群 N = 2	プラセボ群 N = 5	全体 N = 14
	n (%)			
合計	6 (85.7)	2 (100.0)	4 (80.0)	12 (85.7)
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
溶血性貧血	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
溶血性尿毒症症候群	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
眼障害	2 (28.6)	1 (50.0)	0 (0.0)	3 (21.4)
白内障	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
眼痛	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
眼充血	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)

SOC PT	BAF312 2 mg 群 N = 7	BAF312 10 mg 群 N = 2	プラセボ群 N = 5	全体 N = 14
	n (%)			
胃腸障害	1 (14.3)	1 (50.0)	1 (20.0)	3 (21.4)
上腹部痛	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (14.3)
下痢	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
悪心	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (14.3)
嘔吐	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (42.9)	1 (50.0)	1 (20.0)	5 (35.7)
無力症	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
冷感	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
発熱	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (20.0)	2 (14.3)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
尿路感染	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
上顎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
臨床検査	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (14.3)
一酸化炭素拡散能減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
心雑音	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
背部痛	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
筋肉痛	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
神経系障害	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (60.0)	6 (42.9)
大脳動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (40.0)	3 (21.4)
頭痛	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (40.0)	4 (28.6)
精神障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
うつ病	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
腎および尿路障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
急性腎障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
生殖系および乳房障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
良性前立腺肥大症	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
鼻漏	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)

Source：Table 14.3.1-1.1

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

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

治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

有害事象が次の投与期まで持続した場合，発現した投与期のみで集計した。

Table 4-8　投与期 2 の有害事象発現被験者数及び発現率（X2205 試験，SAF）

SOC PT	BAF312 2 mg / 2 mg N = 6	プラセボ / BAF312 2 mg N = 3	全体 N = 9
	n (%)		
合計	4 (66.7)	2 (66.7)	6 (66.7)
眼障害	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)
白内障	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)
硝子体剥離	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)
下痢	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
疲労	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
肝胆道系障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
胆石症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)
上気道感染	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)
臨床検査	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)
筋骨格痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
四肢痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
多発性筋炎	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)
脊椎痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
丘疹	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)

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

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

副作用発現被験者数及び発現率を投与期別に Table 4-9（投与期 1）及び Table 4-10（投与期 2）に示す。

投与期 1 では，全体で 14 名中 2 名（14.3%）に 1 件以上の副作用が発現した。投与群別の副作用発現率は，BAF312 2 mg 群で 14.3%（1/7 名），BAF312 10 mg 群で 0%（0/2 名），及びプラセボ群で 20.0%（1/5 名）であった。全体で 2 名以上に発現した副作用はなかった。

投与期 2 では，全体で 9 名中 3 名（33.3%）に 1 件以上の副作用が発現した。投与群別の副作用発現率は，BAF312 2 mg / 2 mg 群及びプラセボ / BAF312 2 mg 群ともに 33.3%（それぞれ 2/6 名及び 1/3 名）であった。全体で 2 名以上に発現した副作用はなかった。

Table 4-9　投与期 1 の副作用発現被験者数及び発現率（X2205 試験，SAF）

SOC	BAF312 2 mg 群 N = 7	BAF312 10 mg 群 N = 2	プラセボ群 N = 5	全体 N = 14
PT	n (%)			
合計	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (14.3)
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
溶血性貧血	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
溶血性尿毒症症候群	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
腎および尿路障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
急性腎障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)

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。

副作用が次の投与期まで持続した場合，発現した投与期のみで集計した。

Table 4-10　投与期 2 の副作用発現被験者数及び発現率（X2205 試験，SAF）

SOC	BAF312 2 mg / 2 mg N = 6	プラセボ / BAF312 2 mg N = 3	全体 N = 9
PT	n (%)		
合計	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)
眼障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
硝子体剥離	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
上気道感染	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
臨床検査	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)

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。

副作用が次の投与期まで持続した場合，発現した投与期のみで集計した。

3）重症度別の有害事象

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。高度の有害事象は，投与期 1 に BAF312 2 mg 群の 1 名で 3 件（溶血性尿毒症症候群，溶血性貧血，及び急性腎障害）認められた（Table 14.3.1-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。いずれの事象も重篤な有害事象として報告され，治験薬との関連は否定されず，被験者は試験を中止した。

（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

重篤な有害事象は，投与期 1 に BAF312 2 mg 群の 1 名で 3 件（溶血性尿毒症症候群，溶血性貧血，及び急性腎障害）認められた（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

投与期 1 に 2 名が有害事象により試験を中止し，その内訳は BAF312 2 mg 群及びプラセボ群の各 1 名であった（Listing 16.2.7-1.2）。BAF312 2 mg 群の 1 名は，溶血性尿毒症症候群及び溶血性貧血により試験を中止し，いずれの事象も重篤な有害事象として報告され，治験薬との関連は否定されなかった。プラセボ群の 1 名は，浮動性めまいにより試験を中止し，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。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

BAF312 の作用機序から予想されたとおり，BAF312 2 mg 及び 10 mg を投与された被験者，並びにプラセボから BAF312 2 mg へ切り替えた被験者で，BAF312 の投与に関連したリンパ球数の減少が認められた（Figure 14.3-2.8，Figure 14.3-2.9）。投与期 1 の Week 2～12 では，プラセボ群と比較して BAF312 2 mg 群及び 10 mg 群で用量依存的にリンパ球数が減少した。投与期 2 では，BAF312 2 mg / 2 mg 群及びプラセボ / BAF312 2 mg 群で，リンパ球数の平均値が Week 16 に同程度となり，Week 24 の試験終了まで維持された。

BAF312 2 mg / 2 mg 群の 1 名で，投与期 1 に重篤な有害事象として溶血性貧血及び溶血性尿毒症症候群が報告され，治験薬との関連は否定されなかった（Listing 16.2.7-1.1）。その他，血液学的検査の臨床的に重要な異常は認められず，有害事象として報告された異常はなかった。

2）血液生化学的検査

SAF（14 名）の半数以上で，スクリーニング時及びベースラインのいずれか又は両方に，AST，ALT，LDH，CK，及び総コレステロールの増加，並びに HDL の減少等の基準範囲外の値が認められた（Listing 16.2.8-2.1）。試験期間中，これらのパラメータに治験薬投与に関連する変動は認

められなかった。その他の血液生化学的検査の異常は，γ-GTP の増加を除き，スクリーニング時及びベースラインでは頻度が低く，試験期間中に散発的に発現し，治験薬投与との関連は認められなかった。

BAF312 2 mg / 2 mg 群及びプラセボ / BAF312 2 mg 群で，BAF312 の投与に関連した γ-GTP の増加が認められた（Table 14.3-1.3）。BAF312 10 mg / 10 mg 群では，治験薬投与に関連した γ-GTP の変動は認められなかった。プラセボ / BAF312 2 mg 群の 1 名で，投与期 2 にプラセボから BAF312 2 mg へ切り替えた後，γ-GTP の増加が認められ，軽度の有害事象として報告された（Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-2.1）。本事象は治験薬との関連が否定されなかった。

試験期間中，炎症性マーカー［C 反応性蛋白（c-reactive protein，CRP）及び赤血球沈降速度（erythrocyte sedimentation rate，ESR）］に，BAF312 群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった（Figure 14.3-2.6，Figure 14.3-2.7）。

（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，治験薬投与に関連するバイタルサインの変動は認められず，有害事象として報告された異常はなかった。

2）12 誘導心電図

本試験期間中，治験薬投与に関連する心電図の変動は認められず，心電図の異常所見はなかった。

3）肺機能検査

プラセボ / BAF312 2 mg 群の 1 名で，Day 84（Week 12）に一酸化炭素拡散能減少が認められ，軽度の有害事象として報告された（Listing 16.2.7-1.1）。本事象は処置なく消失し，治験薬との関連は否定された。その他，有害事象として報告された肺機能検査の異常はなかった。

4）眼科検査

治験薬投与に関連した視力の変動はなく，光干渉断層撮影では治験薬投与後に発現した新たな異常は認められなかった。散瞳下眼底検査では，スクリーニング時に 6 名（BAF312 2 mg / 2 mg 群の 5 名及び BAF312 10 mg / 10 mg 群の 1 名）で異常が認められ，そのうち 2 名で眼障害の有害事象が報告された（Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.9-4.2）。BAF312 2 mg / 2 mg 群の 1 名では，軽度の硝子体剥離が認められ，治験薬との関連は否定されなかった。BAF312 10 mg / 10 mg 群の 1 名では，軽度の眼痛が発現し，治験薬との関連は否定された。その他，BAF312 2 mg / 2 mg 群及びプラセボ / BAF312 2 mg 群の各 1 名に白内障が発現し，いずれも重症度は軽度で，治験薬との関連は否定された。

5）自殺傾向評価（C-SSRS）

本試験期間中，自殺念慮が認められた被験者はいなかった。

PK の結果

（1）PK

PM 患者に BAF312 2 mg 及び 10 mg を反復経口投与したときの血漿中 BAF312 のトラフ濃度を Table 4-11 に示す。

BAF312 2 mg を反復経口投与したときの血漿中 BAF312 のトラフ濃度は Day 28，56，及び 84 で同程度であり，Day 28 までに定常状態に達したことが示された。血漿中 BAF312 のトラフ濃度の平均値は 21.4～25.3 ng/mL の範囲であった。

BAF312 10 mg を反復経口投与したときの血漿中 BAF312 のトラフ濃度の平均値は 182～270 ng/mL の範囲であった。データが少なかったため，定常状態の PK について結論は得られなかった。

Table 4-11　PM 患者に BAF312 2 mg 及び 10 mg を反復経口投与したときの血漿中 BAF312 のトラフ濃度（X2205 試験，PK 解析対象集団）

		トラフ濃度 (ng/mL)		
		Day 28	Day 56	Day 84
BAF312 2 mg	n	6	5	6
	Mean ± SD	25.3 ± 11.2	25.1 ± 12.6	21.4 ± 10.1
	Median	18.8	22.3	17.9
	Min～Max	17.3～39.7	16.3～47.2	13.5～40.8
BAF312 10 mg	n	1	1	1
	Mean ± SD	182	270	240
	Median	182	270	240
	Min～Max	182～182	270～270	240～240

Source：Table 14.2-1.1

4.3.3 A2202 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-3-A2202 試験

試験の標題

A multi-center, double-blind, placebo controlled, proof of concept study to evaluate the efficacy and tolerability of BAF312 in patients with polymyositis and dermatomyositis

治験実施医療機関

5 医療機関（チェコ共和国，米国，スウェーデン，ハンガリー）

試験期間

2010 年 6 月 15 日（最初の被験者の初回来院日）
2012 年 1 月 18 日（開発計画に基づく早期中止日）
2012 年 6 月 13 日（最後の被験者の最終来院日）

本試験の開始後，BAF312 開発計画全体で新たに得られた臨床データから，10 mg より低用量の BAF312 の 1 日 1 回投与によって最適な薬力学（pharmacodynamics，PD）効果及び臨床的有効性が得られることが示されたため，本試験は早期中止が決定された。

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 多発性筋炎（polymyositis，PM）及び皮膚筋炎（dermatomyositis，DM）の患者を対象に，BAF312 を反復経口投与したときの臨床的有効性を，国際筋炎評価試験グループ（International Myositis Assessment and Clinical Studies Group，IMACS）によるコアセット基準を用いて評価する。
- PM 及び DM 患者を対象に BAF312 を反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- PM 及び DM 患者を対象に BAF312 を反復経口投与したときの BAF312 の定常状態の薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。
- 複数の安全性及び有効性パラメータを用いて BAF312 の曝露量-反応関係を評価する。
- PM 及び DM 患者を対象に，健康関連の生活の質（quality of life，QOL）に対する BAF312 の有効性を健康状態調査票（MOS 36-item short form health survey，SF-36）を用いて評価する。

- C 反応性蛋白（c-reactive protein，CRP）及び赤血球沈降速度（erythrocyte sedimentation rate，ESR）等の血清マーカーを用いて，全身の炎症性病変の減少に対する BAF312 の有効性を示すバイオマーカーを評価する。
- PM 及び DM 患者を対象に，BAF312 投与後のステロイド使用の変化を評価する（投与期 2 のみ）。

探索目的

探索目的については，第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

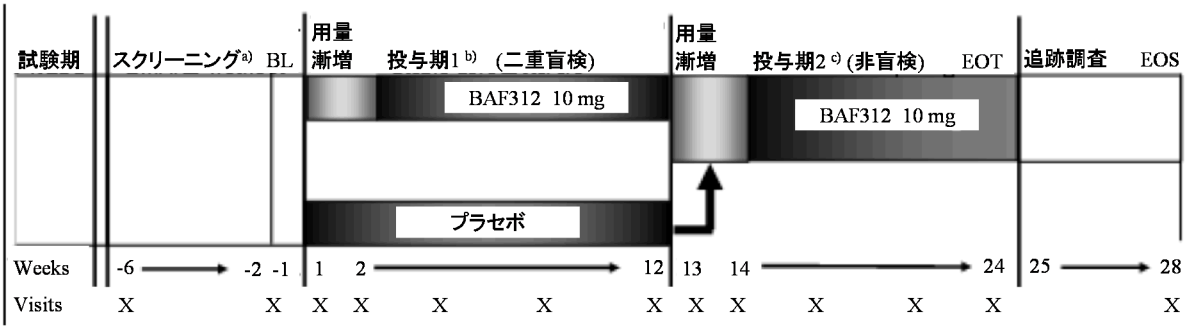
試験方法

本試験は，PM 及び DM 患者を対象とした多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験であり，その後さらに非盲検の継続期間を設けた。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，投与期 1（二重盲検期），投与期 2（非盲検期），追跡調査期，及び試験終了時評価で構成された。投与期 1 では，被験者をランダム化し，BAF312 群又はプラセボ群に 1：1 の比で割り付け，それぞれ BAF312 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与した。BAF312 の投与開始後 10 日間は，0.25～10 mg の範囲で用量漸増投与した。被験者は副腎皮質ステロイドの単独又は 1 つ以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（disease-modifying antirheumatic drugs，DMARDs）との併用による標準治療を受けていることとし，投与期 1 では副腎皮質ステロイドの用法用量を変更しないこととした。

投与期 1 を完了した被験者は投与期 2 に移行し，投与期 1 でプラセボ群であったすべての被験者が BAF312 に切り替え，10 日間の用量漸増投与後，BAF312 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与された。投与期 1 で BAF312 群であった被験者も投与期 2 開始後 10 日間の用量漸増投与後，BAF312 10 mg の 1 日 1 回反復経口投与を継続した。投与期 2 では，臨床的な改善が認められた被験者は副腎皮質ステロイドの用量漸減を可とした。

Figure 4-1　　試験デザイン（A2202 試験）



Source：Figure 9-1

BL：ベースライン，EOS：試験終了時，EOT：投与終了時

a) DMARDs のウォッシュアウト

b) 副腎皮質ステロイドの用法用量の変更不可

c) 副腎皮質ステロイドの用量漸減可

本試験期間中，治験実施計画書は計 5 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：40 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

［選択基準］

1. 組入れの 3 ヵ月以上前に，Bohan and Peter の基準で definite 又は probable と定義される PM 及び DM を有する 18～75 歳の男女
2. ベースラインの徒手筋力検査（manual muscle testing，MMT）で 8 筋群の MMT（MMT-8）スコアが 150 ポイント中 135 ポイント以下の持続性の筋力低下を有し，かつ，以下の IMACS コアセット基準のうち 2 つ以上の異常値を有する者
   - 患者の評価による疾患活動性スコア［ビジュアルアナログスケール（Visual Analogue Scale，VAS）］が 10 cm 中 2.0 cm 以上
   - 筋炎疾患活動性スコアの VAS が 10 cm 中 2.0 cm 以上
   - 身体機能障害（Health Assessment Questionnaire© - Disability Index，HAQ-DI）（範囲 0～3）が 0.25 以上
   - 1 つ以上の筋肉酵素［クレアチンキナーゼ（CK），アルドラーゼ，乳酸脱水素酵素（LDH），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）］が基準範囲上限の 1.3 倍以上。2 つ以上の筋肉酵素で基準を超え

る増加が認められた場合，異常値が最も基準を超えた酵素を選択し，当該酵素を疾患の改善又は悪化の評価に用いることとする。

- 筋肉外の疾患活動性スコア［筋炎疾患活動性評価ツール（Myositis Disease Activity Assessment Tool，MDAAT）の体質，皮膚，骨格，胃腸，肺，及び心臓の疾患活動性スコアに基づく医師による複合評価］の VAS が 10 cm 中 1.0 cm 以上

3. スクリーニング前 3 ヵ月以上，副腎皮質ステロイドの単独又は DMARDs（メトトレキサート，アザチオプリン，シクロスポリン A，ミコフェノール酸モフェチル，又はミコフェノール酸塩）との併用による標準治療を受けている者
4. スクリーニング前 2 週間以上，副腎皮質ステロイドの用量が一定（プレドニゾン当量で 5～20 mg/日）であり，試験組入れ前 8 週間以内に，プレドニゾン 1 mg/kg/日以上に相当する用量の投与を受けていない者

治験薬，用量及び投与方法

（1）治験薬

治験薬の製剤及び用量を Table 4-1 に示す。

Table 4-1　　治験薬の製剤及び用量（A2202 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 9.4.1

（2）用量及び投与方法

投与期 1 では，二重盲検下で BAF312 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与した。投与期 2 では，非盲検下で BAF312 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。投与期 1 及び投与期 2 の BAF312 の投与開始後 10 日間は，BAF312 用量漸増投与スケジュール（Table 4-2）に従い，BAF312 を用量漸増投与した。

被験者は治験薬を午前中に服用することとした。食後の同時刻に服用することが望ましいとし，来院日は絶食下での治験薬服用を推奨した。

Table 4-2　　BAF312 用量漸増投与スケジュール（A2202 試験）

投与日	投与量	処方
1 日目	BAF312 0.25 mg	1 × 0.25 mg 錠 + 2 × プラセボ
2 日目	BAF312 0.25 mg	1 × 0.25 mg 錠 + 2 × プラセボ
3 日目	BAF312 0.5 mg	2 × 0.25 mg 錠 + 1 × プラセボ
4 日目	BAF312 0.75 mg	3 × 0.25 mg 錠
5 日目	BAF312 1.25 mg	1 × 1 mg 錠 + 1 × 0.25 mg 錠 + 1 × プラセボ
6 日目	BAF312 2 mg	2 × 1 mg 錠 + 1 × プラセボ
7 日目	BAF312 3 mg	3 × 1 mg 錠
8 日目	BAF312 5 mg	1 × 5 mg 錠 + 2 × プラセボ
9 日目	BAF312 8 mg	2 × 4 mg 錠 + 1 × プラセボ
10 日目	BAF312 10 mg	2 × 5 mg 錠 + 1 × プラセボ

Source：Table 9-4

投与（観察）期間

スクリーニング期：35 日間

ベースライン期：7 日間

投与期 1：84 日間（BAF312 又はプラセボ反復経口投与）

投与期 2：84 日間（BAF312 反復経口投与）

追跡調査期：28 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

（1）主要評価項目

IMACS コアセット基準

- 医師の評価による疾患活動性スコア
- 患者の評価による疾患活動性スコア
- MMT-8
- HAQ-DI
- 血清中筋肉酵素濃度（CK，アルドラーゼ，LDH，ALT，AST，クレアチニン）
- MDAAT

（2）副次評価項目

健康関連 QOL（SF-36）

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，心臓モニタリング），肺機能検査，皮膚科検査，胸部 X 線検査，眼科検査

PK

血漿中 BAF312 濃度

PK/PD

BAF312 曝露量と血中リンパ球数の相関性

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 の測定値を有し，PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者
- PD 解析対象集団：評価可能又は完全な PD の測定値を有し，PD データに影響を及ぼす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

本試験では，IMACS コアセット基準を用いて規定した疾患改善が認められた被験者をレスポンダーとした。効果不十分により評価不能の被験者及びレスキュー薬を使用した被験者は非レスポンダーとした。有効性評価を受けなかった被験者又は理由不明で試験を中止した被験者は，解析対象から除外した。

- 疾患改善：筋炎疾患活動性スコアの 30%超の改善及び MMT-8 の 1%～15%の改善，又は筋炎疾患活動性スコアの 10%超の改善及び MMT-8 の 15%超の改善。ただし，いずれの場合も，IMACS コアセット基準の評価項目のうち 25%以上悪化した項目が 2 項目以下であること。
- 疾患悪化：IMACS コアセット基準の評価項目のうち 3 項目以上で 30%以上の悪化

投与群別にレスポンダー数を集計した。BAF312 群及びプラセボ群のレスポンダーの割合にそれぞれ相当する 2 つのベータ分布（確率密度関数）の事後分布から直接シミュレーションすることにより事後確率を算出し，レスポンダーの割合の真の投与群間差の事後確率を求めた。有効性は，レスポンダーの割合の真の投与群間差が正の値である確率が十分に高く，かつ，投与群間差があらかじめ規定した最小閾値を上回る場合に示されるとし，有効性評価基準（Table 4-3）を中間解析及び最終解析でそれぞれあてはめ，第 1 基準及び第 2 基準の両方に合致した場合に有効性

ありと判断した。中間解析は 2 回実施し，投与期 1（Week 12 まで）を終了した被験者数が約 10 名の時点で 1 回目，約 20 名の時点で 2 回目を行うこととした。

Table 4-3　　有効性評価基準（A2202 試験）

	被験者数	第 1 基準 真の投与群間差 a) が 正の値である確率	第 2 基準 投与群間差 a)
中間解析 1 回目	10 ± 2 名	99%超	0.60 以上
中間解析 2 回目	20 ± 2 名	95%超	0.40 以上
最終解析	32～40 名	85%超	0.15 以上

Source：Table 9-8

a) BAF312 群のレスポンダーの割合 – プラセボ群のレスポンダーの割合

（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て異常値に印を付け，投与群別及び測定時点別に記述統計量を算出した。肺機能検査は，すべての測定値を一覧で示し，ベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。胸部 X 線検査は，すべての異常所見を一覧で示した。眼科検査は，すべての結果を一覧で示し，投与群別及び測定時点別にベースラインからの変化を示した。皮膚科検査は，すべての所見を一覧で示した。

最初の 10 名が Week 12 まで完了した時点で，安全性の中間解析を非盲検下で実施した。

（4）PK

血漿中 BAF312 のトラフ濃度の幾何平均値を投与群別に算出した。本試験では，患者に BAF312 を投与したときの PK データを，過去の第 I 相試験（A2101 試験，A2105 試験，及び A2107 試験）で得られた PK データに基づき構築した母集団 PK モデルによるシミュレーションと比較した。PK は，消化管のコンパートメントへの 0 次吸収過程，中央コンパートメントへの 1 次吸収過程，及び中央コンパートメントからの 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述した。共分散分析は実施しなかった。

（5）PK/PD

血漿中 BAF312 濃度と血中リンパ球数の相関性を図示し，スピアマンの順位相関係数及び p 値を示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-4 に示す。

試験の早期中止が決定された時点で，本試験には 18 名が組み入れられていた。

18 名のうち 12 名が治験実施計画書の規定に従い試験を完了し，6 名が試験を中止した。中止理由の内訳は，有害事象及び同意撤回が各 2 名，効果不十分及び治験実施計画書からの逸脱が各 1 名であった。18 名のうち，PM 及び DM 患者はそれぞれ 11 名及び 7 名であった。

Table 4-4　　被験者の内訳（A2202 試験，SAF）

	BAF312 / BAF312 群 N = 8	プラセボ / BAF312 群 N = 10	全体 N = 18
		n (%)	
完了	7 (87.5)	5 (50.0)	12 (66.7)
中止	1 (12.5)	5 (50.0)	6 (33.3)
中止理由			
有害事象	—	2 (20.0)	2 (11.1)
同意撤回	—	2 (20.0)	2 (11.1)
効果不十分	—	1 (10.0)	1 (5.6)
治験実施計画書からの逸脱	1 (12.5)	—	1 (5.6)

Source：Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を疾患別に Table 4-5（PM 患者）及び Table 4-6（DM 患者）に示す。

PM 患者は，組み入れられたすべての被験者（11 名）が SAF，PK 解析対象集団，及び PD 解析対象集団に含まれた。そのうち 9 名（BAF312 / BAF312 群の 3 名及びプラセボ / BAF312 群の 6 名）が主要有効性評価項目の解析対象であった。

DM 患者は，組み入れられたすべての被験者（7 名）が SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。そのうちプラセボ / BAF312 群の 2 名が，治験実施計画書からの逸脱により PD 解析対象集団から除外され，PD 解析対象集団には 5 名が含まれた。

Table 4-5　　PM 患者の解析対象集団（A2202 試験，全被験者集団）

	BAF312 / BAF312 群 N = 4	プラセボ / BAF312 群 N = 7	全体 N = 11
		n (%)	
ランダム化された被験者	4 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)
SAF	4 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)
PK 解析対象集団	4 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)
PD 解析対象集団	4 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)

Source：Table 14.1-2.1

Table 4-6　　DM 患者の解析対象集団（A2202 試験，全被験者集団）

	BAF312 / BAF312 群 N = 4	プラセボ / BAF312 群 N = 3	全体 N = 7
		n (%)	
ランダム化された被験者	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
SAF	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
PK 解析対象集団	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
PD 解析対象集団	4 (100.0)	1 (33.3)	5 (71.4)

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 4-7 に示す。

SAF 全体（18 名）の年齢（平均値及び範囲，以下同様）は 49.6 歳（21～74 歳），体重は 76.64 kg（58.0～97.8 kg），身長は 171.1 cm（152～200 cm）であった。男性が 7 名及び女性が 11 名であった。CK のベースライン値は 508.8 U/L（34～3610 U/L）であった。

Table 4-7　　主な人口統計学的データの特性（A2202 試験，SAF）

		BAF312 / BAF312 群 N = 8	プラセボ / BAF312 群 N = 10	全体 N = 18
年齢 (歳)	Mean ± SD	51.4 ± 6.48	48.1 ± 15.57	49.6 ± 12.18
	Median	51.0	48.0	49.0
	Min～Max	43～60	21～74	21～74
性別 - n (%)	男性	4 (50.0)	3 (30.0)	7 (38.9)
	女性	4 (50.0)	7 (70.0)	11 (61.1)
人種 - n (%)	白人	8 (100.0)	10 (100.0)	18 (100.0)
体重 (kg)	Mean ± SD	79.00 ± 13.310	74.75 ± 15.212	76.64 ± 14.148
	Median	77.50	71.00	74.50
	Min～Max	59.0～96.0	58.0～97.8	58.0～97.8
身長 (cm)	Mean ± SD	173.6 ± 11.53	169.0 ± 13.52	171.1 ± 12.53
	Median	171.0	165.5	168.0
	Min～Max	160～192	152～200	152～200
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	26.194 ± 3.8185	26.234 ± 5.0309	26.216 ± 4.4050
	Median	25.651	25.125	25.254
	Min～Max	21.67～34.53	21.05～37.27	21.05～37.27
CK のベースライン値 (U/L)	Mean ± SD	204.0 ± 237.37	779.7 ± 1207.98	508.8 ± 917.60
	Median	110.0	164.0	121.0
	Min～Max	34～759	37～3610	34～3610

Source：Table 14.1-3.1
SD：標準偏差
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

（1）主要評価項目

PM 及び DM 患者に BAF312 及びプラセボを反復経口投与したときの Week 12 のレスポンダーの割合のベイズ解析結果を Table 4-8 に示す。

Week 12 に評価可能であった被験者のうち，レスポンダー数は BAF312 群で 7 名中 4 名（57.1%）及びプラセボ群で 7 名中 1 名（14.3%）であった（Table 14.2-2.7.1）。PM 及び DM 患者別では，DM 患者の BAF312 群でレスポンダーの割合が高く［BAF312 群 75.0%（3/4 名）及びプラセボ群 0%（0/1 名）］，PM 患者のレスポンダーの割合の投与群間差は小さかった［BAF312 群 33.3%（1/3 名）及びプラセボ群 16.7%（1/6 名）］。

Week 12 のレスポンダーの割合を解析した結果，BAF312 群とプラセボ群との差は 0.429 であり，投与群間差が閾値 0 を超える確率は 0.960 であった。この結果は，被験者数が 10 名の場合の有効性評価基準（投与群間差が 0.60，かつ閾値 0 を超える確率が 0.99）には合致しなかったことから，プラセボを上回る BAF312 の有効性は十分に示されなかった。しかし，被験者数が 20 名の場合

の有効性評価基準（投与群間差が 0.40，かつ閾値 0 を超える確率が 0.95）にあてはめた場合には，基準に合致する有効性が認められた。

Week 12 に IMACS コアセット基準に基づく疾患悪化が各投与群の 7 名中 1 名（14.3%）に認められ，内訳は DM 患者の BAF312 群 1 名及び PM 患者のプラセボ群 1 名であった（Table 14.2-2.7.2）。CK の悪化は，BAF312 群の 7 名中 3 名（42.9%，DM 患者 2 名及び PM 患者 1 名）及びプラセボ群の 7 名中 1 名（14.3%，PM 患者）に認められた。MMT-8 の悪化が認められた被験者はいなかった。

Week 12 の医師の評価による疾患活動性スコア（VAS）のベースラインからの変化率［平均値 ± 標準偏差（standard deviation，SD），以下同様］は，BAF312 群で−40.26 ± 31.005%及びプラセボ群で 13.37 ± 38.879%であった（Table 14.2-2.1）。Week 12 の患者の評価による疾患活動性スコア（VAS）のベースラインからの変化率は，BAF312 群で 37.55 ± 97.665%及びプラセボ群で 6.77 ± 26.313%であった（Table 14.2-2.2）。Week 12 の MMT-8 のベースラインからの変化率は，BAF312 群で 11.9 ± 10.43%及びプラセボ群で−3.2 ± 11.40%であった（Table 14.2-2.3）。Week 12 の HAQ-DI のベースラインからの変化率は，BAF312 群で−8.17 ± 14.930%及びプラセボ群で 1.62 ± 20.940%であった（Table 14.2-2.4）。MMT-8 及び医師の評価による疾患活動性スコア（VAS）の両方で BAF312 群での改善傾向が認められ，投与期 1 でプラセボを投与された被験者が投与期 2 で BAF312 に切り替えたときに，より明確に認められた（Figure 14.2-2.1.2，Figure 14.2-2.3.3）。しかし，HAQ-DI 及び患者の評価による疾患活動性スコア（VAS）では，プラセボ群と比較して BAF312 群で悪化傾向が認められた（Figure 14.2-2.2.2，Figure 14.2-2.4）。

筋肉外の疾患活動性スコア（VAS）の平均値は，PM 患者ではベースラインで低値であり，BAF312 群でベースラインの 1.53 cm から Week 12 の 1.13 cm に改善が認められた（Table 14.2-2.6）。PM 患者のプラセボ群では，ベースラインの 1.14 cm から Week 12 の 2.13 cm に悪化した。DM 患者の筋肉外の疾患活動性スコア（VAS）の平均値は，PM 患者と比較してベースラインで高値であり，BAF312 群でベースラインの 2.73 cm から Week 12 の 1.80 cm に改善が認められた。DM 患者のプラセボ群では，ベースラインの 1.90 cm から Week 12 の 3.10 cm に悪化した。

Table 4-8　PM 及び DM 患者に BAF312 及びプラセボを反復経口投与したときの Week 12 のレスポンダーの割合のベイズ解析結果（A2202 試験，PD 解析対象集団）

閾値	真の投与群間差（BAF312 群 − プラセボ群）が閾値 0 を超える確率	投与群間差（BAF312 群 − プラセボ群）
0	0.960	0.429

Source：Table 14.2-2.8

（2）副次評価項目（健康関連 QOL）

健康関連 QOL を評価した SF-36 は，試験終了時の身体的健康スコア（平均値）のベースラインからの減少量が BAF312 群と比較してプラセボ群で大きく，BAF312 群ではベースラインから 2.856 減少し，プラセボ群では 7.179 減少した（Table 14.2-3.1）。精神的健康スコアの平均値は，試験終了時にプラセボ群でベースラインから 3.734 減少した一方，BAF312 群では 1.702 増加した。PM 患者のプラセボ群では，BAF312 群と比較して，身体的健康スコア及び精神的健康スコアともに変動が大きかった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

ほとんどの被験者が治験実施計画書に従い BAF312 及びプラセボを投与された（Listing 16.2.5-1.1）。

BAF312 / BAF312 群では，投与期 1 に DM 患者 4 名で誤投与が報告されたが，PM 患者での報告はなかった。投与期 2 では PM 及び DM 患者のいずれも誤投与の報告はなかった。投与期 1 に PM 患者 1 名が試験を中止し，BAF312 の最終投与は Day 6 であった。

プラセボ / BAF312 群では，投与期 1 に DM 患者 2 名で誤投与が報告されたが，PM 患者での報告はなかった。投与期 2 では PM 及び DM 患者のいずれも誤投与の報告はなかった。投与期 1 に PM 及び DM 患者各 1 名が試験を中止し，プラセボの最終投与はそれぞれ Day 7 及び 11 であった。投与期 2 には，PM 患者 2 名及び DM 患者 1 名が試験を中止し，PM 患者 2 名の BAF312 の最終投与は Day 93 及び 95 であり，DM 患者 1 名は BAF312 を Day 207 のみ（投与期 2 の用量漸増 1 日目のみ）投与された。

（2）有害事象

1）有害事象

全体で 2 名以上に発現した有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-9 に示す。

全体で 18 名中 17 名に有害事象が発現した。多く発現した有害事象は，頭痛（6/18 名，33.3%），口腔咽頭痛（4/18 名，22.2%），下痢（3/18 名，16.7%），関節痛，高血圧，筋肉痛，悪心，発熱，及び振戦（各 2/18 名，11.1%）であった。

PM 患者では，11 名中 10 名に有害事象が発現し，多く発現した有害事象は口腔咽頭痛（3/11 名，27.3%），関節痛，頭痛，悪心，及び振戦（各 2/11 名，18.2%）であった（Table 14.3.1-1.1）。DM 患者では，すべての被験者（7 名）に有害事象が発現し，多く発現した有害事象は，頭痛（4/7 名，57.1%），下痢，高血圧，及び発熱（各 2/7 名，28.6%）であった。

Table 4-9　全体で 2 名以上に発現した有害事象発現被験者数及び発現率（A2202 試験，SAF）

	BAF312 群 N = 16	プラセボ群 N = 10	全体 N = 18
PT		n (%)	
合計	12 (75.0)	8 (80.0)	17 (94.4)
頭痛	4 (25.0)	2 (20.0)	6 (33.3)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	4 (40.0)	4 (22.2)
下痢	2 (12.5)	1 (10.0)	3 (16.7)
関節痛	1 (6.3)	1 (10.0)	2 (11.1)
高血圧	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (11.1)
筋肉痛	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (11.1)
悪心	1 (6.3)	1 (10.0)	2 (11.1)
発熱	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (11.1)
振戦	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (11.1)

Source：Table 14.3.1-1.1

BAF312 群には，投与期 1 及び投与期 2 に BAF312 を投与されたすべての被験者（投与期 2 に BAF312 へ切り替えた被験者を含む）を含めた。

プラセボ群には，投与期 1 のプラセボ投与期間中に有害事象を発現した被験者を含めた。

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

治験薬初回投与後に発現した有害事象のみを含めた。

有害事象が次の投与期まで持続した場合，発現した投与期のみで集計した。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-10 に示す。

全体で 18 名中 7 名に副作用が発現した。副作用はすべて重症度が軽度又は中等度であり，ほとんどの副作用が試験終了時までに消失した（Listing 16.2.7-1.1）。多く発現した SOC は，神経系障害（4/18 名，22.2%）及び胃腸障害（3/18 名，16.7%）であった。

PM 患者では 11 名中 3 名（27.3%）に副作用が発現し，DM 患者では 7 名中 4 名（57.1%）に副作用が発現した。

Table 4-10　副作用発現被験者数及び発現率（A2202 試験，SAF）

SOC PT	BAF312 群 N = 16	プラセボ群 N = 10	全体 N = 18
		n (%)	
合計	6 (37.5)	1 (10.0)	7 (38.9)
眼障害	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.6)
黄斑浮腫	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.6)
胃腸障害	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (16.7)
上腹部痛	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
齲歯	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
下痢	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
胃食道逆流性疾患	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
悪心	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
流涎過多	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
末梢性浮腫	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (11.1)
気管支炎	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
口腔ヘルペス	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
筋肉痛	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
神経系障害	4 (25.0)	0 (0.0)	4 (22.2)
浮動性めまい	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
味覚異常	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
頭痛	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (11.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
鼻漏	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
機械性蕁麻疹	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)

Source：Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1

BAF312 群には，投与期 1 及び投与期 2 に BAF312 を投与されたすべての被験者（投与期 2 に BAF312 へ切り替えた被験者を含む）を含めた。

プラセボ群には，投与期 1 のプラセボ投与期間中に副作用を発現した被験者を含めた。

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

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

治験薬初回投与後に発現した副作用のみを含めた。

副作用が次の投与期まで持続した場合，発現した投与期のみで集計した。

3）重症度別の有害事象

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（Table 14.3.1-1.2）。高度の有害事象は 2 件（背部痛及び腹膜炎）報告され，いずれも重篤な有害事象と判断された（Listing 16.2.7-

1.1）。背部痛は，PM 患者で治験薬投与開始前に発現し，治験薬との関連は否定された。腹膜炎は，DM 患者でプラセボ投与期間中に発現し，被験者は試験を中止した。腹膜炎と治験薬との関連は否定された。

（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

プラセボ / BAF312 群の 3 名に 4 件の重篤な有害事象が発現し，内訳は胆石症が 1 名（PM 患者），背部痛及び脊椎圧迫骨折が 1 名（PM 患者），及び腹膜炎が 1 名（DM 患者）であった（Listing 16.2.7-1.1）。背部痛は治験薬投与開始前，胆石症，脊椎圧迫骨折，及び腹膜炎はプラセボ投与期間中に発現し，いずれも治験薬との関連は否定された。

（4）投与中止に至った有害事象

2 名（PM 及び DM 患者の各 1 名）が有害事象により試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。PM 患者 1 名はプラセボ投与期間中に発現した黄斑浮腫により試験を中止し，黄斑浮腫の重症度は軽度で，治験薬との関連は否定されなかった。DM 患者 1 名はプラセボ投与期間中に発現した腹膜炎により試験を中止し，腹膜炎の重症度は高度で，治験薬との関連は否定された。

（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異常値は認められず，有害事象として報告された異常値はなかった。

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異常値は認められず，有害事象として報告された異常値はなかった。

3）尿検査

尿検査の臨床的に重要な異常値は認められず，有害事象として報告された異常値はなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

本試験期間中，体重及び体温の臨床的に重要な変化は認められなかった。一部の被験者で血圧の上昇と脈拍数の減少が認められたが，Day 1 及び 8 の投与後最初の 6 時間に測定した時間あたり脈拍数の平均値に，投与前と比較して大きな差はなかった（Table 14.3-3.1）。脈拍数の最低値は 52 bpm であり，BAF312 投与後の DM 患者 1 名に認められた（Listing 16.2.9-1.1.2）。有害事象として高血圧が 2 名及び動悸が 1 名に報告され，被験者はいずれも BAF312 / BAF312 群の DM 患

者であった（Listing 16.2.7-1.1）。高血圧及び動悸はいずれも重症度が軽度で，治験薬との関連は否定された。

2）12 誘導心電図

臨床的に重要な心電図の異常が 3 名に認められたが，有害事象として報告されなかった（Listing 16.2.9-1.2.1）。

3）肺機能検査

肺機能検査の臨床的に重要な変化は認められなかった。

4）皮膚科検査

試験開始時にすべての被験者で活動性の非がん病変が認められた（Listing 16.2.9-4.1，Listing 16.2.9-4.2）。BAF312 / BAF312 群の 1 名（DM 患者）は，BAF312 投与期間中に既往の鼻尖部の発疹が基底細胞癌と診断された。本事象は有害事象として報告され，重症度は中等度で，治験薬との関連は否定された（Listing 16.2.7-1.1）。

5）胸部 X 線検査

一部の被験者で胸部 X 線検査の異常が認められたが，臨床的に重要と判断された異常はなかった（Listing 16.2.9-5.1）。

6）眼科検査

プラセボ群の PM 患者 1 名で，Week 4 に黄斑浮腫が認められ，被験者は試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.9-6.2）。蛍光眼底血管造影の結果，網膜毛細血管の漏出は認められなかった（Listing 16.2.9-6.4）。

7）心臓モニタリング

心臓モニタリング期間中の複数の測定時点で，多くの被験者に洞性頻脈が認められた（Listing 16.2.9-7.3）。プラセボ / BAF312 群の 1 名には，モニタリング期間中の複数の測定時点で，心房細動，心房期外収縮，心室期外収縮，及び上室性頻脈も認められたが，有害事象として報告されなかった。

PK/PD の結果

（1）PK

投与期 1 では，ほとんどの被験者で血漿中 BAF312 のトラフ濃度が Day 28～56 に定常状態に達した（Figure 14.2-1.1）。定常状態の血漿中 BAF312 のトラフ濃度の幾何平均値は約 150～160 ng/mL であり（Table 14.2-1.1），BAF312 の曝露量は PM 及び DM 患者で同程度であった。BAF312 10 mg を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（幾何平均値）は，健康被験者を対象とした A2105 試験と比較して PM 及び DM 患者で約 2 倍高かった。

投与期 2 に BAF312 の投与を開始した被験者のほとんどで，血漿中 BAF312 のトラフ濃度は投与開始後約 28 日の Day 112（Week 16 終了時）に定常状態に達した（Listing 16.2.5-2.1）。DM 患者では定常状態の曝露量が投与期 1 と投与期 2 で同程度であったが，PM 患者では投与期 1 と比

較して投与期 2 でわずかに小さく，投与期 2 の血漿中 BAF312 のトラフ濃度（幾何平均値）が約 80～90 ng/mL であった（Table 14.2-1.1）。

血漿中 BAF312 のトラフ濃度（幾何平均値）は，Day 92（投与期 2 の Week 14）に PM 患者で 47.8 ng/mL，DM 患者で 60.3 ng/mL に低下した（Table 14.2-1.1）。濃度低下の一因として，投与期 1 でプラセボを投与された被験者が投与期 2 で BAF312 に切り替え，最初の 10 日間は用量漸増で投与を開始したためと考えられた。さらに，投与期 1 で BAF312 を投与された被験者も投与期 2 の最初の 10 日間は用量漸増で BAF312 を投与されたため，投与期 2 開始時に血漿中 BAF312 濃度の低下が認められた。なお，投与期 1 と投与期 2 の間に BAF312 の投与を中断した数名の被験者では，血漿中 BAF312 がほぼウォッシュアウトされた（Listing 16.2.5-2.1）。

治験薬の最終投与後約 10 日～4 週間の試験終了時には，ほとんどの被験者で血漿中 BAF312 がほぼウォッシュアウトされ（Table 14.2-1.1），A2105 試験で確認された有効半減期と類似した。血漿中 BAF312 のトラフ濃度には，被験者間で大きなばらつきが認められた。投与期 1 の BAF312 投与開始時（Day 8）及び Day 28 の変動係数（coefficient of variation，CV）の平均値は，PM 患者でそれぞれ 80.6%及び 53.4%，DM 患者でそれぞれ 92.9%及び 76.8%であり，試験終了時の%CV 平均値は PM 患者で 217.7%及び DM 患者で 160.4%であった。PM 患者では，Day 92 の血漿中 BAF312 濃度にも被験者間で大きなばらつきが認められた（%CV 平均値が 116.2%）。

（2）PK/PD

血中リンパ球数と血漿中 BAF312 濃度の間に明らかな負の相関が認められた（Figure 14.2-4.1）。BAF312 投与後の血中リンパ球数の減少が，投与期 1 の BAF312 群及び投与期 2 にプラセボから BAF312 へ切り替えた被験者も含むすべての被験者で認められた（Figure 14.3-7.1）。BAF312 の投与により，PM 及び DM 患者で血中リンパ球数が顕著に減少することが示された。