5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本項では，評価資料とした臨床試験のうち，A2304 試験 CP，A2201 試験，及び A2201E1 試験の BAF 群及びプラセボ群で発現したすべての死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を試験ごと，投与群ごとに示す。

5.1 A2304 試験（死亡）

5.1.1 BAF 群

被験者 1068-005 – 死亡（遠隔転移を伴う肺腺癌），重篤な有害事象（遠隔転移を伴う肺腺癌），投与中止に至った有害事象（遠隔転移を伴う肺腺癌）

被験者背景：60 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 死亡（遠隔転移を伴う肺腺癌），2. 重篤な有害事象（遠隔転移を伴う肺腺癌），3. 投与中止に至った有害事象（遠隔転移を伴う肺腺癌）

本被験者は，2000 年 5 月 1 日に MS を発症し，5 月 15 日に MS と診断され，2007 年 1 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2001 年 6 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2010 年 3 月 1 日に中止），methotrexate（2013 年 4 月 8 日に中止），及び IFN β-1b（2013 年 10 月 30 日に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 5 月 28 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，末梢性浮腫，皮膚病変（良性），高血圧，甲状腺機能低下症，及び筋痙直を有していた。喫煙歴（25 pack-years，1997 年に禁煙）があった。併用薬として，疼痛に対して paracetamol，fentanyl，valdecoxib，及び methylprednisolone を，骨保護を目的に vitamin D 及び calcium を，胃症状の予防を目的に pantoprazole sodium sesquihydrate を，栄養素補充を目的に calcium carbonate-colecalciferol を，高血圧に対して enalapril maleate-lercanidipine hydrochloride を，下肢浮腫に対して furosemide を，深部静脈血栓症の予防を目的に enoxaparin sodium を，甲状腺障害に対して levothyroxine を，便秘に対して fortex を，尿路感染に対して ciprofloxacin を，痙直に対して baclofen を使用していた。

2014 年 5 月 28 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 1 日（Day 250）に遠隔転移を伴う肺腺癌の診断を受けた。

2015 年 2 月（日付不明），被験者に不眠症になるほどの腰椎・骨盤領域の骨痛及び喀痰を伴わない刺激性の咳嗽が認められた。食欲は正常であったが，体重が 3 週間で 2 kg 超減少した。発熱等，他の症状はなかった。診察で右肺底部の低換気を認めた。臨床検査所見（実施日不明）から正球性正色素性貧血［ヘモグロビン：9.9（単位及び基準範囲は不明）］及びリンパ球減少症

（648/mm^3）が認められ，C 反応性蛋白（c-reactive protein，CRP）は 30.5 mg/dL（基準範囲は不明），血小板は 443000（単位及び基準範囲は不明）であった。2015 年 4 月 10 日（Day 318），骨シンチグラフィ検査で多数の骨転移を認め，遠隔転移を伴う肺腺癌と確定診断された。

2015 年 4 月 17 日（Day 325），コンピュータ断層撮影（computerized tomography，CT）で肺病変を認め，骨に多数の転移巣を伴う気管支腺癌と診断され，本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は 2015 年 4 月 22 日）。2015 年 5 月 6 日，疼痛管理及び肺腫瘍の治療のため，転移の精密検査のため待機的入院した。同日の骨盤部 CT では多数の溶骨性病変を認め，右腸骨稜最上部の病的骨折を来していた。2015 年 5 月 7 日の腰部及び胸椎 CT では，ほぼすべての椎骨に多数の溶骨性病変及び骨硬化性病変を認めた。2015 年 5 月 11 日，鎮痛薬治療及び放射線療法により，被験者の疼痛は減弱した。骨痛の原因は，脊椎及び骨盤に発生した二次性の溶骨性病変及び骨硬化性病変であり，右腸骨翼の病的骨折の併発により悪化したと報告された。2015 年 5 月 13 日に被験者は退院した。退院時処方は furosemide，enalapril maleate-lercanidipine hydrochloride，L-thyroxin，baclofen，enoxaparin，paracetamol tilidine hydrochloride，calcium carbonate-vitamin D，放射線療法後の methylprednisolone，pantoprazole，及び Macrogol であった。

被験者は試験参加の同意を撤回し，試験終了時の診察を受けた。

2015 年 9 月 21 日，骨転移を伴う肺腺癌により被験者は死亡した。剖検は行われなかった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2014 年 10 月 6 日～11 月 21 日），うつ病（2014 年 11 月 27 日～死亡まで），及び便秘（2015 年 4 月 26 日～5 月 13 日）が報告された。

治験担当医師は遠隔転移を伴う肺腺癌と治験薬との関連を否定できないとし，治験薬の免疫調節効果が免疫監視機構に影響したと判断した。

被験者 4015-009 – 死亡（うつ病，自殺既遂），重篤な有害事象（うつ病，自殺既遂），投与中止に至った有害事象（うつ病，自殺既遂）

被験者背景：54 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 死亡（うつ病，自殺既遂），2. 重篤な有害事象（うつ病，自殺既遂），3. 投与中止に至った有害事象（うつ病，自殺既遂）

本被験者は，2004 年 4 月 2 日に MS を発症し，4 月 6 日に MS と診断され，2011 年 1 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 5 月 11 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b（2012 年 12 月 31 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 8 月 27 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

合併症として，筋痙直及び疲労（いずれも 2009 年発症），椎間板突出及び頚部痛（いずれも 2010 年発症），膀胱障害及びうつ病（いずれも 2013 年発症）を有していた。喫煙歴（2 pack-

years）があった。また，皮膚真菌感染の再発が認められた。併用薬として，歩行改善を目的に fampridine を，筋痙直に対して baclofen を，MS 関連疼痛に対して tilidine hydrochloride を，膀胱の症状に対して tamsulosin 及び solifenacin succinate を，疲労及び認知力の改善を目的に rivastigmine 及び amantadine を，頭頸部の疼痛に対して diclofenac 及び methylprednisolone を，MS の再発に対して methylprednisolone を，小うつ病に対して citalopram を，胃粘膜保護を目的に omeprazole を，不眠症に対して amitriptyline hydrochloride を使用していた。これらの症状はすべて MS の副次症状であった。

2013 年 8 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 25 日（Day 242）にうつ病の悪化が認められ，citalopram による治療が行われた。2014 年 5 月 10 日，被験者が縊死を遂げたとの報告があった。治験薬の最終投与日は 2014 年 5 月 8 日（Day 255）であった。治験担当医師によると，ベースライン及びすべての来院日に実施した電子版コロンビア自殺重症度評価尺度（columbia-suicide severity raring scale，C-SSRS）による自殺リスクの評価では，生涯及び最近の自殺念慮又は自殺行為は認められなかった。剖検は行われなかった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，椎間孔狭窄及び椎間板突出（いずれも 2013 年 8 月 28 日～死亡まで），不眠症（2013 年 9 月～死亡まで），霧視（2013 年 10 月 4 日，同日回復），及び頚原性頭痛（2014 年 3 月 6 日～死亡まで）が報告された。

治験担当医師はうつ病及び自殺既遂と治験薬との関連を否定し，おそらく被験者が自身の仕事（会社勤務）で強いプレッシャーを受けていたことが原因であると判断した。

被験者 5021-001 – 死亡（尿路性敗血症），重篤な有害事象（基底細胞癌，無力症，尿路感染 2 回，尿路性敗血症）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 死亡（尿路性敗血症），2. 重篤な有害事象（基底細胞癌，無力症，尿路感染 2 回，尿路性敗血症）

本被験者は，1991 年 7 月 1 日に MS を発症し，2002 年 12 月 1 日に MS と診断され，2012 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2002 年に中止），IFN β-1b（2003 年に中止），glatiramer acetate（2004 年に中止），natalizumab（2014 年 5 月に中止），及び dimethyl fumarate（2014 年 12 月 5 日に中止）であり，natalizumab 以外の薬剤は効果不十分のため中止された（natalizumab はその他の理由で中止）。

既往歴として，視神経炎（2002 年），胆嚢切除（2010 年），皮膚癌（2011 年），及び膀胱カテーテル留置（2014 年）があった。合併症として，甲状腺機能低下症（1998 年発症），疲労（1999 年発症），歩行障害及びうつ病（いずれも 2012 年発症），不安（2013 年発症），認知障

害，筋痙直，尿路感染，及び眼乾燥（いずれも 2014 年発症）を有していた。喫煙歴（5 pack-years）があった。併用薬として，不安に対して alprazolam 及び buspirone を，MS 副次症状のうつ病に対して venlafaxine を，眼乾燥に対して povidone-benzalconium chloride を，表在型基底細胞癌に対して imiquimod を，MS 副次症状の疲労に対して amantadine hydrochloride を，栄養素補充を目的に colecalciferol を，MS 副次症状の歩行問題に対して fampridine を，不安予防を目的に diazepam 及び lorazepam を，過剰分泌の予防を目的に atropine を，禁煙を目的に nicotine patch を，不眠予防を目的に melatonin 及び trazodone を，消化障害の予防を目的に calcium compounds を，疼痛予防を目的に paracetamol，morphine sulfate，及び ketorolac tromethamine を，便秘に対して bisacodyl 及び polyethylene glycol を，深部静脈血栓症の予防と移動制限の症状に対して enoxaparin sodium を，インフルエンザ予防を目的にインフルエンザワクチンを，MS 副次症状の痙直に対して baclofen を，MS 副次症状の認知障害に対して donepezil を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine を使用しており，低酸素症に対して酸素補充を受けていた。

スクリーニング時（2015 年 2 月 26 日）に皮膚生検（薄片生検）を受け，表在型基底細胞癌を認めた。基底細胞癌に対する治療の報告はなく，治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 2 月 26 日）に基底細胞癌は消失したと判断された。

ベースライン時（2015 年 3 月 10 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

2015 年 3 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 6 月 25 日（Day 108）に全身脱力（無力症）を呈し，尿路感染の診断を受けたため入院となった（尿培養で確定診断，2015 年 6 月 27 日に混合細菌叢 100000 コロニー/mL 超を検出）。*Vaccinium macrocarpon*，ciprofloxacin，及び cranberry extract-vitamin C による治療が行われた。無力症及び尿路感染（1 回目）による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 6 月 30 日（Day 113）に尿路感染（1 回目）は消失（後遺症あり）したと判断され，被験者は退院した。被験者は無力症に対する理学療法を受けた。

2015 年 11 月 15 日（Day 251），尿路感染（2 回目，非重篤）が発現し，ciprofloxacin による治療が行われた。2015 年 11 月 21 日（Day 257）に尿路感染（2 回目）は消失したと判断された。2015 年 12 月 7 日（Day 273），尿路感染（3 回目，非重篤）と診断され，再度 ciprofloxacin による治療が行われた。MS 疾患の進行のため治験薬投与は中止され，最終投与日は 2015 年 12 月 9 日（Day 275）であった。2015 年 12 月 13 日，尿路感染（3 回目）は消失したと判断された。被験者は治験薬を中止後，MS 疾患の進行に対して rituximab の静脈内投与を受けた。

2016 年 1 月 28 日（治験薬最終投与 50 日後），尿路感染（4 回目，重篤な有害事象として 2 回目）と診断され，入院した。同日の白血球数は 15.8，赤血球数は 8/hpf，及び尿白血球数は 146（単位及び基準範囲は不明）であり，尿培養で *Pseudomonas*（100000 コロニー/mL 超）が検出された。ciprofloxacin による治療が行われた。2016 年 1 月 30 日に尿路感染（4 回目）は改善しつつあると判断され，被験者は退院した。退院時の白血球数は 10.4（単位及び基準範囲は不明）であった。

2016 年 2 月 3 日（治験薬最終投与 56 日後），尿路性敗血症の診断を受けた。尿路性敗血症に対する治療の報告はなかった。2016 年 2 月 19 日（治験薬最終投与 72 日後），尿路性敗血症により被験者は死亡した。剖検は行われなかった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，認知障害（2015 年 6 月 25 日～死亡まで），月経過多（2016 年 1 月～死亡まで），錯乱状態及び精神状態変化（いずれも 2016 年 2 月 3 日～死亡まで），便秘（2016 年 2 月 10 日～死亡まで），末梢性浮腫，嚥下障害，脱毛症，呼吸困難，視野欠損，及び低酸素症（いずれも 2016 年 2 月 17 日～死亡まで）が報告された。

治験担当医師は基底細胞癌，無力症，尿路感染（2 回），及び尿路性敗血症と治験薬との関連を否定した。2 回の尿路感染の原因は恥骨上カテーテル留置及び疾患進行であり，全身脱力（無力症）の原因は MS 疾患進行であると考えられた。

被験者 9007-003 – 死亡（結腸癌第 4 期，敗血症性ショック），重篤な有害事象（結腸癌第 4 期，誤嚥性肺炎，敗血症性ショック），投与中止に至った有害事象（結腸癌第 4 期，誤嚥性肺炎，敗血症性ショック）

被験者背景：44 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 死亡（結腸癌第 4 期，敗血症性ショック），2. 重篤な有害事象（結腸癌第 4 期，誤嚥性肺炎，敗血症性ショック），3. 投与中止に至った有害事象（結腸癌第 4 期，誤嚥性肺炎，敗血症性ショック）

本被験者は，2010 年 11 月に MS を発症し，2011 年 4 月に MS と診断され，2011 年 7 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 4 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2013 年 9 月 1 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 10 月 22 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，結腸痙攣及び便潜血陽性があった。合併症として，喘息，乾癬，及び過敏性腸症候群を有していた。家族歴として，父方の叔父 2 名（40 歳及び 75 歳）に結腸癌があった。併用薬として，MS 副次症状の疲労に対して amantadine を使用していた。

2013 年 10 月 22 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 26 日（Day 493）に被験者は二重盲検での最終投与を受け，2015 年 3 月 5 日（Day 500）に BAF の非盲検投与に変更された。

2015 年 9 月 30 日（Day 709）に持続する高度の便秘によって入院した。Macrogol の投与を受けたが，改善しなかった。同日に結腸癌第 4 期と診断された。2015 年 10 月 4 日（Day 713）に腹部 CT で結腸内の腫瘤及び悪性腫瘍を示唆する肝病変を数箇所認め，画像結果は S 状結腸肥厚に伴う腸閉塞と一致していた。また，肝転移に一致する局所肝病変が認められた。2015 年 10 月 5 日（Day 714）に結腸内視鏡検査で S 状結腸の狭窄を認め，悪性腫瘍が疑われた。組織の検体採取

及びステント留置が行われた。同日の生検の結果，大腸粘膜組織片に低分化型腸型腺癌の浸潤を認めた。入院中，被験者は呼吸器症状（詳細不明）を発現した。2015 年 10 月 5 日の胸部 X 線で両側性の誤嚥性肺炎を認めた。同日に被験者は，両側性誤嚥性肺炎及び狭窄性結腸癌第 4 期に伴う敗血症性ショックと診断された。治療薬として norepinephrine，digoxin，linezolid，piperacillin-tazobactam，及び neostigmine が投与された。結腸癌第 4 期，誤嚥性肺炎，及び敗血症性ショックの発現により，治験薬投与は中止された［非盲検での最終投与日は 2015 年 10 月 2 日（Day 711）］。

2015 年 10 月 7 日，結腸癌第 4 期，誤嚥性肺炎，及び敗血症性ショックにより被験者は死亡した。剖検は行われなかった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は結腸癌第 4 期，誤嚥性肺炎，及び敗血症性ショックと治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 9011-007 – 死亡（消化器黒色腫），重篤な有害事象（消化器黒色腫），投与中止に至った有害事象（消化器黒色腫）

被験者背景：51 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 死亡（消化器黒色腫），2. 重篤な有害事象（消化器黒色腫），3. 投与中止に至った有害事象（消化器黒色腫）

本被験者は，1989 年 8 月に MS を発症し，1995 年 11 月 22 日に MS と診断され，2008 年 6 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2004 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2013 年 10 月 1 日に中止）であり，中止理由は詳細不明であった。

スクリーニング時（2013 年 11 月 21 日）に皮膚科検査で良性病変（メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，及び日光黒子）を認めた。

ベースライン時（2013 年 12 月 17 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴として，帝王切開（1989 年），虫垂切除（1990 年），及び三叉神経痛（発症時期は不明）があり，合併症として，日光黒子，線維性組織球腫，及びメラノサイト性母斑（いずれも 2013 年発症）を有していた。併用薬として，頭痛に対して paracetamol を，抜歯に対して clonixinlysinate 及び amoxicillin を（2014 年 5 月 13 日のみ），三叉神経痛に対して pregabalin を使用していた。

2013 年 12 月 17 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月（日付不明），被験者は肛門にそう痒感があり家庭医の診察を受けた。隆起性の腫瘤が見つかったが，当初は外痔核によるものとされた。2014 年 4 月 15 日（Day 120），肛門の悪性黒色腫（消化器黒色腫）と診断された。2014 年 7 月 21 日（Day 217）に直腸腫瘤の切除生検が

行われ，悪性黒色腫（非血行性，非リンパ行性）と確定し，切除端にも腫瘍細胞を認めた。病期は第 4 期と報告された。全身の CT 撮影が行われ，肺及び肝に複数の転移を認めた。免疫化学バイオマーカー検査の結果は HnB-45 陽性，melan-A 陽性，CK7 陰性，CK20 陰性，CK5/6 陰性，CD45 陰性，及び Ki 増殖指数 60%超であった。B-RAF 変異はなかった。消化器黒色腫の発現により，治験薬投与は中止された。最終投与日は 2014 年 8 月 20 日（Day 248）であり，同日に試験終了時の診察を受けた。2014 年 9 月 1 日，dacarbazine による初回化学療法を開始した。2014 年 9 月 3 日，悪性黒色腫のため膀胱カテーテル留置を受けた。2014 年 9 月 19 日，全身に進行性の全般機能悪化を認めたため，救命救急室に入院した。血圧は 89/36 mmHg，心電図所見は洞調律であり，心拍数は 106 bpm，房室伝導及び心室内伝導は正常であった。胸部 X 線で両肺に複数の結節性病変を認め，腹部 X 線には特に異常を認めなかった。被験者の状態は悪化し，2014 年 9 月 20 日に死亡した。剖検は行われなかった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，三叉神経痛（2014 年 4 月 16 日～20 日），2 回目の三叉神経痛（2014 年 5 月 8 日～8 月 20 日），及び血腫（2014 年 5 月 9 日～8 月 20 日）が報告された。

治験担当医師は消化器黒色腫と治験薬との関連を否定できないと判断し，皮膚癌及び黒色腫は過去にスフィンゴシン 1 リン酸 1（sphingosine-1-phosphate 1，S1P1）アンタゴニスト治療で報告されていると説明した。

5.1.2 プラセボ群

被験者 1004-001 – 死亡（出血性卒中），重篤な有害事象（出血性卒中），投与中止に至った有害事象（出血性卒中）

被験者背景：47 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 死亡（出血性卒中），2. 重篤な有害事象（出血性卒中），3. 投与中止に至った有害事象（出血性卒中）

本被験者は，2008 年に MS を発症し，MS と診断され，2011 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。2011 年に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 10 月 22 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

喫煙者（43.5 pack-years）であった。スクリーニング時に併用薬の報告はなかった。

ランダム化時の平均血圧は 141/90 mmHg であった。2014 年 10 月 22 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 3 月 6 日（Day 136），被験者は自宅で意識消失し，入院した。出血性卒中と診断され，集中治療室に移された。被験者は昏睡状態で，人工呼吸器による呼吸補助を行った。CT 検査でも出血性卒中が確認された。同日，出血性卒中のため治験薬の投与は中止された。治療薬として phenytoin sodium 及び sodium chloride が投与された。2015 年 3 月 21 日，出血性卒中により被験者

は死亡した。死亡診断書によると，治験担当医師は死因をくも膜下出血に続発した非外傷性心肺停止と報告した。剖検は行われなかった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は出血性卒中と治験薬との関連を否定した。出血性卒中の原因は動脈瘤破裂であるとし，脳卒中のリスク因子は喫煙であると報告した。

被験者 2028-003 – 死亡（肺腺癌），重篤な有害事象（肺塞栓症，肺腺癌，肺炎），投与中止に至った有害事象（肺塞栓症，肺腺癌，肺炎）

被験者背景：60 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 死亡（肺腺癌），2. 重篤な有害事象（肺塞栓症，肺腺癌，肺炎），3. 投与中止に至った有害事象（肺塞栓症，肺腺癌，肺炎）

本被験者は，1983 年に MS を発症し，1999 年 11 月 3 日に MS と診断され，2003 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 12 月 20 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，interferons（2000 年 7 月 19 日に中止），paclitaxel（2002 年 6 月 17 日に中止），及び mitoxantrone（2004 年 3 月 31 日に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 5 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，下肢骨折（2003 年）及びアクロコルドン（首の左側，2004 年）があった。合併症として，メラノサイト性母斑（1971 年発症），片頭痛（1998 年発症），末梢性浮腫（2003 年発症），非感染性歯肉炎（2006 年発症），骨粗鬆症（2007 年発症），及び日光黒子（2008 年発症）を有していた。元喫煙者（13 pack-years，1990 年 1 月に禁煙）であった。併用薬として，ビタミン欠乏に対して colecalciferol を，背部痛に対して ibuprofen 及び methocarbamol-aspirin を，骨粗鬆症に対して alendronate sodium を，尿意切迫に対して oxybutynin を，疼痛及び歩行困難に対して paracetamol を，MS に対する筋弛緩を目的に baclofen を，歯肉炎に対して cetylpyridinium chloride-chlorhexidine gluconate を，息切れ及び下肢浮腫に対して furosemide を，手首関節骨折に対して codeine を，栄養補助を目的に fish oil 及び magnesium を使用していた。

2013 年 11 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 11 月 9 日（Day 735），被験者は肺炎及び多発性肺塞栓症と予備的診断され，入院した。治療薬として dalteparin が投与された。2015 年 11 月 12 日，細胞学的検査が実施された（結果の報告なし）。2015 年 11 月 25 日，被験者は胸膜浸潤を伴う原発性肺腺癌と診断された。肺炎，肺塞栓症及び肺腺癌のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 11 月 9 日（Day 735）］。2015 年 11 月 26 日，肺腺癌に対する胸部手術を行った。2015 年 12 月（日付不明），胸膜腔内タルク投与を行った。治療薬として furosemide，hyoscine，及び morphine が投与

された。2015 年 12 月 10 日，被験者は退院した。2015 年 12 月 29 日，肺腺癌により被験者は自宅で死亡した。剖検は行われなかった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，背部痛及び関節痛（いずれも 2013 年 11 月 19 日～死亡まで），動悸（2013 年 12 月 27 日），及び右手首関節骨折（2014 年 6 月 6 日～7 月 18 日）が報告された。

治験担当医師は肺塞栓症，肺腺癌，及び肺炎と治験薬との関連を否定できないとし，肺炎及び多発性肺塞栓症の原因は治験薬の効果不十分及び可動性欠如による MS 疾患進行であると考えられ，肺腺癌の原因は 25 年にわたる被験者の喫煙歴（0.5 箱／日）であると考えられた。

被験者 4040-003 – 死亡（原因不明の死亡），重篤な有害事象（黄斑円孔，網膜剥離，網膜分離症，白内障），投与中止に至った有害事象（黄斑浮腫），注目すべき有害事象（黄斑浮腫）

被験者背景：57 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 死亡（原因不明の死亡），2. 重篤な有害事象（黄斑円孔，網膜剥離，網膜分離症，白内障），3. 投与中止に至った有害事象（黄斑浮腫），4. 注目すべき有害事象（黄斑浮腫）

本被験者は，1992 年に MS を発症し，MS と診断され，2011 年 5 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 4 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，azathioprine（2003 年に中止）及び glatiramer acetate（2011 年 6 月に中止）であった。

既往歴として，尿失禁及び歩行障害があった。合併症として，良性前立腺肥大症（2005 年発症），初期不眠症及びうつ病（いずれも 2011 年発症），高血圧及び膀胱機能障害（いずれも 2012 年発症）を有していた。併用薬として，歩行改善を目的に fampridine を，高血圧に対して valsartan を，前立腺肥大症に対して finasteride 及び dutasteride-tamsulosin hydrochloride を，うつ病に対して citalopram を，MS 再発に対して methylprednisolone を，血栓溶解の予防として enoxaparin sodium を，酒さに対して metronidazole を使用していた。被験者は MS に対して理学療法を，前立腺肥大症及び MS に起因する膀胱機能障害に対して膀胱へのカテーテル挿入を受けた。

2013 年 11 月 14 日（スクリーニング期間中），被験者は右眼の黄斑孔（Gass 分類でステージ 4）及び両眼の網膜グリオーシス（網膜変性，非重篤）と診断された。

ベースライン時（2013 年 12 月 13 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

2013 年 12 月 13 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 1 月 29 日（Day 48），被験者は Gass 分類でステージ 4 と判定された右眼の黄斑孔及び左眼の白内障により入院した。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。同日，黄斑孔及び網膜グリオーシスに対する経毛様体扁平部硝子体切除術及び膜剥離術が行われた。2014 年 1 月 31 日（Day 50），両眼の網膜グリオーシスは消失したと判断され，被験者は退院した。

2014 年 2 月 27 日（Day 77），被験者は右眼の網膜剥離（網膜アブレーション）により入院した。同日，右眼の経毛様体扁平部硝子体切除術及びレーザー光凝固術が行われた。黄斑円孔は右眼の黄斑孔の手術によって生じたものと考えられた。治療として gentamycin-dexamethasone を点眼した。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 3 月 3 日（Day 81），被験者は回復し退院した。2014 年 3 月 17 日（Day 95），網膜剥離は消失したと判断された。

2015 年 5 月 15 日（Day 519），視力低下［0.25（相当）］の原因となった硝子体黄斑牽引症候群及び硝子体癒着による左眼の近視性網膜分離症と診断された。2015 年 6 月 15 日（Day 550），被験者は左眼の視力低下を訴えた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 7 月 1 日（Day 566），被験者は左眼の黄斑浮腫（非重篤）と診断された。2015 年 7 月 13 日（Day 578），左眼の後部硝子体剥離及び網膜内境界膜剥離を伴う硝子体切除術を行った。黄斑浮腫のため治験薬の投与は中止され，最終投与日は 2015 年 7 月 27 日（Day 592）であった。

2015 年 9 月 22 日，右眼の黄斑浮腫が発現した。視力障害は認められなかった。2015 年 9 月 29 日，網膜分離症はグレード 3 からグレード 2 に改善した。

2015 年 10 月 6 日，予定されていた左眼の白内障手術のため被験者は入院した。手術後白内障は消失したと判断され，被験者は退院した。

眼科検査の結果の概要

Date	14 Nov 2013	27 Feb 2014	29 Jun 2015	17 Nov 2015	22 Sep 2015
Day	−29	77	564	705	649
Visit	スクリーニング	Month 3	規定外	試験終了時	規定外
中心窩厚（μm）					
OCT OD（右）	344	240	304	302	301
OCT OS（左）	180	199	473	316	297
視力					
OCT OD（右）	0.05	0.16	0.25	0.40	0.25
OCT OS（左）	0.80	0.80	0.30	0.50	0.25
拡張検眼鏡検査					
OD（右） 黄斑浮腫の有無	ND	No	No	Yes	Yes
OS（左） 黄斑浮腫の有無	No	No	No	Yes	Yes
眼科医による黄斑浮腫の評価					
OD（右） 黄斑浮腫の有無	No	No	No	Yes	Yes
OS（左） 黄斑浮腫の有無	No	No	ND	Yes	NR
蛍光眼底血管造影法					
網膜毛細血管漏出 OD（右）	ND	ND	ND	ND	ND
網膜毛細血管漏出 OS（左）	ND	ND	ND	ND	ND

ND: 実施せず，OCT: 光干渉断層撮影法

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，黄斑浮腫（両眼）及び網膜分離症は未消失と判断された。

2016 年 3 月 16 日，被験者は死亡したが原因は不明であった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，霧視（2014 年 5 月 19 日～29 日），うつ病（2014 年 7 月 10 日～8 月 19 日），良性前立腺肥大症及び尿閉（いずれも 2014 年 12 月 15 日～死亡まで），酒さ（2014 年 12 月 18 日～死亡まで），硝子体癒着（2015 年 5 月 15 日～死亡まで），2 回目のうつ病（2015 年 8 月～死亡まで），及び鼻咽頭炎（2015 年 10 月 27 日～11 月 13 日）が報告された。

治験担当医師は黄斑円孔が発現したのは治験薬の投与開始前であったため，黄斑円孔と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は網膜剥離，網膜分離症，黄斑浮腫，及び白内障と治験薬との関連を否定したが，2014 年 1 月 29 日に実施した経毛様体扁平部硝子体切除術と網膜剥離の関連は否定できないと判断した。死亡と治験薬との関連に関する情報は入手できていない。

被験者 9055-001 – 死亡（胃癌），重篤な有害事象（胃癌），投与中止に至った有害事象（胃癌）

被験者背景：34 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 死亡（胃癌），2. 重篤な有害事象（胃癌），3. 投与中止に至った有害事象（胃癌）

本被験者は，2001 年 6 月 15 日に MS を発症し，2002 年 6 月 15 日に MS と診断され，2011 年 8 月 15 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 4 月 15 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2002 年 8 月 15 日に中止）及び IFN β-1a（2005 年 4 月 15 日に中止）であった。いずれも効果不十分のため中止した。

ベースライン時（2013 年 12 月 17 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，体部白癬及びメラノサイト性母斑（いずれも 2003 年）があった。合併症として，爪真菌症（2003 年発症）を有していた。喫煙歴（10.5 pack-years）があった。併用薬として，避妊を目的に drospirenone-ethinylestradiol を使用していた。

2013 年 12 月 17 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 3 月 14 日（Day 453），被験者は 10 日間にわたって持続する疲労，悪心，及び嘔吐の症状を訴えた。2015 年 3 月 24 日（Day 463）に実施した臨床検査の結果は，ヘモグロビン 87 g/L（基準範囲：120～160 g/L），血小板数 462 × 10^9/L（基準範囲：150～350 × 10^9/L），ヘマトクリット 0.32［基準範囲：0.36～0.46（単位不明）］，CRP 18.3 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L），及び赤血球沈降速度 60［基準範囲：0～20（単位不明）］であった。2015 年 3 月 27 日（Day 466），胃潰瘍が認められた。2015 年 3 月 30 日（Day 469），胃腸内視鏡検査で胃悪性疾患が示唆される所見が認められ，同日，被験者は入院した。2015 年 3 月 31 日（Day 470），被験者は退院した。

2015 年 4 月 3 日（Day 473），胃の生検で胃癌と確定診断された。治療は報告されなかった。胃癌のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 3 月 29 日（Day 468）］。

被験者は胃癌のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

2015 年 10 月 19 日（Day 672），胃癌により被験者は死亡した。剖検は行われなかった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，白内障（2013 年 9 月 12 日～死亡まで）が報告された。

治験担当医師は胃癌と治験薬との関連を否定した。

5.2 A2304 試験（重篤な有害事象）

5.2.1 BAF 群

被験者 1005-002 – 重篤な有害事象（ヘモクロマトーシス）

被験者背景：59 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（ヘモクロマトーシス）

本被験者は，1998 年 9 月 16 日に MS を発症し，1998 年 9 月 25 日に MS と診断され，2010 年 5 月 4 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。2007 年 12 月 1 日に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2010 年 12 月 29 日に中止），mitoxantrone（2012 年 3 月 8 日に中止），及び baclofen（2013 年 4 月 18 日に中止）であり，いずれも効果不十分のため中止された。

ベースライン時（2014 年 12 月 9 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，甲状腺機能低下症（2012 年発症），尿路感染（2014 年発症），線維腫，血管奇形，メラノサイト性母斑，線維性組織球腫，及び黒子を有していた。併用薬として，尿路感染に対して nitrofurantoin を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium を使用していた。

2014 年 12 月 9 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 5 月 26 日（Day 169），ヘモクロマトーシス（非重篤）と診断された。2015 年 8 月 25 日（Day 260），胃腸科医によりヘモクロマトーシス（重篤）が報告され，フェリチン及びトランスフェリン飽和度上昇（詳細は報告されていない）により確認された。本事象に対する治療の詳細は報告されなかった。2015 年 9 月 9 日（Day 275），ヘモクロマトーシスのため治験薬の投与は中断された。2015 年 11 月 23 日（Day 350），ヘモクロマトーシスは消失したと判断された。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師はヘモクロマトーシスと治験薬との関連を否定した。

被験者 1007-002 – 重篤な有害事象（虫垂炎）

被験者背景：54 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（虫垂炎）

本被験者は，1997 年に MS を発症し，2000 年に MS と診断され，2012 年 5 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 3 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2013 年 3 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 23 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，扁桃摘出（1964 年），鼻ポリープ切除（1985 年）があった。合併症として，乾癬（1975 年発症），高血圧，及び腎結石症を有していた。併用薬として，高血圧に対して telmisartan を，感冒に対して bromhexine-chlorpheniramine-paracetamol-pseudoephedrine を，予防として pyridoxine hydrochloride，ampicillin，magnesium chloride，及び potassium citrate を，高尿酸血症に対して allopurinol を，不安に対して clonazepam を，MS 症状に対して gabapentin を，胃食道逆流に対して omeprazole 及び pridinol を使用していた。

2014 年 6 月 23 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 20 日（Day 181）に腹痛，悪心，嘔吐，及び発熱により入院し，虫垂炎と診断された。同日（2014 年 12 月 20 日），虫垂炎のため治験薬の投与は中断された。2014 年 12 月 21 日（Day 182），診察時に触診で下腹部痛が認められ，白血球数は 18500（基準範囲：4000～10000，単位は報告されていない），好中球 85%であった。同日（2014 年 12 月 21 日），CT 検査で虫垂炎が確認され，腹腔鏡下虫垂切除術が行われた。治療薬として diclofenac が投与され，ketorolac 及び amoxicillin-clavulanic acid が予防的に投与された。2014 年 12 月 22 日（Day 183），被験者は退院した。翌日（2014 年 12 月 23 日），虫垂炎は消失したと判断された。2014 年 12 月 24 日（Day 185），治験薬の投与が再開された。

2016 年 3 月 7 日（Day 624），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，心窩部不快感（2014 年 7 月 1 日～17 日），鼻咽頭炎（2014 年 10 月 13 日～22 日），処置後血腫（2014 年 12 月 23 日～28 日），下痢（2015 年 3 月 30 日～6 月 23 日），胃食道逆流性疾患（2015 年 3 月 31 日～継続中），ヘリコバクター性胃炎（2015 年 5 月 1 日～継続中），及び 2 回目の下痢（2015 年 9 月 13 日～22 日）が報告された。

治験担当医師は虫垂炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 1021-001 – 重篤な有害事象（蜂巣炎）

被験者背景：49 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（蜂巣炎）

本被験者は，1997 年に MS を発症し，MS と診断され，2004 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1999 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 9 月 3 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，虫垂炎（1982 年）及び足関節部骨折（1986 年）があった。合併症として，気分動揺及び脱毛症（いずれも 2009 年発症），末梢性浮腫（2010 年発症），並びに爪真菌症及び便秘（2011 年発症）を有していた。併用薬として，上気道感染に対して phenylephrine hydrochloride 及び neo-synephrine combination を，頻尿に対して oxybutynin hydrochloride を，MS による疼痛に対して pregabalin を，MS による痙直に対して baclofen を，右眼瞼小結節に対して cephalexin を，尿意切迫に対して solifenacin succinate 及び oxybutynin hydrochloride を，睡眠／気分の改善を目的に panax ginseng を，MS による膀胱機能障害に対して phenoxybenzamine hydrochloride を，肺炎に対して metronidazole，cefazolin，及び amoxi-clavulanic acid を，便秘に対して coloxyl with senna を，浮腫に対して furosemide を，栄養補助食品として ergocalciferol を使用していた。

2013 年 9 月 3 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 7 月 20 日（Day 686），蜂巣炎の疑いにより入院した。本事象に対する治療の報告はなく，本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 9 月 7 日（Day 735），蜂巣炎は消失したと判断された。

2015 年 12 月 14 日（Day 833），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，上気道感染（2013 年 7 月 28 日～8 月 28 日），心室内伝導障害（2013 年 7 月 30 日～2015 年 9 月 7 日），頻尿（2014 年 3 月 1 日～継続中），黄色肉芽腫（2014 年 11 月 15 日～2015 年 1 月 6 日），睡眠時無呼吸症候群（2014 年 12 月 27 日～継続中），口腔咽頭痛（2015 年 5 月 11 日～18 日），譫妄（2015 年 7 月 18 日～8 月 6 日），肺炎（2015 年 7 月 20 日～8 月 6 日），及び体重増加（2015 年 12 月 14 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は蜂巣炎と治験薬との関連を否定できないと判断し，免疫抑制状態により発現した可能性があると報告した。他の要因として，慢性の足部浮腫が考えられた。

被験者 1021-004 – 重篤な有害事象（子宮内膜癌），投与中止に至った有害事象（子宮内膜癌）

被験者背景：54 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（子宮内膜癌），2. 投与中止に至った有害事象（子宮内膜癌）

本被験者は，2003 年に MS を発症し，2006 年に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年 8 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2013 年 9 月 11 日に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 10 月 18 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

合併症として，良性髄膜腫（1994 年発症），閉経（2012 年発症），及び甲状腺腫（2013 年発症）を有していた。併用薬の報告はなかった。被験者は良性の再発性前床突起部髄膜腫に対する放射線療法を受けた。

2013 年 10 月 18 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 10 月 14 日（スクリーニング期間中），良性の再発性前床突起部髄膜腫が認められ，試験期間中継続した。2014 年 6 月 20 日（Day 246），間欠的な多量の腟出血が認められ，臨床検査で子宮（骨盤腔内）腫瘤が発見された。2014 年 7 月 8 日（Day 264），骨盤超音波検査で子宮頚部から脱出しかけている子宮腫瘤（直径 150 mm）が認められ，外科的トラッピングにより除去された。この手術中に失血が生じ，濃縮赤血球，周術期パック，輸血による治療が行われた。膣生検も行われた。2014 年 7 月 19 日（Day 275），子宮，卵管，卵巣における低悪性度の子宮内膜間質肉腫（子宮内膜癌）と診断された。2014 年 7 月 19 日（Day 275），子宮内膜癌のため治験薬の投与は中止された。2014 年 7 月 22 日（Day 278），子宮摘出及び卵巣摘除が行われた。アジュバント療法として medroxyprogesterone acetate 及び amoxicillin clavulanate potassium が投与された。子宮内膜癌は消失（後遺症あり）したと判断された。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，子宮内膜癌と治験薬との関連は否定できず，腫瘍増殖への何らかの影響を与えた可能性があると判断した。

被験者 1023-003 – 重篤な有害事象（左右後頚部の基底細胞癌）

被験者背景：60 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（左右後頚部の基底細胞癌）

本被験者は，1988 年に MS を発症し，1995 年に MS と診断され，2011 年 1 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2004 年 3 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2007 年 6 月 5 日に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 8 月 6 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴として，臍ヘルニア（1960 年），十二指腸潰瘍（1974 年），大腿骨頚部骨折（1987 年），白内障手術（2007 年），消化不良及び筋痙縮（いずれも 2008 年）があった。合併症として，下痢（2009 年発症）を有していた。併用薬として，MS 症状（膀胱コントロール）に対して oxybutynin hydrochloride を，胸やけに対して rabeprazole sodium 及び ranitidine hydrochloride を，MS 症状（筋痙縮／筋痙攣）に対して quinine bisulfate を，慢性下痢に対して atropine sulphate diphenoxylate hydrochloride（Lomotil）を，咳嗽に対して bromhexine hydrochloride を，胸部感染及び副鼻腔炎に対して amoxicillin clavulanate potassium（Augmentin Duo Forte）を，副鼻腔炎に対して erythromycin 及び roxithromycin を，ケラトアカントーマの外科的除去のため xylocaine epinephrine を，慢性下痢予防として norfloxacin を，頚部皮疹に対して miconazole hydrocortisone（Daktacort）を，及び膵内分泌機能不全に対して pancreatin を使用していた。

2013 年 6 月 24 日（スクリーニング期間中），皮膚科検査で非定型病変が確認され，右鼻と左耳の扁平上皮癌の可能性を伴う左上背部及び右下腿の基底細胞癌が明らかとなった。被験者は，さらなる治療のため一般開業医の経過観察を受けるよう勧められた。

2013 年 8 月 6 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 2 月 4 日（Day 913），皮膚科検査で基底細胞癌（左右後頚部）と確定診断された。

同日，被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

2016 年 3 月 16 日（治験薬最終投与 41 日後），病変の生検が行われたが，結果は報告されなかった。同日，病変の完全切除が行われ，左右後頚部の基底細胞癌は消失したと判断された。2016 年 5 月 20 日，右後頚部に新たな病変が認められた。新たな病変の生検結果から表在型基底細胞癌が明らかとなり，同日，完全切除が行われた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，肛門失禁（2013 年 7 月 19 日），頭痛（2013 年 8 月 6 日～2014 年 6 月 15 日），咳嗽（2013 年 8 月 12 日～29 日），下気道感染（2013 年 8 月 20 日～29 日），過角化（鼻及び右腕，2013 年 11 月 15 日～2014 年 5 月 7 日），副鼻腔炎（2013 年 11 月 20 日～2014 年 3 月 20 日），ケラトアカントーマ（2014 年 1 月 25 日～3 月 7 日），外科手術創傷（2014 年 3 月 7 日～17 日），過角化（鼻の右側，2014 年 4 月 15 日～8 月 6 日），2 回目の副鼻腔炎（2014 年 7 月 3 日～11 月 15 日），異形成及び光線角化症（いずれも右前腕，2014 年 7 月 15 日～8 月 13 日），外科手術創傷（右前腕，2014 年 8 月 13 日～22 日），結腸異形成及び大腸腺腫（いずれも 2015 年 1 月 27 日～継続中），発疹（頚部，2015 年 3 月 25 日～4 月 20 日），膵機能不全（2015 年 5 月 6 日～継続中），紅斑（2015 年 8 月 5 日～10 日），及び上気道感染（2016 年 1 月 27 日～2 月 14 日）が報告された。

治験担当医師は，左右後頚部の基底細胞癌と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 1023-009 – 重篤な有害事象（頭蓋内動脈瘤）

被験者背景：50 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（頭蓋内動脈瘤）

本被験者は，1997 年に MS を発症し，2002 年 7 月に MS と診断され，2013 年 5 月 15 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 1 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2006 年 1 月 18 日に効果不十分のため中止），natalizumab（2009 年 5 月に有害事象のため中止），IFN β-1a（2009 年に有害事象のため中止），cladribine［2011 年 2 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］，及び fingolimod hydrochloride［2012 年 6 月 11 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 10 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，膝関節形成（1981 年），腹腔鏡検査（1989 年），妊娠糖尿病（1998 年），早発閉経（1999 年），うつ病（2003 年），肺炎（2004 年及び 2005 年），ジルベール症候群及び胆嚢障害（いずれも 2006 年）があった。合併症として，徐脈（2002 年発症），大動脈弁閉鎖不全症，左室肥大，頭痛，疼痛，片頭痛，耳鳴，及び血管浮腫（いずれも 2005 年発症），並びに頚動脈瘤（2009 年発症）を有していた。併用薬として，全身性疼痛，関節痛，浮動性めまい，及び頭痛に対して paracetamol を，血管浮腫に対して perindopril を，頭痛に対して paracetamol-codeine phosphate-doxylamine succinate（Mersyndol）を，疼痛及び頭痛に対して ibuprofen を，上気道感染及び副鼻腔感染に対して amoxicillin-clavulanate potassium（Augmentin Duo Forte）を，禁煙を目的に vareniclin tartrate を，全身的健康を目的に glucosamine，glucosamine-chondroitin（Theraflex），及び fish oil を，食中毒（嘔吐）に対して metoclopramide を，食中毒（筋痙攣）に対して hyoscine butylbromide を，間欠的鼻出血に対して fexofenadine を，失禁及び尿意切迫に対して oxybutynin hydrochloride を，副鼻腔感染に対して clindamycin を，胸部絞扼感に対して glyceryl trinitrate 及び acetylsalicylic acid を，MS 再発に対して methylprednisolone を，ステロイドによる予防を目的に pantoprazole を，逆流に対して omeprazole を，尿路感染に対して trimethoprim を，ヘリコバクター・ピロリに対して omeprazole-amoxicillin-clarithromycin を使用していた。

2014 年 6 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 3 月 4 日（Day 268），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

2015 年 3 月 6 日（治験薬最終投与 2 日後），MRI 検査で T2 病変容積の変化，新規 T1 病変（低信号），新規又は T2 病変の拡大，及びガドリニウム造影 T1 病変が認められ，頭蓋内動脈瘤（左側頭蓋内動脈瘤）と診断された。2015 年 6 月 5 日（治験薬最終投与 93 日後），さらに左 A1 / 2 接合部及び頭蓋内の動脈瘤（左側前交通動脈瘤）が発現した。2015 年 10 月 2 日（治験薬最終投与 212 日後），被験者は頭蓋内動脈瘤により入院し，同日，ステント及びコイル術を受けた。

同日（2015 年 10 月 2 日），頭蓋内動脈瘤は消失したと判断され，翌日（2015 年 10 月 3 日）被験者は退院した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，脂漏性角化症（2014 年 5 月 9 日～継続中），上気道感染（2014 年 5 月 20 日～6 月 13 日），悪夢（2014 年 8 月 27 日～11 月 10 日），関節痛（2014 年 9 月 15 日～継続中），頭痛（全 4 回，2014 年 10 月 1 日～2015 年 10 月 15 日），副鼻腔炎（2014 年 10 月 15 日～2015 年 9 月 15 日），食中毒（2014 年 11 月 1 日），鼻出血（2014 年 11 月 9 日～2015 年 1 月 15 日），2 回目の鼻出血（2014 年 12 月 2 日），乳房の良性新生物（2014 年 12 月 15 日～継続中），尿路感染（2014 年 12 月 16 日～2015 年 2 月 7 日），胸部不快感（2014 年 12 月 16 日），下痢（2015 年 1 月 26 日～4 月 19 日），呼吸困難（2015 年 2 月 18 日～継続中），関節腫脹（2015 年 2 月 18 日～4 月 15 日），上腹部痛（2015 年 2 月 27 日～4 月 19 日），ヘリコバクター検査陽性（2015 年 3 月 24 日～4 月 19 日），2 回目の尿路感染（2015 年 7 月 17 日～28 日），及び創傷（2015 年 10 月 2 日～10 日）が報告された。

治験担当医師は頭蓋内動脈瘤と治験薬との関連を否定した。頭蓋内動脈瘤の他の要因として喫煙が考えられた。

被験者 1025-001 – 重篤な有害事象（自殺行為）

被験者背景：50 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（自殺行為）

本被験者は，1992 年に MS を発症し，MS と診断され，2012 年 11 月 23 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。2000 年に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2000 年に詳細不明の有害事象のため中止，その後再開され，2013 年 3 月 22 日に詳細不明の理由のため再度中止）であった。

ベースライン時（2013 年 5 月 14 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，神経痛，中耳炎（2008 年）があり，合併症として，睡眠時無呼吸症候群及び肥満（いずれも 2007 年 2 月 13 日発症），うつ病，並びに神経障害性疼痛を有していた。併用薬として，MS 関連疼痛に対して tramadol を，上気道感染及び右手蜂巣炎に対して amoxicillin を，MS による疲労に対して amantadine，melatonin，及び modafinil を，予防として vitamin D を，MS 関連膀胱切迫に対して oxybutynin を，神経痛に対して gabapentin を，うつ病及び神経障害性疼痛に対して venlafaxine を，神経障害性疼痛に対して paracetamol-codeine phosphate を使用していた。ランダム化前に自殺念慮はあったが，自殺企図はなかった。

2013 年 5 月 14 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 5 月 15 日（Day 367），被験者は抑うつ気分，疲労，及び一過性の自殺念慮を発現したが，積極的な自殺の計画は否定した。電子版 C-SSRS による評価は，自殺行為に対して陽性であった。被験者は 1 週間に 2～5 回の頻度で自殺を考え，数秒から数分間続いたと報告された。自

殺行為に対する治療は報告されなかったが，被験者は毎週経過観察を受け，状態が変化した場合には精神科の診察を受けるよう求められた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 11 月 13 日（Day 549），自殺行為は消失したと判断された。

2016 年 3 月 2 日（Day 1024），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，MS 関連の疲労（2013 年 5 月 15 日～継続中），上気道感染（2013 年 10 月 10 日～24 日），転倒（2014 年 4 月 28 日），裂傷（2014 年 4 月 28 日～11 月 13 日），蜂巣炎（2014 年 8 月 14 日～9 月 3 日），労作性呼吸困難（2015 年 3 月 19 日～継続中），うつ病（2015 年 8 月 13 日～継続中），坐骨神経痛（2016 年 2 月 21 日），及び円錐角膜（2016 年 3 月 3 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，自殺行為と治験薬との関連を否定した。

被験者 1025-002 – 重篤な有害事象（右頬の表皮内悪性黒色腫，左唇の基底細胞癌），投与中止に至った有害事象（右頬の表皮内悪性黒色腫）

被験者背景：52 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（右頬の表皮内悪性黒色腫，左唇の基底細胞癌），2. 投与中止に至った有害事象（右頬の表皮内悪性黒色腫）

本被験者は，1998 年 7 月に MS を発症し，1999 年に MS と診断され，2011 年 4 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。1999 年に再発した。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2000 年に中止）及び IFN β-1a（2012 年 9 月 1 日に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 5 月 21 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，股関節形成（2009 年）及び光線角化症（2013 年）があった。合併症として，過度の紫外線曝露，疲労（1999 年発症），変形性関節症（2009 年発症），子宮脱及び便秘（いずれも 2009 年発症），下肢静止不能症候群（2012 年発症），メラノサイト性母斑（2013 年発症），及び morphine に対する過敏症を有していた。併用薬として，栄養補助のため ergocalciferol を，避妊のため etonogestrel を，下肢静止不能に対して pramipexole dihydrochloride 及び magnesium を，便秘に対して macrogol potassium chloride sodium bicarbonate を，変形性関節症及び肩痛に対して paracetamol を，腰痛及び肩痛に対して ibuprofen を，背部痛に対して amitriptyline を，下肢痙直増悪に対して baclofen を，上気道感染に対して acetaminophen chlorpheniramine dextromethorphan phenylephrine を，左肩痛に対して oxycodone naloxone 及び oxycodone hydrochloride を使用していた。

2013 年 5 月 21 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 4 月 15 日（スクリーニング後），眉間及び右前額部のメラノサイト性母斑，右前腕の血管脂肪腫，右頬の光線角化症，及び右頬の悪性黒子（いずれも非重篤）が認められた。2013 年 5 月 22 日（Day 2），生検を実施したところ，右頬の悪性黒子が確認された。同日，光線角化症

は消失したと判断された。2014 年 9 月 2 日（Day 470），治験担当医師は，右頬の悪性黒色腫（表皮内）を確認し，同日，病変が切除された。眉間の良性の真皮内母斑及び右前腕の血管脂肪腫も切除された。病理組織学的検査の結果，広範な付属器病変を伴う右頬の表在拡大型悪性黒色腫（クラークレベル 1，表皮内）が判明した。2014 年 9 月 2 日（Day 470），眉間のメラノサイト性母斑，悪性黒子，右前腕の血管脂肪腫は消失したと判断された。2014 年 9 月 30 日（Day 498），被験者は左唇の基底細胞癌と診断された。同日，右前額部の真皮内母斑，左唇の結節型基底細胞癌が切除され，右頬の黒色腫も再切除された。組織学的検査において，右頬の瘢痕は認められたが，黒色腫残存の徴候は認められなかった。太陽光で損傷を受けた皮膚の切片中央に，真皮中層にまで及ぶ結節型及び線維形成型が混在した基底細胞癌が確認された。関連する汗管及び毛嚢脂腺部の拡張が若干認められた。左唇基底細胞癌の切除マージンは十分であった。同日（2014 年 9 月 30 日），右頬の表皮内悪性黒色腫，右前額部のメラノサイト性母斑，及び左唇の基底細胞癌は消失したと判断された。右頬の表皮内悪性黒色腫のため治験薬の投与は中止され，最終投与日は 2014 年 12 月 20 日（Day 579）であった。2015 年 2 月 5 日，被験者は左鎖骨の良性病変及び腰部と左内眼角のメラノサイト性母斑（いずれも非重篤）と診断された。2015 年 3 月 4 日，左鎖骨の色素性病変，左内眼角部及び右腰部の良性真皮内母斑が切除され，同日，骨病変，腰部及び左内眼角のメラノサイト性母斑は消失したと判断された。

被験者は試験終了時診察を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，悪心（2013 年 5 月 22 日），背部痛（2013 年 6 月 6 日～11 月 21 日），回転性めまい（2013 年 11 月 25 日～28 日），鼻漏（2014 年 2 月 13 日～継続中），筋痙直（2014 年 2 月 14 日～継続中），筋骨格痛（2014 年 7 月 4 日～継続中），上気道感染（2014 年 8 月 20 日～26 日），骨病変（2015 年 2 月 5 日～3 月 4 日），転倒（左肩，2015 年 5 月 21 日），及び 2 回目の上気道感染（2015 年 7 月 20 日～24 日）が報告された。

治験担当医師は，右頬の表皮内悪性黒色腫及び左唇の基底細胞癌と治験薬との関連を否定した。右頬の表皮内悪性黒色腫の一因として，長年にわたる顔への過度の紫外線曝露が影響していると考えられた。

被験者 1025-003 – 重篤な有害事象（尿路感染 5 回，尿路性敗血症，不全片麻痺，疲労，筋力低下 3 回，血中ビリルビン増加）

被験者背景：56 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿路感染 5 回，尿路性敗血症，不全片麻痺，疲労，筋力低下 3 回，血中ビリルビン増加）

本被験者は，1982 年 11 月に MS を発症し，1995 年 5 月に MS と診断され，2010 年 4 月 23 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発

は 2004 年 2 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，linomide（1997 年 4 月に中止），IFN β-1b（2001 年 7 月に中止），IFN β-1a（2003 年に中止）［いずれもその他（詳細不明）の理由のため中止］，temsirolimus（2004 年 8 月 13 日に有害事象のため中止），IFN β-1b［再開後，2005 年 1 月にその他（詳細不明）の理由のため再度中止］，及び glatiramer acetate［2013 年 4 月 18 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

既往歴として，脛骨骨折（1999 年），上腕骨骨折（2011 年），及び膀胱痙縮があった。合併症として，脂肪肝及び湿疹（いずれも診断年の報告なし），うつ病（2002 年発症），高コレステロール血症（2003 年発症），血中ビリルビン増加（2009 年発症），骨粗鬆症（2011 年発症），メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，及び皮膚血管腫（いずれも 2013 年発症）を有していた。喫煙歴（28 pack-years）があった。

併用薬として，うつ病に対して sertraline hydrochloride を，ばら色粃糠疹に対して betamethasone valerate を，高コレステロール血症に対して simvastatin を，MS 関連症状に対して fampridine 及び oxybutynin hydrochloride を，深部静脈血栓症の予防を目的に enoxaparin を，骨粗鬆症に対して calcium carbonate 及び risedronate sodium を，発疹（右肩）に対して mometasone furoate 及び loratadine を，脳卒中の予防を目的に acetylsalicylic acid を，左側脱力症状に対して pregabalin を，栄養素補充を目的に vitamin-D を，顔面及び左腋窩の脂漏性皮膚炎，並びに上半身の発疹に対して hydrocortisone を，膀胱痙縮に対して oxybutynin hydrochloride を使用していた。被験者は 2015 年 12 月 1 日に膀胱鏡検査，2014 年 2 月 26 日に導尿カテーテル挿入の処置を受けた。

ビリルビンは，2013 年 4 月 18 日（スクリーニング期間中）に 28 µmol/L（基準範囲：2～21 µmol/L），ベースライン時（2013 年 5 月 2 日）に 27 µmol/L であった。

ベースライン時（2013 年 5 月 10 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

2013 年 5 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 6 月 19 日（Day 41），被験者は発熱，下肢脱力の増悪，及び歩行困難を発現した。同日，尿路感染を発現し，2013 年 6 月 21 日（Day 43）に入院した。翌日（2013 年 6 月 22 日），中間尿培養の顕微鏡検査は白血球陽性であったが，血液培養の結果は陰性であり，X 線検査結果は正常であった。治療として，gentamicin，ampicillin，ceftriaxone，cephalexin，trimethoprim，paracetamol，及び静脈内輸液の投与，並びにカテーテルの体内留置を受けた。尿路感染による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 8 月 2 日（Day 85），尿路感染は消失したと判断された。被験者の退院の詳細は報告されなかった。

2013 年 8 月 12 日（Day 95），被験者は左側筋力低下を発現し，同日入院した。翌日（2013 年 8 月 13 日）実施した中間尿培養及び X 線検査の結果は正常であった。治療の報告はなく，本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2013 年 8 月 13 日），筋力低下（1 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

被験者は不安定の増悪，左側脱力の増悪，及び構語障害を発現した（日付不明）。2014 年 2 月 22 日（Day 289），MS 再発に関連する筋力低下を発現した。2014 年 2 月 24 日（Day 291），被

験者は入院し，CT 検査の結果は正常であり，構語障害及び失語症（いずれも非重篤）と診断されたが，いずれも同日消失したと判断された。2014 年 2 月 25 日（Day 292）に実施した頸動脈デュプレックス超音波検査の結果は正常であった。2014 年 2 月 28 日（Day 295），筋力低下（2 回目）は消失（後遺症あり）したと判断され，被験者は退院した。

2014 年 4 月 23 日（Day 349），被験者は左側不全片麻痺を発現し，救命救急室に搬送され入院した。同日の CT 検査の結果は正常であり，CRP は 22.6 mg/L（基準範囲は不明），好中球数は 16.9×10^9/L（基準範囲：$2 \sim 7.6 \times 10^9$/L），白血球数は 18.4×10^9/L（基準範囲：$4 \sim 11 \times 10^9$/L）であった。不全片麻痺に対する治療の報告はなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 4 月 24 日（Day 350），不全片麻痺は消失したと判断された。

2014 年 5 月 12 日（Day 368）に被験者は治験薬（BAF）の二重盲検での最終投与を受け，2014 年 5 月 13 日（Day 369）に非盲検投与に変更された。

2015 年 1 月 10 日（Day 611），被験者は疲労及び全身脱力（5 日間継続）を発現した。2015 年 1 月 15 日，被験者は疲労のため入院した。同日のリンパ球数は 0.6×10^9/L（基準範囲：$1 \sim 4 \times 10^9$/L），単球数は 1.1×10^9/L（基準範囲：$0.1 \sim 0.8 \times 10^9$/L）であった。治療の詳細の報告はなく，疲労による治験薬の非盲検投与の変更はなかった。翌日（2015 年 1 月 16 日），疲労は消失したと判断され，被験者は退院した。

2015 年 1 月 22 日（Day 623），被験者は筋力低下（3 回目，下肢）及び MS に伴う脱力症状のため入院した。翌日（2015 年 1 月 23 日），下肢動脈デュプレックス超音波検査の結果は正常であった。治療薬として carbamazepine が投与された。筋力低下（3 回目）による治験薬の非盲検投与の変更はなかった。2015 年 1 月 27 日，筋力低下（3 回目）は消失したと判断され，被験者は退院し，理学療法及びリハビリテーションを受けることとなった。

2015 年 3 月 8 日（Day 668），被験者は発熱及び不安定を発現し，留置カテーテル中に血液を認めたため入院した。尿路感染（2 回目）と診断された。2015 年 3 月 10 日（Day 670），中間尿培養の結果は，細菌増殖なし，白血球数 1000×10^6/L 超，及び赤血球数 2000×10^6/L であった。治療薬として amoxicillin clavulanate，ampicillin，及び gentamycin が投与された。本事象による治験薬の非盲検投与の変更はなかった。2015 年 3 月 12 日（Day 672），留置カテーテルを交換した。翌日（2015 年 3 月 13 日），尿路感染（2 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

2015 年 5 月 3 日（Day 724），被験者は自宅で倒れた。入院し，尿路感染（3 回目）と診断された。被験者は尿路感染再発の既往があったため長期留置カテーテルを挿入していた。同日，中間尿培養の結果，多量の混合細菌増殖が認められ，白血球数 500×10^6/L 超，赤血球数 270×10^6/L であった。治療薬として amoxicillin 及び ampicillin が投与された。本事象による治験薬の非盲検投与の変更はなかった。2015 年 5 月 6 日（Day 727），尿路感染（3 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

2015 年 10 月 29 日（Day 903），ビリルビン増加が認められた。スクリーニング時もビリルビンは高値であり，試験期間中，他の肝酵素とともに高値が持続した（下表参照）。総ビリルビン

の増加に伴う症状はなかった。2015 年 11 月 10 日（Day 915），被験者は尿路感染及び胆嚢炎の疑いにより入院した。肝機能検査が行われ，総ビリルビンは継続して増加していた。尿路感染（4 回目）と診断された。臨床検査の結果，アニオンギャップが 21 mmol/L（基準範囲：8～16 mmol/L），推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）が 83，好中球数が 12.0×10^9/L（基準範囲：2.0～7.5×10^9/L）であった。翌日（2015 年 11 月 11 日）の CRP は 75.4 mg/L（基準範囲は不明），血小板数は 145×10^9/L（基準範囲：150～400×10^9/L）であった。2015 年 11 月 11 日（Day 916），治験薬の投与を中断した。翌日（2015 年 11 月 12 日），腹部超音波検査の結果に異常は認められず，胆嚢炎の可能性は除外された。2015 年 11 月 15 日（Day 920），eGFR が 67，アニオンギャップが 23 mmol/L，好中球数が 8.0×10^9/L，単球数が 1.6×10^9/L であった。治療薬として amoxicillin trihydrate，clavulanate potassium，及び trimethoprim が投与された。翌日（2015 年 11 月 16 日），尿路感染（4 回目）は消失したと判断された。2015 年 11 月 23 日（Day 928），血中ビリルビン増加は消失（後遺症あり）と判断された。

臨床検査パラメータ

Date （Day）	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L)	Bilirubin (RR: 2 to 21 µmol/L)
30 May 2013	55	Normal	Normal	26
08 Aug 2013 （Day 91）	55	Normal	Normal	24
31 Oct 2013 （Day 175）	76	42	102	Normal
06 Feb 2014 （Day 273）	87	Normal	126	31
01 May 2014 （Day 357）	79	Normal	233	24
13 May 2014 （Day 369）	68	Normal	NA	Normal
31 Jul 2014 （Day 448）	70	Normal	141	Normal
30 Oct 2014 （Day 539）	71	Normal	154	Normal
05 Feb 2015 （Day 637）	67	Normal	195	Normal
07 May 2015 （Day 728）	76	44	195	Normal
23 Jul 2015 （Day 805）	77	47	107	23
29 Oct 2015 （Day 903）	71	Normal	134	32
06 Nov 2015 （Day 911）	86	49	156	29
11 Nov 2015 （Day 916）	79	Normal	158	60
13 Nov 2015	97	67	219	52

Date （Day）	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L)	Bilirubin (RR: 2 to 21 µmol/L)
（Day 918）				
15 Nov 2015 （Day 920）	122	NA	240	48
23 Nov 2015 （Day 928）	81	42	133	19
30 Nov 2015 （Day 935）	81	45	110	19
14 Jan 2016 （Day 980）	NA	NA	45	25
16 Mar 2016 （Day 1042）	NA	NA	430	NA
30 Mar 2016 （Day 1056）	NA	NA	100	NA

RR：基準範囲，NA：入手できず

2015 年 12 月 15 日（Day 950），被験者は尿路感染（5 回目）により入院した。同日の CRP は 5.2 mg/L，アニオンギャップが 22 mmol/L，白血球数が 15.4×10^9/L，好中球数が 11.2×10^9/L，好酸球数が 0.5×10^9/L，総ビリルビンが 21 µmol/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase，ALT）が 75 U/L，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（gamma-glutamyl-transferase，GGT）が 85 U/L であった。治療薬として trimethoprim が投与された。2015 年 12 月 20 日（Day 955），尿路感染（5 回目）は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。2016 年 1 月 14 日（Day 980），治験薬投与を再開した。

2016 年 3 月 8 日（Day 1034），被験者は恥骨上カテーテル挿入術を受けるため入院し，術後に気分が悪くなった。同日，尿路性敗血症が確認された。尿路性敗血症により治験薬投与は中断され，最終投与日は 2016 年 3 月 8 日（Day 1034）であった。治療薬として coloxyl with senna，osmotically acting laxatives，movicol，amoxicillin，ampicillin，ceftriaxone，及び sulfamethoxazole-trimethoprim が投与された。2016 年 3 月 18 日（Day 1044），尿路性敗血症は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

治験薬の投与は再開されず，被験者は試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，発疹（上半身，2014 年 6 月 26 日～2016 年 3 月 9 日），発疹（右肩，2014 年 6 月 26 日～10 月 30 日），好酸球数増加（2014 年 8 月 1 日～2016 年 3 月 16 日），ばら色粃糠疹（2015 年 1 月 30 日～2016 年 3 月 9 日），良性単クローン性高 γ グロブリン血症（2015 年 4 月 21 日～継続中），脂漏性皮膚炎（左腋窩及び顔面，2015 年 5 月 14 日～継続中），嚥下障害（2015 年 6 月 23 日～継続中），及び膀胱結石（2015 年 12 月 1 日）が報告された。

治験担当医師は，尿路感染（4 回）及び血中ビリルビン増加と治験薬との関連は否定できないと判断し，不全片麻痺，疲労，筋力低下（3 回），尿路感染（5 回目），及び尿路性敗血症と治

験薬との関連を否定した。治験担当医師は，尿路感染の因果関係評価の根拠として免疫抑制を挙げた。治験担当医師は，総ビリルビン増加は基礎疾患の進行によるものではなく，治験薬と肝機能検査異常との既知の関連によるものと判断した。

被験者 1025-007 – 重篤な有害事象（外傷性肝損傷，外傷性骨折，脾破裂，外傷性血胸，転倒，筋骨格痛，ボーエン病，基底細胞癌）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（外傷性肝損傷，外傷性骨折，脾破裂，外傷性血胸，転倒，筋骨格痛，ボーエン病，基底細胞癌）

本被験者は，1978 年に MS を発症し，1980 年に MS と診断され，2013 年 8 月 16 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返していた（直近の再発日は報告なし）。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2014 年 2 月 15 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 4 月 8 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，女性不妊手術（1979 年），裂孔ヘルニア修復（1984 年），皮膚新生物切除（2000 年），及び椎間板手術（2006 年）があった。合併症として，脂漏性角化症（2014 年）を有していた。併用薬として，pregabalin，paracetamol-codeine phosphate，右脚の坐骨神経痛に対して ibuprofen を，MS 関連疼痛に対して paracetamol を，腹痛に対して paracetamol-codeine phosphate を，悪心及び嘔吐に対して flebobag ring lact を，便秘に対して浸透圧作用下剤及び lactulose を使用していた。

2014 年 4 月 8 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 1 月 11 日（Day 644），被験者は牛から複数回蹴られて両肋骨を骨折し，フレイルチェスト，C7 椎間関節骨折，脾臓裂傷，外傷性肝損傷，左鎖骨遠位端骨折，及び外傷性右血胸も伴っていた。同日，被験者は外傷による多発骨折と診断され，入院した。治療薬として fentanyl，ジフテリアワクチン，破傷風ワクチン，aluminium hydroxide，magnesium trisilicate，magnesium aspartate，potassium chloride，furosemide，cefazolin，amoxicillin clavulanate potassium，pantoprazole，heparin，tramadol，sodium chloride，oxycodone-naloxone，oxycodone hydrochloride，clonidine，ondansetron，metoclopramide，docusate sodium and sennoside A plus B（Coloxyl with Senna），pregabalin，sodium phosphate，phosphoric acid，及び paracetamol が投与された。同日（2016 年 1 月 11 日），肝裂傷に対し血管塞栓術が実施された。血気胸は胸部造瘻術（胸腔ドレーンチューブ）にて管理され，多発骨折は手術をせずに管理された。被験者はスプリント装着（治療手技）及び左椎間関節（関節手術）を受けた。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 1 月 25 日（Day 658），外傷性肝損傷，脾破裂，外傷性血胸，及び外傷性骨折は消失したと判断され，被験者は退院しリハビリテーションセンターに転院となった。

2016 年 2 月 8 日（Day 672），被験者は転倒及び筋骨格痛（右殿部痛）により入院した。X 線検査で骨盤及び右殿部に異常は認められなかった。治療薬として oxycodone，pantoprazole sodium sesquihydrate，naloxone hydrochloride oxycodone hydrochloride，diclofenac，enoxaparin，docusate sodium senna alexandrina，lactulose 及び macrogol 3350 potassium chloride sodium bicarbonate sodium chloride が投与された。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 2 月 15 日（Day 679），筋骨格痛は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 24 日（Day 717），被験者はボーエン病（鼻の扁平上皮癌）及び基底細胞癌（右脚）と診断された。治療として fluorouracil が投与された。同日，鼻の皮膚生検及び右脚の皮膚新生物切除が行われた。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。最終報告時点で，ボーエン病及び基底細胞癌は未消失と判断された。

2016 年 3 月 30 日（Day 723），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，坐骨神経痛（2014 年 4 月 8 日～継続中），嘔吐，悪心，腹痛（2014 年 11 月 23 日～26 日），光線角化症（2014 年 4 月 9 日～継続中），四肢痛（2015 年 7 月 12 日～継続中），及び便秘（2016 年 2 月 12 日～14 日）が報告された。

治験担当医師は，外傷性肝損傷，外傷性骨折，脾破裂，外傷性血胸，筋骨格痛，転倒，ボーエン病，及び基底細胞癌と治験薬との関連を否定した。

被験者 1025-010 – 重篤な有害事象（閉塞性臍ヘルニア）

被験者背景：49 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（閉塞性臍ヘルニア）

本被験者は，1985 年に MS を発症し，2012 年 10 月に MS と診断され，2013 年 10 月 22 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 10 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 7 月 22 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，乳房膿瘍（2008 年）及びビタミン B12 欠乏（2011 年）があった。合併症として，睡眠時無呼吸症候群（2003 年発症），1 型糖尿病及び消化不良（いずれも 2005 年発症），肥満及び高血圧（いずれも 2006 年発症），乳房痛（2009 年発症），変形性脊椎症，膀胱機能障害，及びメニエール病（いずれも 2011 年発症），季節性アレルギー，高コレステロール血症，及びうつ病（いずれも 2013 年発症），薬物過敏症及び 2 型糖尿病（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，消化不良に対して omeprazole magnesium を，糖尿病に対して metformin，gliclazide，exenatide，insulin glargine，及び linagliptin-metformin を，予防を目的として acetylsalicylic acid を，高血圧に対して pritorplus 及び lecardipine hydrochloride を，うつ病に対して desvenlafaxine succinate を，高コレステロール血症に対して simvastatin-ezetimibe を，膀胱機能

障害に対して oxybutynin を，頭痛に対して paracetamol を，表在性右乳房嚢胞に対して amoxicillin-clavulanic acid を，右下肢痛増悪及び左腕痛増悪に対して pregabalin を，左乳房膿瘍に対して cefalexin を，上気道感染に対して amoxicillin を使用していた。

2014 年 7 月 22 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 3 月 30 日（Day 618），被験者は嘔吐及び下痢を発現した。2016 年 4 月 4 日（Day 623），閉塞性臍ヘルニアと診断され，入院した。腹部及び骨盤部の CT 検査では，嵌頓臍ヘルニアに続発した高度の機械的小腸閉塞が認められた。翌日（2016 年 4 月 5 日），被験者は臍ヘルニアの開腹メッシュ式ヘルニア修復術を受けた。治療薬として codeine phosphate-paracetamol, monobasic potassium phosphate , phosphorus , prochlorperazine , temazepam , lercanidipine , oxycodone hydrochloride，pantoprazole，paracetamol，pregabalin，meglumine amidotrizoate，calcium, hyoscine butylbromide , magnesium , glycerol , magnesium sulfate , phenol , metoclopramide , morphine，及び ondansetron が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。

2016 年 3 月 30 日（Day 618），被験者は治験薬の最終投与を受けた。2016 年 4 月 9 日，閉塞性臍ヘルニアは消失したと判断され，被験者は退院した。

被験者は試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，乳房嚢胞（2014 年 8 月 7 日～21 日），頭痛，四肢痛（右下肢及び左腕，いずれも 2014 年 8 月 14 日～継続中），便秘（2014 年 10 月 10 日～2015 年 1 月 12 日），眼乾燥（2014 年 10 月 23 日～2015 年 1 月 15 日），乳房膿瘍（左側，2015 年 4 月 7 日），線維性組織球腫（2015 年 7 月 23 日～継続中），歯牙損傷（2015 年 8 月～継続中），上気道感染（2015 年 9 月 21 日～27 日），転倒（2015 年 10 月 5 日），2 回目の転倒（2015 年 10 月 14 日），2 回目の乳房膿瘍（左側，2016 年 3 月 21 日～28 日），及び 2 回目の上気道感染（2016 年 3 月 27 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，閉塞性臍ヘルニアと治験薬との関連を否定した。

被験者 1042-010 – 重篤な有害事象（大腿骨頚部骨折）

被験者背景：55 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（大腿骨頚部骨折）

本被験者は，2000 年 3 月に MS を発症し，2000 年 4 月に MS と診断され，2009 年 4 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2006 年 6 月 29 日に中止），normal human immunoglobulin（2009 年 4 月 2 日に中止），及び glatiramer acetate（2013 年 3 月 8 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 4 月 12 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，口腔ヘルペス（診断年の報告なし），前腕骨折（2002 年）があった。合併症として，高コレステロール血症（2000 年発症），高血圧（2003 年発症），不眠症（2009 年発症）

を有していた。併用薬として，高コレステロール血症に対して simvastatin を，動脈性高血圧に対して lisinopril 及び rilmenidine を，不眠症に対して trazodone 及び oxazepam を，MS に対して lamotrigine，fampridine，dronabinol，及び tizanidine を，心血管疾患の予防を目的として acetylsalicylic acid を，潰瘍の予防を目的に pantoprazole を，転倒による左足首の骨折に対して enoxaparin を，骨粗鬆症の予防を目的に colecalciferol を，頭痛に対して mefenamic acid を，尿路感染に対して nitrofurantoin を，感冒及び嗄声に対して dexibuprofen を，感冒に対して tyrothricin を使用していた。

2013 年 4 月 12 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 6 月 14 日（Day 64），MS のため転倒し，大腿骨頚部骨折と診断され入院した。治療薬として Paracetamol 及び enoxaparin が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 6 月 17 日（Day 67）に全身麻酔下でプロテーゼ移植が行われ，大腿骨頚部骨折は消失したと判断された。2013 年 7 月 25 日（Day 105）にリハビリテーション療法も行われた。2015 年 4 月 21 日（Day 740）に被験者は治験薬（BAF）の二重盲検での最終投与を受け，2015 年 4 月 22 日（Day 741）に非盲検投与に変更された。

2016 年 3 月 22 日（Day 1076），被験者は非盲検での治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，皮膚血管腫及びメラノサイト性母斑（いずれも 2013 年 3 月 25 日～継続中），紫斑（2013 年 5 月～継続中），回転性めまい（2013 年 5 月 15 日～18 日），転倒（2013 年 6 月 14 日），血中アルカリホスファターゼ増加（2013 年 7 月 10 日～2014 年 4 月 16 日），2 回目の転倒及び足関節部骨折（2013 年 10 月 1 日），頭痛（2014 年 7 月 16 日～18 日），尿路感染（2014 年 12 月 13 日～20 日），鼻炎（2015 年 4 月 15 日～24 日），鼻咽頭炎（2015 年 9 月 2 日～5 日），発声障害（2016 年 1 月 10 日～12 日），及び 2 回目のメラノサイト性母斑（2016 年 3 月 17 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，大腿骨頚部骨折と治験薬との関連を否定した。

被験者 1042-014 – 重篤な有害事象（尿路感染，変形性関節症）

被験者背景：56 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿路感染，変形性関節症）

本被験者は，1998 年 11 月に MS を発症し，2002 年 11 月に MS と診断され，2010 年 9 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 8 月 24 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2005 年 8 月に効果不十分のため中止），IFN β-1b（2005 年 12 月に効果不十分のため中止），normal human immunoglobulin（2007 年 11 月に中止），immunoglobulin human normal［2009 年 4 月にその他（詳

細不明）の理由のため中止］，normal human immunoglobulin（2009 年 6 月に有害事象のため中止），normal human immunoglobulin（2013 年 1 月 24 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 5 月 28 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，鼡径部ヘルニア修復（1969 年），精管切除（1992 年），右半月板手術（1993 年），左半月板手術（1994 年及び 1997 年），精索静脈瘤（1995 年），右膝関節形成（2009 年），尿路感染（2013 年）があった。合併症として，不眠症（2012 年発症）を有していた。喫煙歴（45 pack-years）があった。併用薬として，MS 副次症状の疲労に対して venlafaxine hydrochloride を，MS に対して tizanidine hydrochloride，baclofen，dronabinol，mannitol，thioctic acid を，胃炎に対して pantoprazole を，動脈性高血圧に対して lisinopril を，右肩痛に対して dexibuprofen を，肩関節脱臼に対して diclofenac を，高コレステロール血症の予防を目的に simvastatin を，スクリーニング期間中の尿路感染に対して ciprofloxacin を，尿路感染の予防を目的に methionine を，睡眠障害に対して triazolam を，腹部及び右大腿部の発疹に対して diflucortolone を使用していた。

2013 年 5 月 28 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 8 月 26 日（Day 91），腎盂腎炎が疑われ，2013 年 8 月 28 日（Day 93）に発熱性尿路感染と診断されて入院した。2013 年 8 月 29 日（Day 94）に導尿カテーテルが挿入され，翌日（2013 年 8 月 30 日）に抜去された。治療薬として cefuroxime が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 8 月 31 日（Day 96），被験者は退院した。2013 年 9 月 7 日（Day 103），尿路感染は消失したと判断された。

2015 年 5 月 6 日（Day 709），変形性関節症による疼痛が発現し，2015 年 5 月 25 日（Day 728）に入院した。2015 年 6 月 2 日（Day 736），股関節形成術が行われた。治療薬として enoxaparin，cefuroxime，diazepam，metamizole，tramadol hydrochloride，diclofenac-orphenadrine，及び chondroitin polysulfate-glucosamine が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 6 月 15 日（Day 749），変形性関節症は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 24 日（Day 1003），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，心電図 QT 延長（2013 年 4 月 17 日），黄斑変性及びメラノサイト性母斑（いずれも 2013 年 5 月 13 日～継続中），左脚ブロック（2014 年 5 月 21 日～継続中），関節脱臼及び転倒（右肩関節脱臼，2014 年 8 月 3 日），高血圧（2014 年 9 月 15 日～継続中），末梢性感覚運動ニューロパチー（2014 年 10 月 7 日～継続中），胃炎（2015 年 1 月 16 日～2 月 3 日），筋骨格痛（右肩，2015 年 4 月 20 日～継続中），1 回目及び 2 回目の発疹（2015 年 5 月 26 日～6 月 20 日），及び黄斑変性（右眼及び左眼，2015 年 6 月 1 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，尿路感染及び変形性関節症と治験薬との関連を否定した。

被験者 1042-025 – 重篤な有害事象（硬膜下血腫，外傷性出血，脊柱変形，くも膜下血腫，挫傷）

被験者背景：55 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（硬膜下血腫，外傷性出血，脊柱変形，くも膜下血腫，挫傷）

本被験者は，1975 年に MS を発症し，MS と診断され，2011 年 11 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 3 月 30 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，immunoglobulins［1992 年 1 月に中止，2000 年 11 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］，cyclosporine（1994 年 1 月に中止），bovine myelin sheath extract（1998 年 12 月 17 日に中止），immunoglobulin（2011 年 5 月に中止），glatiramer acetate（2014 年 4 月に有害事象のため中止）であり，glatiramer acetate 以外はいずれも効果不十分のため中止された。

ベースライン時（2014 年 7 月 4 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，扁桃摘出（1966 年），虫垂切除（1969 年），硬膜下血腫（2010 年）があった。合併症として，レイノー現象（2009 年発症）を有していた。併用薬として，骨粗鬆症に対して colecalciferol，calcium with vitamin D，及び denosumab を，MS 副次症状の疲労に対して venlafaxine hydrochloride を，MS に対して fampridine，magnesium，dronabinol，baclofen，及び trospium chloride を，高コレステロール血症に対して atorvastatin を，睡眠障害の予防を目的に oxazepam を，胃潰瘍の予防を目的に ranitidine hydrochloride を，中枢神経障害性疼痛に対して gabapentin を，MS 副次症状の疲労に対して sertraline hydrochloride を使用していた。

2014 年 7 月 4 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 8 月 25 日（Day 418），被験者は MS のため転倒した。夜間に頭痛が増悪し，記憶障害が生じた。被験者は外傷性頭蓋内出血，脊柱変形（第 5 腰椎の終板変形），くも膜下血腫，脳挫傷，及び硬膜下血腫と診断された。翌日（2015 年 8 月 26 日），被験者は入院した。2015 年 9 月 7 日（Day 431），頭部 CT 検査で異常所見（挫傷による右側頭葉出血）が認められた。2015 年 9 月 14 日（Day 438），腹部 CT 検査で異常所見（第 5 腰椎の終板変形）が認められた。治療の詳細の報告はなく，これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 9 月 18 日（Day 442），硬膜下血腫，外傷性頭蓋内出血，くも膜下血腫，及び挫傷は消失したと判断され，被験者は退院した。最終報告時点で，脊柱変形は未消失と判断された。

2016 年 2 月 24 日（Day 601），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，及び皮膚血管腫（いずれも 2014 年 6 月 30 日～継続中），関節腫脹（2014 年 9 月 1 日～2015 年 6 月 15 日），骨粗鬆症（2015 年 5 月 4 日～継続中），高コレステロール血症（2015 年 9 月 4 日～

継続中），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2015 年 9 月 7 日），僧帽弁硬化症及び大動脈弁硬化症（いずれも 2015 年 9 月 14 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は挫傷，硬膜下血腫，外傷性頭蓋内出血，脊柱変形，及びくも膜下血腫と治験薬との関連を否定した。

被験者 1042-033 – 重篤な有害事象（嵌頓臍径ヘルニア）

被験者背景：48 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（嵌頓臍径ヘルニア）

本被験者は，2002 年 4 月に MS を発症し，2005 年 2 月に MS と診断され，2011 年 12 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 12 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2005 年 12 月に有害事象のため中止），cyclophosphamide［2012 年 11 月 2 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］，human normal immunoglobulin（2014 年 7 月 24 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 11 月 5 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，虫垂切除（1976 年），発熱（1978 年），大腿骨骨折（2007 年），股関節形成（2011 年）があった。合併症として，高血圧を有していた。喫煙歴（4 pack-years）があった。併用薬として，MS に対して tizanidine hydrochloride，dronabinol，tolterodine L-tartrate，及び fampridine を，インフルエンザ様感染症及び右上下肢の外傷後挫傷に対して acetylsalicylic acid を，動脈性高血圧に対して doxazocin 及び lisinopril を，高血圧に対して *rauvolfia serpentina* を使用していた。

2014 年 11 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 1 日（Day 89），腹部及び臍径部の急性疼痛が発現し，嵌頓臍径ヘルニア（左）と診断されて入院した。同日，isotonic electrolyte solution 及び fentanyl が投与され，用手整復が行われた。同日（2015 年 2 月 1 日），治験薬の投与は中断され，翌日（2015 年 2 月 2 日）に再開された。2015 年 2 月 3 日（Day 91），isotonic electrolyte solution，propofol，neostigmine，atropine sulfate，cefazolin，rocuronium，diclofenac，及び fentanyl が投与され，ヘルニア切開術が行われた。治験薬の投与は再び中断され，翌日（2015 年 2 月 4 日）に再開された。2015 年 2 月 7 日（Day 95），嵌頓臍径ヘルニアは消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 29 日（Day 511），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，インフルエンザ（インフルエンザ様感染症，2014 年 12 月 27 日～31 日），末梢性浮腫（2015 年 3 月 30 日～4 月 15 日），及び外傷後の挫傷（右上下肢，2016 年 3 月 29 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，嵌頓臍径ヘルニアと治験薬との関連を否定した。

被験者 1042-040 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：57 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，1990 年 8 月に MS を発症し，1998 年 3 月に MS と診断され，2012 年 11 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 1 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2010 年 5 月に有害事象のため中止）及びヒト免疫グロブリン（2014 年 8 月 13 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 11 月 26 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，A 型肝炎（1961 年），臍ヘルニア，虫垂切除（1962 年），扁桃摘出（1964 年），水痘（1965 年），肋骨骨折（2012 年及び 2013 年）があった。合併症として，骨減少症（2014 年）を有していた。併用薬として，骨減少症に対して colecalciferol 及び ibandronate sodium を，下痢に対して loperamide hydrochloride を，咽頭炎に対して cetrimonium bromide/lidocaine/tyrothricinn を，MS に対して tolterodine L-tartrate，tizanidine hydrochloride，及び fampridine を，左手中指の疼痛に対して ibuprofen を，腰椎坐骨神経痛に対して mefenamic acid を，ヘルペス予防として valaciclovir hydrochloride を，インフルエンザ様感染に対して acetylsalicylic acid を，MS 関連疲労に対して venlafaxine hydrochloride を使用していた。

2014 年 11 月 5 日（スクリーニング期間中），皮膚科検査で良性病変が認められ，胴体及び腕の多発性の日光黒子，胴体の多発性脂漏性角化症，及び下肢のくも状静脈が明らかとなった。

2014 年 11 月 26 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 12 月 3 日（Day 373）に被験者は治験薬（BAF）の二重盲検投与での最終投与を受け，非盲検投与に変更された。2015 年 12 月 9 日（Day 379），局所麻酔下でパンチ生検を実施し，基底細胞癌の診断が確定した。本事象による治験薬の非盲検投与の変更はなかった。2016 年 2 月 15 日（Day 447），被験者は基底細胞腫を除去する切開術を受け，基底細胞癌は消失したと判断された。

2016 年 3 月 1 日（Day 462），被験者は非盲検での治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，坐骨神経痛（2014 年 12 月 8 日～10 日），転倒（エスカレーター上，2014 年 12 月 17 日），咽頭炎（2015 年 2 月 18 日～3 月 15 日），四肢痛（2015 年 7 月 5 日～10 日），2 回目の転倒及び裂傷（2015 年 7 月 28 日），下痢（2015 年 10 月 2 日～4 日），インフルエンザ（2016 年 2 月 23 日～29 日），及び 2 回目の下痢（2016 年 2 月 27 日～3 月 1 日）が報告された。

治験担当医師は，基底細胞癌と治験薬との関連は否定できないと判断した。基底細胞癌の一因として，日光への曝露が影響していると考えられた。

被験者 1043-002 – 重篤な有害事象（便秘）

被験者背景：46 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（便秘）

本被験者は，1992 年 6 月 1 日に MS を発症し，1997 年 1 月 1 日に MS と診断され，2004 年 11 月 23 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1997 年 10 月 21 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（30 µg，1997 年 6 月 17 日に有害事象のため中止），IFN β-1b（2004 年 11 月 10 日に有害事象のため中止），IFN β-1a（44 µg，2004 年 12 月 15 日に有害事象のため中止），mitoxantrone（2008 年 3 月 5 日に中止），glatiramer acetate［2013 年 2 月 27 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 5 月 24 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，くも膜下出血及び挫傷（いずれも 2011 年），翼状片及び虫垂切除（発症年の報告なし）があった。合併症として，脂漏性皮膚炎，うつ病，神経因性膀胱，メラノサイト性母斑，及び筋痙直（発症年の報告なし）を有していた。併用薬として，うつ病に対して bupropion を，痙直に対して botulinum toxin type A，baclofen，clonazepam，及び tizanidine を，認知障害の予防を目的に *Ginkgo biloba* を，脂漏性皮膚炎に対して methylprednisolone（外用）を，MS 再発に対して methylprednisolone（静脈内投与）を，神経因性膀胱に対して tolterodine を使用していた。

2013 年 4 月 23 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 1 月 22 日（Day 1005），重篤な便秘が発現した。2016 年 1 月 28 日（Day 1011），用手肛門拡張術が行われた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。便秘は消失したと判断された。

2016 年 2 月 16 日（Day 1030），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛（2013 年 5 月 2 日～11 月 8 日），脂漏性皮膚炎（2013 年 5 月 8 日～継続中），肺機能検査値低下（2013 年 7 月 24 日～2014 年 1 月 8 日），多発性硬化症再発（2015 年 4 月 25 日～30 日），及び抑うつ気分（2015 年 5 月 20 日～9 月 1 日）が報告された。

治験担当医師は，便秘と治験薬との関連を否定した。便秘の他の要因としては，MS の疾患増悪の可能性が考えられた。

被験者 1061-002 – 重篤な有害事象（腓骨及び脛骨の転位骨折）

被験者背景：54 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（腓骨及び脛骨の転位骨折）

本被験者は，1984 年に MS を発症し，1999 年に MS と診断され，2010 年 5 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2002 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，methylprednisolone（2012 年 10 月に中止）及び glatiramer acetate（2013 年 4 月に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 6 月 27 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，視神経炎（1995 年），足関節部骨折（2007 年），上肢骨折（2008 年），及びビタミン D 欠乏（発症年の報告なし）があった。合併症として，高血圧（2003 年発症），筋痙直（2013 年発症），及び骨粗鬆症（2013 年発症）を有していた。併用薬として，MS 関連の歩行障害の対症療法を目的に fampridine を，尿路感染に対して抗生物質（詳細不明）を，足部痛に対して amitriptyline を，歯肉炎及び右股関節滑液包炎に対して ibuprofen を，食道逆流に対して pantoprazole を，爪真菌症に対して amorolfine を，栄養補助食品として fish oil を，MS による神経障害性疼痛に対して duloxetine hydrochloride を，便秘に対して clyster-lavement 及び macrogol を，歯肉炎に対して povidone-iodine を，咽喉痛に対して chlorhexidine hydrochloride を，両耳垢の蓄積に対して xylene を，ビタミン D 欠乏症予防として calcium，vitamin D，及び colecalciferol を，高血圧に対して perindopril を，痙直に対して baclofen 及び clonazepam を使用していた。

2013 年 6 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 24 日（Day 667），被験者は自宅で転倒し，両脛骨及び左腓骨の骨折により入院した。下肢の CT 画像で左脛骨の骨幹中央部に転位のある粉砕骨折，左腓骨近位部骨折，右脛骨近位部に転位のない破裂骨折が認められた。2015 年 4 月 25 日（Day 668），右膝の CT 画像で膝蓋骨上及び軟部組織の腫脹を伴う右関節内の脛骨及び腓骨近位端骨折が認められたが，顕著な転位は認められなかった。翌日（2015 年 4 月 26 日），被験者は全身麻酔（複数の電解質，sevoflurane，morphine，fentanyl，rocuronium bromide，及び propofol）下で外固定（右脚）による整形外科手術を受けた。手術中，骨粗鬆症が確認された。治療薬として paracetamol，tramadol hydrochloride，nadroparin calcium，enoxaparin sodium，buprenorphine hydrochloride，dimeticone，povidone-iodine，cefazolin 及び calcium carbonate-colecalciferol が投与された。2015 年 4 月 28 日（Day 671），被験者は理学療法を受けた。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。治験担当医師は，被験者に歩行困難があり，転倒は完全な下肢脱力が原因であると報告した。2015 年 5 月 8 日（Day 681），被験者は退院した。2015 年 8 月 11 日（Day 776），外固定器が除去された。2015 年 8 月 19 日（Day 784），腓骨及び脛骨の転位骨折は消失（後遺症あり）したと判断された。2015 年 12 月 13 日，骨粗鬆症に対する治療として risedronate の投与が開始された。

2016 年 4 月 3 日（Day 1012），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，湿疹（2013 年 5 月 30 日～6 月 13 日），転倒（2013 年 6 月 12 日），背部痛（2013 年 6 月 12 日～18 日），失神寸前の状態（2013 年 6 月 12 日），2 回目の転倒（2013 年 6 月 13 日），四肢痛（全 4 回，左手及び左足，間欠性，2013 年 6 月 14 日～2015 年 3 月 21 日），味覚異常（2013 年 6 月 28 日～継続中），消化不良（2013 年 7 月 4 日～継続中），上室性期外収縮（2013 年 7 月 9 日～継続中），歩行障害（2013 年 7 月 23 日～8 月 6 日），心雑音（2013 年 8 月 7 日～継続中），脊柱前弯症（頚部，2013 年 12 月 9 日～継続中），血腫（左大腿部，2013 年 12 月 9 日～2014 年 3 月），滑液包炎（右股関節，2014 年 2 月 21 日～3 月 1 日），頭痛（全 7 回，間欠性，2014 年 7 月 12 日～2015 年 12 月 1 日），歯肉炎（2014 年 7 月 13 日～18 日），爪真菌症及び発声障害（いずれも 2014 年 8 月 1 日～継続中），胃食道逆流性疾患（2015 年 9 月 12 日～継続中），関節痛（左足首，2015 年 3 月 4 日～継続中），末梢腫脹（足部発赤，2015 年 3 月 6 日～継続中），動悸（2015 年 3 月 8 日），皮膚乾燥（下肢，2015 年 3 月 9 日～継続中），2 回目の歯肉炎（2015 年 4 月 23 日～継続中），水疱（2015 年 4 月 29 日～2015 年 7 月），便秘（2015 年 4 月 29 日～継続中），食欲減退（2015 年 5 月 2 日），尿路感染（2015 年 5 月 6 日～15 日），耳垢分泌過多（両耳垢，2015 年 8 月 14 日～9 月 24 日），上気道分泌増加（2016 年 1 月 8 日～3 月 7 日），鼻咽頭炎（2016 年 2 月 8 日～19 日），及び 2 回目の関節痛（右手首，2016 年 2 月 10 日～13 日）が報告された。

治験担当医師は腓骨及び脛骨の転位骨折と治験薬との関連を否定した。

被験者 1064-001 – 重篤な有害事象（血腫）

被験者背景：57 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（血腫）

本被験者は，1995 年 9 月 1 日に MS を発症し，1996 年 1 月 1 日に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 4 月 16 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2013 年 8 月 4 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 9 月 18 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，水頭症（1996 年）及び股関節部骨折（2005 年）があった。合併症として，メラノサイト性母斑（2013 年発症），不眠症，緊張性膀胱，及び高血圧（いずれも発症年の報告なし）を有していた。併用薬として，不眠症に対して zolpidem を，栄養補助食品として vitamin-B1, B2，B6，B12 を，動脈性高血圧に対して aldactazine を，高血圧に対して perindopril を，排尿筋不安定に対して oxybutynin hydrochloride を，下肢痙直に対して baclofen を，インフルエンザ予防としてインフルエンザワクチンを，感冒に対して ibuprofen 及び感冒薬を，股関節痛に対し

piroxicam 及び methylprednisolone acetate を，MS 再発に対して methylprednisolone を，右股関節の炎症に対して diclofenac 及び aceclofenac を，左手首関節骨折に対し paracetamol を使用していた。

2013 年 9 月 25 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 29 日（Day 400），被験者は誤って転倒し，右股関節及び大腿部の疼痛を認め，血腫（右大腿部）が発現したため，同日入院した。超音波検査が行われ（日付不明），外傷後の挫傷性血腫と確定診断された。治療薬として tramadol hydrochloride が投与された。血腫による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 11 月 1 日（Day 403），被験者は退院した。2014 年 11 月 2 日（Day 404），血腫はグレード 3 からグレード 2 に改善した。2014 年 12 月 14 日（Day 446），血腫は消失したと判断された。

2016 年 3 月 2 日（Day 890），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻咽頭炎（2013 年 12 月 30 日～2014 年 1 月 1 日），関節痛（右股関節，2014 年 7 月 1 日～継続中），手首関節骨折（2015 年 4 月 9 日～5 月 21 日），及び大赤血球症（2015 年 6 月 18 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は血腫と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 1067-004 – 重篤な有害事象（メラノサイト性母斑）

被験者背景：52 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（メラノサイト性母斑）

本被験者は，1997 年 12 月に MS を発症し，1998 年 1 月に MS と診断され，2006 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1999 年 3 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a［2014 年 4 月 21 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 18 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，声帯肥厚（2008 年），ビタミン D 欠乏，神経痛，及び単球増加症があった。合併症として，珪肺症（1994 年発症），勃起不全（2007 年発症），大赤血球症及びビタミン B12 欠乏症（いずれも 2013 年発症），並びにメラノサイト性母斑を有していた。喫煙歴（40 pack-years）があった。併用薬として，神経障害性疼痛，気管支炎，及び胸郭痛に対して paracetamol を，勃起不全に対して sildenafil を，ビタミン D 欠乏症に対して colecalciferol を，ビタミン B12 欠乏症による大赤血球症に対して neurobion-cyanocobalamin-pyridoxine-thiamine を，気管支炎に対して amoxicillin-clavulanic acid 及び acetylcysteine を，胸郭痛に対して tramadol を使用していた。

2014 年 6 月 18 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 24 日（Day 311），被験者はメラノサイト性母斑と診断された。顕微鏡検査で悪性疾患の徴候は認められなかった。2015 年 5 月 29 日（Day 346），被験者は色素性母斑切除術を受

けた。メラノサイト性母斑による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 5 月 29 日），メラノサイト性母斑は消失したと判断された。

2016 年 3 月 21 日（Day 643），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，ビタミン D 欠乏（2014 年 5 月 19 日～継続中），肝機能検査異常（2014 年 7 月 28 日～継続中），肋骨骨折（2015 年 9 月 6 日～11 月 1 日），転倒（2015 年 9 月 6 日），気管支炎（2015 年 9 月 7 日～16 日），及び 2 回目の気管支炎（2016 年 3 月 14 日～21 日）が報告された。

治験担当医師はメラノサイト性母斑と治験薬との関連を否定した。

被験者 2004-003 – 重篤な有害事象（慢性腎盂腎炎）

被験者背景：43 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（慢性腎盂腎炎）

本被験者は，2001 年に MS を発症し，MS と診断され，2011 年 11 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2003 年に中止）及び cladribine（2010 年 6 月 20 日に中止）であり，中止理由はいずれもその他（詳細不明）であった。

ベースライン時（2013 年 10 月 9 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

合併症として，慢性腎盂腎炎（2011 年発症），腎結石症（2012 年発症），及びメラノサイト性母斑（2013 年発症）を有していた。併用薬の報告はなかった。

2013 年 10 月 9 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 10 月 9 日（Day 1），治験薬初回投与 1 時間後に，被験者は浮動性めまいを訴え，転倒した。血圧は 127/84 mmHg で，脈拍数は 98 bpm であった。同日の午後遅くに，下肢脱力，歩行能力の低下等の神経学的症状の悪化が認められ，2 回転倒した。被験者は発熱（体温 38.6°C）し，慢性腎盂腎炎の悪化により入院した。翌日（2013 年 10 月 10 日），白血球数は 5.64×10^9/L，赤血球沈降速度は 15 mm/時，CRP は 125 mg/L，クレアチニンは 90 µmol/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase，AST）は 33 U/L，GGT は 136 U/L であり，尿検査で蛋白質，血液，白血球，亜硝酸塩，赤血球沈降 8～10，及び細菌が確認された。治療薬として ceftriaxone，paracetamol，及び metamizole が投与された。慢性腎盂腎炎による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 10 月 11 日（Day 3），平熱となり，神経学的状態は回復した。2013 年 10 月 15 日（Day 7），慢性腎盂腎炎は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 21 日（Day 895），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，多発性硬化症の悪化（2013 年 10 月 9 日～15 日）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2015 年 7 月 9 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は慢性腎盂腎炎と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，神経学的状態の悪化は発熱と関連しており，MS の再発ではないと判断した。

被験者 2026-001 – 重篤な有害事象（うつ病，自殺念慮）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（うつ病，自殺念慮）

本被験者は，2001 年に MS を発症し，2007 年 3 月に MS と診断され，2011 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2007 年 3 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2008 年 1 月に中止）及び glatiramer acetate（2008 年 8 月に中止）であり，中止理由はいずれも有害事象であった。

ベースライン時（2013 年 8 月 8 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，水痘（1974 年），帝王切開及び眼帯状疱疹（いずれも 2001 年），及び視神経炎（2002 年）があった。併用薬として，頚部痛に対して ibuprofen-acetaminophen-codeine を，尿路感染に対して nitrofurantoin を，受胎調節を目的に norethindrone-ethinylstradiol を，健康維持を目的に vitamin D を，間欠性の便秘に対して docusate sodium を使用していた。

2013 年 8 月 13 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 10 月 29 日（Day 78），被験者はうつ病と診断された。2014 年 2 月 26 日（Day 198），自殺念慮とも診断された。同日（2014 年 2 月 26 日）及び 2014 年 2 月 28 日（Day 200）に実施した C-SSRS による評価で，うつ病及び自殺念慮が確認された。治療としてうつ病に対し escitalopram が投与され，自殺念慮に対しては 2014 年 2 月 28 日（Day 200）に一度メディカルカウンセリングが行われた。被験者は，気分が改善し，自殺念慮を持たなくなった。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 3 月 27 日（Day 227），うつ病及び自殺念慮は消失したと判断された。

2016 年 2 月 1 日（Day 903），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，不眠症（2013 年 7 月 29 日～2014 年 4 月 1 日），尿路感染（2013 年 8 月 5 日～8 日），振戦（上下肢，2013 年 8 月 20 日～継続中），関節痛（間欠性，左肘及び右膝の痛み，2013 年 9 月 29 日～2014 年 6 月 1 日），頚部痛（2013 年 11 月 26 日～2014 年 3 月 5 日），転倒（2013 年 12 月 23 日～2014 年 4 月 1 日），挫傷（腰部及び右股関節，2014 年 2 月 26 日～4 月 1 日），体重減少（2014 年 2 月 26 日～5 月 30 日），便秘（間欠性，2014 年 3 月 11 日～4 月 1 日），皮膚擦過傷（左肘，2014 年 7 月 15 日～8 月 15 日），2 回目の皮膚擦過傷（右膝，2014 年 7 月 25 日～8 月 15 日），息詰まり（液体，2014 年 8 月 1 日～継続中），涙ぐむ（2014 年 11 月 1 日～継続中），転倒（2014 年 11 月 1 日～12 月 15 日），3 回目の皮膚擦過傷（右顎，2014 年 11 月 24 日～12 月 15 日），挫傷（左腕，2015 年 2 月 15 日），運

動性低下（2015 年 4 月 14 日～5 月 5 日），及び眼瞼嚢胞（2015 年 7 月 27 日～8 月 1 日）が報告された。

治験担当医師はうつ病及び自殺念慮と治験薬との関連を否定した。うつ病の要因は MS の進行，自殺念慮の要因は MS の進行及び合併症（頚部痛）の進行と考えられた。

被験者 2036-001 – 重篤な有害事象（徐脈，狭心症），投与中止に至った有害事象（徐脈，狭心症）

被験者背景：42 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（徐脈，狭心症），2. 投与中止に至った有害事象（徐脈，狭心症）

心臓モニタリンググループ：標準的なモニタリング

本被験者は，2000 年に MS を発症し，2012 年に MS と診断され，2013 年 4 月 8 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 2 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2013 年 2 月に中止）であった。

2014 年 7 月 7 日，平均脈拍数は 59 bpm，平均血圧は 106/76 mmHg で，ホルターMCT 所見は正常であった。

ベースライン時（2014 年 7 月 8 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，子宮摘出及び子宮平滑筋腫（いずれも 2009 年）があった。合併症として，皮膚症（1994 年発症），丘疹性皮疹（2014 年発症）及び penicillin と gentamycin に対する薬物過敏症を有していた。併用薬として，痙直に対して baclofen を，神経障害性疼痛に対して gabapentin を，MS 予防として vitamin D を，神経因性膀胱に対して desmopressin を，嘔吐に対して dimenhydrinate 及び ondansetron を，疼痛に対して paracetamol を使用していた。

試験開始時に CYP2C9 遺伝子型及び表現型は WT/WT extensive metabolizer であることが判明した。

2014 年 7 月 8 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。2014 年 5 月 28 日（スクリーニング時）及び試験の CP の投与前後のすべての心電図所見は正常であった。

2014 年 7 月 11 日（Day 4），40 bpm を下回る心拍数が 3 回認められた。その後のすべてのホルター心電図記録は正常であった（下表）。2014 年 7 月 13 日（Day 6），心拍数は 46 bpm であった。

ホルター心電図所見：

評価時点	ホルター	脈拍数 ≥ 3 sec（最長）	心拍数 < 40 bpm（最小 bpm）	見解
スクリーニング 2014 年 7 月 7 日	ホルター	0（1.39 sec）	0（45 bpm）	正常
CP				
Day 1 2014 年 7 月 8 日	ホルター	0 (1.53 sec)	0 (43 bpm)	正常
Day 4 2014 年 7 月 11 日	ホルター	0 (1.79 sec)	3 (38 bpm)	正常
Day 7 2014 年 7 月 14 日	ホルター	0 (1.53 sec)	0 (42 bpm)	正常

2014 年 7 月 14 日（Day 7），投与後の心臓モニタリングにおいて，被験者は退院基準を満たしておらず入院した。脱力，疲労，失神寸前症状を伴う徐脈（心拍数は 50 bpm 超を維持）が認められたが，心電図所見は正常であった。血圧は 96/68 mmHg であった。翌日（2014 年 7 月 15 日），左胸部の圧迫感及び疼痛が発現し，狭心症と診断された。治療として acetaminophen，dimenhydrinate，lorazepam，morphine，enoxaparin，glyceryl trinitrate，acetylsalicylic acid，及び clarithromycin が投与された。徐脈及び狭心症のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は 2014 年 7 月 14 日）。2014 年 7 月 15 日，徐脈は消失したと判断された。同日の胸部 X 線検査の結果は正常で，胸腔内症状も認められなかった。心電図所見は洞調律で心拍数は 66 bpm であり，間隔の変化は認められなかった。心筋血流スキャンの結果は正常であった。

2014 年 7 月 16 日の心エコー所見では，両心室の収縮機能及び拡張機能は正常で，重要な心臓弁の異常は認められなかった。心拍数は 49 bpm に低下することもあったが，ほぼ 50 bpm で報告された。入院中，胸部不快感は一定して継続していた。2014 年 7 月 18 日（治験薬最終投与 4 日後）に実施した造影 CT 検査では，中心となる肺血栓塞栓症の徴候は認められなかったが，偶発的所見として，右甲状腺葉に粗雑な石灰化した 12 mm の小結節が認められ，甲状腺超音波検査が指示された。2014 年 7 月 18 日，狭心症は消失したと判断され，被験者は退院した。

被験者は同意撤回により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，腹痛（左上下腹部，2014 年 6 月 15 日～継続中）及び嘔吐（2014 年 7 月 15 日）が報告された。

治験担当医師は，徐脈及び狭心症と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 2038-004 – 重篤な有害事象（脊椎圧迫骨折）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（脊椎圧迫骨折）

本被験者は，1990 年 11 月に MS を発症し，1998 年 6 月に MS と診断され，2012 年 6 月 14 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 11 月 30 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate［2013 年 6 月 26 日に詳細不明（その他）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 11 月 28 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，扁桃摘出（1966 年），人工歯冠処置（1983 年），帝王切開（1984 年，1985 年，1989 年，及び 1990 年），分娩及び早産児死亡（いずれも 1987 年），子宮頚管拡張及び掻爬（1987 年及び 1988 年），斜視矯正術及び子宮摘出（いずれも 1994 年），末梢静脈疾患（2008 年及び 2011 年），滑液包炎（2014 年）があった。合併症として，尋常性白斑（1967 年発症），morphine に対する過敏症（1990 年発症），甲状腺機能低下症（1991 年発症），黄斑変性（1993 年発症），うつ病（1996 年発症），fluorescein に対するアレルギー（2008 年発症），眼の母斑（2009 年発症），便秘（2011 年発症）を有していた。併用薬として，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium を，oxycodone-acetaminophen 使用後の悪心に対して ondansetron を，便秘予防として *Senna alexandrina* 及び polyethylene glycol を，疲労に対して dexamfetamine sulfate を，血栓予防として dalteparin を，全身の健康のため vitamin D，calcium carbonate，及び fish oil を，上気道感染に対して cetirizine hydrochloride を，黄斑変性に対して multivitamin-mineral formula を，うつ病に対して fluoxetine hydrochloride を，筋痙縮に対して cyclobenzaprine を，眼乾燥予防として hyaluronate sodium を，MS 痙直に対して tizanidine を，尿路感染に対して ciprofloxacin 及び trimethoprim を，睡眠補助のため zaleplon を，全身性筋肉痛に対して ibuprofen を，全身性疼痛に対して paracetamol を使用していた。

2014 年 12 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 11 日（Day 131），被験者は自宅で歩行中に転倒して背部痛を生じ，入院した。脊椎 X 線検査で L1 の軽度圧迫骨折が認められた。2015 年 4 月 12 日（Day 132），脊椎圧迫骨折のため治験薬の投与は中断され，2015 年 4 月 15 日まで被験者は理学療法を受けた。

治療薬として paracetamol，oxycodone-acetaminophen 及び risedronate sodium が投与された。2015 年 4 月 14 日（Day 134），治験薬の投与が再開され，翌日（2015 年 4 月 15 日）に被験者は退院した。

2015 年 11 月 22 日（Day 356），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。最終報告時点で，脊椎圧迫骨折は未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，脂質異常症（2014 年 11 月 4 日～継続中），尿路感染（疑い，2014 年 11 月 29 日～12 月 6 日），挫傷（右こめかみ，2014 年 12 月 23 日～2015 年 1 月 7 日），筋骨格系損傷（右胴体，2015 年 1 月 2 日～3 月 20 日），上気道感染（2015 年 3 月 6 日～25 日），2 回目の挫傷（顎及び背部，2015 年 10 月 13 日～11 月 1 日），会話障害（2015 年 12 月 15 日～継続中），及び斑状出血（静注部位，2016 年 1 月 21 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，脊椎圧迫骨折と治験薬との関連を否定した。

被験者 2051-015 – 重篤な有害事象（鎖骨骨折）

被験者背景：40 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（鎖骨骨折）

本被験者は，1996 年に MS を発症し，MS と診断され，2008 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 12 月 12 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2004 年 2 月及び 2008 年 11 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 4 月 16 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

本被験者の既往歴は報告されなかった。併用薬として，MS 再発に対して methylprednisolone sodium succinate を，うつ病に対して fluoxetine hydrochloride を使用していた。

2014 年 4 月 16 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 6 月 30 日（Day 441）に被験者は治験薬（BAF）の二重盲検での最終投与を受け，翌日（2015 年 7 月 1 日）に非盲検投与に変更された。

2015 年 8 月 19 日（Day 491），被験者は転倒し入院した。X 線検査で右鎖骨の骨折（type II）及び肩鎖関節脱臼が認められた。翌日（2015 年 8 月 20 日），被験者は鎖骨骨折内固定（整復及びフックプレート固定）を受けた。治療薬として enoxaparin sodium 及び cefazolin sodium が投与された。本事象による非盲検での治験薬投与の変更はなかった。2015 年 8 月 24 日（Day 496）に，被験者は退院した。2015 年 10 月 22 日（Day 555），鎖骨骨折は消失したと判断された。2016 年 2 月 8 日（Day 664），被験者は内固定除去（骨接合材摘出）を受けた。

2016 年 3 月 21 日（Day 706），被験者は非盲検での治験薬の最終投与を受け，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，便秘（2015 年 7 月 23 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，鎖骨骨折と治験薬との関連を否定した。

被験者 2052-009 – 重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 回，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）

被験者背景：37 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 回，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は，2008 年 1 月 1 日に MS を発症し，MS と診断され，2013 年 4 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，mitoxantrone hydrochloride（2010 年 12 月 1 日に中止），azathioprine（2011 年 12 月 1 日に中止），methylprednisolone（2011 年 12 月 1 日，及び 2014 年 4 月 1 日に中止），IFN β-1b（2014 年 5 月 1 日に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 7 月 22 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，メラノサイト性母斑（2014 年発症）を有していた。併用薬として，MS 治療のため baclofen を，膀胱炎に対して cefuroxime を，骨粗鬆症予防として colecalciferol 及び calcium carbonate を，遺尿予防として tamsulosin hydrochloride を，その他に clonazepam を使用していた。また，被験者は MS に対してリハビリテーションも受けた。

2014 年 7 月 22 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

ベースライン時（2014 年 7 月 16 日）の ALT は 47 U/L（基準範囲：45 U/L 以下）であった。

2015 年 11 月 5 日（Day 472）に，ALT は 257 U/L（基準値上限の 5.7 倍）まで増加した。本事象に対する治療の報告はなく，治験薬投与の変更はなかった。2015 年 11 月 16 日（Day 483），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。

2016 年 3 月 9 日（Day 597）に，ALT は 371 U/L となり，2 回目のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が報告された。同日（2016 年 3 月 9 日），被験者の AST は 130 U/L となった。翌日（2016 年 3 月 10 日），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が報告された。これらの事象に対する治療の報告はなく，治験薬投与の変更はなかった。

臨床検査パラメータ

Date (Day)	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L)
16-Jul-2014 (ベースライン)	47	Normal	Normal
18-Aug-2014 (28)	102	45	73
14-Oct-2014 (85)	169	58	283
20-Jan-2015 (183)	110	Normal	268
22-Apr-2015 (275)	154	50	252
15-Jul-2015 (359)	70	Normal	262
05-Nov-2015 (472)	257	62	395
13-Jan-2016 (541)	156	48	259
09-Mar-2016 (597)	371	130	415

RR：基準範囲

2016 年 3 月 8 日（Day 596），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。最終報告時点で，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 回目）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，4 回のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2014 年 10 月 14 日～2016 年 3 月 9 日）及び膀胱炎（2015 年 8 月 20 日～30 日）が報告された。

治験担当医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 回）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 2054-001 – 重篤な有害事象（裂傷）

被験者背景：41 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（裂傷）

本被験者は，1999 年 12 月 10 日に MS を発症し，2001 年 12 月 1 日に MS と診断され，2012 年 11 月 3 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 4 月 6 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2010 年 7 月 14 日に効果不十分により中止），natalizumab（2010 年 9 月 14 日に有害事象により中止），IFN β-1a（2012 年 11 月 1 日に効果不十分により中止）であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 13 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，amoxicillin-clavulanate potassium に対する薬物過敏症（2005 年及び 2010 年），natalizumab-tysabri に対する薬物過敏症（2010 年）があった。合併症として，アクロコルドン，線維性組織球腫，及び日光黒子（いずれも発症年の報告なし）を有していた。併用薬として，MS に対して baclofen を，動脈性高血圧に対して losartan potassium を使用していた。

2013 年 12 月 13 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 2 月 23 日（Day 803）に，被験者は肛門部に裂傷（裂創）が認められ，入院した。治療薬として metronidazole，cefuroxim，及び lactulose が投与された。同日（2016 年 2 月 23 日），被験者は外科的縫合を受け，創傷は部分的に治癒した。2016 年 2 月 29 日（Day 809）に，被験者は再び外科的縫合を受けた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 3 月 8 日（Day 817），裂傷は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 29 日（Day 838），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高血圧（動脈性，2015 年 5 月 26 日）及び疲労（2015 年 9 月 8 日～22 日）が報告された。

治験担当医師は，裂傷と治験薬との関連を否定した。

被験者 2054-003 – 重篤な有害事象（第二度房室ブロック 2 回），投与中止に至った有害事象（第二度房室ブロック）

被験者背景：56 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（第二度房室ブロック 2 回），2. 投与中止に至った有害事象（第二度房室ブロック）

心臓モニタリンググループ：標準的なモニタリング

本被験者は，1989 年 7 月 4 日に MS を発症し，1994 年 10 月 12 日に MS と診断され，2005 年 5 月 21 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 9 月 8 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 6 月 4 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，頚部痛，霧視，脂漏性角化症，メラノサイト性母斑，線維腫，日光黒子，及び背部痛を有していた。併用薬の報告はなかった。スクリーニング時（2014 年 4 月 24 日）及び Day 1 の投与前（2014 年 6 月 4 日）の心電図所見は正常で，心房性期外収縮も正常であり，平均心拍数は 68 bpm，平均 PR 間隔は 166 ms（スクリーニング時）であった。ベースライン時及び投与前の MCT 所見は正常であった。

試験開始時に CYP2C9 遺伝子型及び表現型は WT/WT extensive metabolizer であることが判明した。

2014 年 6 月 4 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 6 月 4 日（Day 1）の心電図で，第一度房室ブロック及び Mobitz I 型第二度房室ブロックが認められ，入院となった。初回投与 3 時間後及び 6 時間後のトレーシングでは第一度房室ブロックが認められ，PR 間隔はそれぞれ 223 ms 及び 213 ms であった。本事象に対する治療は報告されなかった。Day 7（2014 年 6 月 10 日）の投与前，投与 3 時間後及び 6 時間後のトレーシングでは引き続き第一度房室ブロックが認められ，PR 間隔はそれぞれ 207 ms，257 ms 及び 232 ms であった。

2014 年 6 月 4 日（Day 1）の MCT 所見では，投与後のトレーシングで第二度房室ブロック（1 型）が認められ，伝導比は 2：1 であった。2014 年 6 月 6 日（Day 3），2014 年 6 月 7 日（Day 4），2014 年 6 月 8 日（Day 5），及び 2014 年 6 月 10 日（Day 7）にも同一所見が認められた。Day 4 及び 5 の心拍数は 40 bpm を下回った（30 bpm）。

2014 年 6 月 11 日（Day 9），第二度房室ブロックは重篤な有害事象として報告された。2014 年 6 月 12 日（Day 10）から，本事象のため治験薬の投与は中断された。退院時の心電図所見は正常であった。2014 年 6 月 30 日（Day 27），第二度房室ブロックは消失したと報告された。

2014 年 7 月 1 日（Day 28），治験薬の投与が再開され，被験者は心電図モニタリングのため入院した。リチャレンジの結果，投与 1 時間後の心電図で第一度房室ブロックが認められた。2014

年 7 月 4 日（Day 31），第二度房室ブロック（伝導比 2：1）が報告された。このほか，2014 年 7 月 2 日及び 3 日（Day 30）に実施した 2 回の心電図では，心拍数はそれぞれ 70 bpm 及び 57 bpm，QRS 間隔は 0.1 及び 0.08，PQ 間隔は 0.20 s であり，不完全右脚ブロックが認められたが，房室ブロックの徴候は認められなかった。その他の動悸，回転性めまい，悪心，全身脱力，胸痛等の問題は認められなかった。2014 年 7 月 3 日，被験者の血圧は 122/66 mmHg で，心電図で房室ブロックが認められることなく退院した。2014 年 7 月 4 日（Day 31），被験者は第二度房室ブロック（Mobitz I 型）により再入院となった。2014 年 7 月 5 日（Day 32），第二度房室ブロックのため治験薬の投与は中止され，最終投与日は 2014 年 7 月 4 日（Day 31）であった。入院中，2014 年 7 月 5 日（Day 32）～6 日の晩と翌日（2014 年 7 月 7 日）の朝に，繰り返し第二度房室ブロック（Mobitz I 型）が認められた。2014 年 7 月 9 日（Day 36），ホルター心電図によるモニタリングを実施したところ，洞調律，間欠的な第一度房室ブロック，孤発性の第二度房室ブロック，わずかな異所性心室期外収縮及び異所性上室期外収縮が認められた。モニタリング中，平均心拍数は 50～60 bpm で，最長 10 秒間の心拍数 33 bpm を伴う Mobitz I 型第二度房室ブロックの疑いが 2 回認められた（睡眠時の可能性が高く，臨床的に無症状）。試験実施医療機関の心臓専門医は，所見は重大ではないと結論づけた。2014 年 7 月 9 日（Day 36）の退院時，症状は完全に消失しており，血圧 124/79 mmHg，心拍数 88 bpm で，心電図で伝導障害は認められなかった。最終報告時点で，第二度房室ブロックは未消失と判断された。

被験者は第二度房室ブロックのため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，第二度房室ブロック（2 回）と治験薬との関連は否定できず，治験薬の投与が第二度房室ブロックを引き起こした可能性があると判断した。

被験者 2071-007 – 重篤な有害事象（背部痛）

被験者背景：48 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（背部痛）

本被験者は，1999 年 12 月に MS を発症し，2000 年 3 月に MS と診断され，2011 年 5 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 1 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 10 月 1 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，二次性多発性硬化症による痙直（2004 年発症）を有していた。併用薬として，MS による痙直に対して baclofen を使用していた。

2013 年 10 月 1 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 1 月 13 日（Day 105），被験者はインフルエンザの症状を訴えた。翌日（2014 年 1 月 14 日），右腿に広がる右側の背部痛及び全体的な脱力が発現した。2014 年 1 月 15 日（Day 107），

尿閉が発現し，自然消失した。2014 年 1 月 17 日（Day 109），EDSS スコアは 7.0 となり，再発の疑いのある症状及び背部痛により入院した。治験担当医師は，腰髄神経根障害（L4～L5）と最終診断を確定した。骨盤の X 線所見は正常であった。治療薬として tramadol 及び paracetamol が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 1 月 27 日（Day 119），被験者は退院した。2014 年 4 月 25 日（Day 207），背部痛は消失したと判断された。

2016 年 3 月 15 日（Day 897），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，メラノサイト性母斑及び脂漏性皮膚炎（いずれも 2013 年 9 月 10 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，背部痛と治験薬との関連を否定した。

被験者 2072-001 – 重篤な有害事象（憩室炎），投与中止に至った有害事象（ぶどう膜炎），注目すべき有害事象（黄斑浮腫）

被験者背景：52 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（憩室炎），2. 投与中止に至った有害事象（ぶどう膜炎），3. 注目すべき有害事象（黄斑浮腫）

本被験者は，1997 年に MS を発症し，MS と診断され，2011 年 3 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 12 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，methylprednisolone sodium succinate（2011 年 12 月に中止）であった。

スクリーニング時（2013 年 3 月 11 日）及びベースライン時（Day 1）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴として，酒さ（2006 年），下気道感染（2012 年）があった。合併症として，近視（発症年の報告なし），不眠症，鼡径ヘルニア及び脂漏性皮膚炎（いずれも 2010 年発症），嚢下白内障，角膜瘢痕，網膜変性，及び黄斑変性（いずれも 2011 年発症），及び高血圧（2012 年発症）を有していた。併用薬として，黒子に対して lidocaine を，脂質異常症に対して rosuvastatin calcium を，動脈性高血圧に対して candesartan cilexetil を，高血圧に対して telmisartan 及び nebivolol hydrochloride を，左眼圧上昇に対して timolol maleate を，不眠症に対して zolpidem を，人工眼内レンズ挿入（右眼）に対して dexamethasone，timolol maleate 及び cebedexacol を，痙直に対して dexamethasone を，白内障（左眼）に対して dexamethasone 及び chloramphenicol の併用を，静脈血栓症に対して rivaroxaban 及び enoxaparin sodium を使用していた。

2013 年 4 月 22 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 16 日（Day 543），2014 年 9 月に行われた白内障手術による左眼の黄斑浮腫（非重篤，視力障害なし）と診断された。同日，網膜出血（非重篤）が認められ，2014 年 10 月 16 日

（Day 543）に消失したと判断された。治療薬として nepafenac が投与された。2014 年 10 月 18 日（Day 545），黄斑浮腫のため治験薬の投与は中断された。

眼科検査の結果の概要

Date	13-Mar-2013	16-Oct-2014
Day	−44	543
Visit	Screening	Unplanned Visit
中心窩厚 (µm)		
OCT OD (右)	279	274
OCT OS (左)	275	391
視力		
OCT OD (右)	6/6	0.80
OCT OS (左)	6/6	1.0
拡張検眼鏡検査		
OD (右) 黄斑浮腫の有無	No	No
OS (左) 黄斑浮腫の有無	No	No
眼科医による黄斑浮腫の評価		
OD (右) 黄斑浮腫の有無	ND	No
OS (左) 黄斑浮腫の有無	No	ND
蛍光眼底血管造影法		
網膜毛細血管漏出 OD (右)	ND	No
網膜毛細血管漏出 OS (左)	ND	Yes

ND：実施せず

2014 年 12 月 13 日（Day 601），悪心，腹部膨満感，及び左下腹部痛が発現し，CT 検査で確認された憩室炎の診断により入院した。治療薬として，metronidazole，cefotaxime sodium，enoxaparin sodium，dexamethasone，dexketoprofen，paracetamol，esomeprazole，carbohydrates，neostigmine metilsulfate，atracurium besilate，propofol，atropine sulfate，fentanyl，drotaverine，pethidine，metoclopramide hydrochloride，及び電解質が投与された。同日（2014 年 12 月 13 日），憩室炎による開腹術及び腸穿孔（非重篤）による結腸吻合を行った。2014 年 12 月 19 日（Day 607），憩室炎は消失したと判断され，被験者は退院した。

2014 年 12 月 20 日（Day 608），治験薬の投与が再開された。

2015 年 1 月 3 日（Day 622），被験者はぶどう膜炎（非重篤）と診断された。治療薬として，dexamethasone が投与された。2015 年 1 月 6 日（Day 625），黄斑浮腫は消失したと判断された。ぶどう膜炎のため治験薬の投与は中止された［最終投与は 2015 年 1 月 7 日（Day 626）］。被験者は，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，ぶどう膜炎は軽快と判断された。

治験担当医師は黄斑浮腫，憩室炎，及びぶどう膜炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 3001-005 – 重篤な有害事象（足変形）

被験者背景：54 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（足変形）

本被験者は，1992 年 6 月 6 日に MS を発症し，2007 年に MS と診断され，二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1992 年 12 月 12 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，cyclophosphamide 及び methylprednisolone［いずれも 2012 年 10 月 26 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 5 月 13 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，虫垂切除（1969 年），不安及び尿失禁があった。合併症として，うつ病（2000 年発症），高血圧（2012 年発症），及び足変形（診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，気管支炎及び坐骨神経痛に対して pholcodine を，尿失禁に対して solifenacin succinate を，不安に対して bromazepam 及び fluoxetine を，頭痛に対して tramadol を，高血圧に対して lercanidipine hydrochloride を，頭痛及び坐骨神経痛に対して paracetamol を，及び尿路感染に対して fosfomycin trometamol を使用していた。

2014 年 5 月 13 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 1 月 31 日（Day 629），被験者は外反母趾（足変形）の悪化を発現し，入院した。治療薬として lansoprazole，ketoprofen，bromelains，paracetamol，及び enoxaparin sodium が投与された。2016 年 2 月 1 日（Day 630），被験者はバニオン手術を受けた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2016 年 2 月 1 日），足変形は消失したと判断された。2016 年 2 月 2 日（Day 631），被験者は退院した。

2016 年 2 月 7 日（Day 636），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛（2010 年～継続中），爪真菌症及び皮膚乾燥（いずれも 2014 年 4 月 16 日～継続中），気管支炎（2014 年 12 月 2 日～6 日），坐骨神経痛（2014 年 12 月 17 日～20 日），及び尿路感染（2015 年 1 月 26 日～27 日）が報告された。

治験担当医師は，足変形と治験薬との関連を否定した。

被験者 3004-003 – 重篤な有害事象（企図振戦 2 回）

被験者背景：44 歳，女性，その他

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（企図振戦 2 回）

本被験者は，1998 年 10 月 15 日に MS を発症し，1998 年 10 月に MS と診断され，2004 年 6 月 15 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近

の再発は 2004 年 7 月 15 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2013 年 11 月 8 日に詳細不明の理由のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 10 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

スクリーニング時の既往歴及び合併症の報告はなかった。

併用薬として，MS による両下肢の灼熱感に対して gabapentin を MS による歩行疲労に対して fampridine を，インフルエンザ症候群の予防を目的として paracetamol を使用していた。

2013 年 12 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

ベースライン時（2013 年 12 月 3 日），神経学的検査で歩行中の静的不安定，及び右下肢の小脳性振戦が認められた。

2013 年 12 月 16 日（Day 7），被験者は顕著な企図振戦（1 回目，小脳性振戦の悪化）及び不安定を発現し，車いすを常用することとなった。神経学的検査では，既存の病状の悪化が認められた。本事象に対する治療は報告されなかった。2013 年 12 月 20 日（Day 11），本事象により治験薬の投与を中断した。2013 年 12 月 22 日（Day 13），小脳性振戦の悪化（1 回目）は消失したと判断された。

2014 年 1 月 16 日（Day 38），治験薬投与の中断中に症状悪化の徴候が認められなかったため，治験薬投与を再開した。2014 年 1 月 22 日（Day 44），被験者は企図振戦の悪化（2 回目）を発現し，入院した。本事象に対する治療の詳細は報告されなかった。本事象のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 1 月 24 日（Day 46）］。2014 年 1 月 27 日（Day 49），企図振戦（2 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験担当医師は，本事象は MS 再発又は偽再発ではないと判断した。

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，企図振戦（2 回）と治験薬との関連を否定できないと判断し，因果関係評価の根拠として，事象が 2 回の投与期間のそれぞれ 6 日目及び 7 日目に発現し，治験薬投与の中断後に速やかな回復が認められたこと（デチャレンジ及びリチャレンジ陽性）を挙げた。

被験者 3004-010 – 重篤な有害事象（迷路炎，膀胱機能障害）

被験者背景：35 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（迷路炎，膀胱機能障害）

本被験者は，2008 年に MS を発症し，2010 年に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。2008 年 1 月に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2014 年 3 月 28 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 7 月 29 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

合併症として，季節性アレルギー（花粉，2000 年発症）及び爪真菌症（2010 年発症）を有していた。

併用薬として，咽喉痛に対して roxithromycin，amoxicillin，cefpodoxime，及び rhinotrophyl を，栄養素補充の目的及びビタミン D 欠乏に対する処置として colecalciferol を，便秘に対して lactulose を，腹痛に対して phloroglucinol を，心窩部灼熱感に対して aluminium hydroxide-calcium carbonate-sodiumalginate-sodium bicarbonate を，耳（耳炎）に対して auricularum を，及び歯膿瘍に対して metronidazole を使用していた。

2014 年 7 月 29 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 20 日（Day 266）にウイルス性耳感染（ウイルス性耳炎），2015 年 6 月 8 日（Day 315）に迷路炎を発現し，いずれも非重篤と判断された。2016 年 1 月 29 日（Day 550），被験者は耳炎（迷路炎）により発熱し，入院した。治療薬として paracetamol 及び amoxicillin が投与された。同日（2016 年 1 月 29 日），迷路炎のため治験薬の投与を中断した。2016 年 2 月 1 日（Day 553），迷路炎は消失したと判断された。同日（2016 年 2 月 1 日），治験薬の投与が再開された。退院の詳細は報告されなかった。

2016 年 2 月 22 日（Day 574），被験者は膀胱機能障害のため入院した。治療薬として ceftriaxone が投与された。2016 年 2 月 25 日（Day 577），膀胱機能障害は消失したと判断された。退院及び投与再開の詳細は報告されなかった。

2016 年 2 月 4 日（Day 556），被験者は治験薬の最終投与日を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，口腔咽頭痛（2014 年 7 月 15 日～22 日），2 回目の口腔咽頭痛（2014 年 8 月 11 日～21 日），頭痛（間欠性，2015 年 1 月 21 日），睡眠の質低下（2015 年 3 月 1 日～31 日），消化不良（2015 年 4 月 2 日～22 日），歯膿瘍（2015 年 4 月 10 日～17 日），消化器痛（2015 年 4 月 14 日～29 日），及び便秘（2015 年 4 月 30 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，迷路炎及び膀胱機能障害と治験薬との関連を否定した。

被験者 3005-001 – 重篤な有害事象（不正子宮出血），投与中止に至った有害事象（不正子宮出血）

被験者背景：55 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（不正子宮出血），2. 投与中止に至った有害事象（不正子宮出血）

本被験者は，2003 年 7 月に MS を発症し，2006 年 11 月に MS と診断され，2006 年 11 月 26 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 11 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2007 年 3 月 24 日に中止）及び IFN β-1a（2012 年 10 月 10 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 9 月 2 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，静脈炎及び足骨折（いずれも 1986 年），並びに肩関節手術（2005 年）があった。合併症として，肥満（1977 年発症），痛風（2003 年発症），2 型糖尿病及び高血圧（いずれも 2006 年発症），並びに不安（2012 年発症）を有していた。喫煙歴（30 pack-years）があった。

併用薬として，痛風に対して allopurinol を，糖尿病に対して metformin hydrochloride 及び gliclazide を，高血圧に対して bisoprolol fumarate，hydrochlorothiazide，perindopril-indapamide，furosemide，及び potassium chloride を，MS による疼痛に対して pregabalin を，MS 関連の不安に対して paroxetine mesilate，zolpidem，及び prazepam を，その他に nitrofurantoin を使用していた。

2013 年 9 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

被験者は治験薬（BAF）の二重盲検での最終投与を受け，翌日（2015 年 1 月 27 日）に非盲検投与に変更された。

2015 年 4 月 17 日（Day 593，非盲検投与開始 80 日後），被験者は不正子宮出血のため入院した。血液検査，胸部，腹部及び骨盤部の CT 検査，並びに経膣超音波検査による婦人科検査では出血の原因は特定されなかった。ヘモグロビンは 15.6 g/dL であった。治験担当医師は，被験者は 5 年超の間，婦人科の検査を受けておらず，一過性の不正子宮出血は 3 週間にわたって進行していたと報告した。不正子宮出血に対する治療の報告はなかった。入院中，不正子宮出血の再発はなかった。不正子宮出血のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 4 月 17 日（Day 593）］。2015 年 4 月 29 日（Day 605），不正子宮出血は消失したと判断され，被験者は退院した。

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，抑うつ気分（2014 年 3 月 4 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，不正子宮出血と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 3005-008 – 重篤な有害事象（自殺行為）

被験者背景：51 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（自殺行為）

本被験者は，1986 年に MS を発症し，1989 年に MS と診断され，2007 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2003 年 1 月 27 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2005 年に効果不十分のため中止），glatiramer acetate（2007 年に効果不十分のため中止），mycophenolate mofetil（2013 年 8 月に効果不十分のため中止），及び cyclophosphamide（2012 年 9 月に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 1 月 28 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，子宮頚部癌（1991 年），肺炎（2008 年），不安，歩行障害，及び疼痛があった。合併症として，うつ病（2005 年発症）を有していた。

併用薬として，便秘の悪化に対して lactulose を，MS による疼痛に対して clonazepam 及び gabapentin を，尿路感染に対して fosfomycin trometamol を，不安抑うつ症候群に対して escitalopram oxalate を，及び MS による歩行困難に対して fampridine を使用していた。

2014 年 1 月 28 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 27 日（Day 273）に実施した C-SSRS による評価で，被験者は実行に移す意図のない積極的自殺念慮があった（死にたいと思っていた）ことを報告した。自殺念慮の理由は他者の関心を引くためであった。被験者はこれらの考えが週 1 回の頻度で起きていたが（持続時間は 1 時間未満），その考えをコントロールしようとはしなかったと報告した。2015 年 4 月 15 日（Day 443），Month 15 の定期的な C-SSRS による評価で，被験者は実行の意思を若干伴う新たな自殺念慮（持続時間 1 時間未満の非具体的な考え）の発現を報告した。自殺念慮の理由は主に疼痛を終わらせるためであった。これらの考えが週 1 回未満の頻度で起きており，被験者はそれほど困難なくその考えをコントロールすることが可能であった。被験者は精神科を受診し，合併症の慢性不安抑うつ症候群の悪化と診断された。治療の報告はなく，自殺行為による治験薬投与の変更は行われなかった。薬物治療は行われなかったが，心理カウンセリングを勧められた。

2016 年 2 月 15 日（Day 749），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

最終報告時点で，自殺行為は未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2014 年 7 月 7 日～28 日）が報告された。

治験担当医師は，自殺行為と治験薬との関連を否定した。

被験者 3005-013 – 重篤な有害事象（尿閉，自殺行為）

被験者背景：44 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿閉，自殺行為）

本被験者は，1995 年 1 月 1 日に MS を発症し，MS と診断され，2011 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 10 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2009 年 2 月 24 日に中止）及び natalizumab（2011 年 12 月 30 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2014 年 4 月 8 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，泌尿器系の問題（診断年の報告なし）があった。合併症として，高血圧及び呼吸困難（いずれも 2013 年発症）を有していた。併用薬として，高血圧に対して perindopril 及び amlodipine besilate-telmisartan を，MS による泌尿器系の問題に対して tamsulosin hydrochloride を，鼻咽頭炎及び歯牙感染に対して amoxicillin を，呼吸困難に対して budesonide-formoterol fumarate

を，心血管疾患の予防に対して acetylsalicylate lysine を，MS による疼痛に対して oxcarbazepine を，脂漏性皮膚炎に対して ketoconazole を，MS による泌尿器系の問題に対して silodosin を，左顔面部神経痛に対して morphine sulfate 及び carbamazepine を，顔面部神経痛に対して ropivacaine を使用していた。

2014 年 4 月 8 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 7 日（Day 183），被験者は急性尿閉により入院した。前立腺超音波検査（実施日不明）の結果は正常で，結腸内視鏡検査で S 状結腸の微小ポリープが認められた。入院期間中，被験者は導尿カテーテル留置も受けた。尿閉に対する治療の詳細の報告はなく，尿閉による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 10 月 15 日（Day 191），尿閉は消失したと判断され，被験者は退院した。

2015 年 4 月 8 日（Day 366），自殺行為の診断が下された。実際の自殺企図や自傷行為は報告されなかった。同日（2015 年 4 月 8 日），C-SSRS による評価は 9 点であった。自殺行為による治験薬投与の変更はなかった。最終報告時点で，自殺行為は未消失と判断された。

2016 年 3 月 23 日（Day 716），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，不安（2014 年 4 月 2 日～7 月 28 日）が報告された。

治験担当医師は自殺行為及び尿閉と治験薬との関連を否定した。自殺行為の他の要因としては対象疾患の進行が考えられた。

被験者 3006-006 – 重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

被験者背景：31 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は，2003 年に MS を発症し，2006 年に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2005 年 7 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b（2010 年 8 月 12 日に中止）及び cyclophosphamide（2012 年 11 月 14 日に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 3 月 14 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，不安及び歩行障害（いずれも 2010 年発症）を有していた。併用薬として，不安に対して paroxetine を，歩行障害に対して fampridine を使用していた。

2014 年 3 月 14 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

ベースライン時，ALT は 54 U/L（基準範囲：≤ 45 U/L）であった。

2014 年 12 月 9 日（Day 271），ALT が 265 U/L（CTCAE グレード 4）に増加し，基準値上限の 5 倍超であった。同日，AST が 81 U/L（基準範囲：≤ 41 U/L）に増加した。本事象に対する治療の詳細の報告はなく，本事象による治験薬投与の変更はなかった。

臨床検査パラメータ

Date (Day)	AST (RR: ≤ 41 U/L)	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	GGT (RR: 2-65 U/L)	Alkaline phosphatase (RR: 40 to 129 U/L)
10-Feb-2014	Normal	50	Normal	Normal
07-Mar-2014	Normal	54	Normal	Normal
08-Apr-2014 (Day 26)	42	99	Normal	Normal
13-Jun-2014 (Day 92)	50	118	105	Normal
16-Sep-2014 (Day 187)	46	133	128	Normal
09-Dec-2014 (Day 271)	81	265	194	191
10-Mar-2015 (Day 362)	47	123	159	143
09-Jun-2015 (Day 453)	Normal	94	118	Normal
08-Sep-2015 (Day 544)	51	129	131	Normal
10-Dec-2015 (Day 637)	43	78	172	168

RR：基準範囲

2015 年 3 月 10 日（Day 362），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。

2016 年 3 月 29 日（Day 747），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，徐脈（2014 年 3 月 20 日）が報告された。

治験担当医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 3006-008 – 重篤な有害事象（網膜剥離），投与中止に至った有害事象（黄斑浮腫），注目すべき有害事象（黄斑浮腫）

被験者背景：43 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（網膜剥離），2. 投与中止に至った有害事象（黄斑浮腫），3. 注目すべき有害事象（黄斑浮腫）

本被験者は，1990 年に MS を発症し，2009 年に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 2 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2010 年 1 月に中止），natalizumab（2012 年 8 月 8 日に中止），及び cyclophosphamide（2013 年 6 月 5 日に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 3 月 20 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，左膝の骨髄炎（1977 年）及び伝染性単核症（1978 年）があり，2 回の白内障手術（2012 年 4 月及び 5 月）を受けていた。合併症として，高眼圧症及びレイノー現象（いずれも 2013 年発症），メラノサイト性母斑及び線維性組織球腫（いずれも 2014 年発症）を有していた。ぶどう膜炎，黄斑浮腫，又は糖尿病の既往歴はなかった。

併用薬として，歩行困難に対して fampridine を，高眼圧症に対して brimonidine tartrate，potassium chloride，acetazolamide，dorzolamide hydrochloride with timolol maleate（点眼液），bimatoprost with timolol maleate（点眼液），rimexolone，及び carmellose sodium を，痙直に対して baclofen を，レイノー症候群に対して lercanidipine hydrochloride を使用していた。

スクリーニング時（2014 年 2 月 20 日），網膜剥離のため左眼（OS）の光干渉断層撮影法（optical coherence tomography，OCT）は実施しなかった。右眼（OD）は，スクリーニング時に OCT による評価を行ったが，黄斑浮腫の徴候は認められなかった。中心窩厚の報告はなく，黄斑体積は 8.60 mm^3 であった。

2014 年 2 月 24 日（スクリーニング期間中），眼科検査で無症候性の左網膜剥離が認められ，被験者は入院した。同日，網膜剥離に対し網膜復位が行われた。治療薬として neodecadron，tropicamide，acetazolamide，potassium chloride，dexamethasone sodium phosphate with neomycin sulfate，dorzolamide hydrochloride with timolol maleate，及び dexamethasone with oxytetracycline が投与された。翌日（2014 年 2 月 25 日），網膜剥離は消失したと判断され，被験者は退院した。

2014 年 3 月 20 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 17 日（Day 29），規定外の眼科検査が行われた。両眼の OCT で黄斑浮腫の徴候は認められなかった（下表を参照）。

2014 年 6 月 11 日（Day 84），拡張検眼鏡検査及び OCT（中心窩厚が 436 μm に増加，黄斑体積が 11.9 mm^3 に増加）の結果に基づき，視力障害を伴う左眼の黄斑浮腫と診断された。右眼に異常所見は認められなかった（下表を参照）。2014 年 6 月 12 日（Day 85），黄斑浮腫と確定診断された。黄斑浮腫のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 6 月 11 日（Day 84）］。2014 年 7 月，黄斑浮腫は消失したと判断された。

眼科検査の結果の概要

Date	20-Feb-2014	17-Apr-2014	11-Jun-2014
Day	−28	29	84
Visit	スクリーニング	Month 1	試験終了時
中心窩厚 (µm)			
OD (右)	247	247	248
OS (左)	網膜剥離のため実施せず	182	436
視力			
OD (右)	1.0	0.9	1.0
OS (左)	0.4	0.1	0.1
拡張検眼鏡検査			
OD (右) 黄斑浮腫の有無	No	No	No
OS (左) 黄斑浮腫の有無	不確定	No	Yes
眼科医による黄斑浮腫の評価			
OD (右) 黄斑浮腫の有無	No	No	No
OS (左) 黄斑浮腫の有無	ND	Yes	Yes
蛍光眼底血管造影法			
網膜毛細血管漏出 OD (右)	ND	ND	ND
網膜毛細血管漏出 OS (左)	ND	ND	ND

ND：実施せず

被験者は，有害事象のため投与期を終了することなく，2014 年 6 月 24 日（Day 97）に試験終了時の診察を受けた。また，2014 年 7 月 22 日（Day 125）に，追跡調査の診察を受けた。

治験担当医師は，黄斑浮腫と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，網膜剥離発現時に治験薬の投与を開始していなかったため，網膜剥離と治験薬との関連は否定した。

被験者 3007-009 – 重篤な有害事象（筋痙直 2 回，発熱）

被験者背景：45 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（筋痙直 2 回，発熱）

本被験者は，1988 年に MS を発症し，1993 年に MS と診断され，2012 年 1 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 7 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2005 年に中止），natalizumab（2011 年に中止），及び glatiramer acetate（2012 年 9 月に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2014 年 3 月 25 日）の EDSS は 6.0 であった。

合併症として，弱視及び斜視（いずれも 1972 年発症），うつ病（1992 年発症），尿閉（2000 年発症），瘢痕及びメラノサイト性母斑を有していた。喫煙歴（7 pack-years）があった。併用薬

として，MS に対して fampridine を，尿路感染に対して amoxicillin-clavulanic acid 及び norfloxacin を，尿閉に対して solifenacin succinate を，うつ病に対して sertraline hydrochloride を，骨盤部のそう痒症に対して merbromin を使用していた。

2014 年 3 月 25 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 9 月 22 日（Day 182），筋痙直（1 回目）が発現した。2014 年 10 月 27 日（Day 217），本事象により入院した。治療薬として methylprednisolone sodium succinate 及び baclofen が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 10 月 29 日（Day 219），筋痙直（1 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

2015 年 10 月 14 日（Day 569），筋痙直（2 回目）及び発熱が認められ，2015 年 10 月 16 日（Day 571）に入院した。治療薬として amoxicillin，ceftriaxone，methylprednisolone sodium succinate，baclofen，及び A 型ボツリヌス毒素が投与された。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 10 月 22 日（Day 577），筋痙直（2 回目）及び発熱は消失したと判断され，同日，被験者は退院した。

2016 年 3 月 14 日（Day 721），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，疲労（2014 年 3 月 25 日～継続中），そう痒症（2014 年 3 月 27 日～4 月 22 日），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2014 年 4 月 22 日～継続中），視力障害（2014 年 6 月 11 日～12 日），膀胱結石（2014 年 9 月 23 日～継続中），尿路感染（2014 年 10 月 27 日～11 月 6 日），インフルエンザ（2015 年 2 月 13 日～23 日），2 回目の尿路感染（2015 年 3 月 8 日～21 日），及び皮膚病変（2015 年 3 月 16 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，筋痙直（1 回目）及び発熱と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，筋痙直（2 回目）と治験薬との関連を否定できないと判断した。筋痙直の他の要因としては治験薬の効果不十分及び疾患進行の可能性が考えられ，発熱及び筋痙直の他の要因としてはその他（尿路感染）の可能性が考えられた。

被験者 3009-003 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：39 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，2004 年に MS を発症し，2008 年に MS と診断され，2012 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2014 年 7 月 9 日に中止）であった。

既往歴の報告はなかった。併用薬として，MS に対して colecalciferol を，痙直に対して baclofen を使用していた。

スクリーニング時（2014 年 6 月 16 日），皮膚科評価では何も病変は認められなかった。

ベースライン時（2014 年 7 月 16 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

2014 年 7 月 16 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 3 月 23 日（Day 617），皮膚科評価で非定型病変が認められ，基底細胞癌と診断された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日，基底細胞癌は切除され，基底細胞癌は消失したと判断された。

2016 年 3 月 23 日（Day 617），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，基底細胞癌と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 3010-001 – 重篤な有害事象（一過性脳虚血発作）

被験者背景：56 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（一過性脳虚血発作）

本被験者は，1987 年に MS を発症し，MS と診断され，2012 年 7 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 11 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 10 月 17 日）の EDSS スコアは 3.0 であった。

合併症として，うつ病（2013 年発症）を有していた。併用薬として，抑うつ症候群に対して sertraline を，MS による疼痛に対して paracetamol を，左踵痛に対して diclofenac を，コレステロールの抑制を目的に atorvastatin 及び pravastatin sodium を，折れた歯に対して alphacaine を，回転性めまいに対して acetylleucine を，顔面紅斑に対して fusidate sodium 及び betamethasone を，下痢に対して loperamide を使用していた。

2013 年 10 月 17 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 11 月 20 日（Day 400），被験者は一過性脳虚血発作（20 分間持続）により入院した。一過性の失語症及び両眼の視力低下が認められたが，継続したのは 1 時間未満であった。CT 検査で特に異常は認められなかった。治療薬として acetylsalicylate lysine が投与された。同日（2014 年 11 月 20 日），一過性脳虚血発作は消失したと判断された。2014 年 11 月 21 日（Day 401），一過性脳虚血発作により治験薬の投与は中断され，被験者は退院した。翌日（2014 年 11 月 22 日），治験薬の投与が再開された。2014 年 12 月 24 日（Day 404），頚部血管のドップラー超音波で特に異常な所見やプラークは認められなかった。血流に左右差は認められなかった。

2016 年 3 月 21 日（Day 887），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，収縮期血圧上昇（2013 年 11 月 19 日～2014 年 1 月 21 日），気管支炎（2014 年 1 月 1 日～15 日），胃腸炎（2014 年 1 月 10 日～11 日），四肢痛（2014 年 1 月 15 日～4 月 1 日），下痢（2014 年 3 月 14 日），疼痛（全身性，2014 年 4 月

15 日），紅斑（2015 年 3 月 2 日～6 月 30 日），うつ病（2015 年 4 月 25 日），歯牙破折（2015 年 11 月 20 日），及び歯肉痛（歯茎，2015 年 12 月 20 日～2016 年 2 月 1 日）が報告された。

治験担当医師は一過性脳虚血発作と治験薬との関連を否定した。

被験者 3010-008 – 重篤な有害事象（うつ病）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（うつ病）

本被験者は，1998 年に MS を発症し，1998 年 12 月 10 日に MS と診断され，2003 年 2 月 12 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 9 月 20 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は cyclophosphamide［2008 年 1 月 25 日に詳細不明（その他）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 12 月 11 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，眼部手術（2013 年）及び胆嚢切除（2014 年）があった。合併症として，うつ病（2013 年発症）を有していた。併用薬として，不安に対して生薬製剤（Passiflora，Ballota，Valeriana，及び Aubepine）及び alprazolam を，ほてりに対して pregabalin 及び climaston を，右ふくらはぎ紅斑に対して betamethasone を，腟真菌症に対して sertaconazole nitrate を，顔面右側の錯感覚に対して amitriptyline hydrochloride を，MS による便秘に対して macrogol を，MS による疲労に対して amantadine hydrochloride を，抑うつ症候群に対して mirtazapine を，MS による歩行障害に対して fampridine を，疼痛に対して phloroglucinol diclofenac 及び ketoprofen を，MS による疼痛に対して pregabalin 及び ketoprofen を，MS による痙直に対して baclofen を使用していた。

2014 年 12 月 11 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 3 月 17 日（Day 97），自殺傾向及び非特異的な（自殺）念慮が認められた。実行の意思が多少みられたが，具体的な計画はなかった。念慮の頻度は，1 週間に 1 回未満であり，考えている時間は数秒から数分であった。2015 年 6 月 9 日（Day 181），婦人科疾患により，不安・抑うつ症候群が悪化し，自殺念慮が発現した。抑うつ症候群に対し mirtazapine が継続投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 6 月 25 日（Day 197），うつ病は消失したと判断された。

2015 年 9 月 8 日（Day 272），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，失神（2014 年 12 月 19 日），灼熱感（右頬，2014 年 12 月 26 日～2015 年 7 月 7 日），錯感覚（顔面右側，2015 年 2 月～継続中），紅斑（右ふくらはぎ，2015 年 3 月～継続中），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2015 年 3 月 17 日～6 月 9 日），外陰腟真菌感染（2015 年 3 月 26 日），肛門性器疣贅（2015 年 5 月 21 日～継続中），及び疼痛（全身性，2015 年 9 月～継続中）が報告された。

治験担当医師はうつ病と治験薬との関連を否定した。

被験者 3012-005 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：53 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，1986 年 4 月 8 日に MS を発症し，MS と診断され，2006 年 6 月 15 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 8 月 7 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，cyclophosphamide（2010 年 8 月 23 日に中止）及び mycophenolate mofetil（2012 年 2 月 15 日に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 11 月 19 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，サンバーン（1976），卵巣嚢腫摘出術（1984 年），扁桃摘出（1985），皮膚新生物切除（1990 年 9 月 4 日），閉経（2010 年），尿路感染及びリンパ球減少症（いずれも 2014 年）があった。合併症として，緑内障，口腔ヘルペス（1974 年発症），片頭痛（1980 年発症），不眠症（2004 年発症）を有していた。元喫煙者（12 pack-years，1990 年に禁煙）であった。併用薬として，MS による歩行の問題に対して fampridine を，MS による神経障害性疼痛に対して pregabalin を，口唇ヘルペスに対して aciclovir を，尿失禁に対して oxybutynin hydrochloride を，閉経に対して estradiol 及び progesterone を，片頭痛に対して ketoprofen を，不眠症に対して zolpidem tartrate 及び bromazepam を，緑内障に対して brimonidine を，尿路感染に対して norfloxacin を使用していた。

2014 年 11 月 19 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 9 日（スクリーニング期間中），皮膚科検査で臨床的に重要な新規皮膚病変が認められた。2014 年 10 月 13 日，側腹部の丘疹，前額部の紅斑及び左側腹部の角化性病変の 3 つの生検検体の病理組織学的診断で，グロヴァー病，表在型基底細胞癌及び脂漏性角化症が示唆された。2015 年 12 月 8 日（Day 385）に赤外線の曝露（8 分），2015 年 12 月 18 日（Day 395）に動的光線療法及び methyl aminolevulinate hydrochloride の投与を受けた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。最終報告時点で，基底細胞癌は軽快と判断された。

2016 年 2 月 9 日（Day 448），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，肋骨骨折（2015 年 3 月 4 日～4 月 5 日），転倒（2015 年 3 月 4 日），及び感覚鈍麻（2015 年 5 月 10 日）が報告された。

治験担当医師は，基底細胞癌と治験薬との関連は否定できないと判断した。基底細胞癌の一因として，日焼け（既往歴）が影響していると考えられた。

被験者 3031-006 – 重篤な有害事象（心拍数減少）

被験者背景：52 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（心拍数減少）

本被験者は，2007 年に MS を発症し，2009 年に MS と診断され，2013 年 6 月 4 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発はスクリーニング 12 ヵ月前であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2013 年 3 月 6 日に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 5 月 2 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，先天性のメラノサイト性母斑及び全般性不安を有していた。併用薬として，腰痛に対して nimesulide を，帯状疱疹に対して brivudine，tramadol，及び paracetamol を，全般性不安に対して citalopram を使用していた。

スクリーニング時（2014 年 3 月 13 日），心電図の結果，左脚前枝ヘミブロックの異常が認められ，心拍数は 65 bpm，平均 PR 間隔は 154 ms であった。同日，平均血圧は 112/69 mmHg，脈拍数は 66 bpm であった。ベースライン時（2014 年 4 月 23 日），血圧は 100/67 mmHg，脈拍数は 65 bpm であった。ホルターMCT 所見で洞調律が認められた。

試験開始時に CYP2C9 遺伝子型及び表現型は WT/WT extensive metabolizer であることが判明した。

2014 年 5 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 5 月 2 日（Day 1）の投与前の血圧は 105/65 mmHg で，心拍数は低かった（52 bpm）。治験薬が投与され，被験者は観察のため院内に滞在した（安全性の問題のため）。投与開始 3 日間の心拍数及び血圧は正常であった。院内での観察期間中，血圧は正常であった。2014 年 5 月 5 日（Day 4），本事象は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 7 日（Day 676），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，背部痛（腰，2014 年 10 月 30 日～11 月 30 日），帯状疱疹（皮膚，2015 年 3 月 27 日～4 月 29 日），全般性不安障害（2015 年 3 月 27 日～継続中），及び腎結石症（2016 年 3 月 1 日）が報告された。

治験担当医師は，心拍数減少と治験薬との関連を否定した。

被験者 3032-001 – 重篤な有害事象（肝酵素異常，黄斑浮腫），投与中止に至った有害事象（黄斑浮腫，視神経炎）

被験者背景：44 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（肝酵素異常，黄斑浮腫），2. 投与中止に至った有害事象（黄斑浮腫，視神経炎）

本被験者は，1983 年に MS を発症し，2011 年 11 月に MS と診断され，二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 1 月 4 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，natalizumab（2011 年 5 月に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 9 月 25 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，近視（1973 年発症），貧血（2010 年発症），及び高脂血症（2011 年発症）があった。併用薬として，MS による歩行障害に対して fampridine を，疲労に対して Q10 ビタミン E，cyanocobalamin，ubiquinol，及び colecalciferol を，尿失禁に対して solifenacin succinate 及び mirabegron を，高脂血症に対して pravastatin を使用していた。

2013 年 9 月 25 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 8 月 7 日（スクリーニング期間中）及び 2013 年 9 月 18 日（ベースライン）に実施した肝機能検査の結果は正常であった。2013 年 9 月 9 日（スクリーニング時）に実施した眼科検査では中心窩厚は右眼 191 µm 及び左眼 188 µm であり，黄斑体積は右眼 6.87 mm^3 及び左眼 6.78 mm^3 であった。

2013 年 10 月 22 日（Day 28）に実施した規定の臨床検査で肝酵素異常が認められた。基準値上限の 4 倍を上回る AST 増加及び基準値上限の 5 倍を上回る ALT 増加が認められた（評価時点別の肝機能検査の詳細は下表を参照）。

臨床検査パラメータ

Date	Study Day	AST (RR: ≤ 41 U/L)	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L)	Total bilirubin (RR: 2 to 21 U/L)	ALP (RR: 35 to 104 U/L)
07 Aug 2013	Day -49	Normal	47 (> 1)	Normal	Normal	Normal
18-Sep-2013	Day -7	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
22-Oct-2013	Day 28	168 (> 4)	246 (> 5)	132 (> 2)	8	127 (> 1)
25-Oct-2013	Day 31	64 and 89 (> 1)	161 and 187 (> 4)	130 (2)	Normal	128 (> 1)
29-Oct-2013	Day 35	64 (> 1)	136 (> 3)	129 (< 2)	Normal	124 (> 1)
05 Nov 2013	Day 42	56 (> 1)	106 (> 2)	106 (< 2)	Normal	102
17 Dec 2013	Day 84	64	116	129	Normal	Normal
20 Mar 2014	Day 177	47	94	114	Normal	116
25 Jun 2014	Day 274	62	107	108	Normal	118
24 Sep 2014	Day 365	45	88	135	Normal	136
17 Dec 2014	Day 449	94	158	Normal	Normal	Normal
18 Mar 2015	Day 540	Normal	48	Normal	Normal	Normal
22 Jun 2015	Day 636	Normal	51	Normal	Normal	Normal

肝酵素異常に対する治療は報告されておらず，治験薬投与の変更はなかった。2013 年 11 月 5 日（Day 42），肝機能検査で顕著な改善が認められ，肝酵素異常は消失したと判断された。

2014 年 6 月 25 日（Day 274），被験者は霧視の症状を訴えた。2014 年 9 月 24 日（Day 365），霧視の症状継続が認められた。

被験者は視力，視野検査，及び蛍光眼底血管造影法を受けた（結果は報告されなかった）。2014 年 10 月 6 日（Day 377），OCT を実施し，視力障害を伴う両側黄斑浮腫が認められた。同日，被験者は視神経炎と診断された。被験者は視野障害，視力変化，霧視／かすみ目，及び視力低下を有していた。同日測定した視力は右眼 4/10 及び左眼 3～4/10 であった。黄斑浮腫及び視神経炎のため治験薬の投与は中止され，最終投与日は 2014 年 10 月 6 日（Day 377）であった。2014 年 11 月 6 日（Day 408）に測定した視力は両眼とも 5/10 であり，2014 年 11 月 13 日（Day 415）に測定した視力は右眼 4/10 及び左眼 5/10 であった。同日，蛍光眼底血管造影法を実施し，結果は正常であった。その他に認められた所見を下表に示す。黄斑浮腫に対する治療薬として dorsolamide が点眼された。視神経炎に対する治療は報告されなかった。治験薬投与の変更はなかった。最終報告時点で，黄斑浮腫及び視神経炎は未消失と判断された。

眼科検査の結果の概要

Date	09 Sep 2013	06 Oct 2014
Day	−49	377
Visit	スクリーニング	Month 12
中心窩厚（μm）		
OCT OD（右）	191	434
OCT OS（左）	188	437
視力		
OCT OD（右）	0.70	0.40
OCT OS（左）	1.0	0.40
拡張検眼鏡検査		
OD（右）黄斑浮腫の有無	ND	Yes
OS（左）黄斑浮腫の有無	ND	Yes
眼科医による黄斑浮腫の評価		
OD（右）黄斑浮腫の有無	No	Yes
OS（左）黄斑浮腫の有無	No	Yes
蛍光眼底血管造影法		
網膜毛細血管漏出 OD（右）	ND	ND
網膜毛細血管漏出 OS（左）	ND	ND

ND: 実施せず

被験者は試験終了時の診察を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻咽頭炎（2013 年 10 月 6 日），咽頭炎（2013 年 10 月 16 日～25 日），上腹部痛（2013 年 10 月 30 日），上腹部痛（2013 年 11 月 18

日），視神経炎（2014 年 10 月 6 日～継続中），及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2014 年 12 月 17 日～2015 年 1 月 30 日）が報告された。

治験担当医師は，肝酵素異常，黄斑浮腫，及び視神経炎と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 3053-007 – 重篤な有害事象（腎結石症）

被験者背景：45 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（腎結石症）

本被験者は，2001 年 8 月 1 日に MS を発症し，2001 年 11 月 30 日に MS と診断され，2011 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 12 月 9 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 10 月 29 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，腎結石症の疑い（発症年の報告なし）があった。合併症として，滑液嚢腫，半月板損傷及び変形性関節症（いずれも 2013 年発症）を有していた。併用薬として，腎仙痛に対して drotaverine hydrochloride を，高血圧に対して ramipril を使用していた。

2013 年 10 月 29 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 6 月 27 日（Day 242），被験者は左側の腎仙痛と診断され，入院した（日付不明）。2014 年 6 月 30 日（Day 245），腹部超音波検査で腎結石症が認められ，2014 年 7 月 2 日（Day 247）に実施した尿路造影で確定診断された。治療薬として，腎仙痛に対して drotaverine hydrochloride が，腎結石症に対して精油が投与された。治験薬投与の変更はなかった。2014 年 7 月 7 日（Day 252），腎結石症に対し砕石が行われた。2014 年 7 月 7 日，腎仙痛及び腎結石症は消失したと判断され，翌日（2014 年 7 月 8 日），被験者は退院した。

2016 年 3 月 15 日（Day 869），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，腎仙痛（2014 年 6 月 27 日～7 月 7 日），高トリグリセリド血症（2014 年 11 月 4 日～2016 年 1 月 19 日），体重増加及び高コレステロール血症（いずれも 2014 年 11 月 4 日～継続中），高血圧（2015 年 12 月～継続中），及びメラノサイト性母斑（2016 年 3 月 16 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は腎結石症と治験薬との関連を否定した。

被験者 3054-001 – 重篤な有害事象（自然流産）

被験者背景：34 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（自然流産）

本被験者は，1997 年 1 月 13 日に MS を発症し，MS と診断され，2011 年 11 月 7 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年 5 月 22 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は glatiramer acetate（2011 年 11 月 7 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 3 月 20 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，扁桃摘出（発症年の報告なし）及び交通事故（1990 年）があった。併用薬として，歩行改善のため fampridine を，痙直悪化に対して tizanidine hydrochloride を，ビタミン D3 低値に対して colecalciferol を使用していた。

2013 年 3 月 20 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 3 月 17 日（Day 1094），被験者は自然流産し入院した。本事象に対する治療の報告はなく，本事象による治験薬投与の変更はなかった。

2016 年 3 月 23 日（Day 1100），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，筋痙直（2013 年 6 月 26 日～継続中），ビタミン D 減少（2013 年 12 月 2 日～継続中），及び疲労（2014 年 3 月 1 日～4 月 15 日）が報告された。

治験担当医師は自然流産と治験薬との関連を否定した。

被験者 3054-009 – 重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加），投与中止に至った有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

被験者背景：53 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加），2. 投与中止に至った有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は，1994 年 1 月 1 日に MS を発症し，2000 年 6 月 15 日に MS と診断され，2012 年 3 月 30 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 6 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は glatiramer acetate（2013 年 9 月 27 日に効果不十分のため中止）であった。

2014 年 2 月 5 日（Day 1）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，抑うつ気分（2000 年発症）及び高血圧（2009 年発症）を有していた。飲酒歴の報告はなかった。併用薬として，痙直に対して baclofen を，不安に対して alprazolam を，高血圧に対して indapamide 及び perindopril を，うつ病に対して citalopram hydrobromide を，不眠症に

対して zolpidem tartrate を，膀胱炎に対して norfloxacin を，MS 再発に対して famotidine，potassium，methylprednisolone sodium succinate を，浮動性めまいに対して vinpocetine を使用していた。

2014 年 2 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 11 月 10 日（スクリーニング期間前）及び 2013 年 12 月 11 日の ALT はそれぞれ 20 U/L 及び 14 U/L であった（基準範囲は不明）。肝機能検査値については下表に示す。2014 年 3 月 5 日（Day 29）に ALT は 215 U/L に増加した（基準範囲：≤45 U/L）。2014 年 3 月 14 日（Day 38）及び 2014 年 3 月 21 日（Day 45）の ALT はそれぞれ 74 U/L 及び 161 U/L であった。重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が報告され，発現日は 2014 年 3 月 21 日であった。2014 年 3 月 28 日（Day 52）に ALT は 299 U/L に増加した。2014 年 4 月 2 日，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬の投与は中断された。症状は認められなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に対する治療の報告はなかった。2014 年 4 月 15 日（Day 70），ALT は 343 U/L に増加し，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬の投与は中止された。2014 年 8 月 13 日（治験薬最終投与 134 日後），ALT は 19 U/L に減少し，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。

臨床検査パラメータ

Date; Day	ALT (RR: ≤ 45 U/L); (RR[a]: not reported, unit: U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L)
10-Nov-2013	20[a]	NR
11-Dec-2013; (ベースライン)	14[a]	NR
05-Mar-2014; (Day 29)	215	80
14-Mar-2014; (Day 38)	74[a]	NR
21-Mar-2014; (Day 45)	161[a]	NR
28-Mar-2014; (Day 52)	299[a]	NR
04-Apr-2014; (Day 59)	220[a]	NR
15-Apr-2014; (Day 70)	343	242
07-May-2014	158	94
13-Aug-2014	19[a]	NR

RR：基準範囲，NR：報告なし

a. 安全性データベースの検査値

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，不安（2014 年 2 月 24 日～継続中），浮動性めまい及びうつ病（いずれも 2014 年 2 月 24 日～3 月 4 日），膀胱炎（2014 年 2 月 24 日～3 月 5 日），及び不眠症（2014 年 2 月 24 日～継続中）が報告された。

治験担当医師はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 3058-005 – 重篤な有害事象（肝毒性）

被験者背景：61 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（肝毒性）

本被験者は，1973 年 3 月 10 日に MS を発症し，1994 年 9 月 27 日に MS と診断され，2013 年 6 月 21 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2005 年 8 月 11 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は glatiramer acetate（2014 年 8 月 27 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 10 月 7 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，子宮頚部円錐切除及び子宮卵管卵巣摘除（いずれも 1994 年），胆嚢切除及び胆嚢障害（いずれも 2005 年）があった。合併症として，高血圧（2006 年発症）を有していた。併用薬として，不安に対して alprazolam を，肝障害に対して *Silybum marianum* を，急性気管支炎に対して cefuroxime を，動脈性高血圧に対して ramipril を使用していた。

2014 年 10 月 7 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 11 月 4 日（Day 29），GGT は 70 U/L（基準範囲：2～65 U/L）であった。肝機能検査値については下表に示す。2015 年 1 月 7 日（Day 93）の臨床検査の結果は，アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase，ALP）が 110 U/L（基準範囲：35～104 U/L），GGT が 124 U/L であった。2015 年 2 月 15 日（Day 132），被験者は，全身脱力，疲労，及び無力感を訴え，ベッドから起き上がることができなかった。2015 年 2 月 15 日（Day 132），肝毒性が認められた。翌日（2015 年 2 月 16 日），MS の急性増悪の疑いにより入院した。

2015 年 2 月 17 日（Day 134），臨床検査の結果は，AST が 113 U/L（基準範囲：≤37 U/L），ALT が 191 U/L（基準範囲：≤40 U/L），GGT が 193 U/L（基準範囲：7～32 U/L），及び乳酸脱水素酵素が 403 U/L（基準範囲：240～480 U/L）であった。治療薬として silymarin が投与された。2015 年 2 月 21 日（Day 138），肝毒性のため治験薬の投与が中断された。2015 年 2 月 24 日（Day 141），被験者は退院した。2015 年 4 月 7 日（Day 183），肝毒性は消失したと判断された。2015 年 4 月 14 日（Day 190），治験薬の投与が再開された。

臨床検査パラメータ

Date; Day	ALT (RR: ≤ 40 U/L)	AST (RR: ≤ 37 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L) (RR*: 7 to 32 U/L)	Alkaline phosphatase (RR: 35 to 104 U/L) (RR*: 64 to 300 U/L)	Total bilirubin (RR: 5 to 20 µmol/L)
04-Nov-2014; (Day 29)	NR	NR	70	NR	NR
07-Jan-2015; (Day 93)	NR	NR	124	110	NR
17-Feb-2015; (Day 134)	191	113	193*	NR	NR
20-Feb-2015; (Day 137)	114	51	207*	453*	8.2
09-Jul-2015; (Day 276)	NR	NR	83	NR	NR
14-Oct-2015; (Day 373)	NR	NR	109	NR	NR
07-Jan-2016; (Day 458)	NR	NR	114	NR	NR
23-Mar-2016	NR	NR	79	NR	NR

RR：基準範囲，NR：報告なし

*: 異なる基準範囲

2016 年 3 月 22 日（Day 533），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，不安（2015 年 2 月 20 日～4 月 8 日），高コレステロール血症（2015 年 7 月 9 日～継続中），気管支炎（2016 年 2 月 19 日～25 日），及び高血圧（2016 年 3 月 16 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は肝毒性と治験薬との関連を否定した。

被験者 3060-004 – 重篤な有害事象（てんかん）

被験者背景：44 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（てんかん）

本被験者は，1992 年に MS を発症し，MS と診断され，2011 年 7 月 21 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 10 月 10 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2013 年 4 月 30 日に二次性進行型 MS への移行のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 6 月 27 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，肋骨骨折及び葉酸欠乏（いずれも 2009 年）があった。合併症として，疲労（2009 年発症），筋痙直（2011 年発症），うつ病，血管腫，メラノサイト性母斑，及び爪真菌症（いずれも 2013 年発症）を有していた。併用薬として，痙直に対して baclofen を，疲労に対して amantadine を，尿閉に対して tamsulosin を，尿路感染に対して sulfamethoxazole/trimethoprim

を，MS の進行の予防を目的に cholecalciferol，thiamine，methylprednisolone，及び tocopherol を，ステロイド治療によるカリウム欠如に対して potassium chloride を，胃潰瘍の予防を目的に pantoprazole sodium sesquihydrate を使用していた。

2013 年 6 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 3 月 20 日（Day 267），被験者はてんかんの診断により入院した。てんかんの治療薬として carbamazepine が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2014 年 3 月 20 日），てんかんは消失したと判断された。2014 年 3 月 31 日（Day 278），carbamazepine の投与は中止され，levetiracetam の投与が開始された。退院の詳細は報告されなかった。

2016 年 3 月 30 日（Day 1008），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿閉（2013 年 9 月 19 日～継続中），尿路感染（2013 年 11 月 14 日～2014 年 12 月 1 日），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（いずれも 2014 年 12 月 11 日～継続中），高脂血症及び 2 回目のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（いずれも 2015 年 9 月 24 日～継続中），並びに皮膚乳頭腫（2016 年 3 月 3 日）が報告された。

治験担当医師はてんかんと治験薬との関連を否定した。

被験者 3060-011 – 重篤な有害事象（精神病性障害，幻覚），投与中止に至った有害事象（精神病性障害，幻覚）

被験者背景：50 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（精神病性障害，幻覚），2. 投与中止に至った有害事象（精神病性障害，幻覚）

本被験者は，1992 年に MS を発症し，1998 年 4 月 8 日に MS と診断され，2009 年 6 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 2 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2009 年 6 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2015 年 4 月 2 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，心筋炎（1968 年），扁桃摘出（1979 年），副鼻腔炎（1980 年，1992 年），レイノー現象（1998 年），脛骨骨折（2012 年），脊髄圧迫（2013 年），及び筋痙直があった。合併症として，尿失禁（2008 年発症）及び骨粗鬆症（2014 年発症）を有していた。併用薬として，痙直に対して baclofen を，尿失禁に対して oxybutynin を，蠕虫感染に対して mebendazole を，MS 進行の予防を目的に vitamin E 及び vitamin B-complex with minerals を，骨粗鬆症に対して calcium, alendronic acid，及び colecalciferol を，その他に ibuprofen を使用していた。

2015 年 4 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 5 月 22 日（Day 51），被験者は幻覚症状，精神病，失見当識，及び行動変化を発現した。翌日（2015 年 5 月 23 日），精神病性障害及び幻覚のため治験薬の投与は中止された。2015 年 5 月 28 日，精神病性障害及び幻覚のため被験者は入院した。脳の MRI 検査（実施日不明）で新たな所見は認められなかった。治療薬として quetiapine fumarate 及び clonazepam が投与された。2015 年 6 月 5 日，精神病性障害及び幻覚は消失したと判断された。2015 年 6 月 15 日，被験者は退院した。

2015 年 5 月 23 日（Day 52），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，蠕虫感染（2015 年 5 月 19 日～6 月 1 日）及び脂漏（2015 年 6 月 4 日～9 月 17 日）が報告された。

治験担当医師は，精神病性障害及び幻覚と治験薬との関連を否定した。

被験者 3061-001 – 重篤な有害事象（深部静脈血栓症），投与中止に至った有害事象（深部静脈血栓症）

被験者背景：47 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（深部静脈血栓症），2. 投与中止に至った有害事象（深部静脈血栓症）

本被験者は，1999 年に MS を発症し，MS と診断され，2009 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2005 年 1 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 6 月 4 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，癜風があった。合併症として，うつ病（2012 年発症）及び不正子宮出血を有していた。

併用薬として，うつ病に対して piracetam，citalopram，及び clonazepam を，四肢痙直及び MS に対して tolperisone hydrochloride を，高血圧に対して irbesartan を，胃潰瘍予防及び胃食道逆流性疾患に対して pantoprazole 及び famotidine を，不正子宮出血に対して medroxyprogesterone acetate を，予防を目的に acetylsalicylic acid を使用していた。

2013 年 6 月 4 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 1 月 28 日（Day 604），被験者は股関節を捻挫した。2015 年 2 月 2 日（Day 609），不正子宮出血に対する medroxyprogesterone acetate の直近の投与を受けた。2015 年 2 月 3 日（Day 610），被験者は左脚の疼痛及び腫脹を発現した。同日の超音波検査で左下肢に広範な深部静脈血栓症が認められ，被験者は入院した。翌日（2015 年 2 月 4 日），medroxyprogesterone acetate の投与を中止した。治療薬として dalteparin sodium 及び rivaroxaban が投与された。深部静脈血栓症のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 2 月 3 日（Day 610）］。2015 年 2 月 9 日（Day 616），深部静脈血栓症は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

被験者は医師の判断により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，一過性脳虚血発作（2013 年 8 月 10 日），胃食道逆流性疾患（2013 年 9 月 10 日～2015 年 2 月 2 日），高血圧（2013 年 9 月 10 日～12 月 2 日），うつ病（悪化，2013 年 12 月 3 日～2014 年 4 月 2 日），及び筋痙直（2014 年 5 月 27 日～9 月 2 日）が報告された。

治験担当医師は，深部静脈血栓症と治験薬との関連は否定したが，medroxyprogesterone acetate との関連は否定できないと判断した。治験担当医師は，本事象の他の要因として，股関節の捻挫，外傷，及び運動低下の可能性があると考えた。

被験者 3061-003 – 重篤な有害事象（体重減少）

被験者背景：47 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（体重減少）

本被験者は，1990 年に MS を発症し，MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 1 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 12 月 12 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，胃潰瘍（1998 年），腰椎骨折（2005 年），高血圧，先天性の重度の左眼損傷，及び左片麻痺があった。合併症として，乾癬（1998 年発症）及び脂漏性皮膚炎（発症年の報告なし）を有していた。

併用薬として，高血圧に対して perindopril arginine，preterax arginine，nebivolol，及び amlodipine を，うつ病に対して escitalopram oxalate を使用していた。

2013 年 12 月 12 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 11 月（治験薬投与開始 1 ヵ月前），体重は 82.5 kg であった。2014 年 4 月 28 日（Day 138），腹部超音波検査で肝障害，胆石症，及び典型的な結石の徴候がない初期の腎結石症が認められた。2014 年 5 月 29 日（Day 169），体重は 77.9 kg であった。2014 年 6 月 17 日（Day 188），体重減少のため胃内視鏡検査を実施したが，異常は認められなかった。2014 年 6 月 30 日（Day 201），体重は 75.0 kg まで減少し，原因を特定するため被験者は入院した。体重減少の決定的な原因は特定されなかった。肝障害，肝酵素上昇，及び胆石症が認められた（いずれも非重篤）。2014 年 7 月 2 日（Day 203）の臨床検査の結果，AST が 46 U/L，ALT が 69 U/L，GGT が 208 U/L，及び ALP が 131 U/L であり，いずれも上昇が認められた。被験者は体重が約 5～6 kg 減少し，試験期間中に便通の変化があった。バイタルサイン及び結腸内視鏡検査の結果は，臨床的に重要ではないと報告された。本事象に対する治療の報告はなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 7 月 3 日（Day 204），被験者は退院し，体重減少は消失したと判断された。

2016 年 3 月 11 日（Day 821），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，便秘（2014 年 5 月 10 日～7 月 10 日）及びうつ病（2014 年 8 月 29 日）が報告された。

治験担当医師は，体重減少と治験薬との関連を否定した。

被験者 3062-001 – 重篤な有害事象（右下肢の足変形）

被験者背景：44 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（右下肢の足変形）

本被験者は，1990 年 9 月 24 日に MS を発症し，2004 年 11 月 21 日に MS と診断され，2011 年 12 月 14 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年 1 月 15 日であった。

過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2009 年に中止し，再開後，2011 年 12 月 14 日に再度中止）であった。中止理由は有害事象であった。

ベースライン時（2014 年 7 月 4 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

スクリーニング時に既往歴及び合併症の報告はなかった。併用薬として，インフルエンザに対して paracetamol を，腰痛症に対して aceclofenac を使用していた。

2014 年 7 月 4 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 20 日（Day 232），被験者は右下肢の足変形を発現した。2016 年 6 月 8 日（Day 706），被験者は入院し，右下肢のアキレス腱切離術を受けた。治療薬として niflumic acid 及び enoxaparin sodium が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 6 月 15 日（Day 713），右下肢の足変形は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 23 日（Day 629），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，末梢腫脹（2015 年 1 月 7 日～継続中）及びインフルエンザ（2015 年 4 月 18 日～22 日）が報告された。

治験担当医師は，右下肢の足変形と治験薬との関連を否定した。

被験者 3072-003 – 重篤な有害事象（尿路感染 11 回，尿路性敗血症），投与中止に至った有害事象（CD4 リンパ球減少）

被験者背景：51 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（尿路感染 11 回，尿路性敗血症），2. 投与中止に至った有害事象（CD4 リンパ球減少）

本被験者は，2001 年に MS と診断され，2013 年 12 月 9 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年 8 月であった。過去に

使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a［2011 年にその他（詳細不明）の理由のため中止］及び IFN β-1a（2013 年 12 月 8 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 4 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，虫垂切除（1978 年），上肢骨折（1978 年），黄疸（1988 年），四肢損傷（1992 年），便秘（2000 年），足骨折（2008 年），膀胱カテーテル留置（2011 年），及び皮膚乳頭腫（診断年の報告なし）があった。合併症として，筋痙縮（2004 年発症）及び高血圧（2008 年発症）を有していた。間欠自己導尿カテーテルを使用していた。

併用薬として，尿路感染予防として trimethoprim，nitrofurantoin，sulfamethoxazole-trimethoprim，及び cefalexine を，疣贅に対して salicylic acid-lactic acid を，高血圧に対して ramipril を，MS 関連の疲労に対して amantadine hydrochloride を，筋痙攣に対して baclofen 及び tizanidine hydrochloride を，便秘に対して lactulose を，てんかんに対して levetiracetam を，予防薬（詳細不明）として cholecalciferol 及び acetylsalicylic acid を使用していた。

2014 年 7 月 17 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

ベースライン以降，CD4 数及び CD8 数の低値が繰り返し認められ，スクリーニングとベースラインの間に急激に減少した。2014 年 7 月 10 日，CD4 リンパ球減少（グレード 2）が報告された。2014 年 8 月 13 日（Day 28），グレード 3 の CD4 リンパ球減少が報告された。2014 年 8 月 19 日（Day 34）～9 月 30 日（Day 76），CD4 リンパ球減少のため治験薬の投与を中断した。CD4 数及び CD8 数低値に対する予防として，sulfamethoxazole-trimethoprim が投与された。

2014 年 10 月 10 日（Day 86），体温上昇（38.4°C），白血球数増加（検査値の報告なし），及び尿中膿細胞のため被験者は入院した。同日，重篤な尿路感染（全 11 回の 1 回目）と診断された。治療薬として amoxicillin-clavulanic acid，sodium chloride，及び paracetamol が投与された。trimethoprim の投与は継続した。尿路感染（1 回目）による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 10 月 13 日（Day 89），尿路感染（1 回目）は消失したと判断された。2014 年 11 月 10 日（Day 117），12 月 8 日（Day 145），12 月 21 日（Day 158），及び 2015 年 1 月 15 日（Day 183），治験薬投与中に続けて 4 回の重篤な尿路感染（2～5 回目）を発現し，被験者は入院した。これらの尿路感染による治験薬投与の変更はなかった。尿路感染（2～5 回目）はそれぞれ 2014 年 11 月 18 日（Day 125），12 月 16 日（Day 153），12 月 29 日（Day 166），及び 2015 年 1 月 25 日（Day 193）に消失したと判断された。これらの尿路感染に対する治療薬として trimethoprim，piperacillin-tazobactam，amoxicillin-clavulanic acid，ciprofloxacin，及び sulfamethoxazole-trimethoprim が投与された。2015 年 5 月 8 日（Day 296）の血液検査で，CD4 数低値（$15 \times 10^6/\mu L$，基準範囲：502～$1749 \times 10^6/\mu L$）及び CD8 数低値（$30 \times 10^6/\mu L$，基準範囲：263～$1137 \times 10^6/\mu L$）が認められた。2015 年 6 月 2 日（Day 321），リンパ球数が 0.299（単位は不明）に減少した。CD4 リンパ球減少に対する治療の報告はなかった。同日の臨床検査で，CD4 数は $6 \times 10^6/\mu L$，CD8 数は $27 \times 10^6/\mu L$ であった。CD4 リンパ球減少のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 6 月 3 日（Day 322）］。

2015 年 6 月 16 日（治験薬最終投与 13 日後），被験者は重篤な尿路感染（6 回目）を発現した。翌日（2015 年 6 月 17 日），被験者は入院した。治療薬として piperacillin-tazobactam が投与された。2015 年 6 月 23 日，重篤な尿路感染（6 回目）は消失したと判断され，被験者は同日に退院した。2015 年 6 月 28 日及び 8 月 11 日（治験薬最終投与後），続けて 2 回の重篤な尿路感染（7 及び 8 回目）を発現し，被験者は入院した。治療薬として nitrofurantoin，acetylsalicylic acid，trimethoprim，piperacillin，及び amoxicillin-clavulanic acid が投与された。尿路感染（7 及び 8 回目）はそれぞれ 2015 年 7 月 23 日及び 8 月 14 日に消失したと判断された。2016 年 1 月 2 日（治験薬最終投与 213 日後），被験者は下肢の筋力低下，不明瞭発語，及び顔面下垂を発現し，痙攣発作と診断されて入院した。痙攣発作に対して levetiracetam が投与された。同日，尿路感染（9 回目，グレード 3）も確認された。脳の CT 画像は正常であった。治療薬として nitrofurantoin が投与された。2016 年 1 月 8 日，尿路感染（9 回目）は消失したと判断された。2016 年 1 月 19 日，再発性の感染に対して膀胱鏡検査が行われた。最終報告時点で，被験者は入院中であった。痙攣発作の転帰の報告はなかった。

2016 年 1 月 27 日及び 2 月 12 日，続けて 2 回の重篤な尿路感染（10 及び 11 回目）を発現し，被験者は入院した。治療薬として nitrofurantoin，acetylsalicylic acid，trimethoprim，piperacillin，及び amoxicillin-clavulanic acid が投与された。尿路感染（10 及び 11 回目）はそれぞれ 2016 年 2 月 5 日及び 21 日に消失したと判断された。

2016 年 3 月 14 日（治験薬最終投与 285 日後），被験者は気分が優れず，脱力，眠気，不明瞭発語，敏感，会話不能，発熱，及び頻脈の症状のため救命救急室を受診し，尿路性敗血症と診断されて入院した。2016 年 3 月 14 日，amoxicillin-clavulanic acid が静脈内投与され，その後 tazobactam-piperacillin の静脈内投与に変更された。中間尿培養で大腸菌が検出された。2016 年 3 月 16 日，抗生物質の静脈内投与は中止され，ciprofloxacin の経口投与が開始された。2016 年 3 月 16 日，尿路性敗血症は消失したと判断され，被験者は退院した。

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

治験担当医師は，重篤な尿路感染（3 及び 4 回目）及び CD4 リンパ球減少と治験薬との関連を否定できないと判断した。しかし治験担当医師は，重篤な尿路感染（1，2，5～11 回目）及び尿路性敗血症と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，尿路感染（2 回目）の要因は自己導尿カテーテルであると考えた。

被験者 3072-006 – 重篤な有害事象（血小板減少症），投与中止に至った有害事象（血小板減少症）

被験者背景：60 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（血小板減少症），2. 投与中止に至った有害事象（血小板減少症）

本被験者は，2002 年に MS を発症し，MS と診断され，2014 年 5 月 14 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 4 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2012 年 11 月に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 11 月 21 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴として，扁桃摘出（1966 年），腹腔鏡検査（1978 年），尿路感染及びぶどう膜炎（いずれも 2002 年），並びに手首関節骨折（2007 年）があった。合併症として，汗腺炎（1992 年発症），線維嚢胞性乳腺疾患（1997 年発症），甲状腺機能低下症，背部痛，及び視力低下（いずれも 2002 年発症），緊張性膀胱及び高コレステロール血症（いずれも 2008 年発症），不安（2011 年発症），並びに便秘を有していた。併用薬として，尿路感染に対して nitrofurantoin，trimethoprim，amoxicillin，及び cefuroxime を，下気道感染に対して clarithromycin 及び amoxicillin-clavulanate potassium を，副鼻腔炎に対して triamcinolone acetonide，bromhexine hydrochloride，及び xylometazoline hydrochloride を，咳嗽に対して erdosteine を，インフルエンザに対して oseltamivir phosphate 及び clarithromycin を，インフルエンザ及び転倒による疼痛に対して ibuprofen を，腕及び肋骨の圧痛に対して diclofenac sodium 及び dexketoprofen trometamol を，咽喉及び喉頭感染に対して amoxicillin-clavulanic acid を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine を，インフルエンザ及び下背部痛に対して paracetamol を，MS に対して fampridine 及び colecalciferol を，不安に対して venlafaxine hydrochloride を，過活動性膀胱に対して solifenacin succinate を，睡眠補助のため zolpidem を，筋硬直に対して baclofen を，上気道感染に対して metronidazole を，高コレステロール血症に対して rosuvastatin を使用していた。

2014 年 11 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 3 月 5 日（Day 99）に血小板数が 93×10^9/L（基準範囲：150～350×10^9/L）であり，3 月 6 日（Day 100）～11 日（Day 105）まで低値のままであったが，2015 年 4 月に 208×10^9/L に増加した。2015 年 5 月 2 日（Day 157）に右大腿部に内出血が認められた。2015 年 5 月 5 日（Day 160）の全血球数検査では，国際標準比（international normalized ratio，INR）が 1.06，活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time，APTT）が 32.1 秒（基準範囲は不明），及び血小板数が 2×10^9/L であった。血液塗抹標本で顕著な血小板減少症及びわずかな単核異型細胞が確認された。

2015 年 5 月 6 日（Day 161），被験者は血小板減少症と診断され，入院した。同日の全血球数検査では血小板数が 4×10^9/L であり，凝固検査ではプロトロンビン時間（prothrombin time，PTT）が 13.2 秒，INR が 0.97，APTT が 32.5 秒であった。血小板減少症のため治験薬の投与は中止され，最終投与日は 2015 年 5 月 5 日（Day 160）であった。2015 年 5 月 7 日（Day 162）の血小板数は 29×10^9/L であった。2015 年 5 月 8 日の血小板数は 72×10^9/L であり，凝固検査では PTT が 14.1 秒であった。本事象に対して，ヒト正常免疫グロブリン（flebogamma）が投与された。同日（2015 年 5 月 8 日），血小板減少症は消失したと判断され，被験者は退院した。2015 年 5 月 11 日の血小板数は基準範囲内の 204×10^9/L であった。

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（8 回，2014 年 11 月 21 日～2016 年 1 月 12 日），背部痛（上背部痛，2014 年 12 月 4 日～7 日），インフルエンザ（2015 年 1 月 28 日～2 月 21 日），咳嗽（2015 年 1 月 29 日～2 月 24 日），副鼻腔炎（2015 年 2 月 27 日～3 月 6 日），血小板数減少（2015 年 3 月 6 日～11 日），下気道感染（2015 年 3 月 14 日～28 日），喉頭炎及び咽頭炎（いずれも 2015 年 4 月 1 日～7 日），転倒（2015 年 8 月 14 日），挫傷（左腕，2015 年 8 月 15 日～20 日），2 回目の挫傷（左胸部，2015 年 8 月 18 日～9 月 2 日），四肢痛及び筋骨格系胸痛（いずれも 2015 年 9 月 14 日～19 日），2 回目の転倒（2015 年 9 月 14 日），並びに 3 回目の転倒（2015 年 10 月 27 日）が報告された。

治験担当医師は，血小板減少症と治験薬及び clarithromycin との関連を否定できないと判断した。他の要因としてウイルス感染が考えられた。

被験者 3090-014 – 重篤な有害事象［第二度房室ブロック（Mobitz I 型），徐脈］，投与中止に至った有害事象［第二度房室ブロック（Mobitz I 型），徐脈］

被験者背景：59 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象［第二度房室ブロック（Mobitz I 型），徐脈］，2. 投与中止に至った有害事象［第二度房室ブロック（Mobitz I 型），徐脈］

心臓モニタリンググループ：広範囲なモニタリング

本被験者は，1998 年 2 月 1 日に MS を発症し，2006 年 2 月 2 日に MS と診断され，2010 年 2 月 22 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2004 年 1 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a［2014 年 3 月 6 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

合併症として，三叉神経痛（2005 年発症），高脂血症（2009 年発症），及び脂漏性角化症（発症年は不明）があった。

併用薬として，高脂血症に対して simvastatin を，三叉神経痛に対して carbamazepine（治験薬との併用禁止薬）を，及び MS に対して IFN β-1a を使用していた。

スクリーニング時（2014 年 2 月 3 日），平均血圧は 138/97 mmHg，平均心拍数は 84 bpm であった。ベースライン時（2014 年 3 月 3 日），平均血圧は 140/92 mmHg，平均心拍数は 88 bpm であった。スクリーニング時（2014 年 2 月 3 日）及び 2014 年 3 月 10 日（Day 1 の投与前）の心電図所見で第一度房室ブロックが認められ，PR 間隔はそれぞれ 220 ms 及び 267 ms であった。2014 年 3 月 3 日（投与前）の MCT 所見は正常であったが，2014 年 3 月 4 日に洞性頻脈が認められた。

ベースライン時（2014 年 3 月 10 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

2014 年 3 月 10 日（ランダム化時，治験薬投与前），平均血圧は 131/92 mmHg 及び平均心拍数は 77 bpm であった。

試験開始時に CYP2C9 遺伝子型及び表現型は*2/WT extensive metabolizer であることが判明した。

2014 年 3 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。初回投与 3 時間後と 6 時間後の心電図トレーシングでは引き続き第一度房室ブロックが認められ，PR 間隔はそれぞれ 363 ms 及び 221 ms であった。2014 年 3 月 10 日（Day 1），正常であった血圧及び心拍数（それぞれ 127/87 mmHg 及び 75 bpm）が 105/64 mmHg 及び 34 bpm に減少し，入院となった。

入院中のホルター心電図で Mobitz I 型第二度房室ブロックが認められた。症状はなく，治験薬の投与は継続された。これらの事象に対する治療の報告はなかった。2014 年 4 月 7 日（試験終了時診察）の心電図所見では引き続き第一度房室ブロックが認められ，PR 間隔は 273 ms であった。2014 年 3 月 10 日，これらの事象のため治験薬の投与は中止された。2014 年 3 月 12 日，第二度房室ブロック（Mobitz I 型）及び徐脈は消失したと判断され，被験者は退院した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，背部痛（腰部，2014 年 7 月 14 日～11 月 25 日）及び弾発指（2015 年 9 月 1 日～2016 年 3 月 13 日）が報告された。

治験担当医師は，第二度房室ブロック（Mobitz I 型）及び徐脈と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 3090-027 – 重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加），投与中止に至った有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）

被験者背景：46 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加），2. 投与中止に至った有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は，2000 年 1 月 1 日に MS を発症し，2007 年 11 月 1 日に MS と診断され，2013 年 7 月 21 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2000 年 1 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2010 年 6

月 6 日に中止），IFN β-1b（2011 年 7 月 17 日に中止），及び natalizumab（2014 年 5 月 1 日に中止）であった。いずれも効果不十分のため中止した。

ベースライン時（2015 年 1 月 19 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，胆嚢切除及び卵巣嚢腫摘出術（いずれも 1998 年），並びに関節鏡検査（2008 年）があった。合併症として，高血圧（2006 年発症），アクロコルドン，及び血管腫を有していた。

併用薬として，ベル麻痺に対して prednisolone を，歩行改善を目的に fampridine を，腹痛予防を目的に famotidine を，痙直に対して baclofen を，頻尿に対して solifenacin succinate を使用していた。

2015 年 1 月 19 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 15 日（Day 28），ALT が 188 U/L（基準範囲：0～45 U/L），AST が 90 U/L（基準範囲：0～41 U/L）に増加した。肝機能検査値を下表に示す。

2015 年 2 月 22 日（Day 35）に実施した臨床検査で，ALT（301 IU/L，基準範囲：7～45 IU/L）及び AST（113 IU/L，基準範囲：7～40 IU/L）はさらに増加が認められた。同日，治験薬の投与を中断した。これらの事象に対する治療の詳細は報告されなかった。2015 年 3 月 10 日（Day 51）に AST 及び ALT はそれぞれ 17 U/L 及び 39 U/L に減少し（安全性データベースで報告），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。これらの事象のため治験薬の投与は中止された。同日（2015 年 3 月 10 日）の臨床データベースで報告された検査値（中央検査室の評価による）は ALT が 261 U/L 及び AST が 71 U/L であった。

臨床検査パラメータ

Date; Day	ALT (RR: ≤ 45 U/L); (RR*: 7 to 45 iU/L); (RR[a]: not reported, unit: U/L); (RR[y]: ≤ 31 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L); (RR*: 7 to 40 iU/L); (RR[a]: not reported, unit: U/L); (RR[y]: 10 to 31 U/L)	GGT (RR: 7 to 39 iU/L)	Alkaline phosphatase (RR: 30 to 120 U/L); (RR*: 45 to 115 IU/L)	Total bilirubin (RR: 0.3 to 1.2 mg/dL); (RR*: 0.1 to 1.1 mg/dL)
15-Feb-2015; (Day 28)	188	90	NR	NR	NR
22-Feb-2015; (Day 35)	301*	113*	21	81*	0.39*
01-Mar-2015; (Day 42)	961[a]	71[a]	NR	NR	NR
10-Mar-2015; (Day 51; safety database)	39[a]	17[a]	NR	NR	NR
10-Mar-2015; (Day 51; clinical database)	261[y]	71[y]	NR	96	0.6

RR：基準範囲，NR：報告なし

*及び y は異なる基準範囲

a：安全性データベースに基づく検査値

2015 年 2 月 22 日（Day 35），被験者は治験薬の最終投与を受け，有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，顔面麻痺（ベル麻痺，2015 年 1 月 30 日～2 月 15 日）及び MS（悪化，2015 年 5 月 14 日～継続中）が報告された。

治験担当医師はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加と治験薬の関連を否定できないと判断した。因果関係評価の根拠として，治験担当医師は AST 及び ALT が治験薬の投与開始後に増加し，投与中止後に減少したことを挙げた。被験者は AST 及び ALT が増加する可能性のある他の併用薬を使用していなかった。

被験者 4002-003 – 重篤な有害事象（切迫性尿失禁，一酸化炭素拡散能減少）

被験者背景：46 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（切迫性尿失禁，一酸化炭素拡散能減少）

本被験者は，1997 年 1 月に MS を発症し，1998 年に MS と診断され，1999 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1999 年 1 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2005 年 1 月及び 2012 年 4 月に有害事象のため中止）及び mitoxantrone（2006 年 1 月に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 3 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，足関節部骨折（2013 年）があった。合併症として，背部痛及び頭痛（いずれも 1982 年発症），切迫性尿失禁及び便秘（いずれも 2002 年発症），尿路感染（2012 年 2 月発症），関節痛及び末梢浮腫（いずれも 2013 年発症）を有していた。喫煙歴（12 pack-years）があった。

併用薬として，痙直に対して nabiximols，baclofen，magnesium，gabapentin，及び pregabalin を，反復性尿路感染に対して ciprofloxacin，sulfamethoxazole-trimethoprim（Bactrim），及び cefuroxime axetil を，歩行障害に対して fampridine を，間欠性切迫性尿失禁に対して solifenacin succinate，cucurbita pepo oil，及び trospium chloride を，ビタミン D 欠乏及び骨粗鬆症予防のために calcium with vitamin-D を，細菌尿に対して Angocin horseradish root/nasturtium を，発熱に対して paracetamol 及び metamizole を，気道感染に対して paracetamol を，胃炎予防のために proton pump inhibitors を，血栓症予防のために heparin を，MS 再発の疑いに対して methylprednisolone を，睡眠障害に対して zopiclone を，疲労に対して levocarnitine を，右足関節捻挫に対して diclofenac を使用していた。両足の浮腫に対して，リンパドレナージも受けていた。

スクリーニング時（2013 年 10 月 28 日）の肺の一酸化炭素拡散能（carbon monoxide diffusing capacity of the lungs，DL_{CO}）は 16.63 mL/min/mmHg（予測値の 57.09%），1 秒量（forced expiratory volume in 1 second，FEV_1）は 2.01 L/sec（予測値の 59.82%），及び努力肺活量（forced vital capacity，FVC）は 2.03（予測値の 52.21%）であった。

2013 年 12 月 3 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 28 日（Day 330）に既存の間欠性切迫性尿失禁のため被験者は入院した（予定入院）。同日，切迫性尿失禁が発現し，膀胱膨満も確認された。被験者は zystofix による膀胱カテーテル留置を受けた。切迫性尿失禁に対する zystofix による手術中に，botulinum toxin type A，electrolytes，paracetamol，及び piritramide が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2014 年 10 月 28 日），切迫性尿失禁は消失したと判断された。zystofix による手術後，予防として fluoroquinolones が投与された。2014 年 10 月 31 日（Day 333），被験者は退院した。

2014 年 12 月 3 日（Day 366）に DL_{CO} が 9.73 mL/min/mmHg（予測値の 33.58%），FEV_1 が 1.56 L/sec（予測値の 46.78%），及び FVC が 1.59 L（予測値の 41.17%）であり，一酸化炭素拡散能減少と診断された（肺機能検査値は下表を参照）。2014 年 12 月 10 日（Day 373），一酸化炭素拡散能減少のため，被験者は入院した。呼吸器専門医の診察により，拘束性肺疾患を示唆する肺気量の中程度の減少が確認された。2014 年 12 月 9 日（Day 372），一酸化炭素拡散能減少のため治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は 2014 年 12 月 8 日）。本事象に対する治療の詳細は報告されなかった。2014 年 12 月 12 日（Day 375），被験者は退院した。治験薬の投与は再開されず，最終投与日は 2014 年 12 月 8 日（Day 371）であった。最終報告時点で，一酸化炭素拡散能減少は未消失であった。

関連する臨床検査値

Date	Study Day	DLCO (mL/min/mmHg)	FEV1 (L/sec)	FVC (L)
28-Oct-2013	Day -36 (Screening)	16.63 (57.09% predicted)	2.01 (59.82% predicted)	2.03 (52.21% predicted)
07-Mar-2014	Day 95 (Month 3)	16.42 (56.37% predicted)	1.77 (52.68% predicted)	1.79 (46.04% predicted)
03-Dec-2014	Day 366 (Month 12)	9.73 (33.58% predicted)	1.56 (46.78% predicted)	1.59 (41.17% predicted)
12-Dec-2014	(Unscheduled)	12.51 (43.16% predicted)	2.04 (61.17% predicted)	2.05 (53.08% predicted)
21-Jan-2015	(Unscheduled)	7.11 (24.52% predicted)	1.88 (56.37% predicted)	1.90 (49.20% predicted)

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，視神経萎縮（左眼，2013 年 11 月 14 日～継続中），靭帯捻挫（右足関節，2014 年 1 月 27 日～2 月 3 日），四肢痛（上腕及び肩の間欠性疼痛，2014 年 4 月 20 日～10 月 25 日），関節痛（左股関節，2014 年 4 月 28 日～7 月 15 日），末梢神経病変（2014 年 5 月 26 日～継続中），睡眠障害（2014 年 6 月 1 日～継続中），動悸（2014 年 12 月 6 日），低換気（2014 年 12 月 12 日～継続中），細菌尿（2015 年 2 月 11 日～18 日），ビタミン D 欠乏（2015 年 2 月 11 日～継続中），気道感染及び発熱（いずれも 2015 年 2 月 15 日

～25 日），閉塞性気道障害（2015 年 2 月 26 日～継続中），血中ブドウ糖増加（2015 年 3 月 4 日～継続中），疲労（2015 年 3 月 12 日～継続中），脱毛症（2015 年 5 月 15 日），及び下痢（2015 年 6 月 5 日～12 日）が報告された。

治験担当医師は，一酸化炭素拡散能減少と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，切迫性尿失禁と治験薬との関連を否定した。

被験者 4002-004 – 重篤な有害事象（月経過多），注目すべき有害事象（黄斑浮腫）

被験者背景：53 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（月経過多），2. 注目すべき有害事象（黄斑浮腫）

本被験者は，1990 年 5 月 5 日に MS を発症し，1992 年に MS と診断され，2012 年 1 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1992 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 12 月 10 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，女性不妊手術（1994 年），腎仙痛（2003 年），ウイルス力価減少及び免疫（いずれも 2013 年），並びに月経過多（本試験への組入れ前に大量の月経出血）があった。合併症として，季節性アレルギー（1970 年発症），静脈瘤（2003 年発症），睡眠障害及び筋痙縮（いずれも 2012 年発症），並びに頭痛（2013 年発症）を有していた。併用薬として，尿路感染に対して nitrofurantoin を，下肢筋痙攣に対して magnesium，pregabalin，及び tizanidine を，切迫性尿失禁に対して trospium chloride を，ビタミン D 欠乏に対して colecalciferol を，気管支炎に対して clarithromycin を，高血圧に対して candesartan を，膀胱機能障害（MS 症状）に対して solifenacin succinate を，右足親指の爪の真菌感染に対して amorolfine hydrochloride を，上気道感染に対して acetylcysteine を使用していた。

2013 年 12 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 31 日（Day 387）に月経出血増加（月経過多）が認められた。2015 年 4 月 9 日（Day 486）に被験者は入院し，子宮内膜アブレーションを受けた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。翌日（2015 年 4 月 10 日），被験者は退院した。2015 年 4 月 15 日（Day 492），月経過多は消失したと判断された。

2015 年 11 月 17 日（Day 708）に，右眼黄斑浮腫と診断されたが，視力障害はなかった。黄斑浮腫に対する治療の詳細は報告されなかったが，本事象のため治験薬の投与は中断された。

眼科検査の結果の概要

Date	14-Nov-2013	17-Nov-2015
Day	−26	708
Visit	スクリーニング	試験終了時
中心窩厚 (µm)		
OCT OD (右)	278	346
OCT OS (左)	206	253
視力		
OCT OD (右)	20/16	20/20
OCT OS (左)	20/20	20/20
拡張検眼鏡検査		
OD (右) 黄斑浮腫の有無	No	No
OS (左) 黄斑浮腫の有無	No	No
眼科医による黄斑浮腫の評価		
OD (右) 黄斑浮腫の有無	No	Yes
OS (左) 黄斑浮腫の有無	No	No
蛍光眼底血管造影法		
網膜毛細血管漏出 OD (右)	ND	ND
網膜毛細血管漏出 OS (左)	ND	ND

ND：実施せず

2015 年 11 月 24 日（Day 715），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。最終報告時点で，黄斑浮腫は未消失であった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，紅斑（皮膚，2013 年 11 月 11 日），黄斑線維症（2013 年 11 月 14 日～継続中），体重増加（2013 年 12 月 15 日～2014 年 3 月 24 日），筋痙縮（両脚，2013 年 12 月 21 日～継続中），末梢腫脹（足，2014 年 1 月 7 日～21 日），咳嗽（2014 年 2 月 10 日～18 日），手根管症候群（2014 年 3 月 20 日～継続中），第一度房室ブロック（2014 年 3 月 24 日～12 月 10 日），気管支炎（2014 年 5 月 14 日～6 月 2 日），高血圧（2014 年 5 月 26 日～継続中），アミラーゼ増加（2014 年 5 月 26 日～9 月 15 日），ビタミン D 欠乏（2014 年 7 月 27 日～2015 年 2 月 15 日），尿路感染（2014 年 12 月 10 日～2015 年 2 月 14 日），上気道感染（2015 年 3 月 6 日～20 日），子宮筋腫症（2015 年 4 月 9 日～継続中），血腫（右足小指，2015 年 5 月 12 日～6 月 20 日），及び爪真菌症（2015 年 11 月 17 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，黄斑浮腫と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，月経過多と治験薬との関連を否定した。月経過多に対する他の要因としては，閉経の疑いが考えられた。

被験者 4002-006 – 重篤な有害事象（歩行距離テスト異常，運動失調，滑液包炎）

被験者背景：47 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（歩行距離テスト異常，運動失調，滑液包炎）

本被験者は，1990 年に MS を発症し，MS と診断され，1998 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2006 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2001 年に効果不十分のため中止），IFN β-1a（2004 年及び 2006 年 10 月に効果不十分のため中止），mitoxantrone（2005 年 1 月に効果不十分のため中止），IFN β-1b（2014 年 1 月に効果不十分のため中止），及び natalizumab（2010 年 1 月に詳細不明の理由により中止）であった。

既往歴として，筋痙縮（2010 年）及び膀胱機能障害（診断年の報告なし）があった。合併症として，メラノサイト性母斑（1983 年発症）及び視神経萎縮（診断年の報告なし）を有していた。

併用薬として，痙直に対して baclofen を，背部の皮疹に対して chlorphenamine を，動脈性高血圧に対して ramipril 及び amlodipine を，癜風に対して clotrimazole を，膀胱機能障害に対して tamsulosin 及び propiverine hydrochloride を，手の振戦に対して propranolol 及び pregabalin を，両脚の筋痙攣に対して magnesium を，歩行運動失調に対して fampridine を，母斑切除のため局所麻酔を，創傷修復（左肘の血腫除去）のため全身麻酔を，尿路感染に対して sulfamethoxazole-trimethoprim を使用していた。MS に対して理学療法を，全身の緩和を目的に作業療法を，構語障害に対して言語療法を，両下肢の浮腫に対して圧迫ストッキング使用を，左腕の非典型母斑細胞の色素性母斑切除を受けていた。

2014 年 3 月 1 日（スクリーニング期間中，治験薬初回投与 31 日前），左肘に間欠性の滑液包炎（非重篤）が発現したため関節穿刺が行われた。試験期間中，滑液包炎は持続した。

ベースライン時（2014 年 4 月 1 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

2014 年 4 月 1 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 23 日（Day 23），被験者は手の振戦の増加とコンピュータ画面を見づらくなったことを訴えた。2014 年 5 月 21 日（Day 51）に運動失調が発現し，歩行距離テストで異常が認められたため入院した（日付不明）。2014 年 5 月 22 日（Day 52）に理学療法を受け，gabapentin が投与された。運動失調及び歩行距離テスト異常による治験薬投与の変更はなかった。退院の詳細は報告されなかった。

2014 年 7 月 25 日（Day 116），被験者は既存の左肘の滑液包炎のため再受診し，入院後（入院日は不明）の 2014 年 7 月 25 日～29 日に滑液包切除術を受けた。2014 年 7 月 29 日（Day 120），滑液包炎は消失したと判断された。2014 年 7 月 31 日（Day 122）から被験者は術後ケアを受けた。滑液包炎による治験薬投与の変更はなかった。同日，滑液包切除後に左肘の術後浮腫が認められたため，創傷の修復術を受け，血腫が除去された（血腫除去術）。2014 年 8 月 6 日（Day 128），

術後浮腫は消失したと判断され，被験者は退院した。本報告時点で，創傷は浮腫及び疼痛もなく治癒していた。

2016 年 2 月 29 日（Day 700），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，歩行距離テスト異常及び運動失調は未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，眼振（両眼，2014 年 3 月 12 日～継続中），メラノサイト性母斑（2014 年 3 月 12 日～2015 年 4 月 17 日），発疹（背部，2014 年 7 月 9 日～12 日），末梢性浮腫（左下肢，2014 年 8 月 5 日～継続中），癜風（背部，2014 年 9 月 22 日～2015 年 4 月 1 日），高血圧（2014 年 9 月 22 日～継続中），2 回目の末梢性浮腫（右下肢，2015 年 1 月 3 日～継続中），抑うつ気分（間欠性，2015 年 2 月 4 日～11 月 14 日），足部白癬（2015 年 3 月 17 日～8 月 30 日），洞性頻脈（2015 年 3 月 23 日），尿路感染（2015 年 10 月 8 日～16 日），2 回目の抑うつ気分（間欠性の悪化，2015 年 11 月 15 日～2016 年 1 月 3 日），3 回目の抑うつ気分（間欠性，2016 年 1 月 3 日～継続中），及び 2 回目のメラノサイト性母斑（右額部，2016 年 3 月 11 日）が報告された。

治験担当医師は歩行距離テスト異常，運動失調，及び滑液包炎と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，歩行距離テスト異常，運動失調，及び滑液包炎は基礎疾患（MS）の進行によるものであると報告した。

被験者 4002-008 – 重篤な有害事象（発疹），投与中止に至った有害事象（発疹）

被験者背景：46 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（発疹），2. 投与中止に至った有害事象（発疹）

本被験者は，1998 年に MS を発症し，2001 年 3 月 7 日に MS と診断され，2001 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2000 年 11 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2009 年 9 月に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 12 月 2 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，頭痛（1981 年発症），皮膚乾燥，擦過傷，甲状腺機能低下症（いずれも 1994 年発症），筋緊張（1995 年発症），うつ病（2001 年発症），季節性アレルギー（2005 年発症），関節痛（2011 年発症），及びビタミン D 欠乏（2014 年発症）を有していた。併用薬として，間欠性頭痛に対して ibuprofen を，避妊に対して ethinylestradiol-norgestrel（Eugynon）を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium-potassium iodide（Jodthyrox）を，軽度うつ病に対して venlafaxine hydrochloride を，運動失調に対して fampridine を，ビタミン D 欠乏に対して colecalciferol を，花粉アレルギーに対して budesonide，salmeterol xinafoate-fluticasone propionate（Seretide），Primulae radix tincture-thyme fluid extract（Bronchipret），cetirizine hydrochloride を，MS による膀胱機能障害に対して alfuzosin，tolterodine-L-tartrate（Detrusitol），trospium chloride

を，軽度うつ病に対して homeopathic preparation を，感冒に対して camphor W-menthol，benzalkonium chloride-benzocaine-tyrothricin（Dorithricin），paracetamol，ambroxol hydrochloride，dihydrocodeine を，低カルシウム血症に対して calcium を，インフルエンザ様感染に対して dihydrocodeine，cefuroxime axetil を，予防を目的に magnesium を，智歯の抜歯のため麻酔薬を，便秘に対して macrogol を，左肩痛に対して lidocaine 及び triamcinolone を使用していた。

2014 年 12 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 1 日（Day 62），血管炎の疑い及び発疹（左足の発疹）が認められた。左足に青みがかった皮膚の変色を伴う水疱が認められた。発疹のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は 2015 年 3 月 3 日）。2015 年 3 月 12 日，被験者は入院した。翌日（2015 年 3 月 13 日），温泉療法及び理学療法が行われた。2015 年 4 月 15 日（Day 135），発疹は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，失神，平衡障害，及び平衡障害による転倒（2014 年 12 月 5 日），関節痛（左肘，2014 年 12 月 11 日～13 日），インフルエンザ（2015 年 1 月 15 日～30 日），老視（2015 年 2 月 2 日～継続中），低カルシウム血症（2015 年 3 月 12 日～4 月 8 日），斑（右足指，2015 年 4 月 1 日～15 日），2 回目のインフルエンザ（2015 年 4 月 16 日～29 日），歯痛（2015 年 5 月 26 日～6 月 10 日），体重増加（2015 年 9 月 2 日～継続中），尿路感染（2015 年 9 月 21 日～継続中），便秘（2015 年 9 月 27 日～12 月 15 日），転倒（2015 年 10 月 16 日～11 月 10 日），筋骨格痛（2016 年 1 月 1 日～2 月 18 日），及び鼻咽頭炎（2016 年 2 月 24 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は発疹と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 4004-004 – 重篤な有害事象（尿失禁，足関節部骨折，膀胱機能障害）

被験者背景：52 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿失禁，足関節部骨折，膀胱機能障害）

本被験者は，1982 年に MS を発症し，1986 年に MS と診断され，2004 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2004 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，azathioprine（1993 年に効果不十分のため中止）及び IFN β-1a（2004 年に効果不十分のため中止），mitoxantrone（2010 年 7 月に効果不十分のため中止），fingolimod（2007 年 7 月 1 日に効果不十分のため中止），natalizumab，IFN β-1a，及び glatiramer acetate（2005 年に有害事象のため中止），並びに IFN β-1b（2006 年に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 8 月 1 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，椎間板突出（2008 年），卵巣新生物及び子宮ポリープ（いずれも 2009 年），膀胱機能障害，不全対麻痺，及び無菌カテーテルの自己挿入（いずれも診断年の報告なし）があり，合併症として，血管腫（1998 年発症），筋痙直（2003 年発症），うつ病及び尿失禁（いずれも 2006 年発症），骨端症（2009 年発症）を有していた。試験期間中に用いられた併用手技は，膀胱障害に対する尿道カテーテル留置（2012～2014 年）及び結腸内視鏡検査（2014 年 4 月）であった。併用薬として，痙直及び膀胱障害に対して fesoterodine を，膀胱障害に対して trospium chloride 及び nitroxoline を，歩行障害及び痙直の悪化に対して nabiximols を，うつ病に対して citalopram を，尿路感染に対して ciprofloxacin を，感冒に対して生薬製剤（Sinupret forte）及び ambroxol を，感冒，胃腸感染，消化管感染，及び腕の痛みに対して paracetamol を，胃の保護を目的に pantoprazole を，下痢及び消化管感染に対して loperamide を，マラリア予防を目的に atovaquone-proguanil を，両耳の中耳炎に対して dexamethasone-cinchocain-butan-1，3-diol，xylometazoline hydrochloride-dexpanthenol（Nasic nasal spray）及び cefuroxime を，ビタミン D 補充を目的に colecalciferol を，膀胱炎に対して nitrofurantoin を，胃腸感染に対して Streptoquin を使用していた。また，試験期間中に tetanus-pertussis-diphtheria ワクチン及び A 型肝炎ワクチンの接種を受けた。

2013 年 8 月 7 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 6 月 23 日（Day 321），尿路感染（非重篤）が発現した。2014 年 6 月 27 日（Day 325），被験者は膀胱障害（尿失禁）の悪化により入院し，ボツリヌス毒素の膀胱内投与及び膀胱尿道鏡検査を受けた。治療薬として，diclofenac，ciprofloxacin，及び cefuroxime が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 6 月 29 日（Day 327），尿失禁及び尿路感染は消失したと判断され，被験者は退院した。

2014 年 7 月 21 日（Day 349），被験者は転倒（非重篤）したが，合併症や重大な結果は生じなかった。2015 年 2 月 7 日（Day 550），被験者は歩行障害の悪化（痙直の悪化）により転倒した。同日，入院となり，右下肢の骨折（Weber 分類 Type B）（足関節部骨折）と診断された。治療薬として，ibuprofen，caffeine-paracetamol-propyphenazone，piritramide，fentanyl，propofol，noradrenaline，cefuroxime，及び paracetamol が投与された。2015 年 2 月 13 日（Day 556），被験者は，プレート固定による観血的整復及び院内リハビリテーションを受けた。足関節部骨折による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 2 月 23 日（Day 566），足関節部骨折は消失したと判断され，容体が回復傾向であったため，被験者は退院した。

2015 年 5 月 8 日（Day 640），被験者は膀胱機能障害の悪化と診断されたため入院し，ボツリヌス毒素の膀胱内投与及び膀胱尿道鏡検査を受けた。ボツリヌス毒素注射前に予防として sulfamethoxazole trimethoprim が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 5 月 8 日（Day 640），膀胱機能障害は消失したと判断された。2015 年 5 月 10 日（Day 642），ボツリヌス毒素投与の影響から完全に回復したと判断されたことから，被験者は退院した。

2015 年 9 月 7 日（Day 762）に被験者は治験薬（BAF）の二重盲検での最終投与を受け，2015 年 11 月 10 日（Day 826）に非盲検投与に変更された。治験薬の非盲検での最終投与日は 2016 年 3 月 13 日（Day 950）であり，被験者は試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，心室内伝導障害（2013 年 6 月 28 日～10 月 29 日），リンパ球数減少（全体，2013 年 7 月 25 日～2015 年 7 月 29 日），四肢痛（腕の痛み，2013 年 8 月 26 日～27 日），鼻咽頭炎（2013 年 9 月 21 日～27 日），消化管感染（胃腸，2014 年 6 月 1 日～5 日），体重増加（2014 年 8 月 4 日～継続中），脂腺過形成（前額部，左頬，2014 年 8 月 12 日～継続中），膀胱炎（2014 年 9 月 18 日～22 日），消化管感染（2014 年 10 月 3 日～19 日），痙性歩行（悪化，2015 年 1 月 19 日～継続中），うつ病（悪化，2015 年 1 月 19 日～4 月 28 日），鼻咽頭炎（2015 年 4 月 5 日～15 日），下痢（2015 年 6 月 1 日～10 日），2 回目の鼻咽頭炎（2015 年 9 月 10 日～17 日），中耳炎（両耳，2015 年 10 月 22 日～11 月 2 日），血中コレステロール増加，リンパ球減少症，及び低比重リポ蛋白増加（2016 年 1 月 26 日～継続中），並びに子宮ポリープ及び閉経後出血（両下肢，2016 年 3 月 9 日）が報告された。

治験担当医師は尿失禁，足関節部骨折，及び膀胱機能障害と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，尿失禁及び膀胱機能障害のその他の要因として既存の MS 症状を挙げた。また，足関節部骨折のその他の要因として対象疾患の進行を挙げた。

被験者 4004-006 – 重篤な有害事象（三叉神経痛 2 回，肺塞栓症，四肢静脈血栓症，急性心筋梗塞）

被験者背景：59 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（三叉神経痛 2 回，肺塞栓症，四肢静脈血栓症，急性心筋梗塞）

本被験者は，2004 年に MS を発症し，2010 年 7 月に MS と診断され，2011 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 7 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2012 年 9 月に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 14 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

既往歴として，ニコチン使用歴，開頭術，脂肪肝，及び薬物中毒による肝酵素増加（いずれも診断年の報告なし）があった。合併症として，三叉神経痛（2007 年発症），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2008 年発症），及び非アルコール性脂肪肝（2012 年発症）を有していた。元喫煙者（50 pack-years）であった。併用薬として，右上顎の智歯の炎症に対して doxycycline hydrochloride を，感冒に対して ibuprofen and xylometazoline hydrochloride dexpanthenol combination を，胃の保護を目的に esomeprazole を，三叉神経痛に対して pregabalin 及び oxcarbazepine を，高コレステロール血症に対して Ampliar Duo を，甲状腺機能亢進症に対して sodium perchlorate を，

右下顎上側の疼痛に対して clindamycin を使用していた。被験者は全身の健康状態のため理学療法を受けた。

2013 年 10 月 1 日（スクリーニング期間中）の心拍数は 59 bpm，血圧は 126/80 mmHg，身長は 176 cm であった。同日の心電図所見は正常であり，無症候性の徐脈と記録された。徐脈に対する治療は報告されなかった。2013 年 11 月 7 日の体重は 88.2 kg であった。2013 年 10 月 15 日（スクリーニング期間中）に実施したホルターMCT で洞性徐脈が確定した。最終報告時点で，徐脈は未消失と判断された。

2013 年 11 月 14 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 11 月 18 日（Day 5），三叉神経痛の再燃（非重篤，グレード 2）が認められた。2013 年 12 月 9 日（Day 26），三叉神経痛が悪化した（グレード 3）。2013 年 12 月（日付不明），右下肢の静脈血栓症（非重篤）と診断された。2013 年 12 月 13 日（Day 30），三叉神経痛のため治験薬の投与は中断された。2014 年 1 月 13 日（Day 61），三叉神経痛による三叉神経減圧術のため，被験者は入院した。後頭下開頭術及び三叉神経に対する微小血管減圧術が行われた。治療薬として，種々の用量の oxcarbazepine，ibuprofen，amoxicillin trihydrate-clarithromycin-esomeprazole magnesium，enoxaparin sodium，及び tramadol が投与され，pregabalin の投与が継続された。同日（2014 年 1 月 13 日），三叉神経痛（1 回目）は消失したと判断された。2014 年 1 月 17 日（Day 65），被験者は退院した。

2014 年 1 月 29 日（Day 77），臥位での呼吸時に左胸郭痛を呈し，両側の肺塞栓症と診断された。同日，左下肢の静脈血栓症が認められ，被験者は入院した。造影 CT スキャンで軽度の右心負荷を伴う肺塞栓症（CTCAE グレード 3），Duplex 超音波検査で左下肢の静脈血栓症（CTCAE グレード 2）が認められた。D ダイマーは 3.86 mg/L（基準範囲：< 0.55 mg/L）であった。静脈血栓症に対する治療薬として rivaroxaban が投与された。2014 年 2 月 4 日（Day 83），全身健康状態の低下がみられたものの，安定していたため，被験者は退院した。2014 年 2 月 17 日（Day 96），肺塞栓症は消失したと判断された。2014 年 4 月 3 日（Day 141），被験者は試験終了時の診察を受け，簡略化した来院スケジュールに切り替えた。2014 年 6 月 23 日，四肢静脈血栓症は消失（後遺症あり）したと判断された。

2014 年 7 月 16 日（治験薬最終投与 216 日後），2 回目の異型三叉神経痛／三叉神経痛増悪（CTCAE グレード 2）が認められた。治療薬として種々の用量の oxcarbazepine が投与され，pregabalin の投与が継続された。2014 年 10 月 6 日，被験者は入院し，開頭術及び神経減圧術（左側）を受けた。治療薬として，術後痛に対して paracetamol-codein phosphate hemihydrate combination が，血栓症の予防を目的に enoxaparin sodium が投与された。同日（2014 年 10 月 6 日），三叉神経痛（2 回目）は消失したと判断された。2014 年 10 月 8 日，被験者は良好な健康状態で退院した。

2015 年 7 月 3 日（治験薬最終投与 568 日後），被験者は急性 ST 部分上昇型心筋梗塞を発現し，入院した。同日，冠血管造影が行われ，ステントが留置された。治療薬として，acetylsalicylic

acid，prasugrel，atorvastatin-ezetimibe combination，ramipril，及び bisoprolol が投与された。2015 年 8 月 12 日，心筋梗塞は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

治験薬の投与は再開されず，2013 年 12 月 12 日に被験者は治験薬の最終投与を受け，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，高コレステロール血症（いずれも 2013 年 10 月 1 日～2014 年 7 月 29 日），血中トリグリセリド増加（5 回，2013 年 10 月 1 日～2015 年 8 月 8 日），低比重リポ蛋白増加（5 回，2013 年 10 月 1 日～2015 年 8 月 6 日），徐脈（2013 年 10 月 1 日），鼻咽頭炎（2013 年 11 月 7 日～13 日），高血圧（2013 年 12 月 16 日～2014 年 2 月 11 日），不快感（左上顎，2014 年 2 月 11 日～15 日），血中アルカリホスファターゼ増加及び C-反応性蛋白増加（2014 年 2 月 11 日～4 月 3 日），歯冠周囲炎（右上顎，2014 年 7 月 20 日～25 日），歯感染（右上顎の最後臼歯，2014 年 9 月 4 日～10 月 20 日），2 回目の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高比重リポ蛋白増加（2014 年 11 月 11 日～2015 年 2 月 5 日），2 回目の高コレステロール血症（2014 年 11 月 11 日～2015 年 2 月 7 日），3 回目の高コレステロール血症（2015 年 5 月 7 日～8 月 6 日），急性心筋梗塞（2015 年 7 月 3 日～8 月 12 日），甲状腺障害（2015 年 8 月 12 日～16 日），顎痛（右上側，2015 年 11 月 5 日～16 日），及び筋断裂（左ふくらはぎ，2016 年 2 月 1 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，三叉神経痛（2 回），四肢静脈血栓症，肺塞栓症，及び急性心筋梗塞と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，三叉神経痛は基礎疾患の進行によるものと報告した。また，肺塞栓症及び静脈血栓症の要因として，外科手術手技（三叉神経減圧術）及び不動，心筋梗塞の要因として，高コレステロール血症及びニコチン使用歴を挙げた。

被験者 4005-013 – 重篤な有害事象（脳血管発作）

被験者背景：52 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（脳血管発作）

本被験者は，1995 年に MS を発症し，1999 年 2 月に MS と診断され，2012 年 3 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 1 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2005 年に中止）及び glatiramer acetate（2014 年 10 月 16 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2015 年 1 月 13 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴として，乳癌（2004 年），免疫（2014 年），及び頭痛（診断日報告なし）があり，合併症として，高血圧及び 2 型糖尿病（いずれも 2011 年以降に発症），背部痛（2012 年発症），並びにうつ病（2014 年発症）を有していた。併用薬として，高血圧に対して ramipril 及び nebivolol を，腰痛症に対して tilidine-naloxone combination を，糖尿病に対して metformin を，うつ

病に対して citalopram を，予防を目的に pantoprazole sodium sesquihydrate を，MS 再発に対して prednisolone を，その他に ibuprofen 及び fampridine を使用していた。

2014 年 11 月 27 日（スクリーニング時）の血圧は 144/90 mmHg，心拍数は 67 bpm であった。被験者は数ヵ月前から短期記憶障害があった。（スクリーニング時の EDSS スコアは 5 であった）。BMI は 25.7（体重 70 kg，身長 165 cm）であった。スクリーニング／ベースライン時の心電図及びホルター／MCT 所見は正常であった。

2015 年 1 月 13 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 14 日（Day 92）及び 2015 年 7 月 13 日（Day 182）の 3 ヵ月及び 6 ヵ月来院時，ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c，HbA1c）及び血中トリグリセリド高値が認められた。HbA1c はそれぞれ 6.6%及び 6.5%（基準範囲：3.5～6%）であった。血中トリグリセリドはそれぞれ 2.55 mmol/L 及び 2.67 mmol/L（基準範囲：0～2.25 mmol/L）であった。2015 年 8 月 27 日（Day 227），持続性の全失語を伴う一時的な右不全片麻痺，血栓溶解療法直後の左不全片麻痺，及び言語障害が発現した。同日（2015 年 8 月 27 日），被験者は脳血管発作と診断され，入院した。右髄質層及び左後下小脳動脈領域に脳梗塞が認められ，塞栓性脳卒中パターンを呈していた。同日の頭部造影 CT 検査及び頭蓋内外の脳血管造影 CT 検査で，重度の白質脳症，両側視床の病変，第 3 及び第 4 頚椎の前方すべり，及び頚椎の変性変化が認められた。翌日（2015 年 8 月 28 日），心電図検査で第一度房室ブロックを伴う洞調律が認められた。また，腰椎及び頚椎症候群，並びに顕著な白質脳症が認められた。2015 年 8 月 28 日（Day 228），脳血管発作のため治験薬の投与が中断された。運動機能検査で重度の右不全片麻痺，正常な腱反射，右錐体路徴候が認められた。2015 年 9 月 1 日（Day 232），脳血管造影 MRI 検査で，右髄質層及び左後下小脳動脈領域に比較的最近の梗塞，広範囲の白質脳症，大脳基底核に多数の病変が認められた。顕著なびまん性病変が認められ，造影増強効果はみられなかったことから，急性期の MS 病巣である可能性については否定的であった。2015 年 9 月 2 日（Day 233），脊椎胸部 X 線検査で，仰臥位で評価可能な範囲で，心拡大を伴う中等度の肺うっ血の徴候が認められた。2015 年 9 月 3 日（Day 234），経食道心エコー検査で，卵円孔開存，左房及び左心耳内の血栓が疑われた。2015 年 9 月 4 日（Day 235），睡眠不足時の脳波（過呼吸賦活）に，アーチファクト混入のため不明瞭ではあるが，右前頭側頭部に限局性病変を示唆する異常波が認められ，終盤に向けて疲労による覚醒度低下が認められた。治療として alteplase solution による血栓溶解療法，並びに acetylsalicylic acid 及び simvastatin が投与された。歩行障害がわずかに残存するものの，全身状態が改善したため，2015 年 9 月 8 日（Day 239），被験者は退院した。2015 年 10 月 15 日（Day 276），脳血管発作は消失したと判断された。

治験薬の投与再開日は報告されなかった。治験薬投与の最終日は 2015 年 8 月 27 日（Day 227）であった。被験者は試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中のその他の非重篤な有害事象として，鼻咽頭炎（2015 年 3 月 30 日～4 月 12 日）及びてんかん（2015 年 8 月 29 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，脳血管発作と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，軽度の高血圧以外の要因は考えにくいことを挙げた。

被験者 4007-001 – 重篤な有害事象（尿路感染）

被験者背景：53 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿路感染）

本被験者は，1999 年 2 月 1 日に MS を発症し，1999 年 6 月 15 日に MS と診断され，2002 年 12 月 15 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1999 年 6 月 15 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2003 年に効果不十分のため中止）及び IFN β-1a（2004 年 12 月に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 8 月 8 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，帝王切開（1987 年及び 1991 年），視神経炎（1999 年），及び静脈瘤（2002 年）があった。合併症として，片頭痛（1993 年発症），便秘（1999 年発症），洞性頻脈（2003 年発症），筋痙直（2006 年発症），切迫性尿失禁（2012 年発症），及び眼鏡による視力矯正を有していた。併用薬として，MS に対して fampridine を，痙直に対して baclofen を，便秘に対して sodium picosulfate を，切迫性尿失禁に対して phloroglucinol を，片頭痛に対して sumatriptan を，避妊の目的で cyproterone 17α-acetate-ethinylestradiol を，排尿障害に対して tamsulosin を，便秘に対して sodiumpico sulfate を，切迫性尿失禁に対して trospium chloride を，不完全排尿に対して tamsulosin hydrochloride を，神経障害性疼痛に対して duloxetine hydrochloride を，高血圧に対して ramipril，valsartan，及び bisoprolol を，ビタミン D 欠乏に対して colecalciferol を，ビタミン B12 欠乏に対して vitamin B-12 を，疲労に対して citalopram を使用していた。

2013 年 8 月 8 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 1 月 9 日（Day 155），歩行不能状態に起因する尿路感染を発症した。翌日（2014 年 1 月 10 日），被験者は入院した。同日（2014 年 1 月 10 日），尿検査で細菌が検出され，白血球数が 10.33/nL（基準範囲：4.30～10/nL），好中性顆粒球数が 8.70/nL（基準範囲：1.9～8.0/nL），リンパ球数が 0.3/nL（基準範囲：0.9～5.2/nL），CRP が 148.5 mg/L（基準範囲：5 mg/L 以下）であった。被験者は尿路感染と診断された。同日，膀胱カテーテル留置が施され，治療薬として levofloxacin 及び methionine が投与された。また，MS 再発が疑われた。MRI 検査で造影増強効果を示す病変が 1 箇所認められた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 1 月 13 日（Day 159），CRP が 73.5 mg/L に改善した。2014 年 1 月 17 日（Day 163），尿路感染は消失したと判断された。退院時の詳細は入手できなかった。

2016 年 2 月 16 日（Day 923），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高血圧（2014 年 2 月 5 日～継続中），浮動性めまい（2014 年 2 月 20 日～3 月 12 日），乾性咳嗽（2014 年 2 月 21 日～3 月 12 日），疲労（悪化，2015 年 1 月 1 日～継続中），熱傷（大腿部，2015 年 4 月 6 日～5 月 15 日），ビタミン D 欠乏（2015 年 5 月 15 日～継続中），うつ病（2015 年 8 月 5 日），錯感覚（頚部，2015 年 9 月 1 日～10 月 1 日），ビタミン B12 欠乏（2015 年 11 月 10 日～継続中），鼻咽頭炎（2016 年 2 月 2 日～9 日），及び C-反応性蛋白増加（2016 年 2 月 3 日～16 日）が報告された。

治験担当医師は，尿路感染と免疫抑制作用を有する治験薬及び phloroglucinol の関連を否定できないと判断した。その他の要因として基礎疾患（切迫性尿失禁）の進行を挙げた。

被験者 4008-005 – 重篤な有害事象（口腔ウイルス感染）

被験者背景：42 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（口腔ウイルス感染）

本被験者は，2004 年に MS を発症し，MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 9 月 25 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，不妊手術（2003 年），複視（2004 年，2007 年，及び 2010 年），靭帯断裂（左右側副靭帯，2008 年），MS の初回再発（寛解），帝王切開，外傷後血腫，播種性脳脊髄炎，及び右側優位の四肢不全麻痺（いずれも診断年の報告なし）があった。合併症として，病的近視及び虹彩欠損（いずれも 1973 年発症），高血圧及び肥満（いずれも 2006 年発症），免疫調整療法（診断年報告なし）を有していた。併用薬として，歩行の改善を目的に fampridine を，高血圧に対して enalapril を，ウイルス感染，感冒，及び肋骨骨折に対して ibuprofen を使用していた。全身の健康状態の改善を目的にエルゴセラピー（2011 年 12 月）及び理学療法（2012 年 1 月）を受け，methylprednisolone を使用していた。

2013 年 9 月 25 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 1 月 22 日（Day 120），頭痛，並びに四肢の腱及び筋肉の疼痛を呈し，口腔ウイルス感染と診断された。2014 年 1 月 23 日（Day 121），全身脱力及び進行性の歩行障害のため，被験者は入院した。髄膜症はなかった。脚の伸展力検査では両側とも下垂し，筋力グレードは，両脚とも German Medical Science（GMS）4/5，腕の屈曲力は右が GMS 4/5，左が 5-/5，腕の伸展力は右が GMS 4-/5，左が 5-/5，股関節の屈曲力は右が 3/5，左が 4/5，股関節の伸展力は右が 4/5，左が 5-/5，膝の伸展力は右が 4-5/5，左が 5-/5，足関節の背屈力は右が 3/5，左が 4/5 であった。両側上肢の皮膚書字覚障害が認められた。指鼻試験では両側とも測定障害が認められた。踵膝試験では両側とも不全麻痺による困難が認められ，左側よりも右側で「ゆっくりとした反復拮抗運動」が顕著に認められた。介助による立位保持は可能であったが，歩行は不可能であった。被験者は意

識清明であり，人，場所，時間，及び状況に関する見当識が保たれていた。同日（2014 年 1 月 23 日）の CRP は 2.18 mg/dL（基準範囲：0～0.50 mg/dL），白血球数は 2.71 × 10^9/L（基準範囲：3.98～10 × 10^9/L）であり，高熱はなかったが，頭痛及び四肢痛を訴え，軽微な CRP 増加がみられたことから，インフルエンザ感染であると考えられた。被験者は，歩行器により約 200 m 歩行可能であった。口腔ウイルス感染は，播種性脳脊髄炎（ウイルス感染）による既存の四肢不全麻痺の存在下での歩行障害と関連していた。また，陰部及び腹部の皮膚のしわに間擦疹が生じており，左足背側に青藍色の変色が認められた。治療薬として ibuprofen が投与され，fampridine の投与が継続された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。被験者の症状は改善した。2014 年 1 月 25 日（Day 123），口腔ウイルス感染は消失したと判断され，被験者は退院した。2014 年 3 月 25 日（Day 182），白血球減少症（非重篤）は消失したと判断された。

2016 年 3 月 16 日（Day 904），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，第一度房室ブロック（2013 年 8 月 20 日～継続中），メラノサイト性母斑（2013 年 9 月 16 日～継続中），四肢不快感（2014 年 3 月 18 日～継続中），肋骨骨折（2014 年 5 月 21 日～6 月 20 日），転倒（2014 年 5 月 21 日），及び尿路感染（2016 年 2 月 20 日～26 日）が報告された。

治験担当医師は，口腔ウイルス感染と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，因果関係評価の根拠として，本事象が発現した年にウイルス感染が頻繁にあったこと，免疫不全の徴候や症状がなかったことを挙げた。

被験者 4009-003 – 重篤な有害事象（帯状疱疹）

被験者背景：49 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（帯状疱疹）

本被験者は，1999 年に MS を発症し，2001 年 8 月に MS と診断され，二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 8 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2014 年 4 月 21 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 4 月 22 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

合併症として，尿失禁（1999 年発症），有痛性排尿困難（2001 年発症），筋痙直（2011 年発症），及びうつ病（2013 年発症）を有していた。

併用薬として，膀胱障害に対して trospium chloride を，血栓症予防として enoxaparin sodium を，痙直に対して baclofen を，MS 再発に対して methylprednisolone を，真菌性の炎症に対して nystatin を，うつ病に対して escitalopram を，その他に alendronate sodium を使用していた。

2014 年 4 月 22 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 3 月（日付不明），水痘帯状疱疹ウイルス抗体の免疫グロブリン G は 744 U/L であった。2014 年 7 月 31 日（Day 101），複数の皮膚分節にまたがる帯状疱疹（L1～L4）による局所痛が認められた。2014 年 8 月 4 日（Day 105），帯状疱疹の発疹がさらに発生し，2014 年 8 月 5 日（Day 106），地域の皮膚科医により複数の皮膚分節にまたがる帯状疱疹（L1～L4，左側）と診断されたが，重複感染／出血性変化は認められなかった。治験担当医師は，感染は皮膚上に限局しており，中枢神経系や内臓への播種は認められないことを確認した。2014 年 8 月 5 日（Day 106），被験者は入院し，治療薬として acyclovir，paracetamol，及び clioquinol lotion が投与された。同日，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断された。2014 年 8 月 5 日，2014 年 8 月 7 日，2014 年 8 月 9 日，及び 2014 年 8 月 11 日のリンパ球絶対数は，それぞれ 490 /UL，820 /UL，990 /UL，及び 1340 /UL であった。2014 年 8 月 13 日（Day 114），被験者の全身状態は改善し，退院した。2014 年 8 月 14 日（Day 115），被験者は，治験薬の再投与を受けた場合水痘帯状疱疹ウイルスによる脳炎リスクの可能性があることを伝えられた。2014 年 8 月 19 日（Day 120），本事象は消失したと判断された。2014 年 10 月 16 日（Day 178），治験薬の投与が再開された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻咽頭炎（2014 年 3 月 28 日～4 月 11 日），転倒，頭部裂傷（2014 年 7 月 28 日），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，平均赤血球ヘモグロビン濃度減少，及び平均赤血球容積増加（2015 年 7 月 6 日～10 月 5 日），線維性組織球腫（良性，2016 年 2 月～継続中），及び真菌感染（2016 年 2 月 17 日～継続中）が報告された。

2016 年 2 月 23 日（Day 673），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験終了時の診察を受けた。治験担当医師は，帯状疱疹と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験担当医師の見解では，他に可能性がある因子はなく，因果関係評価の根拠として，複数の皮膚分節にまたがる帯状疱疹は免疫抑制患者に典型的に起こる可能性があることを挙げた。また，帯状疱疹は S1P 受容体アゴニストの既知の有害事象であった。

被験者 4010-002 – 重篤な有害事象（自殺企図）

被験者背景：60 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（自殺企図）

本被験者は，2004 年に MS を発症し，MS と診断され，2013 年 8 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 8 月 21 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2015 年 1 月 14 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，椎間板突出（2011 年）及び足骨折（2013 年）があった。合併症として，タバコ乱用（1980 年発症），高コレステロール血症（2013 年発症），及び白内障を有していた。併

用薬として，MS 再発に対して methylprednisolone を，予防を目的に pantoprazole sodium sesquihydrate 及び enoxaparin sodium を使用していた。

2014 年 12 月 11 日（スクリーニング期間中），被験者の C-SSRS による評価は警戒レベルの 11 点であり，自殺念慮が確認された。同日，被験者は自殺を図った。被験者は過去の自殺念慮や自殺企図を報告していなかった。2014 年 12 月 16 日，被験者は心理社会的カウンセリングを受けた。同日（2014 年 12 月 16 日），自殺企図は消失したと判断された。

2015 年 1 月 15 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 9 月 22 日（Day 251），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，転倒（2015 年 5 月 11 日），2 回目の転倒（2015 年 5 月 18 日），会話障害（2015 年 6 月 24 日），頭痛（2015 年 6 月 25 日），及び核磁気共鳴画像異常（2015 年 11 月 6 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，自殺企図と治験薬との関連を否定した。

被験者 4011-001 – 重篤な有害事象（多発性硬化症再発）

被験者背景：30 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（多発性硬化症再発）

本被験者は，2010 年 7 月 30 日に MS を発症し，2011 年 1 月 27 日に MS と診断され，2011 年 12 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 4 月 20 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b（2013 日 1 月 7 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 6 月 4 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，複視，第 6 脳神経麻痺，広範な脳幹病変の増大及び急速な易疲労感，膀胱障害，痙性の増加（特に下肢），広範な脳幹病変，左手の振戦，及び歩行能力の漸次的低下（いずれも発症年の報告なし）があり，合併症として，不眠症（2011 年発症）を有していた。併用薬として，cortisone，避妊を目的に medroxyprogesterone acetate を，MRI 検査時の神経過敏に対して diazepam を，歩行運動失調の増悪に対して fampridine を，膀胱機能障害に対して trospium chloride を，MS による痙直に対して baclofen を，抑うつ反応を伴う適応障害の増悪に対して venlafaxine，mirtazapine，及び escitalopram を，不眠症に対して trimipramine を使用していた。さらに，MS の根本的な進行に対して mitoxantrone hydrochloride を，mitoxantron 療法における予防投与を目的に metoclopramide hydrochloride を使用していた。また，歩行運動失調及び MS に対して理学療法を受けていた。

2013 年 6 月 4 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

試験組入れ後（日付不明），被験者は尿意切迫及び時折嚥下障害を伴う会話障害を発現した。2013 年 6 月 18 日（Day 15），被験者は不眠症及び運動失調を呈し，MS の根本的な進行と診断さ

れ，入院した。2013 年 9 月 11 日（Day 100），治験薬の投与は中止された。被験者は退院した（日付不明）。2013 年 9 月 23 日（治験薬最終投与 12 日後），MS の根本的な進行による診断再評価のため，被験者は入院した。神経学的検査で四肢不全麻痺（左下肢優位）及び単調な話し方が認められた。臨床検査で尿中カルシウムのわずかな増加が認められた。2013 年 9 月 28 日の MRI 検査の結果，右内包後脚及び脳幹病変に変化はなく，炎症性病変であると判断された。占拠性病変又は血液脳関門障害は認められず，脳血管炎の徴候もなかった。2013 年 9 月 30 日にプラスマフェレシスを行い，症状がわずかに改善した。2013 年 10 月 8 日，MS の根本的な進行は消失したと判断された。2013 年 10 月 11 日，慢性的に進行する MS に関連する可能性が高い脳幹脳炎と診断され，退院した。治験薬の投与中止後に mitoxantrone による治療を開始した。最終報告時点で，不眠症及び運動失調は未消失と判断された。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，低比重リポ蛋白増加（2013 年 4 月 24 日～7 月 3 日），CD4／CD8 比減少及び CD8 リンパ球増加（いずれも 2013 年 5 月 28 日～継続中），神経過敏（MRI 検査時，2013 年 6 月 13 日～継続中），筋痙直（2013 年 7 月 31 日～継続中），2 回目の神経過敏（MRI 検査時，2013 年 9 月 19 日），鼻咽頭炎（2014 年 2 月 12 日～18 日），抑うつ気分を伴う適応障害（2014 年 2 月 20 日～3 月 17 日），3 回目の神経過敏（MRI 検査時，2014 年 3 月 10 日），及び 2 回目の抑うつ気分を伴う適応障害（増悪，2014 年 3 月 18 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，多発性硬化症再発と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 4011-003 – 重篤な有害事象（自殺企図），投与中止に至った有害事象（自殺企図）

被験者背景：52 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（自殺企図），2. 投与中止に至った有害事象（自殺企図）

本被験者は，2003 年 1 月 6 日に MS を発症し，2003 年 1 月 23 日に MS と診断され，2012 年 1 月 6 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 1 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2004 年 6 月，2009 年 2 月，2009 年 6 月に有害事象のため中止）及び glatiramer acetate［2011 年 11 月 10 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 26 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，輸血（1988 年），A 型肝炎（1970 年），及び視神経炎（2003 年）があった。合併症として，うつ病及び季節性感情障害（いずれも 2003 発症），並びに運動失調（2010 年発症）を有していた。喫煙歴（35 pack-years）があった。併用薬として，冬季うつ病に対して mirtazapine を，歩行障害に対して fampridine を，cortisone 療法による不眠症に対して zopiclone を，MS 再発に対して methylprednisolone を，cortisone 療法における胃の保護を目的に omeprazole を，

三叉神経痛に対して pregabalin を，歯痛に対して metamizole sodium を，貧血に対して ferrous glycine sulfate を，膀胱炎に対して ciprofloxacin を使用していた。また，歩行障害に対して理学療法を行っていた。

2013 年 11 月 26 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 9 日（Day 226），被験者は自殺を図った。治療は報告されなかった。本事象のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 7 月 8 日（Day 225）］。同日（2014 年 7 月 9 日），自殺企図は消失したと判断された。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，低比重リポ蛋白増加（2013 年 10 月 24 日～継続中），高コレステロール血症（2013 年 11 月 20 日～継続中），高血圧（2013 年 11 月 26 日～継続中），不眠症（2013 年 12 月 18 日～継続中），歯痛（2014 年 2 月 19 日～22 日），2 回目の不眠症（2014 年 2 月 19 日～22 日），平均赤血球容積増加（2014 年 5 月 21 日～継続中），三叉神経痛（2014 年 7 月 3 日～8 月 21 日），貧血及び膀胱炎（いずれも 2014 年 7 月 11 日～），並びに胃炎（2015 年 2 月 26 日～3 月 19 日）が報告された。

治験担当医師は，自殺企図と治験薬との関連を否定した。その他の要因として合併症の進行（詳細不明）を挙げた。

被験者 4015-001 – 重篤な有害事象（動悸，洞性頻脈，左脚ブロック）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1.重篤な有害事象（動悸，洞性頻脈，左脚ブロック）

本被験者は，2003 年 7 月 1 日に MS を発症し，2006 年 5 月 15 日に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 12 月 14 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b［2012 年 9 月 20 日に詳細不明（その他）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 4 月 16 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，下肢静止不能症候群及び筋痙直（いずれも 2010 年発症），子宮頚部スミア異常（2011 年発症），膀胱炎（2012 年発症），及び高血圧（2013 年発症）があった。既往歴として，夜間頻尿，頻尿，及び便秘（発症年は不明）を有していた。併用薬として，MS 関連の痙性に対して baclofen，tolperisone，及び tizanidine を，血栓症予防を目的に enoxaparin を，避妊のため ethinylestradiol norgestimate（Cilest）を，再発性膀胱炎に対して sulfamethoxazole-trimethoprim（Bactrim），fosfomycin trometamol，cefixime，methionine，及び trimethoprim を，便秘に対して duloxetine hydrochloride を，MS による疼痛に対して tramadol を，高血圧に対して metoprolol 及び ramipril を，尿閉に対して bethanechol chloride を，胃の保護のため omeprazole を，睡眠障害に対

して zopiclone 及び pipamperone hydrochloride を，MS 再発に対して methylprednisolone を，パニック発作に対して lorazepam を使用していた。

2013 年 3 月 11 日に実施した心電図検査の所見は正常で，心拍数は 89 msec 及び QRS 間隔は 84 msec であった。2013 年 4 月 4 日，携帯心臓テレメトリーで正常洞調律であることが確認され，2013 年 4 月 8 日の平均脈拍数は 63 bpm であった。

2013 年 4 月 16 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

治験薬の最終投与日は 2014 年 2 月 20 日（Day 311）であった。2014 年 3 月 1 日，動悸が認められた。翌日（2014 年 3 月 2 日），被験者は動悸のため入院し，房室ブロック（左脚ブロック）を伴う洞性頻脈（90 bpm）と診断された。治療薬として metoprolol が投与された。2014 年 3 月 4 日，動悸は消失したと判断された。最終報告時点で，洞性頻脈及び左脚ブロックの転帰は不明であった。退院に関する詳細は報告されなかった。

被験者は効果不十分のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，血圧変動（2013 年 3 月 28 日～継続中），不眠症（2014 年 1 月 13 日～23 日），及びパニック発作（2014 年 3 月 11 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，動悸，洞性頻脈及び左脚ブロックと治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，動悸及び洞性頻脈と methylprednisolone との関連を否定できないと判断した。

被験者 4015-007 – 重篤な有害事象（急性冠動脈症候群，心筋虚血），投与中止に至った有害事象（急性冠動脈症候群，心筋虚血，狭心症）

被験者背景：52 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（急性冠動脈症候群，心筋虚血），2. 投与中止に至った有害事象（急性冠動脈症候群，心筋虚血，狭心症）

心臓モニタリンググループ：広範囲なモニタリング

本被験者は，1980 年に MS を発症し，2002 年 10 月に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 10 月 24 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 6 月 11 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，肥満があった。合併症として，高血圧（2008 年発症），勃起不全（2009 年発症），疲労及び歩行障害を有していた。心筋梗塞の家族歴があった。併用薬として，高血圧に対して amlodipine besilate-valsartan を，予防を目的に selenium 及び zinc を，勃起不全に対して sildenafil citrate を使用していた。

スクリーニング時（2013 年 5 月 13 日）の心電図所見は正常であった。2013 年 6 月 18 日（Day 1），投与前の心電図検査で左脚前枝ヘミブロックが認められ，異常ありと判断された。

スクリーニング期間中（2013 年 6 月 8 日），MCT は洞性頻脈を示していた（心拍数の報告なし）。

試験開始時に CYP2C9 遺伝子型及び表現型は*3/WT intermediate metabolizer であることが判明した。

2013 年 6 月 18 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。Day 1 の投与後（3 時間及び 6 時間）の心電図所見は正常であった。2015 年 6 月 24 日（Day 7），投与前の心電図検査で左脚前枝ヘミブロックが認められ，異常ありと判断された。同日の投与 3 時間後の心電図所見は正常であり，6 時間後の心電図所見では再び左脚前枝ヘミブロックが認められた。2015 年 6 月 27 日（Day 10），規定外の心電図検査を行い，結果は正常であった。

2013 年 6 月 24 日（Day 7），被験者は左手から肩までのしびれ感及び最小限の労作でも生じる胸痛を呈し，翌日（2013 年 6 月 25 日）には血圧変動が認められた（いずれも治験担当医師により非重篤と判断された）。2013 年 6 月 27 日（Day 10），心電図所見は正常，血圧は 160/118 mmHg，心拍数は 86 bpm であった。2015 年 7 月 9 日（Day 22），規定外の心電図検査で左脚前枝ヘミブロック，洞性頻脈，ST 部分下降，及び T 波平低化が認められた。2013 年 7 月 12 日（Day 25）の心電図検査で洞調律，左軸偏位，心拍数 106 bpm，前胸部誘導の正常 R 波増高，V2～V4，I，及び aVL 誘導の終末前陰性 T 波を伴う ST 部分変化が認められた。循環器専門医が行ったエルゴメーター運動負荷心エコー検査では狭心症による心筋虚血が認められた。心エコー検査では，安静時に心尖部下部まで進展する中隔心尖部及び前壁中隔心尖部の顕著な運動低下が認められた。検査は中止された。治療薬として，ibuprofen/metamizol/chlormezanone combination，simvastatin，sublingual glyceryl trinitrate，metoprolol，diazepam，prasugrel hydrochloride，及び acetylsalicylic acid が投与された。被験者は救急科病棟に入院したが，症状はなかった。心電図検査では，V2～V5 誘導の陰性 T 波への移行を伴う，最大 0.1 mV までの ST 部分下降が認められた。臨床検査の結果，心筋トロポニン T 増加及びクレアチンキナーゼ／クレアチンキナーゼ MB 増加がわずかに認められた。血圧は 130/90 mmHg，肺及び心臓の診察の所見は正常であった。Prasugrel の負荷用量投与後，集中治療室に移された。入院時，被験者は意識があり，見当識が保たれ，全身状態は正常であった。入院時の心電図検査では，洞調律，極度の左軸偏位，前壁の R 波消失，V1～V5 誘導の陰性 T 波を示し，心拍数は 83 bpm であった。同日，glyceryl trinitrate の投与後に行った別の心電図検査では ST 部分下降の大幅な退縮が認められ，I 誘導では T 波平定化，aVL 誘導ではわずかな ST 部分下降のみ認められた。2013 年 7 月 12 日（Day 25），被験者は非 ST 部分上昇型心筋梗塞（心筋虚血），狭心症，及び右冠動脈遠位部の 60%狭窄を伴う急性冠動脈症候群と診断された。治験担当医師は，非 ST 部分上昇型心筋梗塞が急性冠動脈症候群の一環であることを確認した。診断後，左前下行枝への薬剤溶出ステントの植込みによる経皮的冠動脈形成を行った。2013 年 7 月 14 日（Day 27），急性冠動脈症候群，狭心症，及び心筋虚血は消失したと判断された。

急性冠動脈症候群，心筋虚血，及び狭心症のため治験薬の投与は中止された。2013 年 7 月 15 日（Day 28），被験者は試験終了時の診察を受け，治験薬の最終投与を受けた。

2013 年 7 月 16 日，狭心症が再発した。2013 年 7 月 18 日，被験者は退院した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，乳房痛及び感覚鈍麻（2013 年 6 月 24 日～7 月 14 日）が報告された。

治験担当医師は，急性冠動脈症候群，心筋虚血，及び狭心症と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，他の心血管リスク因子として動脈性高血圧，肥満，代謝不均衡，及び家族性素因を挙げた。

被験者 4015-010 – 重篤な有害事象（腸閉塞）

被験者背景：55 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（腸閉塞）

本被験者は，2002 年に MS を発症し，2005 年に MS と診断され，2009 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 10 月 15 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は mitoxantrone hydrochloride（2011 年 11 月 17 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 2 月 13 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，虫垂切除（1970 年）があった。合併症として，頭痛（1970 年発症），うつ病及び軽度認知運動障害（いずれも 2005 年発症），神経痛，排尿筋の括約筋失調，尿失禁，及び肛門失禁（いずれも 2006 年発症），下肢静止不能症候群（2008 年発症），血中コレステロール増加，急性冠動脈症候群，及び冠動脈疾患（いずれも 2012 年発症）を有していた。併用薬として，MS の神経障害性疼痛に対して pregabalin を，コレステロール増加に対して atorvastatin 及び simvastatin を，インフルエンザ感染に対して cefuroxime，acetylcysteine，*Aconotum/Byronia/Lachesis/Eupatorium perfoliatum* and phosphorous combination，Gripp-Heel 及び homeopathic medicine を，右目の化膿性炎症に対して dexamethasone sodium phosphate/gentamicin sulfate combination を，ビタミン D 異常に対して cholecalciferol を，胃腸疾患に対して kaolin 及び homeopathic preparation *okoubaka aubrevillei*（Okoubaka Urtinktur）を，抗凝血剤として acetylsalicylic acid を，胃保護を目的とした予防薬として pantoprazole sodium sesquihydrate を，MS における歩行改善を目的に fampridine を，MS による痙直に対して baclofen を，MS 再発に対して methylprednisolone を，urbason 使用時の胃保護を目的に omeprazole を使用していた。

2014 年 2 月 18 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月（日付不明），被験者は便秘を発現した。2014 年 11 月 2 日（Day 258），被験者は腸閉塞と診断され，入院した。同日（2014 年 11 月 5 日）実施した結腸内視鏡検査でポリープが認められた。本事象に対する治療の詳細は報告されなかった。腸閉塞による治験薬投与の変更

はなかった。2014 年 11 月 6 日（Day 262），被験者は退院した。2014 年 11 月 6 日（Day 262），腸閉塞は消失したと判断された。

2015 年 7 月 14 日（Day 512），被験者は治験薬（BAF）の非盲検投与を受けた。2016 年 8 月 5 日（Day 900），被験者は便秘及び腸閉塞を発現（再発）し，入院した。治験担当医師は，本事象を二次性進行型 MS の症状であるとした。被験者は下剤による処置を受け，医師の助言に反して食事の段階的増量の前に退院を希望した。治療薬として，macrogol，potassium chloride，sodium bicarbonate，及び sodium chloride が投与された。被験者は食事の増量を徐々に行うよう指示された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。翌日（2016 年 8 月 6 日），便秘は消失したと判断され，被験者は退院した。腸閉塞は消失したと判断された（日付不明）。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，消化管感染（2014 年 1 月 17 日～22 日），運動失調，嚥下障害，及び耳鳴（2014 年 2 月 24 日～継続中），ビタミン D 欠乏（2014 年 3 月 20 日～継続中），転倒（2014 年 3 月 25 日～継続中），筋痙直（右腕，2014 年 4 月 21 日），血圧変動，心拍数不整（2014 年 5 月 15 日～29 日），麦粒腫（2014 年 8 月 14 日～継続），回転性めまい（2014 年 8 月 14 日），頭痛（増悪，2014 年 8 月 17 日），2 回目の筋痙直（2014 年 8 月 23 日），インフルエンザ（2014 年 10 月 2 日～13 日），及び MS による胃腸の炎症（2014 年 11 月 17 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，腸閉塞と治験薬との関連を否定した。

被験者 4016-004 – 重篤な有害事象（不全片麻痺，部分発作），注目すべき有害事象（てんかん）

被験者背景：52 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象： 1. 重篤な有害事象（不全片麻痺，部分発作），2. 注目すべき有害事象（てんかん）

本被験者は，1995 年に MS を発症し，2002 年 4 月 1 日に MS と診断され，2006 年 2 月 20 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2002 年 7 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2002 年 9 月 1 日に有害事象のため中止）及び glatiramer acetate（2013 年 2 月 15 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 4 月 9 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，うつ病（2003 年発症），甲状腺機能低下症（2005 年発症），尿失禁（2008 年発症），鉄欠乏（2010 年発症），眼の母斑及び僧帽弁閉鎖不全症（いずれも 2013 年発症），並びに歩行障害（診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，尿失禁に対して tamsulosin を，うつ病及び疲労に対して fluoxetine hydrochloride を，MS 関連の疲労に対して amantadine sulfate を，歩行能力の改善を目的に予防薬として fampridine を，高血圧に対して ramipril 及び hydrochlorothiazide を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium を，予防を目的にインフルエンザワクチンを，頭痛に対して acetylsalicylic acid を，高コレステロール血症に対して

simvastatin を使用していた。被験者は鼻の異型母斑に対する皮膚生検，異型母斑に対する左下肢の色素性母斑切除，及び MS の安定化のためリハビリテーションを受けた。

2013 年 4 月 9 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 9 月 24 日（Day 899），被験者は急性左不全片麻痺により入院した。同日，被験者はてんかん発作及び脳虚血の診断も受けた。鑑別診断は，虚血性脳卒中及び痙攣発作後のトッド麻痺であった。治療薬として，acetylsalicylic acid，alteplase，levetiracetam，及び midazolam が投与された。また，組織プラスミノゲン活性化因子による溶解療法を行った。不全片麻痺，てんかん，及び脳虚血による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 9 月 24 日），不全片麻痺，てんかん，及び脳虚血は消失したと判断された。2015 年 9 月 25 日（Day 900），脳波及び超音波画像は正常であったが，血管造影の結果に異常があり，前大脳動脈瘤が疑われる MS による病変が認められた。被験者はリハビリテーションを開始し，完全回復後の 2015 年 9 月 30 日（Day 905）に退院した。

2015 年 11 月 27 日（Day 963），被験者は部分発作により入院した。CT 画像及び血管造影では，MS による既知の病変及びクレアチンキナーゼ増加（181 U/L）が認められた。Levetiracetam による治療を行った。本事象による治験薬投与の変更はなかった。翌日（2015 年 11 月 28 日），部分発作は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 15 日（Day 1072），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，転倒（4 回，2013 年 4 月 11 日～2015 年 12 月 9 日），高血圧（2013 年 5 月 13 日～継続中），高コレステロール血症（2013 年 7 月 15 日～継続中），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 回，2014 年 1 月 8 日～2015 年 4 月 16 日），挫傷（右側部位の挫傷，2014 年 4 月 11 日～18 日），線維性組織球腫（左下肢，2014 年 5 月 6 日），出血性関節症（右股関節，2014 年 9 月 29 日～10 月 6 日），メラノサイト性母斑（乳房部位，2015 年 3 月 24 日～31 日），2 回目のメラノサイト性母斑（鼻，2015 年 3 月 26 日～31 日），頭痛（2015 年 7 月 15 日），網状皮斑，光線角化症，及び末梢性浮腫（2016 年 2 月 27 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，不全片麻痺，てんかん，及び部分発作と治験薬との関連を否定した。

被験者 4016-008 – 重篤な有害事象（基底細胞癌，失神）

被験者背景：59 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌，失神）

本被験者は，2004 年に MS を発症し，2008 年 3 月に MS と診断され，2010 年 2 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 6 月 14 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2010 年 11 月 1 日に中止）及び IFN β-1b（2012 年 5 月 1 日に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 7 月 18 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，子宮平滑筋腫（2009 年）及び椎間板突出（2010 年）があった。合併症として，歩行障害（2011 年発症），腎嚢胞及び第一度房室ブロック（いずれも 2013 年発症），及び動脈性高血圧を有していた。喫煙歴（52 pack-years）があった。併用薬として，歩行能力改善のため methylprednisolone，fampridine，及び nabiximols を，高血圧に対して amiloride hydrochloride bendroflumethiazide を，予防として pantoprazole sodium sesquihydrate を使用していた。被験者は，MS 症状安定化のため理学療法も受けた。

2013 年 7 月 18 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 3 月（日付不明），鼻に新たな赤色斑が認められた。2014 年 7 月 8 日（Day 356），赤い病変は拡大し，皮膚科医は基底細胞癌である疑いがあるとした。2014 年 8 月 11 日（Day 390），生検の結果，結節型基底細胞癌が明らかとなった。2014 年 11 月 24 日（Day 495），被験者は入院し，2014 年 11 月 26 日（Day 497），皮膚新生物切除を受けた。治療薬として enoxaparin sodium 及び metamizole が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日，基底細胞癌は消失したと判断され，2014 年 11 月 29 日（Day 500），被験者は退院した。

2016 年 2 月 27 日（Day 955），被験者は失神した。本事象に対する治療は報告されず，本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日，失神は消失したと判断された。

2016 年 3 月 13 日（Day 970），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，背部痛（2013 年 10 月 2 日～継続中），咳嗽及び鼻咽頭炎（いずれも 2014 年 1 月 7 日～20 日），高血圧（2014 年 2 月 26 日～継続中），高コレステロール血症（2014 年 7 月 15 日～継続中），筋痙直（下肢，2014 年 8 月 1 日～継続中），2 回目の咳嗽（2015 年 4 月 25 日～5 月 15 日），及び腱炎（2015 年 9 月 2 日）が報告された。

治験担当医師は，基底細胞癌及び失神と治験薬との関連を否定した。

被験者 4019-001 – 重篤な有害事象（虫垂炎）

被験者背景：57 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（虫垂炎）

本被験者は，2006 年に MS を発症し，2009 年 8 月に MS と診断され，2011 年 11 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。2009 年 8 月に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2011 年 10 月 5 日に中止）及び IFN β-1b［2012 年 5 月に有害事象（詳細不明）のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 1 月 21 日）の EDSS スコアは 3.0 であった。

既往歴として，クローン病及び気分変調性障害（いずれも 2011 年）があった。合併症として，斜視弱視（1956 年発症），乾癬（1966 年発症），頭痛（2003 年発症），ビタミン D 欠乏，及び 2 型糖尿病（いずれも 2011 年発症）を有していた。喫煙者（288 pack-years）であった。

併用薬として，頭痛に対して acetylsalicylic acid を，ビタミン D 欠乏に対して colecalciferol を，右足肉離れに対して diclofenac を使用していた。また，右腕痙直に対して理学療法を受けていた。

2014 年 1 月 21 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

被験者は胃痛により入院した（入院日不明）。2014 年 2 月 21 日（Day 32），虫垂炎と診断され，同日に虫垂切除を受けた。治療薬として，cefuroxime が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2014 年 2 月 21 日），虫垂炎は消失したと判断された。2014 年 2 月 27 日（Day 38），被験者は退院した。

2016 年 2 月 22 日（Day 763），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高血圧（2014 年 1 月 27 日），発疹（2014 年 4 月 1 日～継続中），筋痙直（右腕，2015 年 7 月 11 日～継続中），及び肉離れ（右足，2015 年 9 月 14 日～10 月 15 日）が報告された。

治験担当医師は，虫垂炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 4022-002 – 重篤な有害事象（徐脈）

被験者背景：51 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（徐脈）

本被験者は，2008 年 2 月に MS を発症し，2010 年 1 月に MS と診断され，2014 年 2 月 26 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 12 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2010 年 4 月に中止したが再開，2010 年 9 月に中止），glatiramer acetate（2010 年 10 月に中止），プラセボ対照試験での daclizumab のプラセボ（治験薬として使用，2011 年 10 月に中止），及び methylprednisolone（2012 年 7 月 17 日に中止）であり，中止理由はいずれも有害事象であった。

ベースライン時（2014 年 8 月 26 日）の EDSS スコアは 2.0 であった。

既往歴として，脳血管発作（2008 年）があった。合併症として，斜視（1962 年，継続中），背部痛，高コレステロール血症，及び高血圧（いずれも 2008 年発症），うつ病，睡眠の質低下，筋痙直，及び筋緊張（いずれも 2010 年発症），三叉神経痛（2012 年発症），排尿困難（2013 年発症），過敏性腸症候群（診断年は不明）を有していた。喫煙歴（21 pack-years，2008 年に禁煙）があった。併用薬として，痙直に対して baclofen を，高血圧に対して candesartan cilexetil を，うつ病に対して pregabalin を，背部痛に対して ibuprofen を使用していた。

スクリーニング時（2014 年 6 月 26 日）の心電図は正常であった。ベースライン時（2014 年 8 月 19 日），血圧は 141/99 mmHg，脈拍数は 98 bpm で，MCT 所見で洞性頻脈が認められた。投与前の心電図は正常であった。

試験開始時に CYP2C9 遺伝子型及び表現型は WT/WT extensive metabolizer であることが判明した。

2014 年 8 月 26 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 8 月 26 日（Day 1），徐脈（心拍数は不明）が認められた。モニタリングから 6 時間後，心拍数にベースライン（98 bpm）と比較して 10 bpm 超の減少（77 bpm）が認められ，被験者は入院した。試験期間を通して MCT 所見で徐脈（心拍数 50 bpm 未満）が認められたが，心拍数が 40 bpm を下回ることはなく，その他の注目すべき所見は報告されなかった。

その他の臨床検査結果は報告されなかった。本事象に対する治療の詳細は報告されなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2014 年 8 月 26 日），徐脈は消失したと判断された。2014 年 8 月 26 日（Day 1）及び 2014 年 9 月 2 日（Day 7）の治験薬投与後の心電図トレーシング，並びに 2014 年 11 月 17 日（Month 3）に実施した心電図の所見は正常であった。

2015 年 1 月 18 日（Day 146），被験者は治験薬の最終投与を受けた。2015 年 3 月 3 日（Day 190），被験者は本人／保護者の意思により試験を中止した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛（2014 年 8 月 27 日～継続中），下痢（2014 年 8 月 31 日～9 月 2 日），及び鼻咽頭炎（2014 年 9 月 24 日～10 月 8 日）が報告された。

治験担当医師は，徐脈と治験薬との関連は否定できないと判断した。他の要因として，激越及び 6 時間にわたる不動固定化が考えられた。

被験者 4025-001 – 重篤な有害事象（失神）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（失神）

本被験者は，2010 年に MS を発症し，2010 年 6 月に MS と診断され，2013 年 1 月 9 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 7 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2013 年 9 月 3 日に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 1 月 21 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，子宮摘出（2003）があった。合併症として，頭痛（1985 年発症）を有していた。喫煙者（15 pack-years）であった。併用薬として，動脈性高血圧に対して ramipril，hydrochlorothiazide，及び amlodipine を，間欠性頭痛に対して ibuprofen を，てんかんに対して lamotrigine を使用していた。

スクリーニング期間中，被験者は動脈性高血圧と診断され，ramipril 及び amlodipine が投与された。

2014 年 1 月 21 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 9 月 6 日（Day 229）及び 2014 年 10 月 3 日（Day 256）に一過性全健忘を発現したが，いずれも非重篤であり，2 回とも発現日と同日に治療や入院をすることなく消失した。2015 年 1 月 1 日（Day 346），被験者は自宅で失神し，入院となった。本事象に対する治療は報告されなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。翌日（2015 年 1 月 2 日），失神は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

2016 年 3 月 30 日（Day 800），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，メラノサイト性母斑（2013 年 9 月 17 日～継続中），ブルセラ症（2014 年 1 月 22 日～24 日），血腫（2014 年 6 月 22 日～8 月 1 日），皮膚変色（2014 年 7 月 15 日～継続中），血腫（下肢，2014 年 9 月 18 日～2015 年 3 月 31 日），及びてんかん（2015 年 1 月 27 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，失神と治験薬との関連を否定した。

被験者 4025-004 – 重篤な有害事象（セミノーマ），投与中止に至った有害事象（セミノーマ）

被験者背景：34 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（セミノーマ），2. 投与中止に至った有害事象（セミノーマ）

本被験者は，2008 年に MS を発症し，2008 年 11 月に MS と診断され，2012 年 1 月 31 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 2 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2011 年 11 月に効果不十分のため中止）及び IFN β-1a（2012 年 7 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 17 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，頭痛（2008 年発症），うつ病及び洞性頻脈（いずれも 2013 年発症）を有していた。

併用薬として，ビタミン D 欠乏に対して vitamin D を，間欠性頭痛に対して ibuprofen を，うつ病に対して mirtazapine を，感冒に対して paracetamol ascorbic acid caffeine chlorpheniramine maleate を，MS に対して tizanidine hydrochloride 及び fampridine を使用していた。被験者は，胸椎の痛みに対するカイロプラクティックも受けていた。膝の関節症状に対して包帯を使用しており，MS に対して理学療法も受けていた。

2013 年 12 月 17 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 27 日（Day 497），精巣癌（セミノーマ）と診断された。2015 年 5 月 5 日（Day 505），セミノーマが切除（精巣摘除）された。病理解剖学的評価で，部分的に壊死した，

充実性増殖を示す悪性胚細胞腫瘍が認められ，精巣，精巣上体，白膜，精巣網及び精索限局の浸潤並びに血管浸潤を含め，最大直径は 65 mm であった。残りの精巣実質では，肥大化した線維性の完全精子形成（Johnson score 1）が認められ，腫瘍のない精索が切除され，所見は典型的なセミノーマが強く疑われるものであった。治療として carboplatin が投与された。セミノーマのため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 5 月 12 日（Day 512）］。2015 年 5 月 5 日（Day 505），セミノーマは消失（後遺症あり）したと判断された。後遺症は精巣除去と報告された。

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，メラノサイト性母斑（2013 年 9 月 17 日～継続中），ブルセラ症（2014 年 1 月 22 日～24 日），血腫（2014 年 6 月 22 日～8 月 1 日），皮膚変色（2014 年 7 月 15 日～継続中），血腫（下肢，2014 年 9 月 18 日～2015 年 3 月 31 日），及びてんかん（2015 年 1 月 27 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，セミノーマと治験薬との関連を否定した。

被験者 4025-006 – 重篤な有害事象（てんかん）

被験者背景：48 歳，女性，白人

投与群： BAF 群

事象：重篤な有害事象（てんかん）

本被験者は，1979 年に MS を発症し，MS と診断され，2005 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 10 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，azathioprine［1995 年にその他（詳細不明）の理由のため中止］，及び glatiramer acetate（2013 年 11 月 12 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 2 月 4 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，視神経炎（1979 年及び 1983 年）があり，合併症として，ビタミン D 欠乏（2010 年発症）及び回転性めまい（2013 年発症）を有していた。併用薬として，ビタミン D 欠乏に対して vitamin D を，皮膚の炎症に対して expanthenol を，MS 再発に対して methylprednisolone を，予防を目的に reviparinsodium を使用していた。

2014 年 2 月 4 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 5 日（Day 244），被験者はてんかん発作（てんかん）を発現し，入院した（入院日不明）。その後，同日（2014 年 10 月 5 日）中にてんかんは非重篤の状態まで改善した。治療薬として levetiracetam が投与された。てんかんによる治験薬投与の変更はなかった。退院の詳細は報告されなかった。

2016 年 2 月 1 日（Day 728），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。最終報告時点で，てんかん（非重篤）は未消失であった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，悪心（2014 年 2 月 4 日），2 回目の悪心（2014 年 5 月 22 日），3 回目の悪心（2014 年 6 月 27 日），及び皮膚炎（2014 年 10 月 8 日～22 日）が報告された。

治験担当医師は，てんかんと治験薬との関連を否定した。

被験者 4027-005 – 重篤な有害事象（神経因性膀胱）

被験者背景：49 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（神経因性膀胱）

本被験者は，1994 年に MS を発症し，1995 年 2 月に MS と診断され，1997 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 9 月 2 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b［2014 年 9 月 21 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 9 月 30 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，子宮摘出（2013 年）があった。，合併症として，膀胱機能障害（2011 年発症）及び膀胱炎（2014 年発症）を有していた。併用薬として，MS による疼痛に対して acetylsalicylic acid-caffeine-paracetamol（Thomapyrin N）を，腰椎坐骨神経痛に対して pregabalin を，MS による筋痙直に対して baclofen を，尿路感染に対して fosfomycin-trometamol を，すべての膀胱炎の再発に対して trimethoprim-sulfamethoxazole，extract of *Escherichia coli*，nitroxoline，levofloxacin，及び meropenem を，膀胱感染に対して nitrofurantoin 及び cefpodoxime を，MS に対して nabiximols を使用していた。

2014 年 9 月 30 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 2 月 8 日（Day 497），被験者は膀胱感染の再発を伴う神経因性膀胱と診断され，入院した。治療薬として oxybutynin，propiverine hydrochloride，及び botulinum toxin type-A が投与された。2016 年 2 月 21 日（Day 510），被験者は血尿（非重篤）も発現した。神経因性膀胱による治験薬投与の変更はなかった。最終報告時点［2016 年 2 月 26 日（Day 515）］で，神経因性膀胱は消失（後遺症あり）と判断され，同日，被験者は退院した。

2016 年 3 月 16 日（Day 534），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，四肢痛（右腕，2014 年 10 月 13 日～継続中），膀胱炎（再発，2014 年 10 月 30 日～11 月 8 日），2 回目の四肢痛（左腕，2014 年 11 月 1 日），悪寒及び肛門失禁（2014 年 11 月～継続中），下痢（2015 年 2 月～継続中），2 回目の膀胱炎（再発，2015 年 3 月 10 日～6 月 7 日），睡眠障害及び無力症（2015 年 11 月 27 日～継続中），及び 3 回目の膀胱炎（再発，2015 年 12 月 10 日～2016 年）が報告された。

治験担当医師は，神経因性膀胱と治験薬との関連を否定した。

被験者 4028-003 – 重篤な有害事象［甲状腺の良性新生物（増悪）］

被験者背景：37 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象［甲状腺の良性新生物（増悪）］

本被験者は，2011 年 9 月 23 日に MS を発症し，2011 年 12 月 12 日に MS と診断され，2013 年 4 月 23 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 9 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2012 年 3 月に中止）及び glatiramer acetate（2013 年 4 月 22 日に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 6 月 25 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

合併症として，喘息（1984 年発症），家塵アレルギー，季節性アレルギー（花粉），及び食物（ナッツ）アレルギー（いずれも 1985 年発症），椎間板突出及び甲状腺の良性新生物（いずれも 2011 年発症），リンパ浮腫（2012 年発症），下肢静止不能症候群及びうつ病（いずれも 2013 年発症）を有していた。また，被験者は 2012 年から避妊を継続していた。併用薬として，気管支喘息に対して salbutamol を，下肢静止不能症候群に対して levodopa を，甲状腺結節に対して Jodthyrox を，頭部毛包炎に対して erythromycin を，避妊を目的に levonorgestrel を，甲状腺結節の手術時に metamizole（2013 年 10 月 11 日～14 日）を，インフルエンザ及び気管支炎に対して amoxicillin を，膀胱炎に対して sulfamethoxazole-trimethoprim を，花粉症に対して loratadine を，MS 関連の歩行障害に対して fampridine を，月経前症候群に対して hyoscine butylbromide を，頚部椎間板脱出に対して ibuprofen を，うつ病に対して mirtazapine，amitriptyline，及び citalopram を使用していた。被験者は椎間板脱出に対して理学療法も受けていた。

2013 年 6 月 25 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 9 月 1 日（Day 69），被験者は甲状腺の良性新生物の増悪を発現した。2013 年 10 月 11 日（Day 109）に被験者は入院し，左側甲状腺切除を受けた。軽度のリンパ球減少症が認められたが，組織学的検査で悪性腫瘍は認められなかった（日付不明）。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 10 月 14 日（Day 112），甲状腺の良性新生物（増悪）は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 9 日（Day 960），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，皮膚病変（2013 年 6 月 13 日～2014 年 9 月 10 日），頭痛（2013 年 7 月 1 日～継続中），悪心（2013 年 7 月 3 日），睡眠障害（2013 年 8 月 1 日～継続中），喘息（増悪，2013 年 9 月 24 日～継続中），インフルエンザ（2013 年 10 月 20 日～31 日），縫合関連合併症（2014 年 3 月 5 日～5 月 1 日），メラノサイト性母斑（2014 年 3 月 13 日～2016 年 2 月 8 日），毛包炎（2014 年 4 月 1 日～10 月 1 日），2 回目のメラノサイト性母斑（2014 年 6 月 19 日～2016 年 2 月 8 日），気管支炎（2014 年 12 月 14 日～22 日），胃腸炎（2015 年 3 月 3 日～4 日），月経前症候群（2015 年 3 月 21 日），2 回目のインフルエンザ（2015

年 5 月 6 日～13 日），2 回目の気管支炎（2015 年 7 月 6 日～10 日），3 回目のインフルエンザ（2015 年 9 月 5 日～14 日），及び膀胱炎（2015 年 12 月 7 日～12 日）が報告された。

治験担当医師は甲状腺の良性新生物（増悪）と治験薬との関連を否定した。

被験者 4030-007 – 重篤な有害事象（胆嚢炎）

被験者背景：48 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（胆嚢炎）

本被験者は，2001 年に MS を発症し，MS と診断され，2012 年 6 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2010 年に効果不十分のため中止）及び teriflunomid［2012 年にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 1 月 10 日）の EDSS スコアは 3.0 であった。

合併症として，接触性皮膚炎（2013 年発症）を有していた。喫煙歴（23 pack-years）があった。併用薬として，足部白癬に対して bifonazole を，MS による疲労症候群に対して paroxetine を，そう痒症に対して levocetirizine dihydrochloride を，皮膚炎に対して fluprednidene-miconazole を使用していた。被験者は運動制限に対して理学療法も受けていた。

2014 年 1 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 8 月 10 日（Day 578），被験者は右上腹部痛を発現した。腹部超音波検査で胆石症に関連する急性胆嚢炎と確定診断され，被験者は入院した。同日，臨床検査で炎症徴候の増加を認めた。2015 年 8 月 12 日（Day 580），食道胃十二指腸内視鏡検査及び胃内視鏡検査の所見は正常であった。腹部超音波検査で炎症を伴う胆石の詰まった胆嚢が確認された。治療として，抗生物質療法（詳細不明），補液の投与，及び食事療法が行われた。胆嚢炎による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 8 月 14 日（Day 582），被験者は腹腔鏡下胆嚢切除を受け，胆嚢炎は消失したと判断された。2015 年 8 月 18 日（Day 586），胆石症は消失したと判断され，被験者は症状や創傷による刺激感なく退院した。

2016 年 2 月 11 日（Day 763），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，紅斑（2013 年 12 月 25 日～2014 年 6 月 1 日），メラノサイト性母斑（2015 年 1 月 26 日～継続中），足部白癬（2015 年 1 月 26 日～3 月 15 日），皮膚炎（2015 年 1 月 26 日～3 月 30 日），及び皮膚血管腫（2015 年 1 月 30 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は胆嚢炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 4032-003 – 重篤な有害事象（卵巣障害）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（卵巣障害）

本被験者は，1992 年 6 月 15 日に MS を発症し，2006 年 8 月 28 日に MS と診断され，2006 年 8 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2006 年 8 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬はなかった。

ベースライン時（2013 年 3 月 12 日）の EDSS スコアは 3.0 であった。

既往歴として，子宮摘出（2010 年）及び直腸切除（2011 年）があった。合併症として，聴力低下（2002 年発症），静脈瘤及び甲状腺機能低下症（いずれも 2012 年発症）を有していた。併用薬として，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium を，感冒に対して ambroxol hydrochloride，生薬製剤，paracetamol，及び acetylcysteine を，副鼻腔炎に対して clarithromycin 及び mometasone furoate を，高血圧に対して ramipril を，腰痛，大腿痛に対して triamcinolone 及び ibuprofen を，歯痛に対して paracetamol を，MRI による不安に対して diazepam を，病因不明の胸郭痛に対して flupirtine，hyoscine butylbromide 及び pantoprazole sodium sesquihydrate を，胃痛に対して pantoprazole sodium sesquihydrate を，下痢に対して *Saccharomyces boulardii* を使用していた。被験者は MS に対して理学療法も受けていた。

2013 年 3 月 12 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 1 月 20 日（Day 315），被験者は卵巣莢膜細胞腫［卵巣障害（莢膜細胞腫）］のため入院した。同日，卵巣摘除が行われた。本事象の治療薬として paracetamol 及び ibuprofen が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 1 月 23 日（Day 318），卵巣障害は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 15 日（Day 1071），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，末梢性浮腫（2013 年 5 月 26 日～9 月 10 日），副鼻腔炎（2013 年 7 月 8 日～15 日），鼻咽頭炎（2013 年 11 月 15 日～22 日），下痢（2013 年 12 月 3 日～8 日），非心臓性胸痛（2014 年 5 月 6 日～8 日），上腹部痛（2014 年 8 月 28 日～30 日），背部痛（2014 年 10 月 13 日～17 日），四肢痛（2015 年 2 月 2 日～11 日），2 回目の鼻咽頭炎及び 2 回目の副鼻腔炎（2015 年 3 月 24 日～30 日），感覚異常性大腿神経痛（2015 年 5 月 1 日～7 月 10 日），背部痛（2015 年 6 月 30 日～7 月 1 日），歯痛（2015 年 7 月 15 日～21 日），及び 3 回目の鼻咽頭炎（2015 年 11 月 22 日～2016 年 1 月 5 日）が報告された。

治験担当医師は卵巣障害と治験薬との関連を否定した。

被験者 4032-005 – 重篤な有害事象（てんかん）

被験者背景：55 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（てんかん）

本被験者は，1988 年 6 月 15 日に MS 症状を発症し，1996 年 6 月 15 日に MS と診断され，2012 年 1 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。2012 年 5 月に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2012 年 6 月 15 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 19 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

既往歴として，虫垂炎（1964 年），扁桃摘出（1970 年），及び子宮摘出（2003 年）があった。合併症として，大動脈弁疾患（1970 年発症）を有していた。併用薬として，歩行能力の安定を目的に fampridine を使用していた。

2013 年 11 月 19 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 7 月 25 日（Day 614），被験者は意識消失，痙攣，及び筋固縮を発現し，発作後記憶喪失も認められた。被験者はてんかんと診断され，入院した。治療薬として，clobazam が投与された。2015 年 7 月 26 日（Day 615），てんかんのため，治験薬の投与は中断された。同日（2015 年 7 月 26 日），fampridine は中止され，てんかんは消失したと判断された。2015 年 7 月 27 日（Day 616），治験薬の投与は再開された。翌日（2015 年 7 月 28 日），被験者は退院した。

2016 年 2 月 16 日（Day 820），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛及び動悸（いずれも起床後，2013 年 11 月 22 日），眼乾燥（全 4 回，2014 年 1 月 11 日～9 月 21 日），脊椎痛（2014 年 1 月 15 日～継続中），メラノサイト性母斑及び脂漏性角化症（いずれも 2014 年 1 月 16 日），口腔粘膜水疱形成（2014 年 1 月 19 日～20 日），上腹部痛（2014 年 1 月 21 日），背部痛（全 5 回，2014 年 1 月 26 日～2016 年 1 月 25 日），頻脈（2014 年 2 月 7 日），回転性めまい（2014 年 2 月 19 日），消化不良（2014 年 2 月 20 日），疲労（2014 年 4 月 9 日～11 日），頭痛（全 10 回，2014 年 4 月 17 日～2015 年 8 月 8 日），2 回目の疲労（2014 年 9 月 27 日），胆道仙痛（2015 年 1 月 15 日～22 日），2 回目の上腹部痛（2015 年 6 月 5 日），胆嚢痛（2015 年 6 月 13 日），2 回目の胆嚢痛（2015 年 9 月 25 日～28 日），2 回目の回転性めまい（2015 年 11 月 9 日），四肢痛（2016 年 1 月 26 日），非心臓性胸痛（2016 年 1 月 29 日～30 日），2 回目の非心臓性胸痛（2016 年 2 月 6 日～7 日），及び 3 回目の非心臓性胸痛（2016 年 2 月 11 日）が報告された。

治験担当医師はてんかんと治験薬との関連を否定したが，併用薬（fampridine）との関連は否定できないと判断した。

被験者 4033-002 – 重篤な有害事象（セミノーマ），投与中止に至った有害事象（セミノーマ）

被験者背景：57 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（セミノーマ），2. 投与中止に至った有害事象（セミノーマ）

本被験者は，1997 年に MS を発症し，2006 年に MS と診断され，二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1978 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 11 月 19 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴として，大腸ポリープ切除（2012）があった。合併症として MS 関連便秘（診断年は不明）及び脊髄空洞症（2006 年発症）を有していた。併用薬として，疲労に対して amantadine sulfate を，外側靭帯断裂の疑いによる左足首の痛みに対して diclofenac を，MS 関連便秘に対して magnesium を使用していた。被験者は MS に対する理学療法を受けた。

2013 年 11 月 19 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 9 日（Day 233），泌尿器科定期検査後に，精巣腫瘍の疑いが認められた。2014 年 7 月 14 日（Day 238），被験者は入院し，生検でセミノーマが確定診断され，合併症が生じることなく右精巣の外科的切除（精巣摘除）が行われた。CT 検査で転移の徴候は認められず，症状もなかった。治療薬として metamizole sodium，cortisone acetate，ondansetron，及び carboplatin が投与された。セミノーマのため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 7 月 15 日（Day 239）］。2014 年 7 月 17 日，被験者は退院した。2014 年 8 月 25 日，光線角化症に対する皮膚凍結療法が行われた。

被験者はセミノーマのため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，セミノーマは未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，肺障害（2013 年 10 月 22 日～継続中），靭帯断裂（左足首関節，2014 年 4 月 15 日～継続中），処置後血腫（右精巣，2014 年 7 月 15 日～継続中），及び光線角化症（2014 年 8 月 25 日）が報告された。

治験担当医師は，セミノーマと治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，免疫変調成分を含む治験薬が腫瘍の潜在的なリスク因子となった可能性があるとした。

被験者 4033-004 – 重篤な有害事象（大腿骨頚部骨折），投与中止に至った有害事象（一酸化炭素拡散能減少）

被験者背景：52 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（大腿骨頚部骨折），2. 投与中止に至った有害事象（一酸化炭素拡散能減少）

本被験者は，2003 年に MS 症状を発症し，2005 年に MS と診断され，2007 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2007 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2007 年 6 月及び 2007 年 10 月に効果不十分のため中止）及び mitoxantrone hydrochloride（2009 年 3 月に有害事象のため中止）であった。

既往歴として，虫垂切除（1972 年），人工乳房移植及び両側卵巣摘出術（いずれも 2003 年），海綿静脈洞血栓症（2006 年）があった。合併症として，大発作痙攣を伴うてんかんを有していた。元喫煙者（52 pack-years，1982 年に禁煙）であった。併用薬として，痙直に対して tizanidine hydrochloride を，静脈洞血栓症後の状態に対して acetylsalicylic acid を，膀胱機能障害に対して trospium chloride を，MS（歩行障害）に対して fampridine を，血栓症の予防を目的に certoparin sodium を，大発作痙攣を伴うてんかんに対して levetiracetam 及び midazolam を使用していた。

2014 年 7 月 6 日，被験者は右大腿骨頚部骨折のため入院した。翌日（2014 年 7 月 7 日），体内プロテーゼ挿入術（股関節留置）及び縫縮術（骨接合）を受けた。2014 年 7 月 8 日，徒手リンパドレナージ及び理学療法を受けた。2014 年 7 月 7 日，大腿骨頚部骨折は消失したと判断された。2014 年 7 月 11 日，被験者は退院した。

ベースライン時（2014 年 9 月 2 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

2014 年 9 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 11 月 11 日（Day 71），被験者に一酸化炭素肺拡散能の減少が認められた。FVC は 3.2 L，FEV_1 は 3 L，陰性吸気圧は 7 kPa，及び DL_{CO} は 5.4 mmol/min/kPa であった。本事象に対する治療の報告はなかった。一酸化炭素拡散能減少のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 10 月 12 日（Day 406）］。

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，一酸化炭素拡散能減少は未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，失語症及び回転性めまい（いずれも 2014 年 10 月 19 日），鼻咽頭炎（2015 年 1 月 23 日～2 月 5 日），医療機器破損及び肝嚢胞（いずれも 2015 年 2 月 5 日～継続中），全身性強直性間代性発作（2015 年 2 月 6 日），てんかん（2015 年 2 月 6 日～継続中），易刺激性（2015 年 2 月 10 日～継続中），慢性閉塞性肺疾患及び肝スキャン異常（いずれも 2015 年 9 月 17 日～継続中），並びに大動脈硬化症及び肝臓血管腫（いずれも 2015 年 11 月 26 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は大腿骨頚部骨折と治験薬との関連を否定した（治験薬の投与が開始されていなかったため）。治験担当医師は一酸化炭素拡散能減少と治験薬との関連を否定した。

被験者 4033-005 – 重篤な有害事象（浮動性めまい，起立性低血圧，脳振盪，裂傷，肋骨骨折，コロンビア自殺評価スケール異常）

被験者背景：51 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（浮動性めまい，起立性低血圧，脳振盪，裂傷，肋骨骨折，コロンビア自殺評価スケール異常）

本被験者は，2004 年に MS を発症し，2011 年 7 月に MS と診断され，2013 年 2 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 7 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a［2012 年 5 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］，glatiramer acetate（2012 年 6 月に効果不十分のため中止），及び natalizumab（2013 年 1 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 9 月 2 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，色素性蕁麻疹（1989 年）及びムンプス（1990 年）があった。合併症として，甲状腺機能低下症（1990 年発症），緊張性頭痛（2004 年発症），心的外傷後ストレス障害及びうつ病（いずれも 2010 年発症），鼠径部ヘルニア修復（2012 年発症），及びてんかん（2013 年発症）を有していた。併用薬として，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium を，てんかんに対して lamotrigine を，痙直に対して nabiximols を，鼠径ヘルニアによる疼痛に対して ibuprofen を，神経障害性疼痛に対して Aconitum napellus，Kalmia latifolia 及び Chamomilla recutita を含有する生薬製剤を，うつ病に対して sertraline を，頭痛に対して gabapentin を，神経障害性疼痛に対して gabapentin を使用していた。

試験開始時に CYP2C9 遺伝子型及び表現型は*3/WT intermediate metabolizer であることが判明した。

2014 年 9 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。心電図所見は正常であった。

2014 年 9 月 5 日（Day 4），被験者は浮動性めまい及び失神寸前の状態（非重篤）により入院した。起立性低血圧と診断され，血圧は 103/50 mmHg，脈拍数は 63 bpm，ヘモグロビンは 149 g/L，グルコースは 5.63 mmol/L，コレステロールは 9.02 mmol/L，及び甲状腺刺激ホルモンは 0.015（基準範囲は不明）であった。2014 年 9 月 5 日（Day 4），失神寸前の状態は消失したと判断され，治験担当医師は起立性低血圧を失神寸前の状態の原因として報告した。24 時間心電図によるモニタリング及び血圧測定の結果，臨床的に重要な徐脈や低血圧は認められなかった。これらの事象に対する治療の詳細は報告されなかった。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 9 月 6 日（Day 5），浮動性めまい及び起立性低血圧は消失したと判断された。同

日に実施した MCT では，心拍数は 48 bpm であった。翌日（2014 年 9 月 7 日），心電図所見は正常であった。退院の詳細は報告されなかった。

2015 年 7 月 16 日（Day 318），被験者は転倒し，頭皮の切創（裂傷），脳振盪，及び左側の第 9 肋骨骨折（肋骨骨折）と診断され，入院した。治療薬として metamizole sodium，papaver somiferum tincture が投与された。手術は不要であった。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。同日，裂傷は消失したと判断された。2015 年 7 月 18 日（Day 320），脳振盪は消失したと判断され，被験者は退院した。2015 年 9 月 8 日（Day 372），肋骨骨折は消失したと判断された。

2016 年 3 月 14 日（Day 560），コロンビア自殺評価スケール異常により，自殺念慮があると報告された。被験者は死にたいと思い，起きたくなく，その思いは数秒から数分間続いた。被験者は自殺企図又は自殺に踏み切ることはなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 3 月 15 日（Day 561），コロンビア自殺評価スケール異常は消失したと判断された。

2016 年 3 月 14 日（Day 560），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，胸椎骨折，肝嚢胞，及び骨減少症（2015 年 7 月 16 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，漸増期間に浮動性めまいが認められたことから，浮動性めまい及び起立性低血圧と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験担当医師は，脳振盪，裂傷，肋骨骨折，コロンビア自殺評価スケール異常と治験薬との関連を否定し，脳振盪，裂傷，及び肋骨骨折の一因として，有害事象発現当日の湿気の多い天候による脱水が考えられると報告した。

被験者 4033-006 – 重篤な有害事象（多発性硬化症）

被験者背景：52 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（多発性硬化症）

本被験者は，2002 年に MS を発症し，MS と診断され，2012 年 11 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。2002 年に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 10 月 14 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

既往歴として，サルコイドーシス及びウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（1990 年），頭部損傷及び鎖骨骨折（いずれも 2008 年），ヘモクロマトーシス（2011 年）があった。合併症として，前兆を伴う片頭痛（1982 年発症），聴力低下（2008 年発症），脊椎痛（2010 年発症），頭位性回転性めまい（2012 年発症），及び睡眠の質低下（2013 年発症）を有していた。併用薬として，カンジダ症に対して chlorhexidine gluconate 及び amphotericin B を，神経学的膀胱障害に対して trospium chloride を，片頭痛に対して acetaminophen-caffeine-chlorpheniramine maleate を，腰椎の疼痛に対して diclofenac-misoprostol を，睡眠障害に対して *Valeriana officinalis* を，真性女

性化乳房（左側）に対して tamoxifen citrate を，気管支炎を伴う感冒に対して paracetamol を，筋痙攣に対して magnesium を使用していた。

2014 年 10 月 14 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 23 日（Day 133）に，被験者は MS 症状が悪化し，入院した。脳 MRI 検査では，新規病変，造影病変の増加は認められなかった。身体診察で新たな症状が確認され，EDSS スコアは 6.0 であった。被験者は，MS によるうつ病からの疲労に対して duloxetine hydrochloride 及び modafinil を投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 2 月 26 日（Day 136）に，多発性硬化症は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 22 日（Day 526），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，メラノサイト性母斑及び脂漏性角化症（いずれも 2014 年 9 月 16 日～継続中），四肢痛（2014 年 10 月 15 日～継続中），悪心（2014 年 10 月 30 日～12 月 15 日），食欲減退（2014 年 10 月 30 日～2015 年 2 月 17 日），回転性めまい（2014 年 10 月 30 日～継続中），口腔カンジダ症（2014 年 9 月 1 日～2015 年 9 月 10 日），鼻咽頭炎（2014 年 12 月 27 日～2015 年 1 月 7 日），2 回目の鼻咽頭炎（2014 年 12 月 27 日～2015 年 1 月 2 日），単径部痛（左側，2015 年 1 月 10 日～6 月 5 日），女性化乳房（左側，2015 年 7 月 20 日～継続中），酒さ（2015 年 10 月 1 日～継続中），発疹及びそう痒症（いずれも 2015 年 12 月 10 日～継続中），並びに気管支炎（2016 年 1 月 4 日～29 日）が報告された。

治験担当医師は多発性硬化症と治験薬との関連を否定した。

被験者 4036-015 – 重篤な有害事象（脳振盪）

被験者背景：44 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（脳振盪）

本被験者は，2007 年に MS を発症し，2013 年 5 月 16 日に MS と診断され，2013 年 7 月 5 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 5 月 9 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，扁桃摘出（1982 年），顔面右側の帯状疱疹（2006 年），及び膝手術（2009 年）があった。2014 年 5 月 28 日，試験期間中に，転倒により胸部を挫傷した。併用薬として，可動性改善を目的に fampridine を，転倒による胸部挫傷に対して paracetamol を，避妊のため ethinylestradiol-levonorgestrel を使用していた。

2014 年 5 月 9 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 8 月 29 日（Day 478），被験者は転倒して意識を失い，入院した。脳振盪と診断された。外傷性脳損傷は軽度であり，グラスゴー昏睡尺度スコアは 15 であった。左前頭部裂傷も認められた。治療薬として破傷風ワクチンが接種され，頭部裂傷に対して局所消毒薬が投与された。脳

振盪による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 9 月 1 日（Day 481），脳振盪は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 29 日（Day 662），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，挫傷（2014 年 5 月 28 日～6 月 4 日）及び鼻咽頭炎（2016 年 2 月 10 日～18 日）が報告された。

治験担当医師は脳振盪と治験薬との関連を否定した。

被験者 4036-017 – 重篤な有害事象（不全片麻痺，上気道感染）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（不全片麻痺，上気道感染）

本被験者は，1995 年に MS を発症し，2011 年に MS と診断され，2012 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2014 年 2 月 7 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 11 月 4 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，尿路感染及び膀胱カテーテル留置（いずれも 2014 年）があった。合併症として，視神経炎（1996 年発症），不全片麻痺（2009 年発症），側弯症（2014 年発症）を有していた。併用薬として，筋痙直に対して tolperisone hydrochloride を，疼痛に対して pregabalin を，避妊のため levenorgestrel を，胃の保護を目的に pantoprazole を使用していた。

2014 年 11 月 4 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 15 日（Day 42），被験者は，上気道感染と診断された。2014 年 12 月 19 日（Day 46），上気道感染に続発する右側不全片麻痺（悪化）が報告され，被験者は入院した。同日，白血球は 14.1 Gpt/L（基準範囲：3.9～10.2 Gpt/L），CRP は 32.2 mg/L（基準範囲：< 5 mg/L）であった。不全片麻痺及び上気道感染に対する治療は報告されなかった。不全片麻痺及び上気道感染による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 12 月 23 日（Day 50），不全片麻痺及び上気道感染は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 18 日（Day 472），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，四肢痛（2014 年 11 月 28 日～継続中），肺機能検査値低下（2015 年 12 月 10 日～継続中），及びリンパ球数異常（2016 年 2 月 11 日～3 月 1 日）が報告された。

治験担当医師は不全片麻痺及び上気道感染と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，不全片麻痺及び上気道感染は併用薬（詳細不明）との関連が否定できないこと，感染症は MS 患者によく見られることを報告した。

被験者 4037-003 – 重篤な有害事象（上気道感染）

被験者背景：50 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（上気道感染）

本被験者は，1993 年 1 月 1 日に MS を発症し，1999 年 5 月 1 日に MS と診断され，2005 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1999 年 5 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は glatiramer acetate（2004 年 1 月 1 日に有害事象のため中止），azathioprine（2009 年 3 月 1 日に効果不十分のため中止）及び mitoxantrone hydrochloride（2009 年 9 月 1 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 6 月 25 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴として，子宮内避妊具挿入（1994 年），胆嚢障害（診断年の報告なし），肝胆道系疾患及び胆石症（いずれも 2009 年），エルシニア感染及びサルモネラ症（いずれも 2010 年），膀胱鏡検査（2012 年）があった。合併症として，視力障害（1970 年発症），季節性アレルギー（2003 年発症），筋痙直（2006 年発症），疲労（2009 年発症），四肢麻痺（2010 年発症），便秘（2011 年発症），閉経及び機能性胃腸障害（いずれも 2012 年発症）を有していた。併用薬として，腸機能低下に対して botulinum toxin type A を，花粉症に対して cetirizine hydrochloride を，下剤として polyethyl glycol-potassium chloride-sodium bicarbonate を，ホルモン代用薬として estradiol を，疼痛，左三叉神経痛，腰痛症，及び痙直悪化に対して ibuprofen を，限られた歩行範囲に対して fampridine を，痙直に対して nabiximols，baclofen，及び tizanidine を，更年期症状に対して *Cemicifuga racemosa* extract を，便秘に対して macrogol を，不眠症に対して zopiclone を，下肢静止不能症候群に対して levodopa 及び clonazepam を，母指痛に対して diclofenac を使用していた。また，被験者は，四肢不全麻痺に対する理学療法及び身体訓練も受けていた。

2013 年 6 月 25 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 6 月 20 日（Day 361），被験者は上気道感染（熱を伴う感染症）を発現し，脱水症状があり入院（日付不明）した。乾性咳嗽を伴う，振戦，悪寒，及び悪心が 3 日間継続した。同日（2014 年 6 月 20 日），2 次元胸部 X 線検査で，気管支周囲炎や気管支肺炎の徴候は認められなかった。身体診察で，血圧 169/87 mm Hg，心拍数 88 bpm，酸素飽和度 94%，及び呼吸数 26 回／分であった。咽喉に軽度の発赤を伴う左右の頚部のリンパ節腫脹が認められた。被験者は神経痛様の耳痛を訴えたため，ホメオパシー療法が推奨された。乳様突起の痛みのため脳頭蓋 CT 検査を実施したが，乳様突起炎を示唆する所見は認められなかった。超音波検査で胆嚢結石症及び胆嚢胆泥が認められたが，急性胆嚢炎の徴候は認められなかった。発熱を伴う上気道感染症と診断された。治療薬として静脈内補液及び sultamicillin が投与された。上気道感染による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 6 月 27 日（Day 368），上気道感染は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 7 日（Day 987），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，口内乾燥（2013 年 6 月 17 日～継続中），アンドロゲン欠乏症（2013 年 7 月 10 日～継続中），頭痛（2013 年 8 月 31 日），筋痙直（悪化，2013 年 9 月 16 日～2014 年 4 月 15 日），血腫（左脚及び左足，2013 年 10 月 1 日～2014 年 1 月 1 日），すくみ現象（2013 年 10 月 16 日），静脈瘤（2013 年 10 月 16 日～継続中），背部痛（2014 年 2 月 19 日～25 日），2 回目の筋痙直（悪化，2014 年 4 月 16 日～17 日），低カルシウム血症（2014 年 6 月 20 日～27 日），呼吸困難（2014 年 7 月 1 日～2015 年 1 月 15 日），下肢静止不能症候群（2014 年 7 月 2 日～9 月 25 日），2 回目の下肢静止不能症候群（2014 年 10 月 1 日～継続中），鼻咽頭炎（2014 年 12 月 18 日～29 日），ミオクロニーてんかん（2015 年 2 月 2 日～継続中），浮動性めまい（2015 年 7 月 6 日～9 日），四肢痛（2015 年 8 月 6 日～10 月），口腔咽頭痛（2015 年 10 月 27 日～11 月 27 日），発熱（2015 年 10 月 28 日～30 日），2 回目の鼻咽頭炎（2015 年 10 月 31 日～11 月 13 日），2 回目の発熱（2015 年 12 月 9 日～10 日），2 回目の呼吸困難（2015 年 12 月 9 日），2 回目の四肢痛（右母趾球，2016 年 2 月 14 日），及び 3 回目の四肢痛（右母趾球，2016 年 2 月 24 日）が報告された。

治験担当医師は上気道感染と治験薬との関連を否定した。

被験者 4040-001 – 重篤な有害事象（失神，基底細胞癌）

被験者背景：57 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（失神，基底細胞癌）

本被験者は，1973 年 11 月に MS を発症し，1991 年 4 月に MS と診断され，2008 年 10 月 6 日二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 9 月 8 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2010 年 1 月 26 日に中止）及び azathioprine（2010 年 12 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 27 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，てんかん（1959 年），髄膜炎（1961 年），胸膜炎（1980 年），腎盂腎炎（1991 年及び 1994 年），甲状腺機能亢進症（2000 年），及び子宮摘出（2000）があった。合併症として，背部痛（1996 年発症），うつ病（2004 年発症），高脂血症（2009 年発症），ビタミン D 欠乏，初期不眠症，及び変形性関節症（いずれも 2012 年発症），基底細胞癌（2013 年発症）を有していた。併用薬として，睡眠障害に対して zolpidem tartrate を，疼痛に対して tilidine を，歩行障害に対して fampridine を，MS による痙直に対して baclofen を，MS によるうつ病に対して sertraline を，ビタミン D 欠乏に対して cholecalciferol calcium を，筋弛緩として tetrazepam を，高脂血症に対して ezetimibe simvastatin を，動脈性高血圧に対して ramipril を，リビドー消失に対して Turnera Diffusa を，膀胱炎に対して ciprofloxacin を，関節症に対して dexibuprofen を，眼の手術に対して dexamethasone を使用していた。

2013 年 11 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 12 月 8 日（Day 12），被験者は意識消失し転倒した。被験者はすぐに回復したが，姿勢緊張を喪失した。2013 年 12 月 9 日（Day 13），頭痛が認められ，被験者は失神と診断され，入院となった。同日の心電図では，投与前の心電図と比較して変化は認められず，頭部 CT で外傷所見は認められなかった。本事象に対する治療は報告されず，本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 12 月 12 日（Day 16），失神は消失したと判断された。

2014 年 3 月 24 日（Day 118），組織学的検査で左下眼瞼の基底細胞癌が明らかとなった。2014 年 4 月 7 日（Day 132），被験者は左下眼瞼の基底細胞癌の悪化と診断され，摘出手術を受けた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 4 月 11 日（Day 136），基底細胞癌は消失したと判断された。

2016 年 2 月 25 日（Day 821），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，第一度房室ブロック（2013 年 10 月 29 日～2014 年 3 月 4 日），丘疹（右頚部，2013 年 11 月 6 日～継続中），悪心（2013 年 12 月 4 日～2014 年 12 月 24 日），頭痛（後頭部，2013 年 12 月 9 日～12 日），光視症（2013 年 12 月 10 日～24 日），高血糖（2013 年 12 月 10 日～12 日），2 回目の頭痛（間欠性，2013 年 12 月 14 日～2014 年 3 月 22 日），高血圧（2013 年 12 月 22 日～継続中），非心臓性胸痛（2013 年 12 月 23 日），呼吸困難（2013 年 12 月 30 日），2 回目の非心臓性胸痛（2014 年 3 月 14 日～4 月 28 日），リビドー消失（2014 年 5 月～10 月），膀胱炎（2014 年 10 月 9 日～13 日），単径部痛（2014 年 10 月～継続中），筋痙直（左脚，2014 年 11 月 3 日～12 月），そう痒症（顔面，2014 年 11 月 16 日～継続中），皮膚病変（左側頭部，2014 年 11 月 26 日～2015 年 11 月 4 日），無力症（全身，2014 年 12 月 31 日～継続中），変形性関節症（2015 年 1 月 15 日～継続中），椎間板突出（2015 年 2 月～継続中），運動失調（悪化，2015 年 2 月 28 日～継続中），頻尿（2015 年 4 月 21 日～継続中），肝酵素上昇（2015 年 7 月～8 月 10 日），血中コレステロール増加（2015 年 10 月 26 日～継続中），及び視力低下（2016 年 2 月 19 日～26 日）が報告された。

治験担当医師は，失神及び基底細胞癌と治験薬との関連を否定した。失神の一因として，fampridine 及び zolpidem tartrate の使用，並びに無症候性尿路感染が考えられた。

被験者 4040-005 – 重篤な有害事象（パニック発作）

被験者背景：59 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（パニック発作）

本被験者は，1999 年 9 月に MS を発症し，2000 年 6 月に MS と診断され，2010 年 10 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 9 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は glatiramer acetate（2011 年 7 月に中止）及び mitoxantrone（2012 年 6 月 6 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 13 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，背部痛（1997 年発症），靭帯断裂（1999 年及び 2002 年発症），及びパニック発作（2013 年発症）を有していた。併用薬として，心筋梗塞の予防を目的に acetylsalicylic acid を，胃の保護を目的に pantoprazole sodium sesquihydrate を，背部痛及び肋骨挫傷に対して acemetacin を，MS 再発に対して methylprednisolone を，血栓症の予防を目的に enoxaparin sodium を使用していた。

2014 年 6 月 13 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 6 月 16 日（Day 4）の早朝，被験者は浮動性めまい，悪心，呼吸困難，動悸，頭部ふらふら感，及び身震いを訴えた。被験者は，失神するのではないかと心配したが，意識は喪失しなかったと報告した。被験者は循環器系の調節障害と診断され入院した。クレアチンキナーゼ及びトロポニンを含む心電図検査及び臨床検査の結果は，軽度の頻脈（113 bpm）を除き正常であった。治療は報告されなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2014 年 6 月 16 日），被験者は退院した。

同日（2014 年 6 月 16 日）の夜に，頭部ふらふら感，呼吸困難，頻脈，激越，及び身震いが再び発現した。被験者は精密検査のため再入院した。入院中，新たな事象の発現は認められず，バイタルサインも特に異常はなかった。治験担当医師は，これらの発現は，循環器系の調節障害とは関連はないと報告した。翌日（2014 年 6 月 17 日）のホルター心電図の結果は洞調律であり，心拍数は 64～123 bpm（平均値 86 bpm）であった。2014 年 6 月 18 日（Day 6），被験者は精神科を受診し，早期パニック障害の疑いと診断され，治療薬として citalopram 及び lorazepam が投与され，心理療法を受けた。治験薬投与の変更はなかった。翌日（2014 年 6 月 19 日），経胸壁超音波検査の結果，心臓の形状は正常で，平均血圧は 135.7/82 mmHg，脈拍数は 102 bpm であった。2014 年 6 月 20 日（Day 8），心電図検査（運動後）で不整脈及び伝導や再分極の異常は認められず，被験者は退院した。2014 年 6 月 21 日（Day 9），パニック発作はグレード 3 からグレード 2 に改善したが，最終報告時点で未消失と判断された。

2016 年 3 月 14 日（Day 641），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，骨挫傷（肋骨，2015 年 4 月 26 日～5 月 31 日），鼻咽頭炎（2015 年 6 月 21 日～7 月 15 日），血腫（顔面，2015 年 6 月 22 日），良性前立腺肥大症（2015 年 9 月 2 日～継続中），及び口腔咽頭痛（2015 年 10 月 15 日）が報告された。

治験担当医師はパニック発作と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，本事象は既存の病態によるものであると報告し，治験薬との薬理学的関連を否定した。

被験者 4040-006 – 重篤な有害事象（失神）

被験者背景：50 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（失神）

本被験者は，1999 年 10 月に MS を発症し，2000 年 2 月に MS と診断され，2009 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年 8 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2002 年に効果不十分のため，2006 年に有害事象のため中止），mitoxantrone［2003 年 9 月 25 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］，及び glatiramer acetate（2009 年 6 月に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 10 月 8 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，筋腫核出術（1988 年），胆嚢障害（2004），胆嚢切除（2005 年），胃ステープリング（2013 年），及び意識消失（2014 年）があった。合併症として，肥満（2000 年発症），うつ病（2001 年発症），脊柱管狭窄症，間欠性跛行，高血圧，背部痛，睡眠時無呼吸症候群及び高コレステロール血症（いずれも 2011 年発症），ビタミン D 欠乏（2014 年発症）を有していた。併用薬として，痙直に対して nabiximols，tolperisone 及び pregabalin を，ビタミン D 欠乏予防として vitamin D を，うつ病に対して modafinil，thioridazine hydrochloride 及び sertraline を，腰痛症に対して etoricoxib を，歩行能力改善のため fampridine を，睡眠障害に対して zolpidem 及び trimipramine を，疲労に対して bupropion hydrochloride を使用していた。被験者は理学療法も受けた。

2014 年 10 月 8 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 9 月 11 日（Day 339），浮動性めまい，回転性めまい及び一過性意識消失を発現し，転倒した。被験者は，痙攣性失神（原因不明）の診断により入院した。意識はあったが心肺状態は不安定で，血圧 148/88 mmHg，酸素飽和度 95%，心拍数 95 bpm，血糖値 2.8 mmol/L であった。同日に実施した CT スキャン，心電図，定期検査，及び臨床検査の結果は正常であった。dimehydrinate 及び 5% glucose による治療が行われた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 9 月 11 日（Day 339），失神は消失したと判断された。翌日（2015 年 9 月 12 日），被験者は退院した。

2016 年 3 月 15 日（Day 525），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛（2014 年 11 月 29 日～12 月 1 日），背部痛（2014 年 12 月～2015 年 2 月），2 回目の頭痛（2014 年 12 月 16 日～18 日），鼻咽頭炎（2015 年 1 月），3 回目の頭痛（2015 年 6 月 14 日～23 日），悪心及び上腹部痛（いずれも 2015 年 6 月 29 日），並びに四肢痛（2015 年 8 月～9 月）が報告された。

治験担当医師は，失神と治験薬との関連は否定できないと判断した。また，治験担当医師は，失神と併用薬（bupropion hydrochloride，trimipramine，pregabalin，及び sertraline）との関連も否定できないと判断した。

被験者 4044-008 – 重篤な有害事象（浮動性めまい，呼吸困難，発熱，尿路感染 2 回）

被験者背景：47 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（浮動性めまい，呼吸困難，発熱，尿路感染 2 回）

本被験者は，1991 年に MS を発症し，2008 年 7 月に MS と診断され，2012 年 12 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2010 年に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2015 年 5 月 29 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

合併症として，血中コレステロール増加及び低比重リポ蛋白増加（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，高熱に対して ibuprofen を，MS に対してキレート療法（ethylenediamine tetra acetic acid）及び tamsulosin を，感冒に対して paracetamol を，高コレステロール血症に対して fish oil を，眼乾燥に対して artelac rebalance を，異常高熱に対して ciprofloxacin を，ビタミン補充として glutathione を使用していた。

2015 年 5 月 11 日（スクリーニング期間中），発熱（40°C），呼吸困難，及び浮動性めまいが認められた。被験者は入院し，尿路感染（1 回目）と診断された。治療として levofloxacin，ciprofloxacin，ceftazidime，及び amikacin が投与された。2015 年 5 月 16 日，発熱，呼吸困難，浮動性めまい，及び尿路感染（1 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

2015 年 6 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 10 月 17 日（Day 135），被験者は高熱により入院し，尿路感染（2 回目）と診断された。同日，詳細不明の理由により治験薬投与は中止となった。治療として amoxicillin-clavulanic acid，levofloxacin，及び ciprofloxacin が投与された。2015 年 10 月 21 日（Day 139），尿路感染（2 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，ジルベール症候群（2015 年 1 月 9 日～継続中），鼻咽頭炎（4 回，2015 年 2 月 25 日～9 月 12 日），発熱（2015 年 4 月 21 日～26 日），2 回目の発熱，呼吸困難，及び浮動性めまい（2015 年 5 月 11 日～16 日），尿路感染（2015 年 5 月 11 日～11 月 29 日），血中トリグリセリド増加（2015 年 5 月 29 日～30 日），眼痛（2015 年 6 月 22 日～23 日），及び血中ナトリウム増加（2016 年 3 月 7 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，発熱，呼吸困難，浮動性めまい，及び尿路感染（2 回）と治験薬との関連を否定した。尿路感染（2 回）の他の要因としてはカテーテル挿入が考えられた。

被験者 4048-004 – 重篤な有害事象（脳幹梗塞）

被験者背景：55 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（脳幹梗塞）

本被験者は，1988 年に MS を発症し，MS と診断され，2002 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2002 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b［2011 年にその他（詳細不明）の理由のため中止］及び IFN β-1a（2014 年 12 月 6 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 12 月 11 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，心房中隔欠損症（1959 年），洞性徐脈，疲労，良性前立腺肥大症，処置後瘻孔，高尿酸血症（診断年の報告なし），及び嚢胞切除（2014 年）があった。合併症として，痛風（1998 年発症）を有していた。併用薬として，脳卒中及び血栓症の予防を目的に enoxaparin sodium を，予防として pantoprazole sodium sesquihydrate を，脳卒中の予防を目的に clopidogrel を，MS 再発に対して methylprednisolone sodium succinate を，MS 症状に対して citalopram 及び tamsulosin を，高尿酸血症に対して allopurinol を使用しており，椎間板脱出に対する脊椎椎弓切除及び頚部嚢胞切除も受けていた。

2014 年 12 月 11 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 3 月 25 日（Day 105），浮動性めまい，高度の運動失調，及び構語障害が認められ，被験者は入院した。脳幹梗塞と診断された。同日（2015 年 3 月 25 日），MRI 検査で梗塞は認められなかった。同日（2015 年 3 月 25 日），脳幹梗塞のため治験薬の投与は中断された。翌日（2015 年 3 月 26 日），運動失調に対し理学療法が行われ，構語障害の臨床症状は改善した。同日（2015 年 3 月 26 日），治験薬の投与は再開された。同日（2015 年 3 月 26 日），腰椎穿刺ではオリゴクローナルバンドが認められ，追加で実施した頭蓋内超音波検査でアテローム性動脈硬化症及び狭窄は認められなかった。再発を想定して，methylprednisolone の投与を開始した。投与開始後に臨床症状の変化が認められなかったため，2015 年 3 月 31 日（Day 111）に再度 MRI 検査を実施したところ，脳幹（橋）梗塞が認められたが，心電図検査の結果は洞調律で心房細動は認められなかった。2015 年 4 月 1 日（Day 112），経食道心エコー検査で卵円孔開存及び心房中隔動脈瘤が認められた。被験者は心原性の脳幹梗塞と診断されたと報告された。脳幹梗塞の治療として，血管の安定化を目的に acetylsalicylic acid 及び simvastatin，予防として enoxaparin が投与された。同日（2015 年 4 月 1 日），脳幹梗塞は消失したと判断された。翌日（2015 年 4 月 2 日），被験者は退院した。2015 年 4 月 8 日（Day 119），卵円孔開存の閉鎖術（合併症なし）及び卵円孔開存に対する心房中隔欠損修復手術が行われた。また，acetylsalicylic acid 及び clopidogrel が投与された。治験薬の最終投与日は 2015 年 4 月 17 日（Day 128）であった。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，メラノサイト性母斑，脂肪腫（右腕，頬，体幹），酒さ，血管腫（2014 年 11 月 18 日～継続中），頭痛（2014 年 12 月 20 日～21 日），歩行障害（2015 年 1 月 31 日），2 回目の歩行障害（2015 年 2 月 2 日），インフルエンザ（2015 年 2 月 20 日～3 月 9 日），肝機能検査値上昇（2015 年 3 月 3 日～26 日），転倒，挫傷（右膝，右胸部），及び鼻出血（いずれも 2015 年 4 月 23 日），並びに 2 回目の転倒（階段から転倒，2015 年 5 月 22 日）が報告された。

治験担当医師は脳幹梗塞と治験薬との関連を否定した。

被験者 4049-004 – 重篤な有害事象（膀胱結石）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（膀胱結石）

本被験者は，1978 年 8 月 18 日に MS を発症し，1979 年 6 月 1 日に MS と診断され，2000 年 1 月 5 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1996 年 3 月 7 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b（2014 年 9 月 2 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 10 月 7 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，喘息（1966 年）及び視神経炎（1975 年）があった。合併症として，季節性アレルギー（1966 年発症），膀胱結石，低比重リポ蛋白増加，及び血中コレステロール増加（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，予防として amoxicillin 及び pantoprazole sodium sesquihydrate を，痙直に対して baclofen を，気管支炎に対して guaifenesin-paracetamol-phenylephrine，budesonide-formoterol fumarate，及び acetaminophen with codeine を，枯草熱に対して cetirizine hydrochloride を，MS による消化障害に対して macrogol を，不眠症に対して herbal extract を，動脈性高血圧に対して bisoprolol を，歩行改善を目的に fampridine を，MS による膀胱症状に対して D-mannose を使用していた。

2014 年 10 月 7 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 1 月 30 日（Day 116），被験者は膀胱結石のため入院し，膀胱結石の除去手術を受けた。膀胱結石による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 1 月 31 日（Day 117），膀胱結石は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 7 日（Day 518），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高血圧（2014 年 9 月 3 日～継続中），浮動性めまい（2014 年 10 月 14 日～継続中），不眠症（2014 年 10 月 23 日～継続中），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2014 年 11 月 4 日～継続中），血中コレステロール増加（2015 年 1 月 7 日），視野欠損（2015 年 4 月 9 日～継続中），気管支炎（2015 年 6 月 1 日～7 月 1 日），及び鼻咽頭炎（2015 年 6 月 8 日～17 日）が報告された。

治験担当医師は膀胱結石と治験薬との関連を否定した。

被験者 4073-002 – 重篤な有害事象（血中ビリルビン増加）

被験者背景：33 歳，男性，アジア人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（血中ビリルビン増加）

本被験者は，2008 年に MS を発症し，2012 年に MS と診断され，2012 年 8 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 8 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2013 年 12 月に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 11 月 11 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

喫煙歴（2.5 pack-years）があった。既往歴及び合併症の報告はなかった。併用薬として，下肢痙攣に対して baclofen 及び eperisone hydrochloride を，浮動性めまいに対して butyl phthalate を，不安に対して trazodone hydrochloride を使用していた。

2014 年 11 月 11 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 8 日（Day 28），総ビリルビン増加が認められ，総ビリルビンは 32 µmol/L（基準値上限の 1.52 倍）であった。2015 年 11 月 10 日（Day 365），疾患進行により治験薬（BAF）の二重盲検投与は中止された。2015 年 11 月 11 日（Day 366），総ビリルビンは 69 µmol/L に増加した（基準値上限の 3.29 倍，CTCAE グレード 4）。治療薬として ursodeoxycholic acid（カプセル）が投与された。血液生化学的検査の結果は下表に示す。2015 年 11 月 13 日（Day 368）に治験薬（BAF）の非盲検投与に変更された。血中ビリルビン増加による治験薬投与の変更はなかった。

臨床検査パラメータ

Date (Day)	Albumin (RR: 32 to 55 g/L)	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L)	Alkaline phosphate (RR:40 to 129 U/L)	Conjugate bilirubin (RR: ≤ 7 µmol/L)	Total bilirubin (RR: ≤ 21 µmol/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L)
08-Oct-2014	45	38	22	73	7	20	29
07-Nov-2014	50	33	24	78	7	22	29
08-Dec-2014 (28)	45	26	20	68	10	32	19
04-Feb-2015 (86)	48	35	24	91	11	33	31
20-May-2015 (191)	47	37	26	84	10	42	25
19-Aug-2015 (282)	47	24	18	84	12	53	18
11-Nov-2015 (366)	47	31	19	67	13	69	21
16-Dec-2015 (401)	46	28	20	98	10	34	20
02-Mar-2015 (478)	Normal	Normal	47	Normal	Normal	47	Normal

2016 年 3 月 1 日（Day 477），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。最終報告時点で，血中ビリルビン増加は軽快と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，筋痙縮及び不安（いずれも 2014 年 10 月 20 日～継続中），浮動性めまい（2014 年 10 月 20 日～2015 年 8 月），高血圧（2015 年 8 月 19 日～継続中），疲労及び食欲減退（いずれも 2015 年 11 月 10 日～2016 年 2 月）が報告された。

治験担当医師は血中ビリルビン増加と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 5001-002 – 重篤な有害事象（胃腸炎，脱水，無力症，嘔吐，悪心，自殺企図）

被験者背景：53 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（胃腸炎，脱水，無力症，嘔吐，悪心，自殺企図）

本被験者は，2006 年 5 月に MS を発症し，2011 年 7 月に MS と診断され，2014 年 3 月 31 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 7 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 10 月 13 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，肋骨骨折及び高コレステロール血症（いずれも 2013 年）があった。合併症として，乳房嚢胞（2012 年発症），高血圧，混合性尿失禁，及び大うつ病（いずれも 2013 年発症），頻脈，ビタミン D 欠乏，変形性脊椎症，及び脳静脈性血管腫（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，心血管疾患の予防を目的に acetylsalicylic acid を，高血圧に対して losartan を，うつ病に対して paroxetine を，頻脈に対して metoprolol succinate を，高コレステロール血症に対して atorvastatin を，ビタミン D 欠乏に対して cholecalciferol を，MS 副次症状の筋痙直に対して baclofen を，尿失禁に対して oxybutynin を，栄養補給として multivitamin を使用していた。

2014 年 10 月 13 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 25 日（Day 136），全身脱力（無力症），悪心，及び嘔吐が発現した。脱水が認められ，ウイルス性胃腸炎の診断により入院した。頭痛，浮動性めまい，錯感覚，腎結石症，心嚢液貯留，及び多汗症（いずれも非重篤）も報告された。基礎的な生化学検査で高血糖が認められ，全血球数からは白血球増加症，好中球増加，及びリンパ球減少が認められ，肝機能検査では ALP 増加（検査値の報告なし）が認められた。無力症，嘔吐，脱水，胃腸炎，及び悪心に対する治療の報告はなく，これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 2 月 27 日（Day 138），無力症，嘔吐，脱水，胃腸炎，及び悪心は消失したと判断された。

2015 年 5 月 31 日（Day 231），被験者は自殺未遂を起こした。翌日（2015 年 6 月 1 日），被験者は精神科に入院し，治療薬として risperidone が投与された。自殺企図により治験薬投与は中断

され，再開されることはなかった［治験薬の最終投与日は 2015 年 5 月 31 日（Day 231）］。2015 年 6 月（日付不明），被験者は退院した。

追跡不能と判断され，被験者は試験から脱落した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，冠動脈疾患及び肉芽腫（いずれも 2014 年 10 月 6 日～継続中），挫傷（顔面右側，2015 年 2 月 22 日～継続中），転倒（2015 年 2 月 22 日），及び尿路感染（2015 年 2 月 25 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，胃腸炎，脱水，無力症，嘔吐，悪心，及び自殺企図と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，ウイルス性胃腸炎を他の事象（脱水，無力症，嘔吐，悪心）の要因として挙げた。

被験者 5005-008 – 重篤な有害事象（歩行障害），注目すべき有害事象［徐脈（症候性）］

被験者背景：43 歳，女性，黒人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（歩行障害），2.注目すべき有害事象［徐脈（症候性）］

本被験者は，2001 年に MS を発症し，2013 年 8 月 14 日に MS と診断され，2009 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。2001 年 10 月に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 4 月 17 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，血液製剤輸血（2012 年），外科的脊椎固定及び椎間板手術（いずれも 2013 年）があった。合併症として，心室中隔欠損症（1970 年発症），湿疹（1978 年発症），季節性アレルギー（1992 年発症），坐骨神経痛（1997 年発症），関節炎（2010 年発症），便秘（2012 年発症），及び高血圧（2013 年発症）を有していた。併用薬として，季節性アレルギーに対して cetirizine hydrochloride を，便秘に対して docusate sodium 及び sennoside A and B を，疼痛に対して ibuprofen，diclofenac 及び hydrocodone acetaminophen を，頭痛及び坐骨神経痛に対して ibuprofen を，両膝痛及び坐骨神経痛に対して cyclobenzaprine hydrochloride を，坐骨神経痛に対して ketorolac を，片頭痛に対して meclizine，sodium chloride，及び naproxen sodium を，湿疹に対して hydrocortisone を，栄養補助食品として multivitamin 及び ergocalciferol を使用していた。

試験開始時に CYP2C9 遺伝子型及び表現型は*3/WT intermediate metabolizer であることが判明した。

2014 年 4 月 17 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。同日，平均血圧は 129.7/75.7 mmHg，平均脈拍数は 52 bpm であった。

2014 年 4 月 20 日（Day 4），2014 年 4 月 21 日（Day 5），及び 2014 年 4 月 22 日（Day 6）の MCT では，1 時間あたりの最低心拍数はそれぞれ 37，36，及び 36 bpm であった。

2014 年 4 月 23 日（Day 7），頭痛及び目の奥の圧迫感（いずれも非重篤），並びに歩行障害が発現した。症候性の徐脈（心拍数 39 bpm）が報告された。血圧は 171/89 mmHg に上昇した（非

重篤，高血圧の悪化）。被験者は評価のため救命救急室に運ばれ，観察入院となった。治療薬として ibuprofen， fampridine， paracetamol， heparin， acetylsalicylic acid， simvastatin， hydrochlorothiazide，amlodipine，nifedipine，及び metoprolol が投与された。徐脈に対する治療の報告はなかった。歩行障害及び徐脈による治験薬投与の変更はなかった。同日（2014 年 4 月 23 日），徐脈は消失したと判断された。翌日（2014 年 4 月 24 日），歩行障害は消失したと判断され，被験者は退院した。2014 年 5 月 16 日（Day 30），頭痛は消失したと判断された。2014 年 5 月 16 日（Day 30），高血圧は消失したと判断された。

2016 年 3 月 28 日（Day 712），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，筋骨格痛（間欠性，左肩，2014 年 4 月 2 日～継続中），疲労（2014 年 4 月 23 日～継続中），関節痛（膝痛，2014 年 7 月 5 日～継続中），片頭痛（2015 年 3 月 14 日～25 日），皮膚炎（2015 年 7 月 8 日～9 月 29 日），末梢腫脹（下肢，2015 年 9 月 19 日～継続中），及び蕁麻疹（2016 年 3 月 25 日）が報告された。

治験担当医師は，徐脈（症候性）と治験薬との関連は否定できないと判断し，歩行障害と治験薬との関連は否定した。治験担当医師は，歩行不安定の他の要因として，ストレス，疲労及び不安を挙げた。

被験者 5006-001 – 重篤な有害事象（蜂巣炎）

被験者背景：49 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（蜂巣炎）

本被験者は，1990 年 3 月に MS を発症し，1992 年に MS と診断され，2011 年 6 月 21 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 9 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2001 年に効果不十分のため中止），mitoxantrone hydrochloride［2002 年にその他（詳細不明）の理由のため中止］，cyclophosphamide［2009 年にその他（詳細不明）の理由のため中止］，interferons［2013 年 5 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］，及び dimethyl fumarate（2014 年 8 月 15 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 10 月 27 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，高コレステロール血症及び高脂血症（いずれも 2001 年発症），頭痛（2002 年発症），心房細動（2004 年発症），不眠症（2013 年発症），脂漏性皮膚炎（2014 年発症），ざ瘡及びメラノサイト性母斑（診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，頭痛に対して ibuprofen を，MS による運動失調に対して fampridine を，血栓の予防を目的に acetyl salicylic acid を，MS による神経因性膀胱に対して tolterodine L-tartrate を，栄養補助食品として cholecalciferol を，高脂血症に対して rosuvastatin calcium を，不眠症に対して traizolam を，MS による痙直に対して baclofen 及び tizanidine を，心房細動に対して propranolol を，MS 再発に対して

methylprednisolone sodium succinate を，骨減少症に対して alendronate sodium を，栄養補助食品として magnesium，Bifidobacterium longum，docosahexaenoic acid，levoglutamide を，右大腿部の母斑の薄片生検に対して xylocaine-epinephrine を，高血圧に対して lisinopril，hydrochlorothiazide，及び hydralazine を，深部静脈血栓症の予防を目的に enoxaparin を，脱水，起立性失神，低血圧に対して sodium chloride を，悪心に対して ondansetron を，肘頭滑液包吸引中の局所麻酔として lidocaine を使用していた。

2014 年 10 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 3 月 1 日（Day 492），被験者は転倒し，右肘及び右手首を損傷した。2016 年 3 月 6 日（Day 497），被験者は再び転倒した。2016 年 3 月 7 日（Day 498），皮膚擦過傷が持続し，右肘の蜂巣炎と診断された。被験者は入院した（入院日は不明）。治療薬として trimethoprim，sulfamethoxazole，cefalexin，vancomycin，levofloxacin，doxycycline monohydrate，及び amoxicillin が投与された。蜂巣炎による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 3 月 25 日（Day 516），蜂巣炎は消失したと判断された。

2016 年 3 月 30 日（Day 521），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，裂傷（顔面，2014 年 11 月 30 日～12 月 5 日），筋力低下（下肢，2015 年 3 月 6 日～11 日），鼻咽頭炎（2015 年 3 月 6 日～8 日），筋痙直（下肢，2015 年 5 月 6 日～継続中），高血圧（2015 年 10 月 21 日～継続中），異形成母斑（右股関節，2015 年 10 月 22 日），失神（起立性，2016 年 3 月 7 日），低血圧（2016 年 3 月 7 日～10 日），上室性頻脈（2016 年 3 月 8 日～9 日），脱水（2016 年 3 月 8 日～10 日），敗血症（2016 年 3 月 9 日～22 日），及び滑液包炎（肘頭部，2016 年 3 月 9 日）が報告された。

治験担当医師は蜂巣炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 5017-002 – 重篤な有害事象（尿路性敗血症，水腎症，尿管結石症，敗血症性ショック）

被験者背景：55 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿路性敗血症，水腎症，尿管結石症，敗血症性ショック）

本被験者は，1988 年に MS を発症し，1991 年に MS と診断され，2011 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（1998 年に中止）及び IFN β-1a（2003 年及び 2010 年 4 月 12 日に中止）で，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 8 月 14 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，上肢骨折及び手骨折（いずれも 1973 年），女性不妊手術（1978 年），レーザー屈折矯正角膜切除術（1997 年），蜂巣炎（2001 年及び 2012 年），視神経炎及びうつ病（いずれも 2008 年），並びに腎結石症（2008 年及び 2011 年）があった。合併症として，片頭痛（1968

年発症），甲殻類及びメロンに対する食物アレルギー，betadine に対する薬物過敏症（いずれも 1976 年発症），筋肉疲労及び認知障害（いずれも 1988 年発症），過敏性腸症候群（1993 年発症），歩行障害及び不全片麻痺（いずれも 2008 年発症），高血圧（2009 年発症），神経因性膀胱，尿路感染，及び神経痛（いずれも 2010 年発症），滑液包炎（2012 年発症），及び脂漏性角化症（2013 年発症）を有していた。併用薬として，過活動性膀胱の悪化に対して oxybutynin を，栄養補助食品として multivitamins with minerals，vitamin D，ascorbic acid-calcium-minerals-retinol-tocopherol acetate-vitamin B-vitamins-zinc，及び glucosamine を，神経障害性疼痛に対して methylsulfonylmethane，gabapentin，chondroitin，caffeine，及び acetylsalicylic acid を，MS による神経障害性疼痛に対して gabapentin を，右腕の疼痛に対して paracetamol を，右股関節の滑液包炎の悪化に対して hydrocodone-acetaminophen を，うつ病に対して *Hypericum perforatum* を，結腸の健康維持を目的に *Lactobacillus acidophilus* を，両耳垢栓塞に対して urea hydrogen peroxide を，神経因性膀胱に対して oxybutynin hydrochloride を，高血圧に対して lisinopril 及び losartan を，右肋骨脊柱の疼痛に対して cyclobenzaprine を，歩行障害に対して fampridine を，心疾患の予防を目的に acetylsalicylic acid を，転倒に対して paracetamol を，本試験で規定された MRI 検査の前のリラクゼーションを目的に diazepam を，下痢予防及び過敏性腸症候群に対して *Saccharomyces boulardii* 及び loperamide hydrochloride を，深部静脈血栓症の予防を目的に enoxaparin を，片頭痛に対して sumatriptan を，筋肉疲労に対してホメオパシー製剤を，水分補給を目的に sodium chloride を，中等度から高度の疼痛に対して oxycodone を，HSV-1 再燃に対して acyclovir を，口腔 HSV-1 感染に対して lidocaine を，視神経炎に対して methylprednisolone sodium succinate を，両股関節痛に対して naproxen を，尿路感染に対して cephalexin 及び cefuroxime axetil を，疲労に対して vitamin B12 を，全身的健康を目的に magnesium 及び calcium を使用しており，右尺骨茎状突起骨折に対しギプス包帯も使用していた（右手首のギプス装着）。

2013 年 8 月 14 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 17 日（Day 553），被験者は尿管結石症（尿管結石），腎結石に続発する尿路性敗血症（大腸菌による尿路性敗血症），水腎症，及び敗血症性ショックと診断され，入院した。同日（2015 年 2 月 17 日），臨床検査の結果，血尿，低マグネシウム血症，白血球減少症，及び血小板減少症（いずれも非重篤）が認められた。入院期間中，HSV 口腔感染（単純ヘルペスウイルス感染）の発現が報告された。同日（2015 年 2 月 17 日），これらの事象により治験薬の投与は中断された。翌日（2015 年 2 月 18 日）の尿検査の結果，白血球数 69（基準範囲：5 以下，単位は不明），亜硝酸塩陽性（正常は陰性），赤血球数 150 HPF 以上（基準範囲：2 HPF 以下）であった。2015 年 2 月 18 日（Day 554），腎瘻造設術が行われた。同日，水腎症は消失したと判断された。2015 年 2 月 20 日（Day 556），敗血症性ショックは消失したと判断された。2015 年 2 月 23 日（Day 559），画像下治療による左尿管ステント留置が行われた。2015 年 2 月 24 日（Day 560），尿路性敗血症，低マグネシウム血症，白血球減少症，血小板減少症，及び血尿は消失したと判断された。翌日（2015 年 2 月 25 日），白血球数は 10.7（基準範囲：3.5～11.0，単

位は不明），クレアチニンは 0.6（基準範囲：0.6～1.1，単位は不明），及び GFR は 103.4 mL/min/1.73m^2（基準範囲：60 mL/min/1.73m^2 以上）であった。治療として gentamycin，ceftriaxone，paracetamol，ondansetron，hydromorphone，tobramycin，piperacillin sodium-tazobactam sodium，norepinephrine bitartrate，及び levofloxacin が投与された。2015 年 2 月 24 日～3 月 14 日の間，週に 5～6 回，作業療法及び理学療法も行われた。2015 年 3 月 3 日（Day 567），ステントは除去され，腎臓，尿管，及び膀胱の X 線検査で，結石の徴候は認められなかった。翌日（2015 年 3 月 4 日），尿管結石症は消失したと判断された。2015 年 3 月 14 日（Day 578），被験者は退院した。2015 年 8 月 14 日（Day 731），治験薬の投与が再開された。

2016 年 2 月 17 日（Day 918），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，胆石症（2013 年 7 月 23 日～継続中），頭痛（2013 年 8 月 14 日～2015 年 6 月 6 日），転倒（5 回，2013 年 12 月 25 日～2015 年 2 月 4 日），緊張性膀胱（2014 年 6 月 10 日～継続中），橈骨骨折（2014 年 8 月 21 日～10 月 10 日），滑液包炎（右股関節部で悪化，2014 年 10 月 28 日～2015 年 1 月 27 日），低マグネシウム血症，血小板減少症，白血球減少症，及び血尿（いずれも 2015 年 2 月 17 日～24 日），腎嚢胞（傍腎盂，2015 年 2 月 18 日～継続中），耳垢栓塞（2015 年 2 月 25 日～3 月 1 日），口腔ヘルペス（HSV-1 感染，2015 年 2 月 25 日～3 月 5 日），咳嗽（持続性，2015 年 5 月 20 日～25 日），下痢（2015 年 5 月 25 日～6 月 3 日），中枢神経系病変（Month 24 の MRI（脳）で 12 箇所の新たなガドリニウム病変，2015 年 8 月 3 日～継続中），肋骨脊柱角痛（右側，2015 年 8 月 11 日～28 日），筋痙縮（右胸腰部，2015 年 8 月 11 日～9 月 10 日），視力低下（右眼，2015 年 8 月 15 日～10 月 30 日），頭痛（2015 年 8 月 16 日～19 日），疲労及び嘔吐（いずれも 2015 年 8 月 16 日），視神経炎（2015 年 8 月 18 日～9 月 8 日），血圧上昇（2015 年 8 月 20 日～10 月 30 日），末梢動脈閉塞性疾患（2016 年 1 月 21 日～継続中），及び尿路感染（2016 年 2 月 10 日～17 日）が報告された。

治験担当医師は，尿路性敗血症，水腎症，尿管結石症，及び敗血症性ショックと治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，大腸菌による尿路性敗血症の要因として尿管結石を挙げた。腎結石により尿が腎臓に逆流し，敗血症の原因になったと報告された。

被験者 5018-003 – 重篤な有害事象（右胸の扁平上皮癌，左上唇の扁平上皮癌），投与中止に至った有害事象（右胸の扁平上皮癌，左上唇の扁平上皮癌）

被験者背景：60 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（右胸の扁平上皮癌，左上唇の扁平上皮癌），2. 投与中止に至った有害事象（右胸の扁平上皮癌，左上唇の扁平上皮癌）

本被験者は，1985 年に MS を発症し，1999 年に MS と診断され，2000 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2000 年であっ

た。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2005 年に中止）及び IFN β-1a（2013 年 8 月に中止）であった。

スクリーニング時（2013 年 7 月 23 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，腎癌及び腎摘除（いずれも 2003 年），腰髄神経根障害（2008 年），顎関節症候群（2010 年），及び帯状疱疹（2012 年 10 月）があった。合併症として，近視（1960 年発症），アルコール摂取（1970 年発症），陰部ヘルペス（1990 年発症），うつ病及び甲状腺機能低下症（いずれも 1999 年発症），四肢痛（2004 年 1 月発症），不眠症（2009 年 10 月発症），耐糖能障害及び子宮頚管狭窄（いずれも 2010 年発症），網膜変性（2012 年 6 月 14 日発症）を有していた。併用薬として，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium を，下肢痛に対して carbamazepine を，うつ病性障害に対して fluoxetine を，睡眠困難に対して clonazepam を，坐骨神経痛に対して ibuprofen，naproxen sodium，gabapentin，epidural betamethasone，Curcuma longa rhizome，及び venlafaxine hydrochloride を，サプリメントとして vitamin D，fish oil，probiotic，及び Hypericum perforatum を，便秘予防として magnesium citrate を使用していた。

2013 年 8 月 16 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 8 月 18 日（Day 368），皮膚科評価で左上唇及び右胸に新たな皮膚所見が明らかとなった。2014 年 8 月 20 日（Day 370），両部位の薄片生検が実施された。翌日（2014 年 8 月 21 日），病理報告で左上唇及び右胸の扁平上皮内癌（ボーエン病）が明らかとなった。右胸の扁平上皮癌，及び左上唇の扁平上皮癌のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 8 月 29 日（Day 379）］。2014 年 10 月 1 日（Day 412），右胸の扁平上皮癌が切除され，同日，右胸の扁平上皮癌は消失したと判断された。2014 年 10 月 2 日（Day 413），左上唇の扁平上皮癌に対し Moh’s 手術が行われた。左上唇から採取した扁平上皮癌の処理済み凍結切片から，脂肪組織までの深度の切除部位で腫瘍は特定されず，同日（2014 年 10 月 2 日），左上唇の扁平上皮癌は消失したと判断された。翌日（2014 年 10 月 3 日），扁平上皮癌切除の病理報告において，再生された表皮，真皮の線維化，及び肉芽組織が確認されたが，腫瘍残存は認められなかった。

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，下痢（2013 年 8 月 16 日～18 日），眼部不快感（視覚過敏，2013 年 8 月 16 日），聴覚過敏（聴覚過敏，2013 年 8 月 22 日），坐骨神経痛（2013 年 12 月 15 日～継続中），脊椎すべり症及び椎間板突出［グレード 1 の前方すべり症（L5～S1）及び椎間板の膨張（L4～5），いずれも 2014 年 2 月 25 日～継続中］，黄斑変性（2014 年 8 月 19 日～継続中），疲労（悪化，2014 年 8 月 29 日～継続中），及び転倒（平衡感覚の喪失，2015 年 6 月 15 日）が報告された。

治験担当医師は，右胸の扁平上皮癌及び左上唇の扁平上皮癌と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，これらの一因として，生活習慣，遺伝的要因，色白の肌，年齢，及び患者が高所に住んでいることによる UV 光暴露等の影響が考えられると判断した。

被験者 5018-005 – 重篤な有害事象（部分発作 2 回）

被験者背景：44 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（部分発作 2 回）

本被験者は，1992 年 9 月に MS を発症し，1994 年 1 月に MS と診断され，2006 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2006 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（1999 年 8 月に中止），glatiramer acetate（2005 年 2 月に中止），natalizumab（2005 年 3 月に中止），及び mitoxantrone（2005 年 7 月に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

スクリーニング時（2013 年 8 月 6 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，鼡径部ヘルニア修復（1996 年）及び脳生検（2006 年）があった。合併症として，近視（1975 年発症），痙攣発作，骨減少症，及びビタミン D 欠乏（いずれも 2006 年発症）を有していた。併用薬として，MS 症状に対して pregabalin を，痙攣発作の予防を目的に levetiracetam を，ビタミン D 欠乏に対して vitamin D を，栄養補助食品として calcium を，尿路感染に対して amoxicillin，ciprofloxacin，及び ceftriaxone sodium を，抗痙攣薬の投与による胃腸窮迫に対して ondansetron hydrochloride を，右対耳輪の肥厚性光線角化症に対して pimecrolimus を，並びに振戦に対して lorazepam，levetiracetam，及び clobazam を使用しており，右対耳輪の肥厚性光線角化症に対して凍結療法及び皮膚生検も受けていた。

2013 年 8 月 30 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 26 日（Day 240），被験者は，顔面，頚部，及び腕の左側で限局的な痙攣発作を発現した。2～3 日間，顔面，腕，及び下肢の左側のしびれ感の増加も認められた。攣縮感覚の頻度は夜に増加し，被験者は救命救急室を受診した。2014 年 4 月 29 日（Day 243），被験者は部分発作（1 回目）により入院した。治療薬として lorazepam（1 mg）が投与され，部分的な痙攣発作は消失した。同日（2014 年 4 月 29 日），胸部 X 線，非造影 CT 及び MRI 検査で明らかな異常は認められなかった。部分発作（1 回目）による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 5 月 7 日（Day 251），被験者は退院した。2014 年 5 月 13 日（Day 257），部分発作（1 回目）は消失したと判断された。

2015 年 6 月 6 日（Day 646），主に顔面，頚部，舌，及び腕に及ぶ左側の痙攣発作（部分発作，2 回目）が認められた。2015 年 6 月 19 日（Day 659），被験者は限局的な痙攣発作が継続したため救命救急室を受診した。全血球数及び代謝機能検査の結果で明らかな異常は報告されなかった。治療薬として lacosamide，lorazepam，ondansetron が投与された。同日，被験者は救命救急室を退院した。2015 年 6 月 23 日（Day 663），被験者は救命救急室を受診し，2015 年 6 月 19 日（Day 659）に報告した部位と同部位の限局的な痙攣発作（2 回目）を訴えた。同日，被験者は入院し，全血球数及び包括的生化学検査の結果は基準範囲内であった。治療薬として lorazepam，

fosphenytoin，及び phenytoin が投与された。部分発作（2 回目）による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 6 月 26 日（Day 666），部分発作（2 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 10 日（Day 895），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，メラノサイト性母斑（2013 年 7 月 31 日～継続中），片頭痛及び悪心（いずれも 2013 年 12 月 2 日），嘔吐及び 2 回目の片頭痛（2014 年 1 月 4 日），2 回目の悪心（2014 年 1 月 16 日），尿路感染（2014 年 2 月 2 日～24 日），2 回目の尿路感染（2014 年 4 月 29 日～5 月 2 日），3 回目の尿路感染（2015 年 7 月 6 日～10 日），光線角化症（右耳，2015 年 8 月 12 日～2016 年 1 月 6 日），三叉神経痛（2015 年 10 月 5 日～13 日），3 回目の悪心及び 2 回目の嘔吐（いずれも 2015 年 12 月 9 日），並びに振戦（2015 年 12 月 24 日～27 日）が報告された。

治験担当医師は，部分発作（2 回）と治験薬との関連を否定した。他の要因として，長期の病歴を有する発作障害の進行，事象発現の数週間前にジェネリックの levetiracetam（Keppra）へ変更したこと，及び MS に続発したことを挙げた。

被験者 5030-001 – 重篤な有害事象（痙攣発作）

被験者背景：60 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（痙攣発作）

本被験者は，1981 年に MS を発症し，MS と診断され，2013 年 1 月 30 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 7 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b［1991 年 6 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 12 月 2 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，伝染性単核症（1967 年），浮動性めまい（1984 年及び 2013 年），医原性損傷（1984 年），胆石症（2007 年），腸憩室（2008 年），カンジダ検査陽性，動悸，及び虫垂粘液嚢胞（いずれも 2009 年），高血糖（2012 年），尿路感染（2012 年及び 2013 年），大腸炎，発熱，及び精神状態変化（いずれも 2013 年），眼挫傷（2014 年）があった。合併症として，右腎窩の良性結節及び椎間板変性症（いずれも 2007 年発症），大腸ポリープ（2008 年発症），ビタミン D 欠乏，静脈瘤，高脂血症，腎嚢胞，骨密度減少，背部痛，骨減少症，腺筋症，骨盤線維症，及び乳房線維化（いずれも 2009 年発症），頻繁な力学的要因による転倒（2011 年発症），不眠症，蜂巣炎，及び閉経後（いずれも 2012 年発症），脊椎炎性脊髄症，認知障害，腸憩室，頚部痛，腎嚢胞，及び卵巣腫大（いずれも 2013 年発症），並びに四肢痛，末梢性浮腫，及び眼窩周囲出血（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，MS による歩行困難に対して fampridine を，骨量減少に対して alendronate sodium を，栄養補給として vitamin D，ascorbic acid,

pyridoxine hydrochloride，chorionic gonadotrophin，fish oil，zinc，及び magnesium を，両下肢の痛み及び疼痛に対して ibuprofen を，不眠症に対して trazodone を使用していた。

2014 年 12 月 3 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 1 月 15 日（Day 44），被験者は痙攣発作により入院した。強直性間代性運動が認められた。発作後錯乱も認められたが，咬舌や失禁は伴っていなかった。CT 画像に特に異常は認められず，心電図では洞性徐脈が認められた。同日（2015 年 1 月 15 日），尿路感染（非重篤）が発現し，治療薬として cefalexin が投与された。痙攣発作に対する治療は報告されなかった。2015 年 1 月 15 日（Day 44），痙攣発作により治験薬の投与が中断された。同日（2015 年 1 月 15 日），痙攣発作は消失したと判断され，被験者は退院した。2015 年 1 月 22 日（Day 51），fampridine の投与が中止された。痙攣発作は fampridine の投与によるものと報告された。同日（2015 年 1 月 22 日），尿路感染は消失したと判断された。翌日（2015 年 1 月 23 日），治験薬の投与は再開された。

2016 年 3 月 1 日（Day 455），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，酒さ及び先天性母斑（右二頭筋）（いずれも 2014 年 10 月 20 日～継続中），尿路感染（2015 年 1 月 15 日～22 日），頭痛（2015 年 1 月 15 日），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2015 年 3 月 4 日～10 日），滑液嚢腫（右手のガングリオン嚢胞，2015 年 8 月 31 日～9 月 11 日），及び紅斑性皮疹（胸椎の瘢痕，2015 年 12 月 1 日～14 日）が報告された。

治験担当医師は痙攣発作と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は痙攣発作と fampridine との関連を否定できないと判断した。

被験者 5035-002 – 重篤な有害事象（大腸菌性尿路感染，敗血症）

被験者背景：56 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（大腸菌性尿路感染，敗血症）

本被験者は，1970 年に MS を発症し，2009 年に MS と診断され，2011 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 10 月 2 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，喘息（1972 年）及び視神経炎（1989 年）があった。合併症として，乱視，視神経乳頭ドルーゼン，不安，片頭痛，及び白内障（いずれも 2000 年発症），神経痛及び疲労（いずれも 2007 年発症），動悸（2009 年発症），甲状腺機能低下症（2010 年発症）を有していた。喫煙歴（3 pack-years）があった。併用薬として，頭痛及び足首の捻挫による疼痛に対して acetylsalicylic acid を，中枢痛症候群に対して naltrexone を，深部静脈血栓症のリスクに対する予防処置として enoxaparin を，悪心／嘔吐に対して ondansetron を，発熱及び背部痛に対して

paracetamol を，予防を目的に sodium chloride を，便秘に対して bisacodyl，sodium docusate，及び magnesium hydroxide を，予防衛生を目的にインフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチンを，消化不良／胃腸窮迫に対して aluminum/magnesium-hydroxide-simethicone（Mylanta）を，疼痛に対して ibuprofen を，低カリウム血症に対して potassium chloride を，全身の健康のため colecalciferol を，不眠症に対して melatonin を，尿路感染に対して sulfamethoxazole-trimethoprim を使用していた。

2014 年 10 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 10 月 1 日（Day 365），被験者は尿路感染（非重篤）と診断された。2015 年 10 月 5 日（Day 369），尿培養検査で尿路感染と確定診断された。被験者は nitrofurantoin を処方された後，頚部及び下肢のこわばり感，脱力，及び食欲喪失を呈し，松葉杖を使って歩くことができなくなった。2015 年 11 月 9 日（Day 404），被験者は発熱，悪心，嘔吐，背部痛，及び乳酸アシドーシスを発現し，大腸菌性尿路感染の悪化及び敗血症（敗血症性脳症）と診断されて入院した。同日（2015 年 11 月 9 日），尿検査の結果，尿中亜硝酸塩陽性，尿中蛋白 2+，尿中ケトン 1+，尿中白血球エステラーゼ異常，尿中白血球 182 /HPF 以上（基準範囲：0～5 /HPF），尿中赤血球 34 /HPF（基準範囲：0～2 /HPF）であった。翌日（2015 年 11 月 10 日）の臨床検査の結果は，浸透圧 271 mosm/kg（基準範囲：275～290 mosm/kg）であった。2015 年 11 月 12 日（Day 407），被験者は敗血症及び MS 増悪のためリハビリテーションセンターに移り，1 日 3 時間以上の包括的治療（作業療法，理学療法，及び言語療法）を受けた。2015 年 11 月 21 日（Day 416），尿 pH は 6.5（基準範囲：5～9）であった。2015 年 11 月 24 日（Day 419），浸透圧は 296 mosm/kg，重炭酸塩は 110 mmol/L（基準範囲：98～107 mmol/L）であった。治療薬として ibuprofen，ciprofloxacin，levofloxacin，enoxaparin，ondansetron hydrochloride，acetylsalicylic acid，及び methylprednisolone sodium succinate が投与された。大腸菌性尿路感染及び敗血症による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 11 月 25 日（Day 420），大腸菌性尿路感染及び敗血症は消失したと判断され，同日に被験者は退院した。

2016 年 3 月 23 日（Day 539），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，靱帯捻挫（足首の捻挫，2014 年 11 月 28 日～2015 年 1 月 10 日），2 回目の靱帯捻挫（足首の捻挫，2015 年 2 月 17 日～継続中），頭痛（悪化，2015 年 3 月 23 日～継続中），敗血症性脳症（2015 年 11 月 9 日～12 日），便秘（2015 年 11 月 10 日～継続中），貧血（2015 年 11 月 11 日～12 日），低カリウム血症（2015 年 11 月 11 日～16 日），腹部不快感（2015 年 11 月 12 日～25 日），不眠症及び激越（いずれも 2015 年 11 月 22 日～25 日），複視（2016 年 2 月 15 日～継続中），筋骨格硬直（両下肢，2016 年 3 月 1 日～継続中），及び血腫（2016 年 3 月 10 日～14 日）が報告された。

治験担当医師は，大腸菌性尿路感染及び敗血症と治験薬との関連を否定した。

被験者 5035-003 – 重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

被験者背景：55 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は，1994 年に MS を発症し，1997 年 3 月に MS と診断され，2008 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 2 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（1998 年に中止）及び glatiramer acetate（2006 年に中止）で，いずれも有害事象により中止された。

ベースライン時（2014 年 11 月 11 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，虫垂切除（2003 年），子宮平滑筋腫，不安，及びうつ病（いずれも 2005 年），胆嚢切除（2006 年），子宮ポリープ（2013 年）があった。合併症として，penicillin に対する薬物過敏症（1985 年発症），緊張性頭痛（1990 年発症），サルファ剤，hydrocodone，codeine，及び caffeine に対する薬物過敏症，皮膚血管腫，並びに線維性組織球腫（いずれも 2000 年発症），cephalexin に対する薬物過敏症（2001 年発症），erythromycin に対する過敏症及び血尿（いずれも 2005 年発症），不眠症（2007 年発症），洞性頻脈（2013 年発症），並びにビタミン D 欠乏（2014 年発症）を有していた。併用薬として，不安及び筋痙縮に対して diazepam を，便秘に対して polyethylene glycol を，間欠性の便秘に対して dextrin 及び glycerin suppositories を，ビタミン D 欠乏に対して colecalciferol を，不眠症に対して diphenhydramine hydrochloride 及び amitriptyline を，間欠性の頭痛に対して ibuprofen を使用していた。

2014 年 11 月 11 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 8 日（Day 28）の臨床検査の結果，ALT の基準値上限 5 倍超の増加（259 U/L，基準範囲：45 U/L 以下）が認められた。同日，ALP は 175 U/L（スクリーニング時：110 U/L，基準範囲：35～104 U/L），AST は 81 U/L（基準範囲：41 U/L 以下），GGT は 115 U/L（基準範囲：2～65 U/L）であった（肝機能検査値は下表を参照）。2014 年 12 月 10 日（Day 30），ALT は 181 U/L に減少した。本事象に対する治療の報告はなく，本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 12 月 14 日（Day 34），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。ALT はさらに減少し，2014 年 12 月 15 日（Day 35）に 88 U/L，2014 年 12 月 22 日（Day 42）に 37 U/L となった。

臨床検査パラメータ

Date; Day	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L)	Alkaline phosphatase (RR: 35 to 104 U/L)
21-Oct-2014; (Screening)	NR	NR	NR	110
08-Dec-2014; （Day 28)	259	81	115	175
10-Dec-2014; （Day 30)	181	NR	NR	NR
15-Dec-2014; （Day 35)	88	NR	NR	NR
22-Dec-2014; （Day 42)	37	NR	NR	NR
11-Feb-2015; （Day 93)	61	45	NR	110
12-May-2015; （Day 183)	NR	NR	NR	115

RR：基準範囲，NR：報告なし

2016 年 2 月 29 日（Day 476），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，肺腫瘤（肺の外側左葉，2014 年 11 月 3 日～継続中），便秘（2014 年 12 月 2 日～5 日），及び胃食道逆流性疾患（2014 年 12 月 5 日）が報告された。

治験担当医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加と治験薬との関連を否定した。治験担当医師の見解によると，本事象は原因不明のトランスアミナイティスで，急速に自然消失したものであり，治験薬や併用薬の投与の変更に至らなかった。

被験者 5047-001 – 重篤な有害事象（全身性強直性間代性発作），投与中止に至った有害事象（全身性強直性間代性発作）

被験者背景： 51 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（全身性強直性間代性発作），2. 投与中止に至った有害事象（全身性強直性間代性発作）

本被験者は，2000 年に MS を発症し，MS と診断され，2012 年 12 月 20 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。2000 年に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，natalizumab（2012 年 6 月 28 日に中止）及び IFN β-1a（2007 年及び 2009 年に中止）で，いずれも効果不十分のため中止された。

ベースライン時（2014 年 9 月 2 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，手根管除圧（1994 年），閉経（2010 年），尿失禁及び自動膀胱（いずれも 2013 年），子宮摘出（2014 年）があった。合併症として，うつ病（2012 年発症），高血圧，ざ瘡，及び発疹を有していた。併用薬として，健康目的の予防投与として ascorbic acid，probiotics，multivitamins，colecalciferol，並びに破傷風，ジフテリア，及び百日咳ワクチンを，下痢に対して loperamide hydrochloride を，インフルエンザ予防を目的にインフルエンザワクチンを，MRI 検査の前投薬として alprazolam を，うつ病に対して sertraline を，下肢静止不能症候群に対して pramipexole を，ホルモン補充療法として medroxyprogesterone 及び estradiol を，顔面及び頭部の発疹に対して ketoconazole を，ざ瘡に対して isotretinoin 及び clindamycin-tretinoin を，関節痛に対して glucosamine を，季節性アレルギーに対して fluticasone propionate を，成人乳痂に対して fluocinonide を，鉄補給を目的に ferrous sulfate を，尿路感染の予防を目的に Vaccinium macrocarpon を，筋弛緩薬として baclofen を，尿失禁に対して botulinum toxin type A 及び trospium を，MS における健康目的の予防投与として naltrexone を，歩行改善を目的に fampridine を使用していた。

2014 年 9 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 23 日（Day 110），被験者は大発作痙攣（全身性強直性間代性発作）と診断され，入院した。全身性強直性間代性発作に対して levetiracetam が投与された。全身性強直性間代性発作のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 12 月 24 日（Day 111）］。同日（2014 年 12 月 24 日），全身性強直性間代性発作は消失したと判断され，翌日（2014 年 12 月 25 日）被験者は退院した。2014 年 12 月 25 日（Day 112），併用薬の fampridine の投与は中止された。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻漏（2014 年 9 月 5 日～16 日），紅斑（2014 年 10 月 3 日～継続中），及び下痢（2014 年 12 月 25 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，全身性強直性間代性発作と治験薬及び fampridine との関連を否定できないと判断した。

被験者 5047-004 – 重篤な有害事象（頚椎骨折），投与中止に至った有害事象（頚椎骨折）

被験者背景：48 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（頚椎骨折），2. 投与中止に至った有害事象（頚椎骨折）

本被験者は，2003 年 4 月に MS を発症し，2003 年 9 月に MS と診断され，2014 年 1 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 11 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2013 年に中止）及び dimethyl fumarate（2014 年に中止）で，いずれも効果不十分のため中止された。

ベースライン時（2015 年 3 月 9 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，甲状腺摘除，左腓骨骨折の観血的整復（いずれも 2010 年）があった。合併症として，自己免疫性甲状腺炎（1992 年発症），便秘（2000 年発症），片頭痛，不安，及び不整脈（いずれも 2003 年発症），頚部痛，神経因性膀胱，歩行障害，筋痙直，肥満，及び背部痛（いずれも 2009 年発症），うつ病，ビタミン D 欠乏，不眠症，及び高脂血症（いずれも 2010 年発症）を有していた。併用薬として，健康目的の予防投与として multivitamins 及び fish oil を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine を，不安に対して alprazolam を，筋弛緩を目的に baclofen 及び tizanidine を，背部痛に対して ibuprofen を，便秘に対して macrogol を，歩行補助を目的に fampridine を，うつ病に対して trazodone 及び escitalopram を，ビタミン D 欠乏に対して vitamin-D を，神経因性膀胱に対して tamsulosin を，頭痛に対して thompyrin-N を使用していた。

2015 年 3 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 2 月 26 日（Day 354），被験者は治験薬の初回投与後に自動車事故を起こした。救命救急室に搬送され，頚部 X 線及び CAT 画像で頚椎（C5）骨折と診断され，入院した。治療薬として hydrocodone bitartrate-paracetamol，acetaminophen-hydrocodone，oxycodone，cyclobenzaprine hydrochloride が投与された。頚椎骨折のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2016 年 3 月 21 日（Day 378）］。

被験者は頚椎骨折のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，頚椎骨折は未消失であった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，呼吸困難（2015 年 3 月 17 日～4 月 1 日），舌痛（2015 年 3 月 22 日～2016 年 1 月 2 日），及び頭痛（2015 年 5 月 23 日～28 日）が報告された。

治験担当医師は，頚椎骨折と治験薬との関連を否定した。

被験者 5057-004 – 重篤な有害事象（血管腫）

被験者背景：51 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（血管腫）

本被験者は，1986 年に MS を発症し，2013 年 2 月 14 日に MS と診断され，2014 年 1 月 20 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2014 年 11 月 21 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2015 年 2 月 5 日に効果不十分のため中止）であった。

既往歴として，女性不妊手術（1995 年）があった。合併症として，下肢静止不能症候群及び尿閉（1995 年発症），四肢痛（左下肢及び左腕），背部痛，坐骨神経痛，及び関節痛（いずれも 1996 年発症），タバコ乱用，椎間板変性症，及び腰仙部神経根障害（いずれも 2012 年発症），神経痛，うつ病，及び足関節部骨折（いずれも 2013 年発症），健忘（2014 年発症），浮動性めまい及び閉経（いずれも 2015 年発症）を有していた。併用薬として，痙直に対して baclofen を，

MS に伴う神経障害性疼痛に対して pregabalin を，疼痛に対して tramadol hydrochloride を，両下肢の痙直に対して tizanidine hydrochloride を，抗うつ剤として nortriptyline を，光線角化症に対して liquid nitrogen を，栄養素補充を目的に vitamin-D を，禁煙を目的に vareniciline tartrate を，副鼻腔炎に伴う頭痛に対して ibuprofen を，爪の栄養素補充を目的に biotin を使用していた。

2015 年 2 月 23 日（スクリーニング期間中），被験者は血管腫（重篤），皮膚嚢腫，脂漏性角化症，光線角化症，黒子，及び拘束性肺疾患（いずれも非重篤）と診断された。治療の報告はなく，血管腫による治験薬投与の変更はなかった。同日，光線角化症は消失したと判断された。

ベースライン時（2015 年 3 月 10 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

2015 年 3 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 3 月 9 日（Day 366），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。最終報告時点で，血管腫は未消失であった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，浮動性めまい（悪化，2015 年 3 月 17 日），悪心（2015 年 3 月 17 日～12 月 1 日），疲労（2015 年 5 月 15 日～2016 年 3 月 9 日），心粗動（2015 年 6 月 9 日～13 日），血中コレステロール増加（2015 年 9 月 3 日～継続中），筋痙直（2015 年 12 月 1 日～継続中），及び副鼻腔炎に伴う頭痛（2016 年 1 月 20 日）が報告された。

治験担当医師は，血管腫と治験薬との関連を否定した。

被験者 5059-003 – 重篤な有害事象（精神状態変化，転倒，脳振盪）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（精神状態変化，転倒，脳振盪）

本被験者は，1970 年に MS を発症し，1985 年に MS と診断され，2000 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返していた。直近の再発日の報告はなかった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，interferons（1998 年に中止）及び glatiramer acetate（2014 年 2 月に中止）であり，いずれも効果不十分のため中止された。

ベースライン時（2014 年 5 月 29 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，視神経炎及び手首関節骨折（いずれも 1985 年），足底筋膜炎（2000 年），脂漏性角化症（2014 年）があった。合併症として，うつ病（1999 年発症），緊張性膀胱（2006 年発症），メラノサイト性母斑（2014 年発症），及び閉経を有していた。併用薬として，MS による筋痙縮に対して baclofen を，うつ病に対して paroxetine hydrochloride を，悪心に対して ondansetron を，悪心及び嘔吐に対して sodium chloride を，補液及び電解質補充を目的に sodium chloride を，左臀部及び左体幹部の皮膚の帯状疱疹に対して famciclovir 及び aciclovir を，MS による歩行困難に対して fampridine を，過活動性膀胱に対して oxybutynin hydrochloride を，疼痛に対して paracetamol を，栄養素補充を目的にホメオパシー製剤，fungal diastase/pepsin，*Tillandsia*

usneoides-bovine liver fat extract-flaxseed oil extract combination，liver tone complex，iodine solution，vitamin B-complex，及び vitamin D を使用していた。非定型病変に対して皮膚生検を受けていた。

2014 年 5 月 29 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 31 日（Day 64）12:30 pm，被験者は精神状態変化を呈し，入院した。被験者が baclofen ポンプの補充を受けた後，中等度の嗜眠，失見当識，疲労が徐々に発現し，精神状態の浮き沈み（waxing waning）も認められた。同日（2014 年 7 月 31 日），水様性の嘔吐を 2 回発現した。診察，腎臓病学的検査，神経学的検査，頭部 CT，臨床検査，及び心電図の結果は正常であった。治験担当医師は夜間観察を勧めた。治療薬として ondansetron hydrochloride 及び sodium chloride solution が投与され，baclofen の投与は中止するよう指示された。精神状態変化による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 8 月 1 日（Day 65），精神状態変化は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 1 月 10 日（Day 592），被験者は治験薬の最終投与を受けた。その前の 12 ヵ月間に被験者は平衡感覚障害及び不安定のため複数回転倒した。2016 年 1 月 11 日（Day 593），被験者は治療終了時の診察のため来院した。同日，車いすから自動車に移るために立っていたところ，めまい感を生じ，平衡感覚を失って後ろに転倒し，地面に頭部を打った。被験者は入院し，5 cm の頭皮裂傷に対する治療を受けた。被験者はめまい感と悪心を報告した。同日の頭部及び脊椎の CT 画像（造影剤なし）で，出血及び骨折は認められず，転倒に伴う脳振盪と診断された。治療薬として paracetamol，ondansetron，及び sodium chloride が投与された。同日（2016 年 1 月 11 日），転倒は消失したと判断され，被験者は退院した。翌日（2016 年 1 月 12 日），脳振盪は消失したと判断された。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，末梢性浮腫（2014 年 6 月 26 日），帯状疱疹（2015 年 5 月 13 日～30 日），体重増加（2015 年 11 月 23 日～継続中），及び裂傷（2016 年 1 月 11 日）が報告された。

治験担当医師は，精神状態変化，転倒，及び脳振盪と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，精神状態変化と baclofen との関連を否定できないと判断した。脳振盪の要因として転倒が挙げられた。baclofen の投与に伴う症状としての精神状態変化は，baclofen の効果に関連する可能性が高いと判断された。

被験者 5059-005 – 重篤な有害事象（尿路感染，多発性硬化症再発）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿路感染，多発性硬化症再発）

本被験者は，1981 年に MS を発症し，1982 年に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年であっ

た。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，interferons（1999 年に中止），glatiramer acetate（2010 年に中止），cyclophosphamide（2011 年 10 月に中止），及び月 1 回のステロイド点滴（投与年の報告なし）であった。

ベースライン時（2014 年 7 月 24 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，基底細胞癌（2002 年），肺炎，股関節部骨折，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，及び腎結石症（いずれも 2013 年）があった。合併症として，閉経（2004 年発症），接触性皮膚炎（2008 年発症），三叉神経痛，肝臓血管腫，及び肝胆道系障害（いずれも 2013 年発症），うつ病，神経因性膀胱，骨粗鬆症，反復性尿路感染，便秘，メラノサイト性母斑［体幹及び四肢（下肢）］，睡眠時無呼吸症候群，不眠症，脂漏性角化症，及び季節性アレルギーを有していた。併用薬として，MS による筋痙攣に対して baclofen を，うつ病に対して citalopram を，舌の灼熱痛に対して amitriptyline 及び nystatin を，MS による疲労に対して modafinil を，全身性疼痛に対して paracetamol を，便秘に対して polyethylene glycol，docusate sodium，及び Senna alexandrina を，栄養素補充を目的に multivitamins 及び probiotics を，顔面神経痛に対して oxcarbazepine を，三叉神経痛に対して dexamethasone を，不眠症に対して zolpidem を，尿路感染の予防を目的に methenamine を，膀胱の制御を目的に oxybutynin を，MS による筋痙縮に対して dantrolene を，インフルエンザの予防を目的にインフルエンザワクチンを使用していた。2015 年 8 月 7 日に神経根切断術が施行された。

2014 年 7 月 24 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 29 日（Day 280），被験者の EDSS スコアは 7.5 であった。2015 年 5 月 8 日（Day 289），尿検査及び尿培養の結果，pan sensitive の大腸菌（100000 CFU/mL 超）が認められ，尿路感染と診断された。2015 年 5 月 12 日（Day 293），被験者は多発性硬化症再発（偽増悪）を発現した。挙上を続けていたにもかかわらず，被験者は下肢浮腫による困難を呈した。同日（2015 年 5 月 12 日），被験者は経過観察のため受診した。診察時，被験者はこの数週間で身体能力が低下し，2～3 歩以上歩けず，相当な補助が必要だったと述べた。被験者は 5 日間錯乱と眠気状態を呈した。治験担当医師は，被験者の三叉神経痛は持続していたと報告した。治療薬として sulfamethoxazole-trimethoprim が投与された。2015 年 5 月 15 日（Day 296），被験者は 3 日間の methylprednisolone sodium succinate 点滴静注のため入院し，既存の三叉神経痛に対する三叉神経ブロックの処置を受けた。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 5 月 19 日（Day 300），尿路感染は消失したと判断され，EDSS スコアは 8.0 であった。被験者は補助なしでの歩行が不可能であったと報告された。2015 年 6 月 6 日（Day 318），多発性硬化症再発は消失（監督下での電動車いすの使用と最小限の補助を要する後遺症あり）と判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 14 日（Day 600），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，疲労（2014 年 8 月 3 日），舌痛（2015 年 5 月 31 日～継続中），体重増加（2015 年 5 月 22 日～継続中），転倒（2015 年 9 月 28 日），及びウイルス性胃腸炎（2016 年 2 月 25 日～27 日）が報告された。

治験担当医師は，尿路感染及び多発性硬化症再発と治験薬との関連を否定した。

被験者 5059-007 – 重篤な有害事象（脳血管発作）

被験者背景：57 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（脳血管発作）

本被験者は，2000 年に MS を発症し，2004 年に MS と診断され，2012 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。2010 年に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate［2014 年 3 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 8 月 21 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，悪性黒色腫（2009 年）があった。合併症として，斜頚，脂漏性角化症，皮様嚢腫，黒子，メラノサイト性母斑，光線性皮膚症，及び緊張性膀胱を有していた。併用薬として，インフルエンザの予防を目的にインフルエンザワクチンを，光線角化症に対して fluorouracil を，下肢のこわばり感に対して baclofen を，抜歯後の感染予防を目的に amoxicillin を，陰嚢の発疹に対して hydrocortisone を，歯痛に対して ibuprofen を，過活動性膀胱に対して solifenacin succinate を，悪心の予防を目的に ondansetron を，便秘の予防を目的に *Senna alexandrina* 及び docusate sodium を，全身性疼痛に対して naproxen sodium 及び paracetamol を，MS 症状に対して cannabis sativa を，心血管の健全を目的に acetylsalicylic acid を，ジストニアに対して botulinum toxin type a を，MS に対して fampridine を，水分補給を目的に sodium chloride を，うつ病に対して bupropion hydrochloride を，低比重リポ蛋白高値に対して atorvastatin を，睡眠補助薬として lorazepam を使用していた。

2014 年 8 月 21 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 24 日（Day 188），被験者は喚語困難，右半視野の視力消失，頭痛，及び嘔吐を発現し，入院した。被験者は疲労も呈していた。同日の心電図，CT 肺血管造影，及び頭部 CT 画像で異常所見は認められず，National Institutes for Health Stroke Scale のスコアは 9 であった。MRI では急性脳卒中（左視床出血）が認められ，脳血管発作（視床梗塞）と診断された。治療薬として acetylsalicylic acid，paracetamol，heparin，diazepam，及び sodium chloride が投与された。脳血管発作による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 2 月 25 日（Day 189）に脳血管発作は消失したと判断され，被験者は 1 週間後に退院してリハビリテーション施設に移った。

2016 年 3 月 21 日（Day 579），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻咽頭炎（2014 年 8 月 27 日～9 月 5 日），高比重リポ蛋白減少（2015 年 2 月 24 日～継続中），うつ病（2015 年 3 月 26 日～継続中），

脱水，下痢，及び嘔吐（いずれも 2015 年 4 月 19 日），転倒及び筋骨格系胸痛（偶発，いずれも 2015 年 8 月 22 日），体重減少（2015 年 8 月 24 日～継続中），光線角化症（2015 年 8 月 26 日～継続中），2 回目の転倒，裂傷，挫傷，創傷，手骨折，及び骨挫傷［偶発，眉の損傷，顔の挫傷，母指の骨折，及び肋骨の挫傷（いずれも 2015 年 9 月 21 日）］，関節痛，四肢痛，及び筋骨格硬直［右手首及び腕，下肢（2016 年 2 月 1 日～継続中）］，陰嚢角化血管腫（2016 年 2 月 16 日～継続中），歯膿瘍（2016 年 3 月 15 日），皮膚変色（下肢）及び胸部不快感（いずれも 2016 年 3 月 21 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，脳血管発作と治験薬との関連を否定した。

被験者 5062-002 – 重篤な有害事象（足関節部骨折，術後創感染），投与中止に至った有害事象（眼痛，うつ病，疼痛，睡眠障害，転倒）

被験者背景：60 歳，女性，黒人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（足関節部骨折，術後創感染），2. 投与中止に至った有害事象（眼痛，うつ病，疼痛，睡眠障害，転倒）

本被験者は，1990 年に MS を発症し，2001 年に MS と診断され，2011 年 6 月 28 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。2001 年に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2010 年 10 月に中止）及び fingolimod（2013 年 3 月 13 日に中止）で，中止理由はいずれもその他（詳細不明）であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 10 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，甲状腺摘除（1991 年），女性不妊手術（1999 年），足関節部骨折及び胆石症（いずれも 2007 年），鼻中隔手術（2008 年），胆嚢ポリープ（2009 年）があった。合併症として，変形性関節症（2003 年発症），環境アレルギーに対する過敏症（2006 年発症），緑内障（2007 年発症），甲状腺機能低下症，黒子，脂漏性角化症，特発性滴状色素減少症，及び levaquin に対する過敏症（いずれも 2009 年発症），並びに緊張性膀胱（2011 年発症）を有していた。併用薬として，MS によるしびれ感に対して gabapentin を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine を，MS による疼痛に対して ibuprofen を，MS による痙縮に対して cyclobenzaprine を，緑内障に対して bimatoprost を，MS による過活動性膀胱に対して oxybutynin 及び solifenacin succinate を，深部静脈血栓症の予防を目的に enoxaparin sodium を，悪心の予防を目的に ondansetron を，貧血に対して ferrous sulfate を，便秘に対して docusate sodium，bisacodyl，及び polyethylene glycol を，予防を目的にインフルエンザワクチンを，術後カテーテル留置時の処置として phenazopyridine hydrochloride を，栄養素補充を目的に probiotics 及び multivitamins を使用していた。

2014 年 6 月 9 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 9 日（Day 31）に被験者は眼痛，全身性疼痛，及び睡眠障害を訴え，うつ病と診断された。これらの事象に対する治療の報告はなかった。2014 年 8 月 3 日，眼痛は消失したと判断された。眼痛，うつ病，疼痛，及び睡眠障害のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 7 月 12 日（Day 34）］。

2014 年 9 月 9 日（Day 93），被験者は誤って転倒し，右足関節部を骨折した。被験者は入院した（入院日は不明）。2014 年 9 月 16 日，足関節部骨折に対して観血的整復及び内部固定が行われた。治験担当医師は，転倒も治験薬の中止理由の 1 つと判断した。2014 年 9 月 22 日（Day 106），うつ病は消失したと判断された。2014 年 9 月（日付不明），睡眠障害は消失したと判断された。翌週にかけて被験者は疼痛，腫脹，血性分泌物，及び創離開を呈し，2014 年 10 月 1 日に術後創感染が発現した。2014 年 10 月 2 日に切開排膿，創傷閉鎖，及び中心静脈カテーテル留置の処置が行われた。治療薬として paracetamol-codeine-caffeine，ferrous sulphate，enoxaparin sodium，vancomycin，ertapenem sodium，ondansetron hydrochloride，fentanyl，acetaminophen-hydrocodone，hydromorphone hydrochloride，glucosamine，ibuprofen，及び daptomycin が投与された。2014 年 10 月 6 日，創傷の培養で菌増殖は認められなかった。2014 年 12 月（日付不明），術後創感染は消失したと判断された。被験者は骨折後の理学療法を受けた。2015 年 3 月 16 日，右足関節部骨折は消失したと判断された。2015 年 10 月 13 日に足関節部の装具が除去された。

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，疼痛は軽快と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，骨折痛（右足関節部，2014 年 9 月 9 日～継続中），褥瘡性潰瘍（仙骨下部，大腿上部，2014 年 9 月～12 月），便秘（2014 年 10 月 2 日～6 日），貧血（2014 年 10 月 4 日～継続中），及び処置による疼痛（右足関節部，2015 年 10 月 13 日～18 日）が報告された。

治験担当医師は，眼痛，疼痛，及び睡眠障害と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，うつ病，足関節部骨折，及び術後創感染と治験薬との関連を否定した。

被験者 5092-007 – 重篤な有害事象（黄斑浮腫）

被験者背景：54 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：1.重篤な有害事象（黄斑浮腫）

本被験者は，1983 年に MS を発症し，1984 年に MS と診断され，2014 年 2 月 28 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2003 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2003 年に中止）及び IFN β-1a（2014 年 2 月に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 8 月 25 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

合併症として，近視（1980 年発症），消化不良（2006 年発症），勃起不全（2011 年発症），光線角化症，認知障害，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，及び肺腫瘤（いずれも 2014 年発症）があった。既往歴として，扁桃摘出（1963 年），手骨折（1970 年），鎖骨骨折（1971 年及び 1974 年），視神経炎（1983 年），副鼻腔炎（1987 年），及び上顎炎（2012 年）を有していた。併用薬として，MS 関連の健康補助食品として colecalciferol を，感冒に対して guaifenesin 及び azithromycin dehydrate を，急性気管支炎に対して doxycycline を，勃起不全に対して sildenafil citrate を，記憶力の改善のため donepezil を，胸やけに対して ranitidine を使用していた。

2014 年 7 月 30 日（スクリーニング時）に実施した両眼の検査では，黄斑浮腫の徴候は認められなかった。中心窩厚は右眼が 277 µm 及び左眼が 261 µm であった。

2014 年 8 月 25 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 11 月 19 日（Day 87）に実施した規定の拡張検眼鏡検査及び OCT で，視力障害を伴わない左眼の黄斑浮腫（無症候性）と診断された。左眼の中心窩厚は 286 µm に肥厚し，総黄斑体積は 8.8 mm^3 であった。右眼の所見は正常であった（下表を参照）。黄斑浮腫に対する治療の詳細は報告されなかった。2014 年 11 月 21 日（Day 89），黄斑浮腫のため治験薬の投与は中断された。2015 年 1 月 14 日（Day 143），中心窩厚は 259 µm，総黄斑体積は 8.6 mm^3 であり，黄斑浮腫は消失したと判断された。2015 年 4 月 20 日（Day 239），治験薬の投与が再開された。

眼科検査の結果の概要

Date	30 Jul 2014	19 Nov 2014	17 Dec 2014	14 Jan 2015
Day	−26	87	115	143
Visit	スクリーニング	Month 3	規定外	規定外
中心窩厚（µm）				
OCT OD（右）	277	281	279	276
OCT OS（左）	261	286	266	259
視力				
OCT OD（右）	20/20	20/20	1.25	1
OCT OS（左）	20/200	20/150	0.12	0.12
拡張検眼鏡検査				
OD（右）黄斑浮腫の有無	No	No	No	No
OS（左）黄斑浮腫の有無	No	Yes	No	No
眼科医による黄斑浮腫の評価				
OD（右）黄斑浮腫の有無	No	No	No	No
OS（左）黄斑浮腫の有無	No	Yes	No	No
蛍光眼底血管造影法				
網膜毛細血管漏出 OD（右）	ND	ND	ND	ND

Date	30 Jul 2014	19 Nov 2014	17 Dec 2014	14 Jan 2015
網膜毛細血管漏出 OS（左）	ND	ND	ND	ND

ND: 実施せず

2016 年 3 月 28 日（Day 582）に被験者は治験薬の最終投与を受け，医師の判断により試験を中止した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，胸膜炎及び気管支炎（2014 年 9 月 21 日～10 月 3 日），肺肉芽腫（2014 年 9 月 24 日～継続中），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2014 年 11 月 21 日～2015 年 11 月 4 日），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2014 年 11 月 21 日～継続中），鼻咽頭炎（2016 年 1 月 27 日～30 日），及び右肩及び前腕の光線角化症（2016 年 2 月 26 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，黄斑浮腫と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 5100-001 – 重篤な有害事象（基底細胞癌，失明，多発性硬化症再発），投与中止に至った有害事象（失明，多発性硬化症再発）

被験者背景：45 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（基底細胞癌，失明，多発性硬化症再発），2. 投与中止に至った有害事象（失明，多発性硬化症再発）

本被験者は，2005 年 5 月 1 日に MS を発症し，2005 年 8 月 1 日に MS と診断され，2014 年 1 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。2005 年 5 月 1 日に再発した。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，dimethyl fumarate［2014 年 11 月 26 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2015 年 4 月 23 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

合併症として，胃潰瘍（1997 年発症），高脂血症，うつ病，及び消化不良（いずれも 2005 年発症），瞳孔反射障害及び感覚障害（いずれも 2006 年発症），2 型糖尿病（2007 年発症），及び高血圧（2008 年発症）を有していた。併用薬として，高脂血症に対して atorvastatin を，筋弛緩として baclofen を，疼痛に対して ibuprofen を，全身の健康のため multivitamins を，心臓の健康のため fish oil を，性的活動に対して sildenafil を，便秘に対して docusate 及び Senna alexandrina を，2 型糖尿病に対して metformin hydrochloride 及び insulin を，骨粗鬆症に対して colecalciferol を，気分及び禁煙のため bupropion hydrochloride を，低血糖対して glucose を，血液の健康のため cyanocobalamin を使用していた。

2015 年 3 月 10 日（スクリーニング期間中），基底細胞癌と診断された。2015 年 4 月 22 日，顕微鏡皮膚手術（Moh’s 手術）が行われた。同日，基底細胞癌は消失したと判断された。

2015 年 4 月 23 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 7 月 4 日（Day 73），後眼窩痛又は上下左右の眼球運動による疼痛を伴わない霧視が発現し，相対的求心性瞳孔反射異常の徴候は認められなかったが，2015 年 7 月 9 日（Day 78）に入院となった。その結果，急性の左側視神経炎と診断された。左側視神経に損傷は認められなかった。視力は右が 20/800 で左が 20/60 であったが，翌週 1 週間にわたり，左の視力は 20/200 に低下し，石原式色覚検査表（Ishihara color plate test）では，正常から正解が 12 表中 1 つのみに悪化した。いずれの眼でも相対的求心性瞳孔反射異常の徴候は認められなかった。MS の増悪に対し methylprednisolone が投与された。同日（2015 年 7 月 9 日），左眼の光干渉断層撮影で少量の網膜内及び網膜下液が認められた。また，視神経乳頭に腫脹及び出血があった。網膜液は 2 週間で消失した。黄斑部網膜厚測定の結果，黄斑部網膜厚変化は 266 μ（pre-event，top frame），293 μ（active process，middle frame），261 μ（resolution，bottom frame）であった。網膜神経線維層厚測定の結果では，平均厚は右眼 31 μ 及び左眼 46 μ であった。2015 年 7 月 12 日（Day 81），被験者は退院した。直近の眼科受診は，左眼の視覚変化発現から 7 週後であった。左の視力は 20/200 と変化していなかったが，乳頭及び網膜の浮腫は軽快していた。

2015 年 7 月 13 日（Day 82），左眼の視力悪化（失明）が認められた。治療薬として dexamethasone が投与された。失明及び多発性硬化症再発のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 7 月 15 日（Day 84）］。

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，視神経炎，失明，及び多発性硬化症再発は未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，瞳孔反射障害（2006 年 10 月 2 日）及び骨挫傷（肋骨の挫傷，2015 年 4 月 2 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，失明及び多発性硬化症再発と治験薬との関連は否定できないと判断し，基底細胞癌と治験薬との関連は否定した。基底細胞癌の他の要因としては，治験薬が効果不十分であったこと，及び多発性硬化症再発の影響が考えられた。

被験者 5101-001 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：55 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，1990 年に MS を発症し，1999 年に MS と診断され，2011 年 2 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2005 年 7 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2015 年 1 月 4 日に中止）であった。

ベースライン時（2015 年 1 月 8 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，手骨折（1996 年），視神経炎（2005 年），甲状腺機能低下症及びビタミン D 欠乏（いずれも 2012）があった。合併症として，penicillin に対する薬物過敏症（1965 年発症），

勃起不全及び高脂血症（いずれも 2010 年発症），アレルギー性鼻炎及び不眠症（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，栄養補助として multivitamin 及び vitamin D を，両下肢浮腫に対して減圧ストッキングを，勃起不全に対して sildenafil citrate を，多発性硬化症に対して glatiramer acetate を，アレルギー性鼻炎に対して levocetirizine を使用していた。

2014 年 11 月 26 日（スクリーニング期間中），皮膚科検査で病変は認められなかった。

2015 年 1 月 8 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 1 月 15 日（Day 373）の規定の Month 12 来院時に，皮膚科検査で新たな臨床的に重要な異常が認められた。皮膚病変に対する生検の結果，異常が認められた（3 回の皮膚生検のうち 2 回が基底細胞癌陽性であった）。2016 年 2 月 3 日（Day 392），皮膚病変の切除生検により基底細胞癌の診断が確定した。本事象に対する治療は報告されず，本事象による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 3 月 3 日（Day 421），基底細胞癌は消失したと判断された。

2016 年 3 月 8 日（Day 426），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，発疹（上胸部及び左腕，2014 年 11 月 29 日～継続中），末梢性浮腫（両下肢，2015 年 2 月 1 日～継続中），及び発疹（腰部，2016 年 1 月 14 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，基底細胞癌と治験薬との関連を否定した。

被験者 5112-001 – 重篤な有害事象（尿路感染，尿路感染及び上気道感染に関連する偽増悪）

被験者背景：54 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿路感染，尿路感染及び上気道感染に関連する偽増悪）

本被験者は，1986 年に MS を発症し，MS と診断され，2008 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 4 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2002 年に効果不十分のため中止），IFN β-1a（2009 年 5 月に有害事象のため中止），及び natalizumab［2013 年 12 月 12 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 11 月 19 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，女性不妊手術（1998 年），下肢骨折（2001 年），MS 痙直，疲労，及び歩行障害（診断年の報告なし）があった。合併症として，サルファ剤に対する薬物過敏症（1985 年発症），不眠症（1988 年発症），胃食道逆流性疾患（2004 年発症），神経因性膀胱（2009 年発症），頭痛及び反復性尿路感染（いずれも 2010 年発症），浮動性めまい（2011 年発症），ビタミン D 欠乏，うつ病，及び便秘（いずれも 2012 年発症），点状出血及び発疹（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，不眠症に対して clonazepam を，胃酸逆流に対して lansoprazole を，MS による歩行障害に対して fampridine を，MS 痙直に対して baclofen を，左腋

窩の発疹に対して clotrimazole を，予防を目的に pantoprazole sodium sesquihydrate 及び enoxaparin sodium を，鉄欠乏性貧血に対して saccharated iron oxide 及び iron を，栄養補給として Linum usitatissimum seed oil，calcium，plain multivitamins，nature made stress B complex，及び ascorbic acid を，便秘に対して lubiprostone を，頭痛に対して naproxen sodium を，神経因性膀胱に対して oxybutynin hydrochloride を，MS 疲労に対して modafinil を，ビタミン D 欠乏に対して vitamin D を，尿路感染の予防を目的に Vaccinium macrocarpon 及び nitrofurantoin を，うつ病に対して escitalopram oxalate を使用していた。

2014 年 11 月 19 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 3 月 15 日（Day 117），脱力が認められ，尿培養で大腸菌の増殖が認められた。被験者は尿路感染と診断され，入院した。尿路感染に対する治療として，methylprednisolone 及び ciprofloxacin が投与された。尿路感染による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 3 月 25 日（Day 127），尿路感染は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

2016 年 2 月 9 日（Day 448），被験者は上気道感染（非重篤）と診断された。2016 年 2 月 11 日（Day 450），尿培養の結果，大腸菌（100000 コロニー超）が確認されたため，尿路感染（非重篤）と診断された。2016 年 2 月 15 日（Day 454），尿路感染及び上気道感染に関連する偽増悪が認められ，MS 症状の悪化であると報告された。被験者は救命救急室に搬送され，MS 再発により入院した。入院時（2016 年 2 月 15 日）の尿培養の結果，大腸菌は 10000 コロニー未満であった。治療薬として ceftriaxone sodium，cefdinir，及び azithromycin が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 2 月 18 日（Day 457），尿路感染及び上気道感染に関連する偽増悪（MS 再発）は消失したと判断され，同日，被験者は退院した。非重篤な尿路感染及び上気道感染は，それぞれ 2016 年 2 月 20 日（Day 459）及び 2016 年 2 月 29 日（Day 468）に消失したと判断された。

2016 年 3 月 21 日（Day 489），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，無力症及び転倒（いずれも 2015 年 1 月 15 日～継続中），鉄欠乏性貧血（2015 年 3 月 15 日～継続中），筋力低下（左腕，2015 年 5 月 15 日～継続中），筋骨格痛（右肩，2015 年 8 月 1 日～継続中），及び咳嗽（2016 年 2 月 9 日～3 月 5 日）が報告された。

治験担当医師は，尿路感染及び上気道感染に関連する偽増悪並びに尿路感染と治験薬との関連を否定した。尿路感染の因果関係評価の根拠として，頻繁な自己導尿による尿閉の既往を挙げた。

被験者 5123-005 – 重篤な有害事象（冠動脈疾患）

被験者背景：60 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（冠動脈疾患）

本被験者は，1985 年に MS を発症し，MS と診断され，1991 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1991 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，dimethyl fumarate（2015 年 2 月 20 日に中止）であった。

2015 年 5 月 13 日の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，乾癬（1987 年）及び視神経炎（1988 年，1998 年）があった。合併症として，便秘及び尿意切迫（いずれも 2000 年発症），並びに勃起不全（2007 年発症）を有していた。併用薬として，反応性気道疾患の疑いに対して budesonide-formoterol fumarate を，ビタミン D 欠乏に対して cholecalciferol を，うつ病に対して venlafaxine 及び trazodone を，疼痛に対して hydrocodone-paracetamol を使用していた。

2015 年 5 月 14 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 7 月 7 日（Day 55），被験者は 8 ヵ月前から持続する間欠性の胸部絞扼感及び息切れを訴えて来院した。2015 年 8 月 17 日（Day 96），駆出率は 60%であり，心臓負荷試験の結果，下壁の中規模の虚血を伴う異常な血流が認められ，残りの壁における血流は正常であった。2015 年 8 月 24 日（Day 103）の心カテーテル検査の結果，冠動脈疾患（左前下行枝近位 50%，第 1 辺縁 85%及び第 2 辺縁 90～85%，近位 100%），左から右への側枝を伴う右冠動脈，及び中等度の左室拡張機能障害が認められた。被験者は入院した（入院日は不明）。2015 年 8 月 31 日（Day 110），冠動脈バイパス移植が行われた。治療薬として dextrose，glucagon，insulin，acetylsalicylic acid，magnesium，metoprolol，atorvastatin，heparin，naloxone，potassium chloride，calcium gluconate，sodium chloride，oxycodone，morphine，nitroprusside，docusate sodium，mupirocin，human albumin，famotidine，ondansetron，metoclopramide，ketorolac，及び bisacodyl が投与された。冠動脈疾患による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 9 月 3 日（Day 114），冠動脈疾患は消失したと判断された。

2016 年 3 月 1 日（Day 293），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，冠動脈疾患と治験薬との関連を否定した。

被験者 7002-004 – 重篤な有害事象（丘疹性皮疹，黄斑浮腫），投与中止に至った有害事象（丘疹性皮疹，黄斑浮腫）

被験者背景：59 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1.重篤な有害事象（丘疹性皮疹，黄斑浮腫），2. 投与中止に至った有害事象（丘疹性皮疹，黄斑浮腫）

本被験者は，1986 年 12 月に MS を発症し，2006 年 6 月に MS と診断され，2008 年 9 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 10 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2008 年 5 月に効果不十分のため中止）及び IFN β-1b（2014 年 1 月 19 日に効果不十分のため中止）であった。

合併症として，高血圧（2007 年発症）があった。既往歴として，網膜静脈閉塞（2005 年）及び気管支炎（2013 年）を有していた。ぶどう膜炎及び黄斑浮腫の既往歴はなかった。併用薬として，網膜中心静脈閉塞に対して pentoxifylline を，高血圧に対して valsartan，hydrochlorothiazide，及び ramipril を，試験組入れ後に診断された糖尿病に対して metformin を，排尿障害対して solifenacin を使用していた。

2014 年 1 月 21 日（スクリーニング時）に実施した両眼の検査では，黄斑浮腫は認められなかった。中心窩厚は右眼が 270 µm 及び左眼が 284 µm であった。

ベースライン時（2014 年 2 月 28 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

2014 年 2 月 28 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 5 月 1 日（Day 63），顔面に皮膚症が認められ，丘疹性皮疹（若癬様皮疹）と診断された。2014 年 5 月 28 日（Day 90），顔面の皮疹は消失しておらず，苔癬が疑われたため，予定になかったが皮膚科を受診した。

同日（2014 年 5 月 28 日）実施した眼科検査で，視力障害を伴う左眼の黄斑浮腫と診断された。拡張検眼鏡検査及び OCT で，左眼の中心窩厚が 402 µm に肥厚していることが明らかになった。蛍光眼底血管造影法は実施されなかった（下表を参照）。2014 年 5 月 29 日（Day 91），生検が実施され，若癬様皮疹が確認された。若癬様皮疹は体表面積の約 9%を覆っていた（顔面及び頭皮）。治療薬として betadine が投与された。丘疹性皮疹及び黄斑浮腫のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 8 月 27 日（Day 181）］。

2014 年 10 月 30 日に実施された蛍光眼底血管造影法で，中心窩無血管域の軽度な病理学的拡張及び静脈閉塞領域の傍中心窩毛細血管の脱落を伴う上耳側の網膜分枝静脈閉塞症が認められ，左眼の浮腫の持続が確認された。治療として Sweet clover，Vitis Vinifera，及び Troxereutina 等の栄養補助剤が投与された。

2014 年 10 月 6 日（Day 221），丘疹性皮疹は消失したと判断された。

眼科検査の結果の概要

Date	21 Jan 2014	28 May 2014	30 Oct 2014	12 Feb 2015
Day	−37	90	245	350
Visit	スクリーニング	Month 3	規定外	試験終了時
中心窩厚（μm）				
OCT OD（右）	270	266	ND	266
OCT OS（左）	284	402	ND	379
視力				
OCT OD（右）	1.0	0.8	ND	0.8
OCT OS（左）	0.02	0.1	ND	0.2
拡張検眼鏡検査				
OD（右）黄斑浮腫の有無	No	No	ND	No
OS（左）黄斑浮腫の有無	No	Yes	ND	Yes
眼科医による黄斑浮腫の評価				
OD（右）黄斑浮腫の有無	No	No	ND	No
OS（左）黄斑浮腫の有無	No	Yes	ND	Yes
蛍光眼底血管造影法				
網膜毛細血管漏出 OD（右）	ND	ND	No	ND
網膜毛細血管漏出 OS（左）	ND	ND	Yes	ND

ND: 実施せず

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，黄斑浮腫は未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，悪心（2014 年 3 月 15 日～継続中），糖尿病（2014 年 3 月 18 日～継続中），及び末梢性浮腫（2014 年 4 月 26 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は丘疹性皮疹と治験薬との関連を否定できないとしたが，黄斑浮腫と治験薬との関連は否定した。また，治験担当医師は丘疹性皮疹と metformin との関連も否定できないとした。治験担当医師は因果関係評価の根拠として，通常，若癬様皮疹は薬物治療と関連があり，まれに自己免疫疾患と関連がある場合があることを挙げた。治験担当医師は丘疹性皮疹と metformin との関連について論じられている論文があることに言及した。その他の要因としては，網膜静脈閉塞を含む合併症の進行が考えられた。

被験者 7002-007 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：58 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，1989 年 5 月 1 日に MS を発症し，1993 年 9 月に MS と診断され，2006 年 10 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 6 月 11 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，azathioprine（1996 年 1 月に中止），IFN β-1a（2009 年 9 月 3 日に中止），azathioprine（2 回目のコース，2010 年 10 月に中止，及び glatiramer acetate（2014 年 5 月 12 日に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 19 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，帯状疱疹（2007 年）があった。合併症として，膀胱機能障害（2006 年発症），骨粗鬆症及び良性前立腺肥大症（いずれも 2012 年発症）を有していた。併用薬として，抗酸化剤として tocopherol を，前立腺肥大に対して terazosin を，尿路障害に対して oxybutynin を，骨粗鬆症に対して colecalciferol を，高血圧に対して perindopril 及び indapamide を使用していた。

スクリーニング期間中に実施した皮膚科評価は正常であった。

2014 年 6 月 19 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 9 月 30 日（Day 104），異常な皮膚病変が認められた。2014 年 10 月 17 日（Day 121），表面照明顕微鏡検査を実施し，基底細胞癌が明らかとなった。2014 年 11 月 21 日（Day 156），病変の切除及び生検を実施した結果，変異型の結節型基底細胞癌が明らかとなった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 12 月 1 日（Day 166），基底細胞癌は消失したと判断された。

2016 年 2 月 29 日（Day 621），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高血圧（2014 年 9 月 30 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，基底細胞癌と治験薬との関連を否定した。

被験者 7002-012 – 重篤な有害事象（皮膚癌）

被験者背景：60 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（皮膚癌）

本被験者は，1989 年 5 月 8 日に MS を発症し，1991 年 1 月 10 日に MS と診断され，2006 年 6 月 10 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返していたが，スクリーニング前 12 ヵ月間は再発していなかった。直近の再発は 2004 年 2 月 12 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，mitoxantrone hydrochloride［2003 年 12 月 2 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］，IFN β-1a（2005 年 3 月 10 日に効果不十分のため中止），及び IFN β-1b（2005 年 11 月 10 日に有害事象のため中止）であった。

2014 年 5 月 30 日の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，高コレステロール血症（2013 年発症）を有していた。併用薬として，高コレステロール血症に対して ezetimibe-simvastatin を，MS による尿失禁に対して mirabegron 及び silodosin を，MS による痙直に対して Sativex を，胃の保護のため omeprazole を，高血圧に対して ramipril を使用していた。

2015 年 2 月 26 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 2 月 1 日（Day 341），左脚の病変が認められ，皮膚基底有棘細胞癌と診断された。

2016 年 2 月 24 日（Day 364），被験者は CP の試験終了時の診察を受け，EP に移行し，2016 年 5 月 11 日（EP の Day 1）に非盲検下で BAF 2 mg/日の投与を開始した。

2016 年 5 月 18 日（EP の Day 8），皮膚生検で，潰瘍性の微小浸潤皮膚基底有棘細胞癌が認められ，同日，病変は完全切除された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2016 年 5 月 18 日），皮膚癌は消失したと判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高血圧（2015 年 3 月 31 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，皮膚癌と治験薬との関連を否定した。

被験者 7007-002 – 重篤な有害事象（注意力障害，尿失禁）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（注意力障害，尿失禁）

本被験者は，1984 年 1 月に MS を発症し，1990 年 1 月に MS と診断され，2010 年 6 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2004 年 12 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2013 年 12 月 16 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 2 月 7 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，子宮摘出（1997 年）があった。合併症として，胃食道逆流性疾患，裂孔ヘルニア，及び網膜剥離（いずれも 1998 年発症），脳血管動静脈奇形（1999 年発症），うつ病（2004 年発症），及び良性髄膜腫（2007 年発症）を有していた。併用薬として，反復性尿路感染の予防を目的に生薬製剤を，MS に対して solifenacin succinate，生薬製剤，及び amantadine を，不安抑うつ障害に対して escitalopram を，全身疲労に対して fampridine を，不慮の転倒による右鼻翼の裂傷に対して ceftriaxone 及び amoxicillin-clavulanic acid を，大腸菌性尿路感染に対して ciprofloxacin を，乾性咳嗽に対して esomeprazole を，胃食道逆流に対して aluminum hydroxide with magnesium trisilicate sodium alginate-sodium bicarbonate を使用していた。

2014 年 2 月 7 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 17 日（Day 161），被験者は注意力障害を発現し，入院した（入院日は不明）。外来心電図，脳の核磁気共鳴画像，胸部 X 線，頭部 CT 画像，心電図，脳波，及びドップラー超音波（経大動脈超音波画像）検査の結果，明らかな異常は認められなかった。治療の報告はなく，注意力障害による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 7 月 30 日（Day 174），注意力障害は消失したと判断された。

2014 年 11 月 25 日（Day 292），被験者は尿失禁の悪化を呈し，入院した。2014 年 11 月 26 日（Day 293），MS に続発する過活動性膀胱症候群の治療として A 型ボツリヌス毒素注射及び propiverine hydrochloride が投与された。尿失禁による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 11 月 27 日（Day 294），尿失禁は消失したと判断され，被験者は退院した。

2015 年 1 月 15 日（Day 343），被験者は治験薬の最終投与を受け，疾患進行のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，咳嗽（2014 年 4 月 2 日～継続中），高クレアチン血症（2014 年 5 月 8 日～2015 年 1 月 15 日），転倒（2014 年 7 月 6 日～13 日），及び大腸菌性尿路感染（2014 年 9 月 13 日～28 日）が報告された。

治験担当医師は，注意力障害及び尿失禁と治験薬との関連を否定した。

被験者 7008-003 – 重篤な有害事象（急性腎障害）

被験者背景：54 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（急性腎障害）

本被験者は，1995 年 8 月 15 日に MS を発症し，2003 年 6 月 15 日に MS と診断され，2003 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 5 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2012 年 11 月 3 日に効果不十分のため中止），別の IFN β-1a［2013 年 10 月 30 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 4 月 3 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，鼡径ヘルニア（1998 年）及び精索静脈瘤（2000 年）があった。併用薬として，ビタミン B12 低値に対して cyanocobalamin を，大うつ病に対して duloxetine hydrochloride，alprazolam，及び quetiapine fumarate を，MS 関連の痙直に対して baclofen を，葉酸低値に対して calcium mefolinate を，下肢血栓の予防を目的に enoxaparin sodium を使用していた。

2014 年 4 月 3 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 20 日（Day 383），胃腸炎及び急性下痢（2015 年 4 月 20 日～23 日）が発現し，これにより水分及び食物の摂取量が減少した。症状が悪化したため，被験者は入院した。2015 年 5 月 1 日（Day 394）の臨床検査の結果，クレアチニン 6.79 mg/dL，尿素 2.33 mg/dL，及びアルブミン 3.2 g/dL（基準範囲は不明）であり，急性腎障害と診断された。治療として生理食塩水による水分補給が行われ，enoxaparin 及びアルブミンが投与された。再度，水分補給が行われ，腎不全が軽快した。急性腎障害による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 5 月 9 日（Day 402），クレアチニンは 0.4 mg/dL（基準範囲は不明）で正常であった。入院期間中，尿培養及び尿検査の結果は，サルモネラ菌（Widal 反応）及び赤痢菌（Wright 反応）に対し陰性であった。2015 年 5 月 9 日（Day 402），急性腎障害は消失したと判断された。被験者は 2015 年 6 月 8 日（Day 432）まで入院した。

2015 年 6 月 22 日（Day 446），被験者は治験薬の最終投与を受け，本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，大うつ病（2014 年 4 月 9 日～継続中），食欲減退（2014 年 6 月 30 日～継続中），皮脂欠乏性湿疹（2015 年 3 月 17 日～継続中），下痢及び胃腸炎（いずれも 2015 年 4 月 20 日～23 日），ビタミン B 群欠乏（2015 年 5 月 12 日～継続中），及び血中アルカリホスファターゼ増加（2015 年 6 月 8 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，急性腎障害と治験薬及び併用薬（duloxetine）との関連を否定できないと判断した。他の要因として胃腸炎が考えられた。治験担当医師は，因果関係評価の根拠として，免疫反応低下が胃腸炎とその後の脱水及び腎前性急性腎不全の発現の原因となった可能性があるとした。

被験者 7008-018 – 重篤な有害事象（希死念慮を有するうつ病，コロンビア自殺評価スケール異常）

被験者背景：49 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（希死念慮を有するうつ病，コロンビア自殺評価スケール異常）

本被験者は，1990 年 6 月に MS を発症し，2004 年 6 月に MS と診断され，2012 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 7 月 17 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2004 年 10 月 30 日及び

2014 年 4 月 14 日に効果不十分のため中止）及び IFN β-1a［2006 年 12 月 23 日及び 2010 年 3 月 8 日に有害事象（詳細不明）のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 7 月 1 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，甲状腺摘除（1988 年）があった。合併症として，処置後甲状腺機能低下症（1988 年発症），アレルギー性鼻炎（1990 年発症），及びうつ病（1999 年発症）を有していた。併用薬として，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium を，アレルギー性鼻炎に対して desloratadine を，うつ病性障害に対して valproate sodium-valproic acid，sertraline，bupropion hydrochloride venlafaxine hydrochloride，duloxetine hydrochloride，及び alprazolam を，浮動性めまいに対して betahistine hydrochloride を，右耳の感音難聴に対して栄養サプリメント及び cinnarizine dimenhyrinate を使用していた。2014 年 3 月 1 日まで valproate sodium，sertraline，及び bupropion を使用していたが，うつ病エピソードが完全に消失したため治療は中止された。

2014 年 6 月 16 日，うつ病（非重篤，CTCAE グレード 2）が発現し，試験期間中継続した。うつ病に対する治療として duloxetine hydrochloride 及び venlafaxine が投与された。

2014 年 7 月 1 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 9 月 22 日（Day 84），うつ病性障害に対し電子版 C-SSRS を用いて評価し，自殺企図（未遂）1 件を報告し，希死念慮を有するうつ病（CTCAE グレード 3）を認めた。治療薬として quetiapine fumarate，duloxetine，venlafaxine hydrochloride，及び alprazolam が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 12 月 16 日（Day 169）の電子版 C-SSRS は陰性であり，自殺企図の報告はなかった。同日（2014 年 12 月 16 日），希死念慮を有するうつ病は消失したと判断された。「精神疾患の診断・統計マニュアル」第 5 版の基準を満たさなくなったため，うつ病エピソードは消失したと考えられた。

2016 年 2 月 14 日（Day 594），被験者は治験実施計画書の規定通り治験薬の最終投与を受けた。

2016 年 2 月 17 日，電子版 C-SSRS の結果は陽性であった（CTCAE グレード 3）。治験担当医師は，被験者が以前に大うつ病と診断され，寛解に達したことを報告した。本事象に対して治療の報告はなかった。2016 年 3 月 15 日及び 5 月 10 日の電子版 C-SSRS の結果は，自殺行為について陽性であり，valproate sodium が投与された。被験者は精神科医を受診し，被験者に自殺意図はないと結論付けられた。2016 年 6 月 14 日，電子版 C-SSRS の結果は陰性であった。

2016 年 8 月 2 日，再度行われた電子版 C-SSRS の結果は陽性であり，被験者は大うつ病と診断された。2016 年 11 月 10 日，電子版 C-SSRS の結果は陽性であった。治療薬として bupropion hydrochloride が投与された。

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

最終報告時点で，大うつ病及びコロンビア自殺評価スケール異常は未消失であった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，大うつ病（2014 年 6 月 16 日～12 月 16 日），悪心及び悪寒（いずれも 2014 年 7 月 7 日～29 日），耳鳴（2014 年 7 月 22 日～29 日），嘔吐（2014 年 9 月 20 日），浮動性めまい（2015 年 1 月 15 日～20 日），感音性難聴（2015 年 4

月 23 日～継続中），ヘモグロビン減少（2015 年 12 月 22 日～2016 年 2 月 15 日），及び 2 回目の浮動性めまい（2016 年 2 月 2 日～7 日）が報告された。

治験担当医師は，希死念慮を有するうつ病及びコロンビア自殺評価スケール異常と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，他の要因として合併症（うつ病性障害）の進行を報告した。

被験者 7008-026 – 重篤な有害事象（自殺企図）

被験者背景：42 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（自殺企図）

本被験者は，2010 年 2 月に MS を発症し，2010 年 5 月に MS と診断され，2012 年 6 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 1 月 31 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b［2011 年 6 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］，natalizumab（2011 年 12 月に有害事象のため中止），fingolimod 及び IFN β-1b（それぞれ 2012 年 11 月 9 日及び 2014 年 6 月 10 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 7 月 1 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，本態性高血圧症（2012 年発症）を有していた。併用薬として，高血圧に対して ramipril 及び irbesartan を，MS 関連の痙直に対して nabiximols を使用していた。

2014 年 7 月 1 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

抑うつ気分，活動に対する興味の減少，活力喪失，無価値感，集中困難，及び自殺念慮の症状が約 30 日間認められた。2014 年 12 月 16 日（Day 169），被験者は自殺を試み，大うつ病と診断された。同日の C-SSRS の結果，過去の自殺企図は認められなかった。治療薬として venlafaxine 及び quetiapine fumarate が投与された。自殺企図による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 3 月 31 日（Day 274），C-SSRS の結果は陰性であり，自殺企図の転帰は消失と報告された。

2016 年 2 月 10 日（Day 590），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，筋力低下（2014 年 7 月 31 日～8 月 15 日），不眠症（2014 年 8 月 30 日～10 月 7 日），転倒（2015 年 6 月 8 日），及び高血圧（2015 年 9 月 29 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，自殺企図と治験薬との関連を否定した。自殺企図の要因として，大うつ病の併発が考えられた。

被験者 7008-027 – 重篤な有害事象（脈絡網膜炎），投与中止に至った有害事象（脈絡網膜炎）

被験者背景：40 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（脈絡網膜炎），2. 投与中止に至った有害事象（脈絡網膜炎）

本被験者は，2010 年に MS を発症し，2011 年 10 月 3 日に MS と診断され，2014 年 4 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 10 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2012 年 5 月に中止）及び glatiramer acetate（2014 年 4 月に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 9 月 9 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，痔瘻（2005 年）があった。合併症として，乾癬（2012 年発症），咽頭炎，うつ病，及び黄斑網膜色素上皮剥離（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，鼻炎に対して ketoprofen，lysine，及び paracetamol を，MS 関連の尿意切迫に対して terazosin hydrochloride を，うつ病性障害に対して duloxetine hydrochloride を，MS 関連の痙直に対して nabiximols を，咽頭炎に対して amoxicillin-clavulanic acid，beclometasone dipropionate，acetaminophen with codeine combination を，乾癬に対して calcipotriol-betamethasone 及び nadifloxacin を，脂漏性皮膚炎に対して econazole nitrate-triamcinoloneacetonid を，毛包炎に対して fluconazole を，MS 痙直に対して Cannabis sativa を使用していた。

2014 年 7 月 15 日（スクリーニング期間中），眼科検査で試験からの除外不要な臨床的に重要ではない神経上皮剥離が右眼に認められた。

2014 年 9 月 9 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 9 日（Day 92），眼科検査で右眼の神経上皮剥離の悪化が認められた。2015 年 1 月 11 日（Day 125），被験者の意思により治験薬の投与は中断された。2015 年 2 月 25 日（Day 170），蛍光血管造影が行われ，視力障害を伴わない脈絡網膜炎（中心性漿液性脈絡網膜炎）が確認された。脈絡網膜炎に対する治療の報告はなかった。脈絡網膜炎のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 1 月 11 日（Day 125）］。

2015 年 5 月 28 日，OCT を用いた眼科検査が行われ，網膜内及び網膜下液の減少が認められた。2015 年 9 月 29 日の OCT 検査では，網膜内及び網膜下液のさらなる減少が認められた。2016 年 3 月 14 日（Day 553），OCT 検査による追跡調査の結果，網膜内液及び網膜下液はみられず，以前に報告された神経上皮剥離は安定しており，同日，脈絡網膜炎は消失したと判断された。

眼科検査の結果の概要

Date	15-Jul-2014	09-Dec-2014	28-May-2015	29-Sep-2015	14-Mar-16
Day	−56	92	262	386	553
Visit	スクリーニング	Month 3	投与終了時	Month 12	試験終了時
中心窩厚 (µm)					
OCT OD (右)	210	279	247	206	266
OCT OS (左)	251	284	220	243	203
視力					
OCT OD (右)	ND	20/20	20/20	20/20	20/25
OCT OS (左)	ND	20/20	20/25	20/20	20/25
拡張検眼鏡検査					
OD (右) 黄斑浮腫の有無	No	No	No	No	No
OS (左) 黄斑浮腫の有無	No	No	No	No	No
眼科医による黄斑浮腫の評価					
OD (右) 黄斑浮腫の有無	No	No	No	No	No
OS (左) 黄斑浮腫の有無	No	No	No	No	No
蛍光眼底血管造影法					
網膜毛細血管漏出 OD (右)	ND	ND	ND	ND	ND
網膜毛細血管漏出 OS (左)	ND	ND	ND	ND	ND

ND：実施せず

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻炎（2014 年 12 月 2 日～継続中），毛包炎，脂漏性皮膚炎，及び乾癬（いずれも 2015 年 5 月 21 日～継続中），うつ病（2016 年 1 月 15 日～継続中），咽頭炎（2016 年 3 月 1 日～継続中），及び網膜線維症（2016 年 3 月 14 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，脈絡網膜炎と治験薬との関連を否定できないと判断した。因果関係評価の根拠として，脈絡網膜炎は黄斑部に罹患しており，神経上皮剥離のある網膜内浮腫を伴っており，類似する病態（黄斑浮腫）は治験薬投与の副作用と考えられた。治験担当医師は，脈絡網膜炎は右眼の神経上皮剥離を含む合併症の進行に起因する可能性があるとも述べた。

被験者 7009-002 – 重篤な有害事象（自殺念慮，尿道狭窄）

被験者背景：56 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（自殺念慮，尿道狭窄）

本被験者は，1987 年に MS を発症し，1988 年に MS と診断され，2008 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1994 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2010 年に中止）及び cyclophosphamide（2011 年 7 月に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2014 年 3 月 11 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，うつ病及び無力症（いずれも 2004 年発症），MS 関連の下肢痙直（2008 年発症），及び尿意切迫（2010 年発症）を有していた。併用薬として，MS 関連の痙直に対して nabiximols を，高コレステロール血症に対して生薬製剤を，うつ病に対して duloxetine を，無力症に対して thioctic acid を，気管支炎に対して ceftriaxone sodium を，下痢に対して rifaximin を，尿意切迫に対して oxybutynin hydrochloride を使用していた。

2014 年 3 月 11 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 7 日（Day 28），自己評価による電子版 C-SSRS の質問への回答に従い，自殺念慮が報告された。治療の詳細の報告はなく，自殺念慮による治験薬投与の変更はなかった。同日（2014 年 4 月 7 日），自殺念慮は消失したと判断された。

2016 年 2 月 12 日（Day 704），被験者は治験薬の最終投与を受けた。

2016 年 4 月 15 日（治験薬最終投与 63 日後），被験者は尿道狭窄と診断された。尿閉が認められた。2016 年 4 月 17 日，血尿及び発熱が認められ，被験者は入院した。同日の尿培養の結果，異常（グレード 1）が認められ，蛋白／クレアチニン比は 51 μg/L（グレード 1），白血球は $9.36 \times 10^3/\mu L$ であった。2016 年 4 月 22 日，内視鏡的尿道切除及び間欠導尿法が行われた。治療薬として levofloxacin 及び sultamicillin tosilate が投与された。尿道狭窄による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 4 月 26 日，尿道狭窄は消失（後遺症あり）したと判断され，被験者は退院した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，無力症（2014 年 2 月 27 日～28 日），高コレステロール血症（2014 年 6 月 9 日～継続中），末梢性浮腫（下肢，2014 年 9 月 15 日～継続中），気管支炎（2014 年 12 月 1 日～9 日），疲労（2015 年 5 月 22 日～継続中），下痢（2015 年 8 月 12 日～16 日），尿閉（2015 年 12 月 2 日～継続中），低比重リポ蛋白増加及び血小板減少症（いずれも 2016 年 2 月 12 日～3 月 14 日），アミラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（いずれも 2016 年 2 月 12 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，尿道狭窄及び自殺念慮と治験薬との関連を否定した。自殺念慮の要因として，合併症（うつ病）の進行が考えられた。

被験者 7009-005 – 重篤な有害事象（発熱，便秘）

被験者背景：60 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（発熱，便秘）

本被験者は，1993 年に MS を発症し，1997 年に MS と診断され，2011 年 3 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2007 年 4 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，methotrexate（2010 年 1 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 7 月 22 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，膀胱カテーテル留置（2008 年）があった。合併症として，高血圧（2007 年発症）を有していた。併用薬として，高血圧に対して nebivolol hydrochloride，furosemide，clonidine doxazosin mesilate，captopril，perindopril，及び olmesartan medoxomil を，MS による尿意切迫に対して silodosin を，排尿困難に対して ciprofloxacin を使用していた。

2014 年 7 月 22 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 2 月 6 日（Day 565），発熱及び便秘が認められ，被験者は入院した（入院日は不明）。同日の血液検査で白血球数は 19500（単位は不明）であり，腹部 CT 画像では宿便が認められた。治療として浣腸及び抗生物質（詳細不明）が投与された。2016 年 2 月 7 日（Day 566），発熱及び便秘により治験薬の投与は中断された。2016 年 2 月 8 日（Day 567），発熱及び便秘は消失したと判断され，治験薬の投与が再開された。退院の詳細は報告されなかった。

2016 年 2 月 18 日（Day 577），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，E 型肝炎抗体陽性（2014 年 5 月 14 日～継続中），高コレステロール血症（2014 年 5 月 14 日～2015 年 1 月 19 日），排尿困難（2014 年 8 月 3 日～10 日），疲労（7 回，2015 年 1 月 12 日～6 月 29 日），血圧上昇（2015 年 1 月 17 日～19 日），浮動性めまい（2015 年 5 月 15 日），及び 2 回目の浮動性めまい（2015 年 5 月 26 日）が報告された。

治験担当医師は，発熱及び便秘と治験薬との関連を否定した。発熱及び便秘の要因として，対象疾患（MS）の進行が報告された。

被験者 7031-001 – 重篤な有害事象（帯状疱疹性髄膜炎）

被験者背景：55 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（帯状疱疹性髄膜炎）

本被験者は，1981 年に MS を発症し，1996 年 4 月 25 日に MS と診断され，2012 年 12 月 13 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再

発は 2012 年 6 月 10 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b［2013 年 4 月 2 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 4 月 8 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

既往歴として，水痘（発症年の報告なし）があった。併用薬として，眼乾燥に対して Cochlearia officinalis，Echinacea，Euphrasia officinalis，及び Pilocarpus を含有するホメオパシー製剤を，避妊として ethinylestradiol-norelgestromin 配合剤を，対症療法として fampridine を使用していた。

2013 年 4 月 8 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 9 月 7 日（Day 518），全身倦怠，右耳の痛み，右耳穴からの黄色がかった分泌物が認められ，耳帯状疱疹（右耳のヘルペス性外耳炎）が報告された。2014 年 9 月 8 日（Day 519），本事象により治験薬の投与を中断した。頭痛及び繰り返す嘔吐も認められ，2014 年 9 月 12 日（Day 523）に入院となった。耳鼻咽喉科医は，右耳垂に小水疱性皮疹を発見した。同日に実施した CT スキャンで異常は認められなかった。2014 年 9 月 14 日（Day 525），脳脊髄液（cerebrospinal fluid，CSF）分析において，細胞数 6 /μL，タンパク質は 0.62 g/L，及びリンパ球絶対数は 0.2×10^9/L（基準範囲は不明）であった。同日（2014 年 9 月 14 日），繰り返す嘔吐に対し腰椎穿刺が行われ，帯状疱疹性髄膜炎と診断された。2014 年 9 月 16 日（Day 527）のリンパ球絶対数は 0.4×10^9/L で，MRI で MS 病変の特徴が明らかとなったが，急性脳炎の徴候は認められなかった。2014 年 9 月 18 日（Day 529），CSF 分析において，細胞数 9 /μL，タンパク質は 0.38 g/L，及びグルコースは 3.4 mmol/L であった。同日，CSF ポリメラーゼ連鎖反応検査において，単純ヘルペスウイルス 1/2 DNA は陰性で，水痘帯状疱疹ウイルス DNA（300 copies/mL）は陽性であった。2014 年 9 月 19 日（Day 530），帯状疱疹性髄膜炎（水痘帯状疱疹ウイルス性髄膜炎）の診断が確定した。治験担当医師は最初に耳の皮膚に発症し，その後，中枢神経系に播種した水痘帯状疱疹の再燃であると述べた。リンパ球絶対数は，2014 年 9 月 19 日及び 21 日に 0.4×10^9/L，2014 年 9 月 23 日に 0.7×10^9/L，2014 年 9 月 26 日に 1.6×10^9/L であった。治療として Aciclovir，amoxicillin，diclofenac，neucoatini，及び metoclopramide が投与された。2014 年 9 月 29 日（Day 540），帯状疱疹性髄膜炎は消失したと判断され，治験薬の投与が再開された。

2016 年 3 月 23 日（Day 1081），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，白内障（2013 年 3 月 5 日～継続中）及び眼乾燥（2014 年 8 月 7 日～2015 年 4 月 10 日）が報告された。

治験担当医師は，帯状疱疹性髄膜炎と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 7031-008 – 重篤な有害事象（角膜損傷，眼挫傷，裂傷）

被験者背景：43 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（角膜損傷，眼挫傷，裂傷）

本被験者は，2003 年に MS を発症し，MS と診断され，2013 年 12 月 18 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 10 月 30 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

既往歴として，視神経炎（2003 年）があった。合併症として，近視（2003 年発症）を有していた。併用薬として，急性鼻咽頭炎に対して Ringer（NaCl-KCl-calcium chloride-sodium bicarbonate），clemastine fumarate，及び paracetamol を使用していた。

2014 年 6 月 19 日の EDSS スコアは 4.0 であった。

2014 年 6 月 19 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 8 月 19 日（Day 62），被験者は角膜損傷，眼挫傷（左眼球の挫傷），及び裂傷（顔面の割創）により入院した。CT 画像で脳実質又は頭蓋に構造的異常は認められなかった。治療薬として diclofenac，neomycin-polymyxin B sulfates-dexamethasone 点眼剤，及び calf blood extract protein-free が投与された。角膜損傷，眼挫傷，及び裂傷による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 8 月 22 日（Day 65），被験者は退院した。2014 年 9 月 4 日（Day 78），角膜損傷，眼挫傷，及び裂傷は消失したと判断された。

2016 年 2 月 10 日（Day 631），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻咽頭炎（2014 年 6 月 9 日～16 日）が報告された。

治験担当医師は，角膜損傷，眼挫傷，及び裂傷と治験薬との関連を否定した。

被験者 7041-001 – 重篤な有害事象（尿路感染）

被験者背景：58 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿路感染）

本被験者は，1990 年に MS を発症し，2000 年 3 月 28 日に MS と診断され，2009 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1995 年 1 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 5 月 22 日）の EDSS スコアは 3.0 であった。

既往歴として，メラノサイト性母斑及び遠視（発症年の報告なし）があった。併用薬として，MS 関連の症状に対して amantadine hydrochloride，baclofen，及び pentoxifylline を使用していた。

2013 年 5 月 24 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

被験者は 2014 年 7 月 21 日（Day 424）から発症した間欠性の尿閉を訴えて来院し，自己導尿（2～3 回／日）が行われた。2014 年 7 月 24 日（Day 427），発熱が認められ，被験者は尿路感染と診断された。2014 年 7 月 28 日（Day 431），尿路感染により被験者は入院した。尿検査の結果，白血球は 500 /mkL で，膿尿及び蛋白尿が示唆され，血液検査の結果ではリンパ球減少症［リンパ球 0.37×10^9/L（基準範囲：$1.0 \sim 4.0 \times 10^9$/L）］が認められた。治療薬として amoxicillin clavulanic acid 及び gentamicin が投与された。2014 年 7 月 29 日（Day 432），尿路感染により治験薬の投与は中断された。2014 年 8 月 1 日（Day 435），被験者は退院した。2014 年 8 月 3 日（Day 437），治験薬の投与が再開された。2014 年 8 月 12 日（Day 446），被験者は，尿閉，膀胱結石，及び憩室により膀胱瘻造設のため入院した。尿路感染による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 8 月 30 日（Day 464），尿路感染は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

2014 年 8 月 21 日（Day 455），被験者は治験薬の最終投与を受けた。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，膀胱憩室及び膀胱結石（いずれも 2014 年 7 月 28 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，尿路感染と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，MS に対する治療により免疫抑制状態となり，それが尿路感染を引き起こしたと判断した。

被験者 7042-001 – 重篤な有害事象（鼻膿瘍）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（鼻膿瘍）

本被験者は，1995 年 8 月に MS を発症し，MS と診断され，2009 年 11 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 9 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2009 年 11 月に中止）及び azathioprine（2012 年 3 月に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 5 月 29 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，近視及びうつ病（いずれも 2010 年発症）を有していた。併用薬として，うつ病に対して citalopram を，MS に対して baclofen を，左右臀部のせつ及び左腕の毛包炎に対して amoxicillin を使用していた。

2013 年 5 月 29 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 1 日（Day 552），鼻膿瘍が認められ，被験者は入院した。同日，鼻鏡検査の結果，左鼻前庭に膿瘍が認められた。血液検査の結果，白血球数は 10.68×10^9/L（基準範囲：$4.0 \sim 10.7 \times 10^9$/L），CRP は 29.05 mg/dL（基準範囲：5 mg/dL 以下）であった。同日（2014 年 12 月 1 日），膿瘍切除及び壊死組織切除が行われた。2014 年 12 月 4 日（Day 555），鼻膿瘍検体の細菌

検査の結果，cefuroxime 感受性 *Staphylococcus aureus* が検出された。治療薬として fusidic acid，chlorhexidine，lidocaine，benzylpenicillin sodium，及び cefuroxime が投与された。鼻膿瘍による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 12 月 5 日（Day 556），被験者は退院し，抗生物質の投与を 1 週間継続するよう勧められた。2014 年 12 月 12 日（Day 563），鼻膿瘍は消失したと判断された。

2016 年 2 月 21 日（Day 999），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，膀胱のせつ（右殿部のせつ，2015 年 7 月 12 日～19 日）及び 2 回目のせつ（右大腿部，2016 年 2 月 1 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，鼻膿瘍と治験薬との関連を否定した。

被験者 7042-007 – 重篤な有害事象（てんかん，インフルエンザ，肺炎）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（てんかん，インフルエンザ，肺炎）

本被験者は，1991 年 1 月に MS を発症し，2000 年 5 月に MS と診断され，2008 年 10 月 10 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 12 月 25 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，betaferon（2008 年 5 月に中止）及び azathioprine（2013 年 6 月に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2014 年 1 月 22 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，脳生検（結果不明，1991 年）があった。合併症として，てんかん（1991 年発症）を有していた。併用薬として，てんかんに対して valproic acid を，MS に対して baclofen，amitriptyline，及び oxybutynin を，予防を目的に ranitidine hydrochloride を，てんかんに対して lamotrigine を，アトピー性皮膚炎に対して皮膚軟化剤及び保護剤，bilastine，並びに clemastine fumarate を，びらん性胃疾患に対して omeprazole を，MS 再発に対して methylprednisolone を，てんかん発作に対して diazepam を，急性膀胱炎に対して nitrofurantoin を使用していた。

2013 年 12 月 18 日（スクリーニング期間中），被験者は再発性てんかん発作のため集中治療室に入院した。治療薬として thiopental 及び bemiparin が投与され，valproic acid の投与が継続された。治療後，発作は認められなかった。2013 年 12 月 23 日，てんかんは消失したと判断され，被験者は退院した。

2014 年 1 月 22 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 2 月 8 日（Day 748），発熱（38.4°C）が認められ，被験者はインフルエンザと診断されて入院した（入院日は不明）。2016 年 2 月 9 日（Day 749），A 型インフルエンザウイルス検査の結果は陽性であった。治療薬として oseltamivir 及び paracetamol が投与された。2016 年 2 月 11 日（Day 751），被験者の状態が悪化し，CRP は 309 mg/L（基準範囲：5.0 mg/L 以下）であり，肺の X 線検査により肺炎と確定診断された。治療薬として cefuroxime，clarithromycin，及び paracetamol が投与された。同日（2016 年 2 月 11 日），肺炎により治験薬の投与は中断された。

2016 年 2 月 11 日（Day 751），急性気管炎（非重篤）が認められた。2016 年 2 月 14 日（Day 754），治験薬の投与が再開された。2016 年 2 月 20 日（Day 760），急性気管炎は消失したと判断された。2016 年 2 月 23 日（Day 763），インフルエンザ及び肺炎は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

2016 年 3 月 23 日（Day 792），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，膀胱炎（急性，2015 年 3 月 1 日～30 日），びらん性胃炎（2015 年 3 月 3 日～継続中），アトピー性皮膚炎（2015 年 3 月 5 日～30 日），及び 2 回目の膀胱炎（急性，2016 年 2 月 5 日～7 日）が報告された。

治験担当医師は，てんかん発現時に治験薬投与を開始していなかったため，てんかんと治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，他の要因として基礎疾患（てんかん）の進行が考えられるとした。治験担当医師は，インフルエンザ及び肺炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 7061-004 – 重篤な有害事象（肺機能検査値低下），投与中止に至った有害事象［多発性硬化症再発（悪化），肺機能検査値低下］

被験者背景：49 歳，女性，アジア人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（肺機能検査値低下），2. 投与中止に至った有害事象［多発性硬化症再発（悪化），肺機能検査値低下］

本被験者は，1978 年 4 月に MS を発症し，1996 年 7 月 4 日に MS と診断され，2004 年 10 月 15 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 2 月 13 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2005 年 4 月に中止），glatiramer acetate（2008 年 4 月に中止），及び fampridine（2012 年 12 月に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 4 月 23 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴の報告はなかった。併用薬として，耳痛に対して lidocaine hydrochloride を使用していた。

2013 年 4 月 23 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

事象発現前の EDSS スコアを下表に示す。

EDSS スコア

Date; (Day)	Day	EDSS スコア
02-Apr-2013	スクリーニング	6.5
23-Apr-2013; (Day 1)	1	6.5
01-Aug-2013; (Day 101)	101	6.5
12-Nov-2013; (Day 204)	204	7
15-Jan-2014; (Day 268)	268	7
10-Apr-2014; (Day 353)	353	8

2014 年 4 月 17 日（Day 360），肺機能検査で FVC は 2.35，FEV_1 は 2.01，及び最大呼気圧（maximum expiratory pressure，PEmax）は 4.65 であった。2014 年 4 月 30 日（Day 373），MS の全般的な進行性悪化及び肺機能検査値低下が認められた。多発性硬化症再発（悪化）及び肺機能検査値低下のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 4 月 30 日（Day 373）］。2014 年 5 月 5 日，神経学的評価及び肺の状態の評価のため被験者は 1 日入院した。多発性硬化症再発（悪化）及び肺機能検査値低下に対する治療の報告はなかった。同日（2014 年 5 月 5 日），被験者は退院した。

被験者は有害事象のため試験を中止した。

最終報告時点で，多発性硬化症再発（悪化）及び肺機能検査値低下は未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，黄斑色素沈着（2013 年 3 月 4 日～継続中），頭痛及び傾眠（いずれも 2013 年 4 月 24 日～5 月 8 日），顔面腫脹（左頬，2013 年 5 月 7 日～10 日），末梢腫脹及び皮膚変色（左足，2013 年 5 月 15 日～継続中），末梢性浮腫（右足，2013 年 5 月 25 日～継続中），耳痛（左耳，2013 年 7 月 13 日～継続中），呼吸困難（2013 年 7 月 13 日～継続中），眼振（2013 年 12 月 21 日～31 日），筋骨格障害（2014 年 1 月 15 日～継続中），及び末梢性浮腫（2014 年 5 月 13 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，多発性硬化症再発（悪化）及び肺機能検査値低下と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，肺機能検査値低下は MS の悪化と関連ありと判断した。治験担当医師は，他の要因として治験薬の効果不十分を挙げた。治験担当医師は，因果関係評価の根拠として，治験薬が S1P 受容体（G タンパク質共役受容体）の特定サブタイプを標的にしていることを挙げた。ヒト S1P は，体液及び体内組織に異なる濃度で含まれており，リンパ組織や肺には低濃度で含有されていることから，治験薬も肺組織に直接作用する可能性がある。

被験者 7062-009 – 重篤な有害事象（胆道仙痛）

被験者背景：48 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（胆道仙痛）

本被験者は，1985 年に MS を発症し，2012 年 8 月 24 日に MS と診断され，2012 年 12 月 3 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。スクリーニング前に再発の報告はなかった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 12 月 18 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

既往歴として，肺炎（1975 年），虫垂炎（1978 年），胃癌及び胃切除（いずれも 2002 年），瘢痕ヘルニア（2003 年），並びに足関節手術（2009 年）があった。合併症として，喘息（1991 年発症），背部痛及び片頭痛（いずれも 2002 年発症），ビタミン B12 及びビタミン D の減少（いずれも 2007 年発症），並びに腹圧性尿失禁（2012 年発症）を有しており，喫煙歴（6 pack-years）があった。併用薬として，避妊を目的に levonorgestrel を，疼痛の予防及び治療を目的に

paracetamol を，ビタミン D 低値に対して colecalciferol を，喘息に対して salbutamol を，ビタミン B12 低値に対して hydroxycobalamin を，MS に対して fampridine を使用していた。

2014 年 12 月 23 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 21 日（Day 120），胆道仙痛が認められ，被験者は入院した。2015 年 4 月 22 日（Day 121），腹腔鏡下胆嚢切除が行われた。治療薬として metronidazole 及び cefuroxime が投与された。胆道仙痛による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 4 月 27 日（Day 126），被験者は退院した。2015 年 6 月 1 日（Day 161），胆道仙痛は消失したと判断された。

2016 年 3 月 23 日（Day 457），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，脂漏性皮膚炎（2014 年 11 月 26 日～継続中），頭痛（2015 年 1 月 5 日～継続中），及び転倒（2016 年 3 月 12 日）が報告された。

治験担当医師は，胆道仙痛と治験薬との関連を否定した。

被験者 7063-001 – 重篤な有害事象（左前側頭部及び右耳の基底細胞癌）

被験者背景：56 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（左前側頭部及び右耳の基底細胞癌）

本被験者は，1998 年 9 月 15 日に MS を発症し，1999 年 10 月 26 日に MS と診断され，2010 年 11 月 4 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。2009 年 12 月に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2010 年 4 月 29 日に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 21 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，基底細胞癌（2007 年）及び高血圧（2009 年）があった。合併症として，脂漏性角化症，日光黒子，雀卵斑，及び皮膚乾燥（すべて 2013 年発症）を有していた。2013 年 10 月 10 日の皮膚科検査で良性病変が認められた。併用薬として，MS 関連の疼痛に対して paracetamol, pregabalin，naproxen 及び tramadol を，MS 関連の歩行障害に対して fampridine を，帯状疱疹に対して famciclovir を，低カリウムに対して potassium chloride を，背部痛に対して diclofenac を，MS 関連の疲労に対して amantadine hydrochloride を，高コレステロール血症に対して simvastatin を，高血圧に対して indapamide，perindopril，及び metoprolol を，インフルエンザ予防としてインフルエンザワクチンを，MS 関連の痙縮に対して tizanidne hydrochloride 及び Cannabis sativa を，MS 関連の痙縮及びこわばり感に対して baclofenr を使用していた。

2013 年 11 月 23 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 5 月 21 日（Day 182），左前側頭部の皮膚病変の生検の結果，基底細胞癌が確認された。本事象による治験薬の変更はなかった。2014 年 7 月 4 日（Day 226），皮膚新生物は切除された。同日（2014 年 7 月 4 日），左前側頭部の基底細胞癌は消失したと判断された。

2015 年 5 月 13 日（Day 539），右耳に基底細胞癌が認められた。同日，右耳の皮膚新生物は切除された。本事象による治験薬の変更はなかった。同日（2015 年 5 月 13 日），右耳の基底細胞癌は消失したと判断された。

2016 年 2 月 21 日（Day 823），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高コレステロール血症（2014 年 7 月 10 日～8 月 18 日），皮膚病変（顔面，2014 年 11 月 20 日～12 月 4 日），帯状疱疹（身体の帯状疱疹，2014 年 11 月 20 日～12 月 4 日），便秘（2014 年 11 月 26 日～12 月 8 日），血中カリウム減少（2015 年 2 月 27 日～3 月 10 日），背部痛（2015 年 7 月 13 日～11 月 9 日），浮動性めまい及び転倒（いずれも 2016 年 1 月 1 日）が報告された。

治験担当医師は，右耳の基底細胞癌と治験薬との関連は否定できないと判断し，左前側頭部の基底細胞癌と治験薬との関連は否定した。治験担当医師は，fingolimod を投与された患者では皮膚悪性腫瘍の発生率が高い可能性があることから，右耳の基底細胞癌と治験薬との関係は否定できないと報告した。

被験者 7063-004 – 重篤な有害事象（尿閉）

被験者背景：58 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿閉）

本被験者は，1969 年 12 月 1 日に MS を発症し，1970 年 7 月 1 日に MS と診断され，2006 年 1 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返していた（直近の再発日は不明）。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 11 月 18 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，勃起不全（診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，MS による勃起障害に対して sildenafil を，MS による便秘に対して movicol を，MS による係蹄障害に対して fampridine を，インフルエンザ症状に対して azithromycin を，両足外側縁の真菌症に対して ciclopirox を，尿路感染に対して ciprofloxacin を，MS による膀胱障害に対して tolterodine-L tartrate を使用していた。

2014 年 11 月 18 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 12 月 28 日（Day 406），被験者は環状切除を受けた。環状切除から数日後，排尿の問題が認められた。2016 年 1 月 13 日（Day 422），被験者は排尿不可能のため膀胱に尿が充満し，尿閉と診断され，入院した。膀胱カテーテルが留置され，治療薬として tamsulosin hydrochloride が投与された。尿閉による治験薬投与の変更はなかった。翌日（2016 年 1 月 14 日），尿閉は消失（後遺症あり）したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 22 日（Day 462），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，インフルエンザ様疾患（2014 年 12 月 2 日～13 日），皮膚真菌感染（2015 年 8 月 10 日～24 日），尿路感染（2015 年 9 月 15 日～29 日），及び 2 回目の尿路感染（2016 年 2 月 1 日～5 日）が報告された。

治験担当医師は，尿閉と治験薬との関連を否定した。

被験者 7064-002 – 重篤な有害事象（鎖骨骨折，脳損傷）

被験者背景：47 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（鎖骨骨折，脳損傷）

本被験者は，2006 年 2 月に MS を発症し，2006 年 5 月 24 日に MS と診断され，2012 年 3 月 15 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 7 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2013 年 9 月 18 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 9 月 24 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

合併症として，緊張（2005 年発症），筋痙縮及び発疹（いずれも 2006 年発症），疲労（2007 年発症），切迫性尿失禁（2009 年発症），並びにビタミン D 欠乏（2011 年発症）を有していた。併用薬として，緊張に対して sertraline hydrochloride を，ビタミン D 欠乏に対して cholecalciferol を，予防を目的に calcium を，両手のしびれ感に対して magnesium を，筋痙縮に対して baclofen 及び clonazepam を，下肢の攣縮に対して tizanidine hydrochloride を，左耳の発疹に対して desoximetasone を，疲労に対して modafinil を，切迫性尿失禁に対して oxybutynin hydrochloride を，頭痛に対して paracetamol を，枯草熱に対して cetirizine を使用していた。

2013 年 9 月 24 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 9 月 26 日（Day 368），被験者は階段から転落し，右鎖骨骨折及び脳損傷を発現した。治療薬として diclofenac 及び paracetamol が投与された。鎖骨骨折及び脳損傷による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 9 月 30 日（Day 372），脳損傷は消失したと判断された。2015 年 6 月 1 日（Day 616），鎖骨骨折は消失したと判断された。

2016 年 3 月 14 日（Day 903），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，痙攣発作及び筋痙縮（いずれも 2013 年 10 月 3 日～継続中），四肢痛（2013 年 10 月 22 日～23 日），感覚鈍麻（2014 年 4 月 15 日～継続中），末梢冷感（2014 年 11 月 1 日～2015 年 1 月 1 日），咳嗽（2015 年 2 月 1 日～継続中），限局性感染（2015 年 4 月 1 日～7 月 1 日），季節性アレルギー（2015 年 4 月 10 日～5 月 15 日），頭痛（2015 年 4 月 11 日～18 日），及び創傷出血（2015 年 12 月 4 日～2016 年 2 月 15 日）が報告された。

治験担当医師は，鎖骨骨折及び脳損傷と治験薬との関連を否定した。

被験者 7064-003 – 重篤な有害事象（胆石症）

被験者背景：53 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（胆石症）

本被験者は，1991 年 1 月 1 日に MS を発症し，1998 年 2 月 23 日に MS と診断され，2009 年 1 月 30 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 1 月 15 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2008 年 2 月 8 日に中止）及び glatiramer acetate（2008 年 6 月 1 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 5 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，精索静脈瘤（1991 年），上肢骨折（1997 年），椎間板突出（1998 年），血管拡張（2010 年），睡眠時無呼吸症候群（2011 年），及び血管拡張（2012 年）があった。合併症として，疲労（1995 年発症），うつ病及び筋痙縮（いずれも 1998 年発症），高脂血症（2001 年発症），乾癬（2004 年発症），消化不良（2006 年発症），椎間板突出（2007 年発症），変形性関節症（2008 年発症），末梢性ニューロパチー（2008 年発症），便秘（2009 年発症），手根管症候群（2011 年発症），ビタミン D 欠乏及び末梢性浮腫（2012 年発症）を有していた。併用薬として，抑うつの症状に対して paroxetine を，筋痙縮に対して baclofen を，胃灼熱感（消化不良）に対して omeprazole を，疲労に対して amantadine hydrochloride を，便秘に対して polyethylene glycol，potassium chloride，sodium bicarbonate，及び sodium chloride combination を，足及び頭部のニューロパチーに対して pregabalin を，ビタミン D 欠乏に対して vitamin-D を，右下肢浮腫に対して chlortalidone を，乾癬に対して betamethasone を，膀胱感染に対して ciprofloxacin を使用していた。

2013 年 11 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 3 月 24 日（Day 140），被験者は腹部の超音波検査を受け，胆石症と診断された。2014 年 4 月 14 日（Day 161），被験者は入院し，2014 年 4 月 16 日（Day 163）に胆嚢切除を受けた。胆石症による治験薬投与の変更はなかった。翌日（2014 年 4 月 17 日），胆石症は消失したと判断され，被験者は退院した。

2014 年 5 月 22 日（Day 199），被験者は治験薬の最終投与を受け，本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，細菌性膀胱炎（2014 年 5 月 8 日～22 日）が報告された。

治験担当医師は，胆石症と治験薬との関連を否定した。

被験者 7064-004 – 重篤な有害事象（尿路感染）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿路感染）

本被験者は，2000 年 4 月 15 日に MS を発症し，2005 年 9 月 23 日に MS と診断され，2011 年 1 月 6 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年 1 月 27 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2008 年 8 月 14 日に効果不十分のため中止）及び glatiramer acetate（2011 年 2 月 3 日に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 3 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，リンパ球数減少，尿失禁，疲労，錯感覚，及び抑うつ気分（いずれも 2006 年発症），筋痙縮及び嚥下障害（いずれも 2007 年発症），高血圧（2010 年発症），気管支反応性亢進（2011 年発症），ビタミン D 欠乏（2013 年発症）を有しており，喫煙歴（1 pack-years，1996 年 7 月 1 日に禁煙）があった。併用薬として，便秘に対して microlax，bisacodyl，phosphates，及び macrogol を，下肢の攣縮に対して baclofen を，疲労に対して amantadine hydrochloride を，手の錯感覚に対して pregabalin を，息切れに対して salbutamol 及び ciclesonide を，頭痛に対して paracetamol を，悪心に対して ondansetron を，膀胱感染に対して fosfomycin，ciprofloxacin，及び nitrofurantoin を，失禁に対して oxybutynin 及び mirabegron を，口唇ヘルペス感染に対して *Echinacea purpurea* extract，*Echinacea angustifolia*，valaciclovir，及び paracetamol を，感冒に対して paracetamol を，舌のカンジダ症に対して pyralvex を，高血圧に対して doxazosin mesilate 及び telmisartan を，ビタミン D 欠乏に対して colecalciferol を，悲嘆に対して citalopram を，失禁に対して onabotilinumtoxin A の膀胱内注射を使用していた。

2013 年 12 月 3 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 12 月 3 日（Day 1）に 6.5 であった EDSS スコアは，2014 年 12 月 4 日（Day 367）及び 2015 年 6 月 16 日（Day 561）に 7.0 に増加した。2015 年 6 月 16 日（Day 561），疾患進行により治験薬（BAF）の二重盲検投与は中止され，2015 年 6 月 30 日（Day 575）に非盲検投与に変更された。

2016 年 2 月 2 日（Day 792），MS 症状の悪化，上腕及び肩の疼痛，攣縮及び倦怠感が認められた。同日の尿検査の結果，*Klebsiella pneumoniae* が 10^5 CFU/mL 及び *Escherichia coli* が 10^5 CFU/mL 検出され，被験者は尿路感染と診断された。翌日（2016 年 2 月 3 日），被験者は入院した。治療薬として trimethoprim，cefuroxime sodium，paracetamol，及び naproxen が投与された。尿路感染による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 2 月 11 日（Day 801），尿路感染は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 6 日（Day 825），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，皮膚病変（2013 年 10 月 31 日～継続中），体重増加（2013 年 12 月 1 日～継続中），歯痛及び非心臓性胸痛（いずれも 2013 年 12 月 4 日～11 日），口腔ヘルペス（7 回，口唇，2014 年 2 月 2 日～2015 年 4 月 9 日），鼻咽頭炎（2014 年 5 月 4 日～22 日），無力症，平衡障害，及び失見当識（両腕及び両手，いずれも 2014 年 7 月 15 日～継続中），尿閉（2014 年 7 月 15 日～2015 年 9 月 21 日），錯感覚（両手，2014 年 8 月 8 日～継続中），肛門失禁（2014 年 8 月 21 日），便秘（2014 年 9 月 18 日～21 日），涙小管炎（2014 年 9 月 23 日～30 日），2 回目の非心臓性胸痛（2015 年 1 月 7 日～8 日），四肢痛（左腕，2015 年 1 月 7 日～8 日），筋骨格痛（左肩，2015 年 6 月 8 日～継続中），細菌性膀胱炎（2015 年 6 月 11 日～15 日），呼吸困難（2015 年 6 月 16 日～継続中），2 回目の細菌性膀胱炎（2015 年 8 月 14 日～20 日），3 回目の非心臓性胸痛（2015 年 9 月 22 日～24 日），悪心及び頭痛（いずれも 2015 年 9 月 23 日～27 日），2 回目の便秘（2016 年 1 月 19 日～継続中），咳嗽（2016 年 2 月 1 日～11 日），筋肉痛（上腕，2016 年 2 月 2 日～11 日），及び 2 回目の筋肉痛（上腕，2016 年 2 月 12 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，尿路感染と治験薬との関連を否定した。

被験者 7064-005 – 重篤な有害事象（表皮内悪性黒色腫），投与中止に至った有害事象（表皮内悪性黒色腫）

被験者背景：50 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（表皮内悪性黒色腫），2. 投与中止に至った有害事象（表皮内悪性黒色腫）

本被験者は，2000 年 10 月に MS を発症し，2006 年 9 月 18 日に MS と診断され，2011 年 5 月 21 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2014 年 4 月 15 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2014 年 9 月 16 日に中止）及び glatiramer acetate（2011 年 5 月 18 日に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 12 月 2 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，歩行障害（2011 年発症），尿失禁，ビタミン D 欠乏，及び筋痙縮（いずれも 2012 年発症），発疹及び健忘（いずれも 2014 年発症）を有していた。喫煙歴（26 pack-years）があった。

併用薬として，左上肢の神経痛に対して paracetamol を，胃痛に対して pantoprazole sodium sesquihydrate を，下痢に対して metronidazole を，下肢痙縮の悪化に対して baclofen を，ビタミン D 欠乏に対して vitamin D を使用していた。

2014 年 12 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 11 月 23 日（Day 357），左肩の悪性の色素性母斑と診断された。2015 年 12 月 18 日（Day 382）に母斑は切除され，病理学的検査で表皮内悪性黒色腫が確認された。2016 年 1 月 19

日（Day 414），残存組織が切除され，悪性腫瘍は認められなかった。表皮内悪性黒色腫のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2016 年 1 月 31 日（Day 426）］。2016 年 1 月 19 日（Day 414），表皮内悪性黒色腫は消失したと判断された。

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，神経痛（2015 年 1 月 6 日～7 日），上腹部痛（2015 年 1 月 6 日～10 日），下痢（2015 年 1 月 6 日～7 日），2 回目の上腹部痛（2015 年 1 月 11 日～2 月 4 日），2 回目の下痢（2015 年 2 月 26 日～3 月 10 日），3 回目の下痢（2015 年 3 月 11 日～4 月 26 日），インフルエンザ（2015 年 3 月 30 日～4 月 14 日），筋痙縮（悪化，2015 年 6 月 1 日～継続中），発熱（2016 年 2 月 17 日～19 日），及びビタミン D 欠乏（2016 年 3 月 14 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，表皮内悪性黒色腫と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 7081-005 – 重篤な有害事象（筋痙直，自殺念慮，痙攣発作）

被験者背景：55 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（筋痙直，自殺念慮，痙攣発作）

本被験者は，1975 年に MS を発症し，1978 年に MS と診断され，2003 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2001 年 10 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，mitoxantrone hydrochloride（2007 年 12 月 12 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 7 月 18 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，てんかん（1980 年）があった。併用薬として，MS 症状に対して baclofen，oxybutynin hydrochloride，及び tizanidine hydrochloride を，MS 再発に対して potassium chloride 及び methylprednisolone sodium succinate を，尿路感染に対して amoxi-clavulanic（Augmentin），nystatin，及び akritoin を，予防を目的に nadroparin calcium を使用していた。

2013 年 7 月 18 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 9 月 11 日（Day 56），筋痙直が発現し，被験者は入院した。治療薬として tizanidine hydrochloride 及び botulinum toxin type-A が投与された。筋痙直による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 9 月 14 日（Day 59），筋痙直は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

2014 年 6 月 15 日（Day 333），自殺念慮が認められた。自殺念慮に対する治療の報告はなかった。自殺念慮による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 6 月に自殺念慮は消失したと判断された。

2016 年 1 月 23 日（Day 920），被験者は発作後錯乱，脱力，及び傾眠を呈し，強直性間代性発作と診断され入院した。治療薬として levetiracetam が投与された。痙攣発作による治験薬投与の

変更はなかった。同日（2016 年 1 月 23 日），痙攣発作は消失したと判断された。2016 年 1 月 27 日（Day 924），脳波に全般性発作性異常が認められた。2016 年 2 月 2 日（Day 930），被験者は退院した。

2016 年 3 月 30 日（Day 987），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2013 年 11 月 20 日～27 日），2 回目の尿路感染（2015 年 6 月 2 日～10 日），及び 3 回目の尿路感染（2016 年 1 月 30 日～2 月 5 日）が報告された。

治験担当医師は，筋痙直，自殺念慮，及び痙攣発作と治験薬との関連を否定した。

被験者 7081-020 – 重篤な有害事象（三叉神経痛，乳癌），投与中止に至った有害事象（乳癌）

被験者背景：56 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（三叉神経痛，乳癌），2. 投与中止に至った有害事象（乳癌）

本被験者は，2010 年に MS を発症し，2013 年 1 月 28 日に MS と診断され，2013 年 4 月 8 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 1 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 2 月 11 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

既往歴として，初経（11 歳時，1968 年），胆嚢切除（1990 年），閉経（2010 年），免疫抑制療法，自己免疫疾患，及び三叉神経痛（診断年の報告なし）があった。合併症として，乳房嚢胞（2007 年発症），手根管症候群（2012 年発症）及び脳静脈性血管腫（2013 年発症）を有していた。

併用薬として，三叉神経痛に対して carbamazepine，gabapentin，baclofen，及び lidocaine hydrochloride を，MS 再発に対して methylprednisolone sodium succinate を，予防として potassium chloride 及び pantoprazole を使用していた。

2014 年 2 月 11 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 1 日（Day 141），被験者は三叉神経痛の増悪により入院した。Carbamazepine 及び baclofen の投与は継続していた。Gabapentin も投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 9 月（日付不明），左胸の腫瘍が発見された。2014 年 10 月 1 日（Day 233），超音波検査画像で 5.5 × 7 mm の低エコー病変を伴う右胸の嚢胞［最大嚢胞サイズは 5 × 8 mm，Breast Imaging Reporting and Data System（BIRADS2）］及び左胸の乳管に及ぶ腺様嚢胞癌の疑い（2 番目の不規則で不明瞭な境界，22 × 35 × 46 mm）が認められ，乳輪近くの次の病変は不規則な低エコー病変（9 × 13 × 13 mm）であった。左腋窩のリンパ節の腫大はなく，皮層が肥厚したリンパ節（BIRADS 4G）は 1 箇所のみであった。2014 年 10 月（日付不明），被験者は左乳房の生検を受けた。Doxorubicin，dexamethasone，及び docetaxel が投与された。乳癌のため治験薬の

投与は中止された［最終投与日は 2014 年 10 月 20 日（Day 252）］。化学療法は 6 サイクルの間毎月予定され，その後乳腺切除術が行われた。2014 年 11 月 4 日，病理組織学的所見で浸潤性乳癌が認められた［WHO 分類（2012 年）の中分化型の非特殊型浸潤性乳癌，ER：90%，cells/3，TS 8/8（陽性），PR：80% cells/3，TS 8/8（陽性），PR：80% cells/3，TS 8/8（陽性）及び HER-2-1（陰性）］。治験担当医師は，癌の組織型はホルモン感受性であり，HER-2 過剰発現のない非特異型の浸潤癌と報告した。

被験者は医師の勧めで乳癌のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，三叉神経痛は未消失と判断され，乳癌は軽快と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2014 年 1 月 9 日～21 日）が報告された。

治験担当医師は，乳癌と治験薬との関連は否定できないと判断し，三叉神経痛と治験薬との関連は否定した。

被験者 7081-025 – 重篤な有害事象（自殺企図）

被験者背景：59 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（自殺企図）

本被験者は，2011 年 6 月に MS を発症し，2012 年 5 月に MS と診断され，2013 年 6 月 27 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。3 回再発しており，直近の再発は 2013 年 3 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 2 月 27 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，良性前立腺肥大症（2007 年発症），高血圧及び高コレステロール血症（いずれも 2011 年発症），うつ病（2013 年発症），並びにジルベール症候群（2014 年発症）を有していた。併用薬として，前立腺肥大症に対して finasteride 及び tamsulosin hydrochloride を，高コレステロール血症に対して simvastatin を，高血圧に対して ramipril 及び amlodipine を，MS 症状に対して tizanidine hydrochloride，baclofen，及び tramadol-acetaminophen を，うつ病に対して fluoxetine，ergenyl chrono，quetiapine fumarate，mirtazapine，citalopram，lamotrigine，及び venlafaxine hydrochloride を使用していた。

2014 年 2 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 11 月 12 日（Day 259），被験者は縊死を試みた。被験者は精神科に入院した。自殺企図による治験薬投与の変更はなく，本事象に対する治療の報告はなかった。同日（2014 年 11 月 12 日），自殺企図は消失したと判断された。

2016 年 2 月 23 日（Day 727），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，ジルベール症候群（2014 年 2 月 10 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，自殺企図と治験薬との関連を否定した。本事象の要因として，合併症である不安抑うつ症候群の進行が考えられた。

被験者 7081-052 – 重篤な有害事象（びらん性胃炎，大腿骨頚部骨折）

被験者背景：46 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（びらん性胃炎，大腿骨頚部骨折）

本被験者は，1994 年 12 月に MS を発症し，2007 年 7 月に MS と診断され，2012 年 6 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 12 月 16 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 11 月 27 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

合併症として，てんかん（1990 年発症）を有していた。併用薬として，予防を目的に acetylsalicylic acid を，MS 症状に対して hydroxyzine hydrochloride を使用していた。

2014 年 11 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 1 月 25 日（Day 60），嘔吐を発現し，びらん性胃炎と診断された。2015 年 2 月 21 日（Day 87），びらん性胃炎のため治験薬の投与が中断された。2015 年 2 月 27 日（Day 93），3 週間継続する胆汁性嘔吐のため，被験者は入院した。被験者は食欲減退も呈していた。同日，腹部超音波検査の結果は正常であった。胃内視鏡検査で，びらん性胃炎が認められた。アミラーゼは 146 IU/L（CTCAE グレード 1），リパーゼは 256 IU/L（CTCAE グレード 1），及び CRP は 0.36 mg/L（基準範囲は不明）であった。治療薬として etamsilate，pantoprazole，及び cyclonamine が投与された。2015 年 3 月 2 日（Day 96），被験者は胃腸科を退院した。同日，びらん性胃炎は消失したと判断された。2015 年 3 月 11 日（Day 105），治験薬の投与が再開された。

2015 年 4 月 25 日（Day 150），被験者は意識消失し，転倒した。同日，被験者は入院し，放射性同位体熱電気転換器による検査の結果，左大腿骨頚部骨折が確認された。骨折部位の外科的整復が行われた。大腿骨頚部骨折による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 4 月 25 日），意識消失は消失したと判断された。2015 年 4 月 30 日（Day 155），大腿骨頚部骨折は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 29 日（Day 460），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，びらん性胃炎及び大腿骨頚部骨折と治験薬との関連を否定した。びらん性胃炎の要因は新規疾患（不明）であると考えられた。治験担当医師は，びらん性胃炎と acetylsalicylic acid（Polocard）との関連を否定できないと判断した。

被験者 7084-005 – 重篤な有害事象（多発性硬化症再発）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（多発性硬化症再発）

本被験者は，1994 年 7 月 8 日に MS を発症し，1997 年 3 月 21 日に MS と診断され，2013 年 9 月 17 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 3 月 22 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2008 年に有害事象のため中止），glatiramer acetate（2013 年 9 月 17 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 20 日，Day 1）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，卵巣摘除及び子宮内膜症（いずれも 2001 年）があった。合併症として，高血圧（2006 年発症），四肢痛（2010 年発症），及び不安（2012 年発症）を有していた。併用薬として，動脈性高血圧に対して lisinopril を，不安に対して oxazepam を，MS 関連の下肢痛に対して paracetamol を，尿路感染に対して akritoin（Furaginum）を，MS による痙直に対して baclofen を，上気道感染に対して doxycycline を使用していた。

2013 年 11 月 20 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 11 月 22 日（Day 3）から 2015 年 2 月 24 日（Day 462）までの EDSS スコアは 6.0 であった。2014 年 10 月 22 日（Day 337），歩行距離の減少（両側介助付きで 10 m 未満），不全対麻痺及び疲労の増加を呈し，神経学的状態の悪化が認められた。EDSS スコアが 7.0 に上昇した（日付不明）。2014 年 10 月 29 日（Day 344），多発性硬化症再発のため，被験者は入院した。同日，CRP は 0.3 mg/L（基準範囲は不明），白血球数は $4.26 \times 10^3/\mu L$（基準範囲：4～$10 \times 10^3/\mu L$）であった。治療薬として methylprednisolone が投与された。2015 年 5 月 18 日（Day 545）から 2015 年 11 月 24 日（Day 735）までの EDSS スコアは 6.5 であった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 11 月 30 日（Day 376），多発性硬化症再発は消失したと判断された。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，2016 年 3 月 30 日（Day 862）に試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，チアノーゼ（2014 年 7 月 21 日～継続中），尿路感染（2014 年 8 月 20 日～31 日），上気道感染（2015 年 5 月 13 日～21 日），抑うつ気分（2015 年 5 月 18 日～継続中），転倒（2015 年 11 月 1 日），及び 2 回目の尿路感染（2015 年 11 月 20 日～30 日）が報告された。

治験担当医師は，多発性硬化症再発と治験薬との関連を否定した。本事象は対象疾患の増悪であると判断された。

被験者 7085-001 – 重篤な有害事象（脳振盪）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（脳震盪）

本被験者は，1985 年 7 月 8 日に MS を発症し，1999 年 3 月 23 日に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返していた。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

2013 年 11 月 6 日の EDSS スコアは 4.5 であった。

2013 年 11 月 6 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

合併症として，耐糖能障害（2009 年発症）及び骨粗鬆症性骨折（2010 年発症）を有していた。併用薬として，骨粗鬆症に対して calcium carbonate，ibandronic acid，及び alfacalcidol を使用していた。

2013 年 11 月 15 日（Day 10），被験者は身体障害のため階段から転落した。同日，頭蓋骨骨折（側頭骨）及び脳振盪を呈し，被験者は入院した。CT 画像で脳振盪が確認されたが，骨折は認められなかった。治療薬として抗生物質（詳細不明）が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 11 月 20 日（Day 15），脳振盪は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 27 日（Day 844），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，脳振盪と治験薬との関連を否定した。

被験者 7086-001 – 重篤な有害事象（頭部動揺）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（頭部動揺）

本被験者は，2006 年 3 月 1 日に MS を発症し，2006 年 3 月 10 日に MS と診断され，2012 年 7 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2006 年 11 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b［2009 年 12 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 6 月 30 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

既往歴として，頭部振戦（2012 年）及び結膜出血（2013 年）があった。喫煙歴（110 pack-years）があった。併用薬として，左眼の球結膜下出血に対して troxerutin を，頭痛に対して paracetamol を，栄養補給を目的に ascorbic acid，cyanocobalamin-pyridoxine hydrochloride-thiamine hydrochloride，herbal with vitamins，omega-3 fatty acids，cholecalciferol，及び lecithin を，痙直に対

して baclofen を，振戦に対して gabapentin を，毛髪脱落に対して biotin を，疲労に対して amantadine sulfate を，MS による振戦に対して clonazepam を使用していた。

2013 年 6 月 30 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 1 日（Day 641），被験者は頭部動揺（頭部振戦）の増加と診断された。2015 年 4 月 24 日（Day 664），頭部振戦のため被験者は入院し，頸部筋肉に botulinum toxin type A が注射された。注射後，振戦は減少した。治療薬として gabapentin も投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 4 月 27 日（Day 667），被験者は退院した。最終報告時点で，頭部動揺は未消失であった。

2016 年 2 月 13 日（Day 959），被験者は治験薬の最終投与を受け，本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛（2013 年 11 月 16 日），振戦（2013 年 12 月 17 日～継続中），2 回目の頭痛（2014 年 2 月 5 日），疲労（2014 年 2 月～継続中），脱毛症（2014 年 6 月～2015 年 1 月），鼻咽頭炎（2014 年 7 月），筋痙直（2015 年 4 月～継続中），3 回目の頭痛（2015 年 4 月），及び高コレステロール血症（2015 年 12 月 16 日～2016 年 2 月 22 日）が報告された。

治験担当医師は，頭部動揺と治験薬との関連を否定した。

被験者 7087-010 – 重篤な有害事象（尿路感染）

被験者背景：55 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿路感染）

本被験者は，2003 年 8 月に MS と診断され，2009 年 1 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 12 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 1 月 24 日）の EDSS スコアの報告はなかった。

合併症として，不眠症（2012 年発症）及び末梢冷感（2013 年発症）を有していた。喫煙歴（50 pack-years）があった。併用薬として，不眠症に対して hydroxyzine hydrochloride を，鼻汁に対して oxymetazoline を，脚の硬直に対して tizanidine hydrochloride を，脚の腫脹に対して torasemide を，脚の冷感に対して pentoxifylline を使用していた。

2014 年 1 月 24 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 5 月 21 日（Day 118），尿路感染（非重篤）が認められた。治療薬として cefuroxime axetil が投与された。2014 年 5 月 25 日（Day 122），尿路感染は消失したと判断された。

2014 年 8 月 23 日（Day 212），尿失禁が認められ，2014 年 8 月 27 日（Day 216）に被験者は入院した。同日（2014 年 8 月 27 日），尿検査で白血球数が 60（基準範囲及び単位は不明）であり，尿路感染と診断された。治療薬として norfloxacin 及び *Lactobacillus acidophilus* が投与された。本

事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 8 月 31 日（Day 220），尿路感染は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

被験者は効果不十分のため試験を中止し，2015 年 5 月 19 日（Day 481）に治験薬の最終投与を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高コレステロール血症及び巨赤芽球性貧血（いずれも 2013 年 12 月 19 日～2014 年 3 月 3 日），白血球減少症（2014 年 1 月 24 日～継続中），鼻漏（2014 年 2 月 24～28 日），鼻咽頭炎（2014 年 5 月 1 日～7 日），緊張性膀胱（2014 年 5 月 1 日～14 日），2 回目の巨赤芽球性貧血（2014 年 5 月 14 日～8 月 14 日），末梢腫脹（2014 年 6 月 14 日～継続中），一酸化炭素拡散能減少（2014 年 7 月 4 日～継続中），回転性めまい及び骨格筋硬直（いずれも 2014 年 7 月 14 日～継続中），高コレステロール血症（2014 年 8 月 14 日～2015 年 9 月 9 日），及び 3 回目の巨赤芽球性貧血（2015 年 5 月 18 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，尿路感染と治験薬との関連を否定した。

被験者 7089-009 – 重篤な有害事象（熱傷）

被験者背景：39 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（熱傷）

本被験者は，1991 年に MS を発症し，1998 年 10 月 22 日に MS と診断され，2009 年 9 月 7 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 7 月 7 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a［2001 年 5 月 31 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］，cladribine［2002 年 10 月 20 日にその他（詳細不明）の理由のため中止し，2011 年 6 月 9 日に効果不十分のため再度中止］，azathioprine［2011 年 8 月 18 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］，及び methotrexate［2012 年 3 月 6 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 4 月 8 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，乳腺線維腫（1999 年），急性膵炎（2006 年），卵巣嚢胞，貧血，及びビタミン B12 欠乏（いずれも 2010 年）があった。合併症として，高プロラクチン血症（1997 年発症），線維嚢胞性乳腺疾患（2013 年発症），うつ病（診断年の報告なし），及び下肢静止不能症候群を有していた。喫煙歴（3 pack-years）があった。併用薬として，下肢静止不能症候群に対して benserazide-levodopa 及び clonazepam を，MS 症状の痙直に対して baclofen を，不安及び睡眠障害に対して clorazepate dipotassium を，抑うつ症候群に対して paroxetine hydrochloride，doxepin，及び trazodone を，抑うつ気分に対して paroxetine hydrochloride 及び trazodone hydrochloride を，腰痛の増悪に対して diclofenac を，消化不良に対して pantoprazole sodium sesquihydrate を，尿路感染の予防を目的に trimethoprim を，尿路感染に対して herbal extract（urosept），ascorbic acid，及び

ciprofloxacin を，歯肉炎に対して doxycycline を，便秘及び鼓腸に対して bisacodyl 及び simethicone を，貧血の予防を目的に vitamin B12 を，高プロラクチン血症に対して bromocriptine mesilate を，血栓症の予防を目的に dalteparin sodium を，感冒の予防を目的に cod liver-oil 及び ascorbic acid を，上気道感染に対して ambroxol hydrochloride，azithromycin，fluticasone furoate，paracetamol，metamizole sodium，及び ciprofloxacin を，下肢の MS 症状のしびれ感に対して pregabalin を使用していた。

2014 年 4 月 8 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 9 月 8 日（Day 519），被験者は事故で両大腿部に熱傷（グレード 2）を負った。局所軟膏（不明）が投与されたが，効果はなかった。2015 年 10 月 1 日（Day 542），治験薬の投与は中断された。2015 年 10 月 4 日（Day 545），熱傷はグレード 3 に悪化し，被験者は入院した。治療薬として sulfathiazole silver，collagenase，及び calf blood extract protein-free が投与された。2015 年 10 月 16 日（Day 557），被験者は熱傷に対して皮膚移植を受けた。2015 年 10 月 20 日（Day 561），被験者は退院した。2015 年 11 月 6 日（Day 578），熱傷は消失したと判断された。2015 年 11 月 18 日（Day 590），治験薬の投与が再開された。

2016 年 2 月 15 日（Day 679），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，消化不良（2014 年 3 月 26 日～4 月 10 日），頭痛（2014 年 4 月 15 日～17 日），2 回目の消化不良（2014 年 4 月 18 日～5 月 11 日），歯肉炎（2014 年 4 月 22 日～25 日），尿路感染（2014 年 4 月 25 日～5 月 1 日），背部痛（2014 年 5 月 10 日～8 月 30 日），脱毛症（2014 年 7 月～2015 年 2 月 28 日），抑うつ気分（2014 年 7 月 15 日～継続中），2 回目の背部痛（2014 年 7 月 16 日～8 月 30 日），2 回目の歯肉炎（2014 年 9 月 15 日～2015 年 4 月 8 日），睡眠障害（2015 年 1 月 7 日～29 日），上気道感染（2015 年 11 月 26 日～12 月 24 日），感覚鈍麻（下肢，2016 年 1 月 16 日～継続中），及び 2 回目の上気道感染（2016 年 2 月 10 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，熱傷と治験薬との関連を否定した。

被験者 7089-011 – 重篤な有害事象（褥瘡性潰瘍）

被験者背景：37 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（褥瘡性潰瘍）

本被験者は，1998 年 12 月に MS を発症し，1999 年 1 月 22 日に MS と診断され，2010 年 1 月 7 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 6 月 11 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，human immunoglobulin［2001 年にその他（詳細不明）の理由のため中止］，human immunoglobulin（2006 年 10 月 14 日に効果不十分のため中止），cladribine（2010 年 12 月 22 日に効果不十分のため中止），及び azathioprine（2012 年 4 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 4 月 10 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，虫垂切除（1983 年）及び尿意切迫（診断日の報告なし）があった。合併症として，統合失調症（2008 年発症）及び貧血（2014 年発症）を有していた。喫煙歴（0.25 pack-years）があった。併用薬として，統合失調症に対して olanzapine を，MS 症状の痙直に対して tizanidine を，貧血に対して vitamin B12（cyanocobalamin），B complex，ferric hydroxide，及び ferrous sulfate を，足の爪真菌症に対して ciclopirox olamine を，MS 症状の尿失禁に対して oxybutynin を，尿路感染に対して cefuroxime を，予防を目的に probiotics を，腎盂腎炎に対して naproxen 及び ciprofloxacin hydrochloride を，その他に thiamine を使用していた。足の爪真菌症に対して両足の親指の爪の除去も受けていた。

2014 年 4 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 11 日（Day 185），仙骨部に皮膚の発赤を含む褥瘡性潰瘍の症状が発現した。2014 年 10 月 25 日（Day 199），仙骨部の褥瘡性潰瘍（グレード 2）と診断され，治療薬として clindamycin が投与された。褥瘡性潰瘍のため治験薬の投与は中断された［中断前の最終投与日は 2014 年 10 月 27 日（Day 201）］。2014 年 11 月 21 日（Day 226）に褥瘡性潰瘍が悪化し（グレード 3，重篤），外科的処置を受けるため被験者は同日入院した。治験担当医師は，被験者は寝たきりではなく，両側補助により 15 分間歩行できたが，日中のほとんどを座るか横になって過ごしていたことが仙骨部の褥瘡性潰瘍の理由と考えられると報告した。被験者は sulfathiazole silver の局所投与を開始した。2014 年 12 月 6 日（Day 241），仙骨部の褥瘡性潰瘍はグレード 3 からグレード 2（非重篤）に改善した。治療薬として Allevyn Ag adhesive（Avance, polyurethane silver）が投与された。2015 年 1 月 10 日（Day 276），褥瘡性潰瘍は消失したと判断された。被験者は退院し（退院日は不明），自宅で治療を継続した。2015 年 1 月 27 日（Day 293）に治験薬の投与が再開された。

2016 年 2 月 9 日（Day 671），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，爪真菌症（足，2014 年 4 月 20 日～継続中），貧血（2014 年 7 月 14 日～2015 年 6 月 22 日），リンパ球減少症（2014 年 10 月 16 日～2015 年 1 月 19 日），尿路感染（2014 年 10 月 16 日），2 回目の貧血（2015 年 6 月 23 日～継続中），及び腎盂腎炎（2015 年 9 月 14 日～20 日）が報告された。

治験担当医師は，褥瘡性潰瘍と治験薬との関連を否定した。

被験者 7089-020 – 重篤な有害事象（脱水，尿路感染）

被験者背景：30 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（脱水，尿路感染）

本被験者は，1998 年に MS を発症し，2001 年 3 月 7 日に MS と診断され，2009 年 12 月 21 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発

は 2013 年 1 月 18 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，azathioprine（2012 年 4 月に効果不十分のため中止）及び cyclophosphamide［2007 年にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 17 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，帝王切開（2004 年）があった。合併症として，片頭痛（2002 年発症），尿路感染（2012 年発症），及びうつ病（2014 年発症）を有していた。喫煙歴（2 pack-years）があった。併用薬として，痙直に対して baclofen を，尿路感染に対して ciprofloxacin，cefuroxime，及び akritoin を，片頭痛に対して ketoprofen を，うつ病に対して sertraline hydrochloride を，尿失禁に対して oxybutynin hydrochloride を使用していた。

2014 年 6 月 17 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 6 日（Day 235），脱水及び尿路感染のため被験者は入院した。治療薬として ciprofloxacin が投与され，補液／電解質補充療法（sodium chloride）を受けた。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 2 月 11 日（Day 240），脱水は消失したと判断され，ciprofloxacin 及び furaginum が処方されて被験者は退院した。2015 年 2 月 16 日（Day 245），尿路感染は消失したと判断された。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，歯牙破折（左上切歯，2015 年 2 月 10 日～4 月 22 日），挫傷（左足関節部，2015 年 3 月 7 日～継続中），及び靭帯捻挫（右足関節部，2015 年 3 月 11 日～5 月 21 日）が報告された。

治験担当医師は，尿路感染及び脱水と治験薬との関連を否定した。

被験者 7089-022 – 重篤な有害事象（失語症，痙攣発作 2 回）

被験者背景：48 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（失語症，痙攣発作 2 回）

本被験者は，1991 年に MS を発症し，1992 年 1 月 9 日に MS と診断され，2013 年 4 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 7 月 9 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a［2002 年にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 7 月 16 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

既往歴として，上腕骨骨折（2012 年），爪真菌症，尺骨骨折，くも膜下出血，頭蓋骨骨折，及び脊椎圧迫骨折（2013 年）があった。合併症として，硬膜下ヒグローマ及び脳脊髄液シャント手術（1997 年発症），脳脊髄液シャント手術（1998 年発症），てんかん（2008 年発症），老視（2011 年発症），及び骨粗鬆症（2014 年発症）を有していた。併用薬として，てんかんに対して ergenyl chrono 及び levetiracetam を，骨粗鬆症に対して calcium carbonate，colecalciferol，及び

alendronate sodium を，爪真菌症に対して itraconazole を，咽頭炎に対して azithromycin を，低カリウム血症の予防を目的に potassium chloride を，ステロイド治療中の予防を目的に valproate sodium 及び pantoprazole sodium sesquihydrate を，高コレステロール血症に対して atorvastatin calcium を，喉頭炎に対して amoxicillin-clavulanate，ketoprofen，及び ascorbic acid-rutoside（Ascorutin）を，鼻汁に対して pseudoephedrine-cetirizine を，口唇ヘルペスに対して acyclovir を使用していた。

2014 年 7 月 16 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 29 日（Day 14），右上肢の脱力を伴う会話障害及び運動性失語症が認められ，トッド麻痺による失語症及び痙攣発作と診断されて被験者は入院した。同日，臨床検査で低ナトリウム血症（ナトリウム 129.3215 mmol）が認められた。本事象発現時，てんかんに対して valproic acid 及び levetiracetam が投与されていた。同日（2014 年 7 月 29 日），痙攣発作（1 回目）は消失したと判断された。2014 年 7 月 31 日（Day 16），失語症及び痙攣発作のため，治験薬の投与は中断された［中断前の最終投与日は 2014 年 7 月 30 日（Day 15）］。頭部 CT 画像（実施日不明）で左前頭部及び頭頂部に硬膜下ヒグローマが認められ，頭部 MRI 検査で脳幹及び小脳に非活動性の脱髄病変，左右の半卵円中心に 2 つの活動性脱髄巣，並びに脳室外シャントドレーンが認められた。2014 年 7 月 31 日（Day 16），会話困難は継続していた。頭部 MRI 検査で両側硬膜下ヒグローマ，脳室系外に滑脱しているシャントドレーン像，脱髄病変，及びテント上脳室系の萎縮性脳室拡大が認められたが，左右の半卵円中心に以前認められた 2 つの活動性脱髄巣はみられなかった。治療薬として methylprednisolone sodium succinate，ketoprofen，mannitol，metamizole sodium，及び omeprazole が投与された。2014 年 8 月 7 日（Day 23），被験者は退院し，翌日（2014 年 8 月 8 日）に失語症は消失したと判断された。2014 年 8 月 12 日（Day 28），治験薬の投与は再開された。

2014 年 12 月 8 日（Day 146），再び会話異常及び運動性失語症が発現した。被験者は入院し，痙攣発作（2 回目）と診断された。各痙攣発作の持続時間は約 20～30 分間であった。治療薬として levetiracetam が増量され，valproic acid が漸減後に投与中止された。痙攣発作（2 回目）による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 12 月 15 日（Day 153），痙攣発作（2 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 16 日（Day 581），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，咽頭炎（2014 年 6 月 29 日～7 月 2 日），歯牙破折（右下第 8 歯，2015 年 4 月 7 日），高コレステロール血症（2015 年 4 月 15 日～継続中），喉頭炎（2016 年 1 月 8 日～18 日），鼻漏（2016 年 1 月 8 日～13 日），及び口腔ヘルペス（2016 年 2 月 10 日～15 日）が報告された。

治験担当医師は，失語症及び痙攣発作（2 回）と治験薬との関連を否定したが，併用薬（valproic acid）との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，1 回目の痙攣発作及び失語症の要因として，硬膜下水瘤に加え合併症のてんかんの進行を挙げ，2 回目の痙攣発作の要因として，低ナトリウム血症及び合併症のてんかんの進行を挙げた。

被験者 8001-001 – 重篤な有害事象（抑うつ症状，躁病，多幸気分），投与中止に至った有害事象（躁病）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（抑うつ症状，躁病，多幸気分），2. 投与中止に至った有害事象（躁病）

本被験者は，2006 年 4 月に MS を発症し，MS と診断され，2007 年 2 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 4 月 8 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，methylprednisolone（2012 年 12 月 19 日に中止），fampridine（2013 年 9 月 3 日に中止），及び glatiramer acetate（2013 年 10 月 17 日に中止）であり，中止理由はいずれもその他（詳細不明）であった。

ベースライン時（2013 年 10 月 21 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，失明（1982 年発症），外陰腟部疣贅（1995 年発症），胆嚢炎（1997 年発症），いびき（2004 年発症），閉経（2005 年発症），便秘，骨減少症，睡眠時無呼吸症候群（2006 年発症），うつ病（2007 発症），緊張性膀胱（2013 年発症），及び息詰まり（診断年の報告なし）を有していた。喫煙者（1969 年からタバコ使用，90 pack-years）であった。併用薬として，尿路感染に対して fosfomycin，clavulanic acid，及び amoxicillin を，MS による痙縮に対して baclofen を，MS による不安に対して alprazolam 及び amantadine hydrochloride を，MS 再発に対して methylprednisolone を，MS による疲労に対して calcitriol を，うつ病に対して fluoxetine を使用していた。

2013 年 10 月 21 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 8 月 15 日（Day 299），被験者は抑うつ症状の悪化を発現した。抑うつ症状に対して fluoxetine の投与を継続した。2014 年 9 月 28 日（Day 343），被験者は関連症状を伴う躁病及び多幸気分を発現した。同日，被験者は入院し，精神鑑定を受けた。治験担当医師は，被験者に抑うつ症状の既往歴があり（20 歳時に発症），軽躁症状の状態に至ったと報告した。治療として valproate sodium，olanzapine，lorazepam，haloperidol，及び topiramate が投与された。2014 年 9 月 28 日（Day 343），躁病のため治験薬の投与は中止され，最終投与日は 2014 年 9 月 27 日（Day 342）であった。最終報告時点で，抑うつ症状，躁病，及び多幸気分は未消失であった。

被験者は躁病のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2013 年 9 月 4 日～10 月 25 日），2 回目の尿路感染（2013 年 11 月 6 日～13 日），及び 3 回目の尿路感染（2014 年 6 月 30 日～7 月 14 日）が報告された。

治験担当医師は，躁病と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，抑うつ症状及び多幸気分と治験薬との関連を否定した。

被験者 8002-003 – 重篤な有害事象（てんかん，呼吸抑制，心房細動，尿路感染 2 回，筋力低下 2 回）

被験者背景：43 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（てんかん，呼吸抑制，心房細動，尿路感染 2 回，筋力低下 2 回）

本被験者は，2008 年 5 月 9 日に MS を発症し，MS と診断され，2013 年 4 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 10 月 2 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b［2013 年 10 月 24 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 27 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，不安，聴力低下，てんかん，及び尿意切迫があった。合併症として，高血圧（診断年の報告なし）及び失禁（2013 年発症）を有していた。併用薬として，不安に対して venlafaxine hydrochloride，alprazolam，及び sertraline を，尿意切迫に対して oxybutynin hydrochloride，alfuzosin hydrochloride，及び fosfomycin trometamol を，頻脈に対して bisoprolol fumarate を，MS に対して methylprednisolone 及び baclofen を，てんかんに対して levetiracetam，phenytoin sodium，及び valproic acid を，皮疹に対して desloratadine，betamethasone，及び prednisolone を使用していた。

スクリーニング時（2013 年 10 月 30 日）の血圧は 111/77 mmHg，心拍数は 61 bpm，身長は 174 cm であった。心電図は正常であった。2013 年 11 月 27 日（Day 1）の体重は 57.4 kg であった。

2013 年 11 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 2 月 20 日（Day 86），治験実施計画書からの逸脱（被験者が禁止薬 hidantine を服用していた）により，治験薬の投与は中止された。被験者は簡略化した来院スケジュールを開始した。治験薬の最終投与日は 2014 年 2 月 19 日（Day 85）であった。

2014 年 4 月 2 日（治験薬最終投与 42 日後），心電図で心房性期外収縮が認められた。2015 年 4 月 23 日，脈拍数が 150 bpm まで顕著に増加した。2015 年 7 月 22 日の脈拍数は 101 bpm であった。

2015 年 10 月 1 日（治験薬最終投与 589 日後），被験者は全身性強直性間代性発作を発現した。被験者は入院し，再び強直性間代性発作を発現した。2014 年 10 月 29 日，Month 12 来院時の規定の MRI 検査で 1 箇所の新たな T2 病変が認められた。2015 年 9 月 30 日，Month 24 来院時の MRI 検査では 1 箇所のガドリニウム造影病変とともに 2 箇所の新たな T2 病変が認められた。これらの MRI 検査報告に基づき，MS 再発の結果としてみられた皮質の新たなガドリニウム造影病変が，痙攣発作の原因であると判断された。2015 年 10 月 1 日，心電図は洞調律であり，被験者はてんかん及び呼吸抑制と診断された。通常の呼吸機能が回復するまでの間，二相性気道陽圧療法（18/6）が行われた（実施日不明）。運動部分発作（右下肢）及び右顔面の部分発作が認められ

た。治療薬として levetiracetam，valproic acid，methylprednisolone，及び baclofen が投与された。薬剤投与後に痙攣発作は消失した。同日（2015 年 10 月 1 日），呼吸抑制は消失したと判断された。2015 年 10 月 2 日，入院中に頻脈及び心房細動が発現したため，入院が延長された。脳波は正常であった。2015 年 10 月 5 日，CRP は 3.64 mg/dL（基準範囲：3.0 mg/dL 未満），AST は 13 U/L（基準範囲：15～37 U/L），尿素は 47 mg/dL（基準範囲：15～39 mg/dL）であった。2015 年 10 月 7 日の心エコー像は正常であった。治験担当医師は，頻脈の原因は心房細動であり，最初に metoprolol への反応が認められた後に amiodarone 及び bisoprolol の投与を開始したことを報告した。2015 年 10 月 13 日，てんかん，心房細動，及び MS 再発は消失したと判断され，被験者は退院した。bisoprolol の投与は継続した。2015 年 10 月 15 日（治験薬最終投与 603 日後），被験者は尿路感染と診断された。治療薬として sulfometoxazol-trimetroprim が投与された。2015 年 10 月 20 日の心電図は洞調律であった。2015 年 11 月 4 日，被験者は神経障害の悪化（1 回目の筋力低下）を呈し，入院した。同日の血液検査の結果，炎症性パラメータが高値であり，尿検査でグラム陰性菌が検出された。治験担当医師は，処方した抗生物質に対する耐性菌であったことを報告した。尿路感染に対して amoxicillin-clavulanic acid が投与された。発疹のため amoxicillin の投与は中止され，ceftriaxone の投与が開始された。2015 年 11 月 6 日の CRP は 19.2 mg/dL（CTCAE グレード 1）であった。2015 年 11 月 9 日（Day 713）の CRP は 8.19 mg/dL であり，脳波は正常であった。2015 年 11 月 12 日の CRP は 2.9 mg/dL であり，尿検査の結果は正常であった。2015 年 11 月 12 日，尿路感染は消失したと判断された。2015 年 11 月 13 日，筋力低下は消失（後遺症あり）したと判断された。2015 年 11 月 19 日に被験者は退院した。2015 年 12 月 9 日，血圧が 68/34 mmHg まで著しく低下した。

2016 年 1 月 20 日（治験薬最終投与 700 日後），下肢脱力の悪化［筋力低下（2 回目）］が認められた。2016 年 2 月 11 日，受診時に残尿量 257 mL を伴う尿閉が認められ，治療として膀胱カテーテル留置が行われた。被験者は下肢障害の増悪により 3 週間前から歩行不可能であったため，救命救急室に入院した。尿検査の結果，亜硝酸塩及び白血球は認められなかった。MS 再発の疑いに対して 5 日間の methylprednisolone の投与を開始した。2016 年 2 月 17 日，再発を評価するための来院が予定され，被験者は脱力し，下肢を上げることがほとんどできない（両下肢の筋力グレード 2）と報告された。被験者は膀胱カテーテルを留置しており，尿は暗色であった。2016 年 2 月 17 日，尿 pH は 9（基準範囲：4.5～8），尿中亜硝酸塩は 2+，尿中白血球は 500 /mL，血中白血球は $11.4 \times 10^3/\mu L$（基準範囲：4～$10 \times 10^3/\mu L$）であった。同日，被験者は尿路感染（2 回目）と診断され，入院した。発熱や他の症状はなかったと報告された。治療薬として ceftriaxone が投与された。入院時に右踵骨に潰瘍が認められたが，感染の徴候はなく治癒した。脂肪の排出とともに局所ドレナージを行い，下肢筋力が一部回復した。2016 年 2 月 24 日，筋力低下（2 回目）及び尿路感染（2 回目）は消失したと判断された。被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，視力低下（2014 年 2 月 20 日～4 月 3 日），発疹（皮膚，2014 年 2 月 26 日～5 月 14 日），尿意切迫（2014 年 4 月 2 日～5 月 14 日），歩行障害（2014 年 5 月 3 日～14 日），2 回目の歩行障害（2014 年 9 月 1 日～23 日），2 回目の発疹（2014 年 9 月 23 日～10 月 12 日），皮膚創傷（両踵，2015 年 10 月 31 日～継続中），及び低血圧（2015 年 12 月 9 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，心房細動，てんかん，尿路感染（2 回），呼吸抑制，及び筋力低下（2 回）と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，てんかんは対象疾患（皮質病変の再発）の増悪によるものと報告した。心房細動の要因として痙攣発作が考えられた。治験担当医師は，神経障害の悪化の原因はおそらく尿路感染であると報告した。また，因果関係評価の根拠として，重篤な有害事象発現の 1 年以上前に治験薬の投与が中止されていたことを挙げた。

被験者 8003-003 – 重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，うつ病）

被験者背景：40 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，うつ病）

本被験者は，1990 年に MS を発症し，1992 年に MS と診断され，2009 年 11 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2004 年 8 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2010 年 11 月及び 2013 年 2 月に効果不十分のため中止），IFN β-1a（2011 年 10 月に有害事象のため中止），及び glatiramer acetate（2012 年 6 月に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 2 月 25 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，右下肢の形成手術（2007 年）及び潜伏結核（2013 年）があった。合併症として，不安（2010 年発症），そう痒症，尿意切迫，血中コレステロール増加，及び歩行障害（いずれも 2012 年発症）を有していた。喫煙歴（12 pack-years）があった。被験者には，肝酵素増加，肝炎，肝胆道系疾患又は機能障害，自己免疫疾患，活動性膵炎，非アルコール性脂肪性肝炎，輸血又は血液製剤投与，ジルベール症候群，アルコール摂取，薬物乱用，海外渡航，及び活動性胆嚢疾患の既往歴はなかった。併用薬として，尿意切迫に対して Alfuzosin 及び tamsulosin を，コレステロール増加に対して simvastatin を，ビタミン剤として ginkgo biloba extract を，うつ病に対して escitalopram を，膝痛に対して paracetamol 及び diclofenac を，括約筋機能障害に対して mirabegron を，悪心に対して domperidone 及び esomeprazole を，不安に対して hydroxyzine を，結核予防を目的に isoniazid を，歩行改善を目的に fampridine を，下部尿路閉塞に対して silodosin を使用していた。

2014 年 2 月 25 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 3 月 25 日（Day 29）の ALT は 62 U/L（基準範囲：45 U/L 以下）であり，2014 年 4 月 9 日（Day 44）に肝酵素上昇（非重篤）が認められた。本事象に対する治療の報告はなかった。

2014 年 5 月 27 日（Day 92），ALT は 70 U/L であり，肝酵素上昇は消失したと判断された（肝機能検査値は下表を参照）。2014 年 11 月 3 日（Day 252），ALT が基準値上限の 3 倍を上回る 178 U/L に上昇した。AST は 80 U/L（基準範囲：41 U/L 以下），ALT は 178 U/L，及び GGT は 94 U/L（基準範囲：2～65 U/L）であった。同日（2014 年 11 月 3 日），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬の投与は中断された［中断前の最終投与日は 2014 年 11 月 2 日（Day 251）］。本事象に対する治療の詳細は報告されなかった。2014 年 12 月 2 日（Day 281），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は完全に消失し，ALT は 45 U/L であった。2014 年 12 月 16 日（Day 295）に治験薬の投与が再開された。

臨床検査パラメータ

Date; Day	ALT (RR: ≤ 45 U/L); (RR[a]: 45 to 122 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L); (RR[a]: 10 to 34 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L); (RR[a]: 10 to 66 U/L)
25-Mar-2014; (Day 29)	62	NR	NR
27-May-2014; (Day 92)	70	NR	NR
02-Sep-2014; (Day 190)	106	64	95
03-Nov-2014; (Day 252)	178[a]	NR	NR
02-Dec-2014; (Day 281)	45[a]	NR	NR
17-Feb--2015; (Day 358)	92	48	85
19-May-2015; (Day 449)	83	47	100
11-Aug-2015; (Day 533)	120	60	136
10-Nov-2015; (Day 624)	106	48	95
23-Feb-2016	113	54	103
31-Jul-2017	136[a]	70[a]	106[a]

RR：基準範囲，NR：報告なし

a. 安全性データベースの検査値

2015 年 2 月 17 日（Day 358），被験者はうつ病を発現した。同日，電子版 C-SSRS による評価を行い，自殺念慮が確認された。治療薬として escitalopram が投与された。うつ病による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 5 月 19 日（Day 449），うつ病は消失したと判断された。

2016 年 2 月 22 日（Day 728），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，関節痛（2014 年 3 月 19 日～20 日），肝酵素上昇（2014 年 4 月 9 日～5 月 27 日），複視（2014 年 4 月 27 日～継続中），悪心（2014 年 5 月 27 日～9 月 2 日），2 回目の悪心（2014 年 9 月 15 日～11 月 3 日），関節痛（2015 年 5 月 10 日～6 月 1 日），転倒（2015 年 5 月 19 日～8 月 11 日），認知障害（2015 年 9 月 1 日～継続中），及び 2 回目の肝酵素上昇（2016 年 2 月 23 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加と治験薬との関連を否定できないと判断した。また，うつ病と治験薬との関連を否定した。

被験者 8003-009 – 重篤な有害事象（大腿骨頚部骨折）

被験者背景：43 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（大腿骨頚部骨折）

本被験者は，1989 年に MS を発症し，1997 年に MS と診断され，2012 年 9 月 20 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2006 年 6 月 8 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2005 年 12 月に効果不十分のため中止），glatiramer acetate（2014 年 2 月 11 日に効果不十分のため中止），及び mitoxantrone［2006 年 1 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 7 月 11 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，筋痙直及び不安（いずれも 2006 年発症），歩行障害（2012 年発症），並びに神経因性膀胱（2013 年発症）を有していた。併用薬として，神経因性膀胱に対して tamsulosin 及び oxybutynin hydrochloride を，インフルエンザ症候群に対して paracetamol を，痙直に対して baclofen を，不安に対して alprazolam を，歩行改善を目的に fampridine を，不眠症に対して trazodone を，尿路感染に対して trimethoprim 及び sulfamethoxazole を使用していた。

2014 年 7 月 11 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 12 月 7 日（Day 515），被験者は誤って転倒し，大腿骨頚部骨折により入院した。翌日（2015 年 12 月 8 日），X 線検査により大腿骨骨折が確認され，内固定による観血的整復が行われた。2015 年 12 月 8 日（Day 516），大腿骨頚部骨折のため治験薬の投与は中断され，疼痛に対して paracetamol が投与された。翌日（2015 年 12 月 9 日），治験薬の投与が再開された。2016 年 1 月 20 日（Day 559），被験者は退院した。最終報告時点で，大腿骨頚部骨折は未消失であった。

2016 年 3 月 21 日（Day 620），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，肝酵素上昇（2005 年 1 月 6 日～16 日），インフルエンザ（2015 年 10 月 14 日～28 日），及び尿路感染（2016 年 1 月 2 日～10 日）が報告された。

治験担当医師は，大腿骨頚部骨折と治験薬との関連を否定した。本事象の要因として，MS に関連する障害が考えられた。

被験者 8021-001 – 重篤な有害事象（表皮内悪性黒色腫），投与中止に至った有害事象（表皮内悪性黒色腫）

被験者背景：50 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（表皮内悪性黒色腫），2. 投与中止に至った有害事象（表皮内悪性黒色腫）

本被験者は，1995 年に MS を発症し，1997 年 8 月 28 日に MS と診断され，2010 年 8 月 20 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2011 年 2 月及び 2011 年 12 月に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 29 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，神経因性膀胱（2010 年 8 月 16 日発症），胆嚢障害（2010 年 8 月 20 日），及び心血管不全（2013 年 3 月発症）を有していた。併用薬として，全身のこわばり感に対して baclofen を，神経因性膀胱に対して oxybutynin を，心血管不全に対して nicergoline を使用していた。

2013 年 11 月 26 日（スクリーニング期間中）の皮膚科評価で，悪性黒色腫の疑いのある非定型病変が認められた。

2013 年 11 月 29 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 12 月 1 日（Day 3），胸部のほくろの生検が行われ，病理組織学的検査の結果，表皮内悪性黒色腫が認められた。2013 年 12 月 5 日（Day 7），生検の結果，表皮内悪性黒色腫が確認された。表皮内悪性黒色腫のため治験薬投与は中止され，最終投与日は 2016 年 12 月 5 日（Day 7）であった。本事象に対する治療は報告されなかった。最終報告時点で，表皮内悪性黒色腫は未消失と判断された。

被験者は表皮内悪性黒色腫のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，表皮内悪性黒色腫と治験薬との関連を否定した。

被験者 8023-009 – 重篤な有害事象（虚血性脳卒中），投与中止に至った有害事象（虚血性脳卒中）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（虚血性脳卒中），2. 投与中止に至った有害事象（虚血性脳卒中）

本被験者は，2004 年 6 月 1 日に MS を発症し，MS と診断され，2008 年 8 月 15 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 10 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 4 月 23 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，不安（2013 年）があった。

ベースライン時（2014 年 4 月 18 日）の血圧は 110/60 mmHg，脈拍数は 70 bpm であった。2014 年 4 月 23 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 27 日（Day 5），被験者は体調不良を感じ，運動障害及び会話困難／表出性失語症等の症状が発現した。同日，虚血性脳卒中と診断され，被験者は入院した。治療薬として acetylsalicylic acid，betahistine，及び pramiracet が投与された。虚血性脳卒中のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 4 月 27 日（Day 5）］。2014 年 4 月 30 日（Day 8）に被験者は退院した。2015 年 5 月 9 日（Day 382），虚血性脳卒中は消失したと判断された。

被験者は虚血性脳卒中のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，虚血性脳卒中と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 8025-001 – 重篤な有害事象（子宮平滑筋腫，身体疾患による不安障害）

被験者背景：41 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（子宮平滑筋腫，身体疾患による不安障害）

本被験者は，2009 年 8 月 11 日に MS を発症し，2011 年 2 月に MS と診断され，2012 年 11 月 16 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 12 月 27 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 7 月 11 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

合併症として，子宮平滑筋腫及び貧血（いずれも 2011 年発症）を有していた。併用薬として，頭痛に対して paracetamol を，感染予防を目的に抗生物質を，MS 再発に対して methylprednisolone sodium succinate を，MS 関連の症状に対して neurobion を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium を使用していた。

2013 年 7 月 11 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 12 月 4 日（Day 147），被験者は子宮平滑筋腫を発現し，それにより月経出血過多及び続発性鉄欠乏性貧血を呈し，入院した。2013 年 12 月 10 日（Day 153），子宮全摘が行われた。治療薬として抗生物質，非ステロイド性抗炎症薬，止血薬，鎮痙薬，及び抗凝固薬（いずれも詳細不明）が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 12 月 17 日（Day 160），子宮平滑筋腫は消失したと判断され，被験者は退院した。

2015 年 3 月 25 日（Day 623），被験者は身体疾患による不安を発現し，入院した。治療薬として alprazolam，medazepam，及び lorazepam が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 3 月 27 日（Day 625）に被験者は退院した。2015 年 12 月 10 日（Day 883），身体疾患による不安障害は消失したと判断された。

2016 年 2 月 24 日（Day 956），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛（2013 年 7 月 11 日）及び甲状腺機能低下症（2015 年 9 月 15 日～2016 年 1 月 15 日）が報告された。

治験担当医師は，子宮平滑筋腫及び身体疾患による不安障害と治験薬との関連を否定した。

被験者 8025-002 – 重篤な有害事象（急性胆嚢炎）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（急性胆嚢炎）

本被験者は，1992 年に MS を発症し，MS と診断され，2007 年 1 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 9 月 5 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 7 月 10 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

喫煙歴（2003 年に禁煙）があった。併用薬として，動脈性高血圧に対して indapamide，telmisartan，及び felodipine を，予防（詳細不明）を目的に silybum marianum 及び pentoxifylline を，不安に対して lorazepam を，尿失禁に対して oxybutynin を，下肢浮腫に対して furosemide を，疼痛予防を目的に carbamazepine を，血管拡張を目的に betahistine を，感染予防を目的に抗生物質を，MS 関連の症状に対して benfotiamine-cyanocobalamin（Milgamma）を，痙直に対して baclofen を使用していた。

2013 年 7 月 10 日に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 8 日（Day 638），被験者は悪心及び腹痛を発現して入院し，急性胆嚢炎と診断された。2015 年 4 月 9 日（Day 639）に内視鏡的逆行性胆道膵管造影，2015 年 4 月 10 日（Day 640）に腹腔鏡下胆嚢切除が行われた。術後治療として抗生物質（詳細不明），鎮痛薬，及び非経口補水が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 4 月 12 日（Day 642），急性胆嚢炎は消失したと判断され，被験者は食事指導を受けて退院した。

2016 年 2 月 24 日（Day 960），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，末梢性浮腫（下肢，2013 年 8 月 6 日～20 日），不安，及び高血圧（いずれも 2014 年 6 月 20 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，急性胆嚢炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 8025-003 – 重篤な有害事象（肝酵素上昇），投与中止に至った有害事象（肝酵素上昇）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（肝酵素上昇），2. 投与中止に至った有害事象（肝酵素上昇）

本被験者は，2004 年に MS を発症し，2007 年 11 月に MS と診断され，2011 年 11 月 3 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 10 月 26 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2013 年 9 月 10 日に中止）であった。

ベースライン時（2014 年 3 月 18 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，三叉神経痛（2008 年）があった。合併症として，尿失禁を有していた。併用薬として，尿失禁に対して oxybutynin hydrochloride を，認知機能に関する予防を目的に *Ginkgo biloba* 及び vinpocetine を，疼痛予防を目的に carbamazepine 及び clonazepam を使用していた。

2014 年 3 月 18 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 16 日（Day 30）の臨床検査の結果，ALT 201 U/L（基準範囲：45 U/L 以下），AST 95 U/L（基準範囲：41 U/L 以下），ALP 140 U/L（基準範囲：35～104 U/L），総ビリルビン 2 µmol/L 未満（基準範囲：2～21 µmol/L），GGT 444 U/L（基準範囲：2～65 U/L）であった（肝機能検査値は下表を参照）。2014 年 4 月 17 日（Day 31），被験者は肝毒性（非重篤，グレード 2）と診断された。2014 年 5 月 9 日（Day 53）に肝毒性の悪化が認められ（ALT：252 U/L，AST：61 U/L，GGT：837 U/L，ALP：164 U/L），肝酵素上昇（グレード 3）と診断された。治療薬として silibinin が投与された。肝酵素上昇のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 5 月 9 日（Day 53）］。2014 年 6 月 19 日，肝酵素上昇は消失したと判断された。

臨床検査パラメータ

Date; Day	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L)	Alkaline phosphatase (RR: 35 to 104 U/L)	Total bilirubin (RR: 2 to 21 µmol/L)
05-Feb-2014; (スクリーニング)	NR	NR	80	NR	NR
13-Mar-2014; (ベースライン)	NR	NR	70	NR	NR
16-Apr-2014; (Day 30)	201	95	444	140	< 2
24-Apr-2014; (Day 38)	158	47	463	136	NR
09-May-2014; (Day 53)	252	61	837	164	NR
19-Jun-2014	NR	NR	178	NR	< 2
09-Oct-2014	NR	NR	113	NR	< 2

Date; Day	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L)	Alkaline phosphatase (RR: 35 to 104 U/L)	Total bilirubin (RR: 2 to 21 μmol/L)
08-Jan-2015	NR	NR	81	NR	< 2
16-Mar-2015	NR	NR	NR	105	< 2
29-Jun-2015	NR	NR	70	NR	< 3
01-Oct-2015	NR	NR	70	NR	< 3
21-Dec-2015	NR	NR	76	106	< 3

RR：基準範囲，NR：報告なし

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，肝毒性（2014 年 4 月 17 日～7 月 7 日）が報告された。

治験担当医師は，肝酵素上昇と治験薬及び併用薬（carbamazepine）との関連を否定できないと判断した。

被験者 8044-005 – 重篤な有害事象（痙攣発作）

被験者背景：32 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（痙攣発作）

本被験者は，2010 年 10 月に MS を発症し，2011 年 3 月 19 日に MS と診断され，2011 年 9 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 8 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2013 年 6 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 7 月 2 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

合併症として，十二指腸潰瘍（2008 年発症）を有していた。併用薬として，記憶障害に対して cerebrolysin，cyanocobalamin-pyridoxine hydrochloride-thiamine hydrochloride（Complejo B），及び methylethylpiridinol succinate を，十二指腸潰瘍の予防を目的に bismuth subcitrate 及び Cynara cardunculus を，MS 再発に対して methylprednisolone succinate，potassium aspartate-magnesium aspartate（Trophicard），及び omeprazole を，予防を目的に omeprazole 及び potassium aspartate-magnesium aspartate multivitamins-multimineral を，抑うつ気分に対して paroxetine を，MS 進行に対して memantine hydrochloride，phenibut，amantadine hydrochloride，vitamin-B1，vitamin-B6，cerebrolysin，piracetam，methylethylpiridinol succinate，及び pentoxifylline を，頭痛に対して acetylsalicylic acid-caffeine-paracetamol 及び ibuprofen を，血圧上昇に対して propranolol hydrochloride を，被験者の判断で高コレステロール血症に対して simvastatin を，器質性精神病に対して tiapride を，痙攣性発作に対して diazepam 及び lamotrigine を使用していた。

2013 年 7 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 9 月 22 日（Day 448）に被験者は治験薬（BAF）の二重盲検での最終投与を受け，2014 年 9 月 23 日（Day 449）に非盲検投与に変更された。

2014 年 10 月 6 日（Day 462），被験者は連続的な痙攣発作と診断され，入院した。CT 画像は正常であった。本事象に対する治療の詳細は報告されなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 10 月 7 日（Day 463），痙攣発作は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 10 日（Day 954），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，紅斑（2013 年 9 月 10 日），多発性硬化症（進行，2014 年 2 月 4 日～19 日），抑うつ気分（2014 年 5 月 1 日～継続中），血圧上昇，頭痛，体温上昇（いずれも 2014 年 10 月 6 日～継続中），身体疾患による精神病性障害（2015 年 1 月 1 日～継続中），及び頭痛（2015 年 5 月 27 日～28 日）が報告された。

治験担当医師は，痙攣発作と治験薬との関連を否定した。

被験者 8044-006 – 重篤な有害事象（機能的単腎）

被験者背景：51 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（機能的単腎）

本被験者は，1988 年 1 月 11 日に MS を発症し，2004 年 6 月 10 日に MS と診断され，2012 年 11 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 11 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2012 年 11 月 1 日に中止）及び fingolimod（2013 年 4 月 25 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 6 月 25 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，尿道狭窄があった。合併症として，腎盂腎炎及びヘノッホ・シェーンライン紫斑病（いずれも 1987 年発症），並びに尿路結石（2004 年発症）を有していた。併用薬として，感冒に対して caffeine-paracetamol-phenylephrine-therpinhydrate-ascorbic acid を，病的疲労の治療を目的に amantadine hydrochloride を，睡眠障害の予防として corvalol を使用していた。

試験組入れ前（2013 年 5 月 30 日）及びベースライン時（2013 年 6 月 25 日）から Month 18（2014 年 12 月 18 日）までの EDSS スコアは 5.5 であり，試験期間中を通して 6.0 であった。

2014 年 4 月 1 日（Day 281），腎機能障害（機能的単腎）であることが確認され，クレアチニンは 127 µmol/L（基準範囲：62～106 µmol/L）であった。2014 年 4 月 15 日（Day 295），超音波検査の結果，左水腎症であることが明らかとなった。静脈内投与した造影剤が，左腎内で濃縮されなかった。腎瘻造設が実施されたが，左腎から排泄された尿量は 1 日わずか 50 mL であった。2014 年 5 月 27 日（Day 337），外科治療のため入院した。2014 年 5 月 28 日（Day 338），腹腔鏡下の左腎摘除が行われた。治験担当医師は，左尿管の狭窄（機能的単腎）による左腎機能不全及び慢性腎盂腎炎（潜伏期）の最終診断を確定した。報告時点で，被験者は無力症及び背部痛を訴

えていた。機能的単腎による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 6 月 3 日（Day 344），機能的単腎は消失（後遺症あり）し，被験者は退院した。

2016 年 2 月 10 日（Day 961），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

最終報告時点で，被験者は試験を継続していた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高コレステロール血症（2013 年 5 月 30 日～継続中），高血圧（2013 年 9 月 19 日～継続中），背部痛（腰部，2014 年 2 月 1 日～6 月 30 日），無力症（2014 年 6 月 3 日～9 月 1 日），鼻咽頭炎（2015 年 12 月 15 日～20 日），及び 2 回目の鼻咽頭炎（2016 年 1 月 30 日～2 月 1 日）が報告された。

治験担当医師は機能的単腎と治験薬との関連を否定した。機能的単腎のその他の要因として既存疾患が考えられた。

被験者 8046-006 – 重篤な有害事象（胃腸炎）

被験者背景：53 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（胃腸炎）

本被験者は，1988 年に MS を発症し，2011 年 9 月 26 日に MS と診断され，2012 年 11 月 16 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 7 月 15 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

合併症として，骨盤癒着症，人工的閉経，慢性腎盂腎炎，老視，閉経後骨粗鬆症，甲状腺の良性新生物，及び腎結石症（いずれも 2012 年発症）を有していた。併用薬の報告はなかった。

2013 年 7 月 15 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 3 月 27 日（Day 256），被験者は胃腸炎を発現し，入院した。2014 年 3 月 28 日（Day 257），血液検査及び尿検査の結果は正常で，治療薬として povidone，ciprofloxacin，及び activated charcoal が投与された。胃腸炎による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 4 月 2 日（Day 262），胃腸炎は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 28 日（Day 988），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は胃腸炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 8052-008 – 重篤な有害事象（下痢）

被験者背景：32 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（下痢）

本被験者は，2011 年に MS を発症し，2012 年 6 月 8 日に MS と診断され，2013 年 9 月 30 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 9 月 14 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は natalizumab［2013 年 9 月 3 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 4 月 21 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

併用薬として，頭痛に対して nimesulide を使用していた。

2014 年 4 月 21 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 6 月 8 日（Day 414），被験者は悪心及び無力症を発現し，その後下痢を発現した。その後数日間で症状が悪化し，2015 年 6 月 11 日（Day 417）に入院した。治療の詳細は報告されず，下痢による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 6 月 13 日（Day 419），下痢は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 29 日（Day 709），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛（2014 年 6 月 1 日～30 日）が報告された。

治験担当医師は下痢と治験薬との関連を否定した。

被験者 8072-001 – 重篤な有害事象（不正子宮出血）

被験者背景：49 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（不正子宮出血）

本被験者は，1989 年に MS を発症し，2010 年 7 月 16 日に MS と診断され，2013 年 1 月 28 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 9 月 19 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 9 月 10 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，脊髄炎（1973 年），虫垂切除（1985 年），視神経炎（1989 年）があった。合併症として，高血圧，心筋虚血，十二指腸潰瘍，末梢性虚血，慢性膵炎，及び胃食道逆流性疾患（いずれも 2012 年発症），高脂血症及び背部痛（いずれも 2013 年発症）を有していた。併用薬として，MS による下肢の異常感覚に対して pregabalin を，MS による痙直に対して baclofen を，下肢の虚血性疾患に対して naftidrofuryl を，虚血性心疾患に対して trimetazidine を，動脈性高血圧に対して ramipril を使用していた。

2013 年 9 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 7 日（Day 454），不正子宮出血が認められた。2014 年 12 月 10 日（Day 457），被験者は入院した。膣内超音波検査の結果，子宮内膜が 13 mm であった。治療として子宮頚管内膜掻爬が行われた。不正子宮出血による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 12 月 12 日（Day 459），不正子宮出血は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 6 日（Day 909），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は不正子宮出血と治験薬との関連を否定した。

被験者 9001-010 – 重篤な有害事象（虫垂炎，虫垂膿瘍）

被験者背景：48 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（虫垂炎，虫垂膿瘍）

本被験者は，1998 年に MS を発症し，2003 年 6 月に MS と診断され，2007 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2003 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a［2013 年 10 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 23 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，不安及び倦怠感（いずれも 2000 年発症），閉経（2006 年発症），尿失禁（2007 年発症），過敏性腸症候群（2009 年発症）及び消化器痛を有していた。併用薬として，腸の過敏性に対して *Saccharomyces boulardii* 及び perphenazine with amitriptyline hydrochloride を，閉経に対して norgestrel 及び estradiol を，全身倦怠に対して ibuprofen を，不安に対して alprazolam を，MS 関連の尿路障害に対して tamsulosin hydrochloride 及び vaccinium macrocarpon を，左上肢の神経障害性疼痛に対して ibuprofen を，骨減少症に対して calcium，risedronate sodium，及び colecalciferol を，胃の保護のため omeprazole を使用していた。

2013 年 12 月 23 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 9 月 3 日（Day 255），腹痛，嘔吐，及び発熱（40°C）が認められ，被験者は，虫垂炎及び虫垂膿瘍と診断された。同日，白血球は 6.3×10^9/L，好中球は 77.3%であり，腹部 CT 検査で，膿瘍は以前観察されたときよりも縮小していることがわかった。虫垂炎及び虫垂膿瘍により治験薬の投与は中断された［中断前の治験薬の最終投与日は 2014 年 9 月 2 日（Day 254）］。2014 年 9 月 10 日（Day 262），被験者は入院し，治療薬として amoxicillin-clavulinic acid，piperacillin-tazobactam，及び imipenem が投与された。2014 年 10 月 3 日（Day 285），被験者は退院した。2014 年 11 月 3 日（Day 316），虫垂炎及び虫垂膿瘍は消失したと判断された。

2016 年 3 月 31 日（Day 830），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，神経痛（左上肢，2015 年 8 月～継続中），トランスアミナーゼ上昇（2015 年 9 月 15 日～継続中），及び骨減少症（2015 年 9 月 16 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は虫垂炎及び虫垂膿瘍と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 9001-019 – 重篤な有害事象（多発ニューロパチー，神経線維腫），投与中止に至った有害事象（多発ニューロパチー）

被験者背景：47 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（多発ニューロパチー，神経線維腫），2. 投与中止に至った有害事象（多発ニューロパチー）

本被験者は，1998 年に MS を発症し，1999 年に MS と診断され，2012 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2014 年 3 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a［2008 年 8 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］及び glatiramer acetate（2009 年に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 7 月 16 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

既往歴として，虫垂切除（1980 年），女性不妊手術（2000 年），手根管症候群（2009 年及び 2012 年），乳房温存手術（2013 年），不安，扁桃摘出，及び錯感覚／ニューロパチー（発症年の報告なし）があった。合併症として，高血圧（2012 年発症），筋痙縮及び腰痛症を有していた。喫煙歴（31 pack-years）があった。併用薬として，胃の不快感に対して omeprazole を，高血圧に対して enalapril 及び hydrochlorothiazide を，舌の腫瘍摘出及び抜歯に対して amoxicillin-clavulanic acid（Augmentin）を，夜間下肢痙攣に対して diazepam を，疼痛に対して ibuprofen を，錯感覚に対して pregabalin を使用していた。

ベースライン時（2014 年 6 月 20 日），MRI 検査を実施し，ガドリニウム造影病変が 1 箇所認められた。報告時点で MS 所見以外の報告はなかった。

2014 年 7 月 16 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

試験期間中，治験担当医師の報告では，2014 年 8 月 6 日（Day 22）に感覚症状を伴う多発性硬化症再発が発現した。ベースライン時の EDSS スコアが 4.5 であったのに対し，2014 年 8 月 11 日（Day 27）の EDSS スコアは 6.0 であったことから多発性硬化症再発が確認された。同日，corticosteroid を投与することなく，再発は完全に消失したと報告された。2014 年 10 月 13 日（Day 90）に実施した規定の EDSS 評価で，スコアが 5.0 に改善したことが分かった。2015 年 7 月 8 日（Day 358），規定の MRI 検査で，第 VII／第 X 脳神経及び頚椎神経根の両側性の肥厚及び増強の偶発的所見が認められ，炎症性多発ニューロパチー又は神経線維腫の診断が示唆された。2015 年 9 月 15 日（Day 427），被験者は高度の背部痛を発現し，治療薬として tapentadol hydrochloride が投与された。高度の神経根痛は，morphine 投与の甲斐なく持続した。

2015 年 10 月 6 日（Day 448），MRI 検査で眼球突出を伴う外眼筋の紡錘状肥厚が認められた。2015 年 11 月 2 日（Day 475），被験者は精密検査のため入院した。2015 年 11 月 4 日（Day 477），筋電図検査で，運動性及び多巣性（特に上肢に多く発現）脱髄性多発ニューロパチーを示唆する所見が認められた。2015 年 11 月 6 日（Day 479），脳，眼窩，及び脊髄の MRI 検査で，脳神経（複数対）及び脊髄根の肥厚及び両側性の増強が認められたことから，MS に関連する慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーが示唆された。陽電子放射断層撮影／CT 全身スキャンで，両側胸膜のリンパ節の肥厚及び神経線維腫症を示唆する骨盤下部の結節画像が認められた。神経線維腫による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 11 月 6 日），多発ニューロパチー及び神経線維腫は消失したと判断された。2015 年 11 月 10 日（Day 483），脊椎穿刺検査で蛋白が 263 mg/dL（基準範囲：15～45 mg/dL）であり，血液検査で腫瘍マーカーが正常，抗ニューロン自己免疫マーカーに対して陰性であった。

画像検査，血液検査及び CSF 分析の結果に基づき，被験者は慢性炎症性多発ニューロパチーと診断され，一方，神経線維腫症やその他の悪性疾患の可能性は除外された。入院中，ベースライン時 MRI 画像のレトロスペクティブ評価が行われ，入院につながる徴候がベースライン時に既に現れており，既往歴と考えるべきと結論づけられた。2015 年 11 月 11 日（Day 484），被験者は退院した。多発ニューロパチーのため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 11 月 29 日（Day 502）］。

2015 年 11 月 30 日，被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，口腔の良性新生物（2014 年 10 月 2 日～継続中），高コレステロール血症（2014 年 7 月 11 日～継続中），ウイルス性胃腸炎（2014 年 7 月 22 日～24 日），歯牙損傷（2014 年 8 月 31 日），肛門錯感覚（2014 年 11 月 15 日～継続中），腹部不快感（2015 年 4 月 3 日～5 月），及び腰痛症（2015 年 9 月 15 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は神経線維腫と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は多発ニューロパチーと治験薬との関連を否定した。その他の要因として，随伴疾患（炎症性多発ニューロパチー）の進行が考えられた。

被験者 9005-008 – 重篤な有害事象（うつ病）

被験者背景：50 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（うつ病）

本被験者は，2005 年 11 月に MS を発症し，2006 年に MS と診断され，2008 年 8 月 15 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 12 月 20 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は azathioprine（2012 年 10 月 1 日に

効果不十分のため中止）及び IFN β-1b［2013 年 8 月 18 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 8 月 20 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，インフルエンザ（発症年の報告なし）があった。合併症として，視神経炎（右眼 2005 年発症，左眼 2006 年発症）及びうつ病（2010 年発症）を有していた。喫煙歴（35 pack-years）があった。併用薬として，インフルエンザ症候群に対して ibuprofen，paracetamol，及び metamizole magnesium を，高血圧に対して doxazosin mesilate 及び telmisartan を，予防として omeprazole 及び一般栄養素（栄養補助食品）を，MS の症状に対して tolterodine L-tartrate，ibuprofen を，神経保護的予防としてホメオパシー製剤を，背部痛に対して baclofen 及び paracetamol を，尿路感染に対して amoxicillin-clavulanic acid（Augmentin），ciprofloxacin hydrochloride，及び levofloxacin を，不安抑うつ症候群に対して lorazepam，silicon，bromazepam，escitalopram oxalate，diazepam，及び minerals を，背部攣縮に対して diclofenac，metamizole，及び paracetamol を，嘔吐に対して domperidone 及び metoclopramide を，カンジダ症に対して clotrimazole を，抜歯に対して amoxicillin-clavulanic acid（Augmentin）及び probiotics（lactoflora）を，歯痛に対して diazepam，metamizole，及び paracetamol を，不安予防として phosphoric acid を含有するホメオパシー製剤（Nervoheel：potassium bromide，valerinate of zinc，*Strychnos ignatii* 抽出物，*Sepia officinalis* 抽出物を配合したもの）を，上気道感染に対して oxymetazoline，paracetamol，及び ibuprofen を使用していた。また，MS の症状に対して刺鍼法，理学療法，及びリハビリテーションを受けていた。

2013 年 8 月 20 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 8 月 21 日（Day 367），C-SSRS による評価スコアは 5 で，自殺念慮と診断された。治験担当医師は，本事象の最終診断は不安抑うつ症候群（うつ病）と報告した。被験者は精神科医の診察を受けた（診察日は不明）。治療薬として diazepam，bromazepam が投与され，lorazepam 及び escitalopram oxalate の投与が継続された。うつ病による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 9 月 3 日（Day 380），うつ病は消失したと判断された。2014 年 9 月 18 日（Day 395）に治験薬（BAF）の非盲検投与に変更された。

被験者は進行性疾患のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高血圧（2013 年 7 月 12 日～継続中），唾液管閉塞（2014 年 1 月 31 日），転倒（2014 年 2 月 11 日），背部痛（2014 年 7 月 20 日～継続中），尿路感染（2014 年 8 月 13 日～15 日），性器カンジダ症（2014 年 9 月 2 日～9 日），適用部位そう痒感（2014 年 9 月 18 日），上気道感染（2014 年 10 月 20 日～29 日），嘔吐（2014 年 11 月 22 日），2 回目の嘔吐（2014 年 11 月 26 日～28 日），紅斑（皮膚，2015 年 2 月 24 日～8 月 20 日），体重減少（2015 年 2 月 24 日～継続中），筋痙縮（2015 年 3 月 18 日～4 月 15 日），及び歯痛（2015 年 5 月 21 日～6 月 5 日）が報告された。

治験担当医師はうつ病と治験薬との関連を否定した。うつ病の他の要因として，対象疾患及び随伴疾患（不安抑うつ症候群）の進行が考えられた。

被験者 9005-017 – 重篤な有害事象（片頭痛発作重積）

被験者背景：41 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（片頭痛発作重積）

本被験者は，2002 年 3 月 15 日に MS を発症し，2004 年 8 月 6 日に MS と診断され，2010 年 6 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2010 年 6 月 6 日に中止），IFN β-1a（2010 年 8 月 6 日に中止），glatiramer acetate（2011 年 11 月 5 日に中止），及び IFN β-1b［2013 年 7 月 15 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であり，中止理由は IFN β-1b 以外はいずれも有害事象であった。

ベースライン時（2014 年 1 月 23 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，乳腺線維腫（1999 年），子宮摘出（2006 年），及び骨粗鬆症（2011 年）があった。合併症として，緊張性頭痛（1982 年発症）及び本態性血小板血症（2005 年発症）を有していた。喫煙者（8 pack-years）であった。併用薬として，MS 症状に対して propranolol hydrochloride，amantadine，baclofen，fampridine，gabapentin，及び clonazepam を，骨粗鬆症に対して calcium and vitamin D combination 及び denosumab を，予防として multivitamins，enoxaparin sodium，及び omeprazole を，尿路感染に対して ciprofloxacin 及び norfloxacin を，頭痛に対して flunarizine を，咽頭炎に対して corticosteroid を，上気道感染に対して acetylcysteine，amoxicillin，及び bromhexine hydrochloride を，本態性血小板増加症に対して anagrelide hydrochloride を使用していた。

2014 年 1 月 23 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 12 月 18 日（Day 695），高度の片頭痛発作重積（高度の片頭痛）と診断された。2015 年 12 月 21 日（Day 698），被験者は，片頭痛発作重積により入院し，CT 検査を受け，MS 関連の異常が認められた。2015 年 12 月 22 日（Day 699）の脳血管造影でも MS 関連の異常が認められた。治療薬として flunarizine，clonazepam，domperidone，及び acetylsalicylic acid が投与された。片頭痛発作重積による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 12 月 30 日（Day 707），片頭痛発作重積は消失［後遺症（片頭痛）あり］したと判断され，被験者は退院した。2015 年 12 月 31 日（Day 708），片頭痛は非重篤と報告された。治療薬として domperidone，clonazepam，及び flunarizine が投与された。

2016 年 3 月 29 日（Day 797），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。最終報告時点で片頭痛は軽快と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，上気道感染（2014 年 2 月 1 日～8 日），咽頭炎（2014 年 6 月 30 日～7 月 8 日），頭痛（2015 年 3 月 20 日～7 月 16 日），尿路感染（2015

年 6 月 1 日～7 日），多発性硬化症再発（2015 年 12 月 11 日～2016 年 3 月 30 日），及び尿路感染（2015 年 12 月 25 日～30 日）が報告された。

治験担当医師は片頭痛発作重積と治験薬との関連を否定した。

被験者 9005-021 – 重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）

被験者背景：58 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は，2006 年 4 月に MS を発症し，2013 年 7 月 1 日に MS と診断され，二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 7 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 3 月 6 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，ぶどう膜炎（2000 年）及び胆嚢切除（2002 年）があった。合併症として，喘息（2004 年発症），macrolides に対する薬物過敏症（2009 年発症），線維筋痛及び変形性関節症（いずれも 2010 年発症），閉経及びうつ病（いずれも 2013 年発症）を有していた。併用薬として，喘息性気管支炎管理を目的に budesonide，salbutamol sulfate，hydroxypropyl methylcellulose，ipratropium bromide，montelukast を，予防として omeprazole を，不安抑うつ症候群に対して escitalopram 及び trazodone hydrochloride を，変形性関節症に対して prednisone，paracetamol，及び metamizole magnesium を，上気道感染に対して amoxicillin 及び acetylcysteine を，MS の症状に対して baclofen を，下痢に対して loperamide を，関節症に対して pregabalin を，足首の痛みに対して diclofenac sodium を，胃腸炎に対して metamizole 及び metoclopramide を使用していた。

ベースライン時（2014 年 3 月 3 日），ALT は 50 U/L（基準範囲：≤45 U/L）で，AST は報告されなかった。2014 年 3 月 6 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 1 日（Day 27），AST が 142 U/L（基準範囲：≤41 U/L）及び ALT が 230 U/L であり，増加が認められた。また，2014 年 4 月 3 日（Day 29）にも ALT 及び AST の増加が認められた（検査値及び基準範囲の詳細は下表参照）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に対する治療は報告されなかった。同日（2014 年 4 月 3 日），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加により治験薬投与は中断された。2014 年 4 月 22 日（Day 48），AST は 41 U/L で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。2014 年 5 月 7 日（Day 63），ALT は 28 U/L で，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。2014 年 5 月 22 日（Day 78），治験薬の投与が再開された。

臨床検査パラメータ

Study day (date)/Laboratory	ALT (RR: ≤ 45 U/L); *(RR: 10 to 47 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L); *(RR: 11 to 38 U/L)
Day 29 (03-Apr-2014)		
中央検査室	123	123
実施医療機関検査室	228	136
Day 48 (22-Apr-2014)		
中央検査室	95	41
実施医療機関検査室	92	48
Day 63 (07-May-2014)		
中央検査室	28	21
実施医療機関検査室	27	30

RR：基準範囲

*：実施医療機関検査室の値

2014 年 7 月 15 日（Day 132），被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，胃腸炎（2014 年 2 月 17 日），上気道感染（2014 年 2 月 20 日～3 月 2 日），下痢（2014 年 3 月 15 日～22 日），及び足首の痛み（2014 年 4 月 24 日～継続中）が報告された。

治験担当医師はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 9005-023 – 重篤な有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）

被験者背景：36 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は，2000 年に MS を発症し，2002 年 1 月に MS と診断され，2011 年 8 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は 1 回の再発があった。直近の再発は 2013 年 9 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2014 年 2 月 12 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 3 月 27 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，近視（1984 年）及び近視手術（2001 年）があった。併用薬として，MS の症状に対して escitalopram，doxylamine，modafinil，amantadine，及び ibuprofen を，指の疣贅に対して nitrogen liquid を，カタルに対して ibuprofen を使用していた。また，MS の症状に対して理学療法及び言語療法を，指の疣贅に対してレーザー療法を，睡眠時無呼吸に対して持続的気道陽圧を受けていた。

ベースライン時（2014 年 3 月 20 日），ALT は 62 U/L（基準範囲：≤ 45 U/L）で，AST は報告されなかった。

2014 年 3 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 3 月 24 日（Day 363），AST は 215 U/L（基準範囲：≤ 41 U/L）であり，CTCAE グレード 2（基準値上限の 5 倍超）に該当する増加が認められた。ALT は 116 U/L であった。肝機能検査値については下記に示す。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に対する治療は報告されなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 3 月 31 日（Day 370），AST は 42 U/L で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。

臨床検査パラメータ

Date; Day	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L)
12-Feb-2014; (スクリーニング)	46	NR	NR
20-Mar-2014; (ベースライン)	62	NR	NR
25-Jun-2014; (Day 91)	71	NR	NR
25-Sep-2014; (Day 183)	58	NR	NR
23-Dec-2014; (Day 272)	89	NR	76
24-Mar-2015; (Day 363)	116	215	NR
31-Mar-2015; (Day 370)	NR	42	NR
23-Jun-2015; (Day 454)	82	NR	75
22-Sep-2015; (Day 545)	56	NR	66
21-Dec-2015; (Day 635)	140	NR	98
28-Mar-2016	104	NR	77

RR：基準範囲，NR：報告なし

2016 年 3 月 27 日（Day 732），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，カタル（2014 年 4 月 21 日～23 日），皮膚乳頭腫（2014 年 9 月），胃腸炎（2015 年 6 月 9 日），睡眠時無呼吸症候群（2015 年 11 月 16 日～継続中），及び失神（2016 年 3 月 17 日）が報告された。

治験担当医師はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加と治験薬との関連を否定した。

被験者 9009-001 – 重篤な有害事象（月経過多），投与中止に至った有害事象（肺機能検査値低下）

被験者背景：46 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（月経過多），2. 投与中止に至った有害事象（肺機能検査値低下）

本被験者は，1981 年に MS を発症し，1983 年に MS と診断され，2013 年 2 月 26 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 12 月 15 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 12 月 20 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，閉経後不正子宮出血（発症年の報告なし）があった。合併症として，排便回数増加及び緊張性膀胱（いずれも 2012 年発症），並びにうつ病（2013 年発症）を有していた。喫煙者であった。併用薬として，うつ病に対して agomelatine を，過活動性膀胱に対して solifenacin succinate を，インフルエンザ及び上気道ウイルス感染に対して dextromethorphan hydrobromide 及び paracetamol を使用していた。

スクリーニング時（2013 年 11 月 8 日），DL_{CO} は 22.69 mL/min/mmHg（予測値の 96.48%），FEV_1 は 1.50 L/sec（予測値の 61.19%），及び FVC は 2.83 L（予測値の 98.64%）であった。

2013 年 12 月 20 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 1 月 7 日（Day 19），閉経後不正子宮出血（月経過多）の既往歴を有する被験者は，ヒステロスコピー（子宮内膜生検）のため入院した。生検の結果は報告されなかった。治療薬として diazepam が投与された。月経過多による治験薬投与の変更はなかった。同日（2014 年 1 月 7 日），月経過多は消失したと判断され，被験者は退院した。

2014 年 3 月 25 日（Day 96），肺機能検査で DL_{CO} は 18.46 mL/min/mmHg（予測値の 78.49%），FEV_1 は 2.73 L/sec（予測値の 111.36%），及び FVC は 1.39 L（予測値の 48.45%）であった。肺機能検査値については下表に示す。2014 年 3 月 26 日（Day 97），被験者は肺機能検査値低下と診断された。本事象に対する治療は報告されなかった。肺機能検査値低下のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 4 月 15 日（Day 117）］。2016 年 3 月 2 日，肺機能検査で DL_{CO} は 16.40 mL/min/mmHg（予測値の 70.60%），FEV_1 は 0.95 L/sec（予測値の 39.56%），及び FVC は 1.83 L（予測値の 64.96%）であった。最終報告時点で，肺機能検査値低下は未消失と判断された。

関連する臨床検査値

Date	Study Day	DLCO (mL/min/mmHg)	FEV1 (L/sec)	FVC (L)
08-Nov-2013	Day −42 (スクリーニング)	22.69 (96.48% predicted)	1.50 (61.19% predicted)	2.83 (98.64% predicted)
25-Mar-2014	Day 96 (Month 12)	18.46 (78.49% predicted)	2.73 (111.36% predicted)	1.39 (48.45% predicted)
17-Dec-2015	(Month 24)	17.53 (75.46% predicted)	1.16 (48.30% predicted)	2.13 (75.61% predicted)
02-Mar-2016	(EOS)	16.40 (70.60% predicted)	0.95 (39.56% predicted)	1.83 (64.96% predicted)

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，インフルエンザ（2013 年 12 月 20 日～26 日）が報告された。

治験担当医師は月経過多と治験薬との関連を否定した。

被験者 9011-012 – 重篤な有害事象（橈骨骨折）

被験者背景：59 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（橈骨骨折）

本被験者は，2007 年に MS を発症し，2008 年に MS と診断され，2013 年 10 月 16 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 5 月 6 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

既往歴として，バニオン手術（2014 年）があった。合併症として，甲状腺機能低下症（2002 年発症），変形性脊椎症（2012 年発症），不安（2013 年発症），脂漏性皮膚炎及び皮膚血管腫（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，腰痛に対して dexketoprofen trometamol（Enantyum）を，疼痛（痙直）に対して baclofen を，咽頭扁桃炎に対して cefixime を，疼痛に対して pregabalin を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium を，脊椎関節症に対して glucosamine sulfate を，骨粗鬆症に対して raloxifene hydrochloride を，MS 再発に対して methylprednisolone を，予防の目的で amantadine を使用していた。また，使用理由は不明だが tramadol 及び paracetamol を使用していた。

2014 年 5 月 6 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 11 月 17 日（Day 561），誤って転倒し左橈骨遠位端を骨折した。救急外来を受診し，左橈骨遠位端の骨折が確認された。関節面も損傷しており，複数の骨折線及び小さな骨片の離開が認められた。2015 年 11 月 23 日（Day 567），被験者は入院し，骨折整復及び骨接合を受けた。治療薬として，dexketoprofen，trometamol，ibuprofen，及び cefuroxime axetil が投与された。本事

象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 12 月 10 日（Day 584），ギプス包帯が除去された。X 線検査（実施日不明，詳細不明）の所見は良好であった。最終報告時点で，橈骨骨折は軽快と判断された。

2016 年 2 月 3 日（Day 639），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，背部痛（腰痛，2014 年 5 月 16 日～19 日），咽頭扁桃炎（2014 年 7 月 14 日～21 日），筋痙直（2014 年 8 月 1 日～継続中），半月板変性，滑膜断裂，関節滲出液，及び剥離骨折（左膝関節，いずれも 2015 年 6 月 30 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，橈骨骨折と治験薬との関連を否定した。

被験者 9015-002 – 重篤な有害事象（椎間板突出）

被験者背景：46 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（椎間板突出）

本被験者は，2003 年 10 月に MS を発症し，MS と診断され，2010 年 6 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate［2013 年 11 月 27 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 5 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，潰瘍性大腸炎（2004 年）があった。合併症として，腰椎椎間板ヘルニア（2008 年発症），脂質異常症（2012 年発症），黒子，光線角化症，及びメラノサイト性母斑（いずれも 2013 年発症）を有していた。

2013 年 12 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 6 月 10 日（Day 188），被験者は進行性の高度の腰痛を発現し，椎間板突出と診断された。2014 年 6 月 24 日（Day 202），高度の背部痛のため入院した。2014 年 7 月 1 日（Day 209），MRI 検査の結果，L5 神経根圧迫を伴う L4～L5 の腰椎椎間板ヘルニアと診断された。治療薬として，tramadol，dexamethasone，及び metamizole が投与された。2014 年 7 月 3 日（Day 211），被験者は退院した。2014 年 7 月 31 日（Day 239），背部痛は消失したと判断された。2014 年 8 月 27 日（Day 266），椎間板手術が行われた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 8 月 27 日（Day 266），椎間板突出は消失したと判断された。

2016 年 2 月 17 日（Day 805），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2014 年 6 月 20 日～27 日），2 回目の尿路感染（2014 年 11 月 24 日～12 月 1 日），及び 3 回目の尿路感染（2015 年 11 月 10 日～24 日）が報告された。

治験担当医師は，椎間板突出と治験薬との関連を否定した。

被験者 9015-006 – 重篤な有害事象（水腎症，尿路性敗血症）

被験者背景：55 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（水腎症，尿路性敗血症）

本被験者は，2005 年に MS を発症し，MS と診断され，2013 年 7 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年 5 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2014 年 10 月 20 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 10 月 21 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，扁桃摘出（1973 年），腸チフス熱（発症年の報告なし），腎仙痛（1976 年），肺炎（2002 年）があった。合併症として，高血圧（2005 年発症），腎結石症，メラノサイト性母斑，及び肉離れ（いずれも 2014 年発症）を有していた。喫煙歴（2014 年 1 月に禁煙）があった。併用薬として，高血圧に対して olmesartan medoxomil を使用していた。

2014 年 10 月 21 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 15 日（Day 56），被験者は腰痛，排尿困難，及び発熱を発現した。被験者は水腎症及び尿路性敗血症と診断された。2015 年 12 月 21 日（Day 62），症状悪化のため入院した。同日，ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）が 15.37，白血球数が 18790，好中球数が 16200（単位は不明）で，尿検査では白血球が 1 視野に 207 個認められ，腹部エコー検査ではグレード I～II の水腎症が認められた。2015 年 12 月 23 日（Day 64），血液検査で AdV36 が 68，PCR が 32.96，白血球数が 7530，好中球数が 6120 で，尿検査では白血球が 1 視野に 41 個認められ，赤血球が 1 視野に 71 個認められた。2015 年 12 月 28 日（Day 69），血液検査の結果は PCR が 2.43，V36 が 19，白血球数が正常で，尿検査の結果は正常，尿培養検査の結果は大腸菌が陽性であった。治療薬として cefuroxime が投与され，JJ ステント留置が行われた。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 12 月 28 日（Day 69），水腎症及び尿路性敗血症は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 16 日（Day 484），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，橈骨骨折（左，2015 年 12 月 15 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，水腎症及び尿路性敗血症と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 9031-005 – 重篤な有害事象（不安）

被験者背景：47 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（不安）

本被験者は，1993 年に MS を発症し，1994 年に MS と診断され，2006 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2005 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2014 年 3 月 27 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 4 月 2 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

既往歴として，抑うつ症状（1990 年）及び不安発作があった。なお，被験者の父親は 50 歳で MS により死亡していた。併用薬として，ビタミン B12 欠乏に対して cyanocobalamin を，B12 欠乏の予防を目的に vitamin B12 を，MS に対して glatiramer acetate を，心血管疾患の予防を目的に atorvastatin calcium を，高度の不安発作に対して oxazepam，olanzapine，citalopram，promethazine hydrochloride，及び agomelatine を，真菌性足感染に対して daktacort 及び terbinafine を使用していた。

2014 年 4 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。2014 年 4 月 20 日（Day 19），被験者は高度の不安発作を呈し，精神科に入院した。治療薬として oxazepam，olanzapine，及び citalopram が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 5 月 5 日（Day 34），不安は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 5 月 8 日（Day 707），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，皮膚真菌感染（真菌性足感染，2015 年 3 月 30 日～4 月 13 日）が報告された。

治験担当医師は，不安と治験薬との関連を否定した。

被験者 9033-003 – 重篤な有害事象（鼠径ヘルニア）

被験者背景：58 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（鼠径ヘルニア）

本被験者は，1990 年に MS を発症し，1994 年に MS と診断され，2008 年 7 月 9 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2004 年 4 月 21 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate 及び IFN β-1a（2005 年に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 3 月 27 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，伝染性単核症（1968 年），鼡径部ヘルニア修復及び腎結石症（1996 年），腱断裂（2012 年）があった。合併症として，臍ヘルニア修復，乾癬，胃炎，脂漏性皮膚炎（いずれも 1999 年発症），食物アレルギー（2013 年発症）を有していた。喫煙歴（1 pack-year）があった。併用薬として，ビタミン B12 欠乏に対して vitamin B-12，左中指の創傷に対して flucloxacillin，胃炎に対して omeprazole，脂漏性湿疹に対して hydrocortisone butyrate 及び miconazole-hydrocortisone，高血圧に対して enalapril，初期の後脛骨筋腱炎を伴う扁平足に対して diclofenac，尿管腎結石の疑いによる疼痛に対して ketorolac tromethamine 及び naproxen を使用していた。

2014 年 3 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 8 月 20 日（Day 147），鼡径部痛（非重篤）を発現した。右側の鼡径ヘルニアと診断された。2015 年 4 月 29 日（Day 399），被験者は入院し，右側鼡径ヘルニアに対する観血的手術が施行された（リヒテンシュタイン法による鼡径ヘルニア修復，合併症なし）。治療薬として flucloxacillin，sodium chloride，betamethasone sodium phosphate，cefotaxime sodium，bupivacaine hydrochloride，fentanyl，propofol，glucose，及び ephedrine が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 4 月 29 日），鼡径ヘルニアは消失したと判断された。2015 年 4 月 30 日（Day 400），被験者は退院した。2015 年 5 月 21 日（Day 421），手術創感染（非重篤）を発現した。治療薬として flucloxacillin が投与された。最終報告時点で，鼡径部痛は未消失と判断された。

2016 年 2 月 21 日（Day 697），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，ウートホフ現象（2014 年 6 月 13 日），鼡径部痛（2014 年 8 月 20 日～継続中），創傷（左中指，2014 年 11 月 24 日～12 月 4 日），高血圧（2014 年 12 月 16 日～継続中），足変形（2015 年 4 月 13 日～継続中），創傷（右足，2015 年 8 月 19 日～9 月 16 日），及び腎結石症（2015 年 12 月 6 日～7 日）が報告された。

治験担当医師は，鼡径ヘルニアと治験薬との関連を否定した。

被験者 9033-004 – 重篤な有害事象（腰部脊柱管狭窄症，滑液嚢腫）

被験者背景：50 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（腰部脊柱管狭窄症，滑液嚢腫）

本被験者は，1995 年に MS を発症し，2004 年に MS と診断され，2012 年 1 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 8 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2008 年 5 月 13 日に有害事象のため中止）及び glatiramer acetate（2012 年 5 月 2 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 18 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，気管支痙攣（2008 年）があった。合併症として，メラノサイト性母斑（1979 年発症），日光皮膚炎（1983 年発症），関節痛（2005 年発症），季節性アレルギー（2006 年発症）を有していた。併用薬として，尿路感染に対して trimethoprim を，転倒に対して paracetamol を，右脚の坐骨神経痛に対して paracetamol，naproxen，tramadol，omeprazole，diclofenac，及び baclofen を，間欠性の左右膝痛に対して diclofenac を使用していた。

2014 年 6 月 18 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 1 月 22 日，被験者はスプリント装着のため外科的処置を受けた。

2015 年 9 月（日付不明），腰部脊柱管狭窄症及び L4～L5 腰椎の滑液嚢腫と診断された。本事象に対する治療は報告されなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。

2016 年 2 月 23 日（Day 616），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

2016 年 4 月 22 日（治験薬最終投与 60 日後），被験者は入院し，L4 及び L5 の両側除圧及び滑液嚢腫の摘出のための手術を受け，完全に回復した。2016 年 4 月 23 日，被験者は退院した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2014 年 6 月 19 日～30 日），手首関節骨折（2015 年 1 月 22 日～2 月 20 日），転倒（2015 年 1 月 22 日），坐骨神経痛（2015 年 10 月 8 日～継続中），2 回目の転倒（2015 年 11 月 1 日），及び 3 回目の転倒（2015 年 11 月 24 日）が報告された。

治験担当医師は，腰部脊柱管狭窄症及び滑液嚢腫と治験薬との関連を否定した。

被験者 9033-005 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：57 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，2008 年 2 月 3 日に MS を発症し，2011 年 2 月 3 日に MS と診断され，2012 年 12 月 20 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 4 月 15 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

既往歴として，胆石摘出（2012 年）があった。合併症として，片頭痛（1995 年発症），燃え尽き症候群（1998 年発症），鼻咽頭炎（1999 年発症），うつ病（2013 年発症），及びざ瘡（診断年の報告なし）があった。併用薬として，片頭痛及び感冒に対して ibuprofen を，感冒に対して Echinacea purpurea を，子宮組織疾患の予防として estradiol を，軽度うつ病に対して mirtazapine を，感冒及び断続的な鼻閉塞に対して ipratropium-xylometazoline（Otrivin）を，外耳炎に対して hydrocortisone-oxitetracycline を，予防としてダニ媒介性脳炎ワクチンを，インフルエンザ予防としてインフルエンザワクチンを使用していた。

ベースライン時（2014 年 10 月 22 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

2014 年 10 月 1 日（スクリーニング期間中）及び 2015 年 10 月 13 日（Day 357）の皮膚科検査で病変は認められなかった。

2014 年 10 月 22 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 2 月 10 日（Day 477），右大腿後部の丘疹（直径 4～5 mm）を伴う皮膚病変の最初の徴候及び症状が認められた。同日（2016 年 2 月 10 日），薄片生検が行われた結果，限局型かつ表在型の先端部が深い基底細胞癌と確定診断された。日付は不明であるが，切除が行われた。基底細胞癌による治験薬投与の変更はなかった。最終報告時点で，基底細胞癌は未消失と判断された。

2016 年 2 月 17 日（Day 484），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻咽頭炎（4 回，2014 年 10 月 2 日～2016 年 1 月 13 日），外耳炎（2015 年 4 月 30 日～5 月 5 日），転倒（2015 年 10 月 23 日），2 回目の転倒（2015 年 10 月 24 日），及び筋肉痛（2015 年 11 月 3 日～4 日）が報告された。

治験担当医師は，基底細胞癌と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 9041-004 – 重篤な有害事象（関節炎）

被験者背景：53 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（関節炎）

本被験者は，1980 年に MS を発症し，1992 年に MS と診断され，2001 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。2000 年に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b（2000 年 5 月に中止）及び IFN β-1a（2013 年 9 月 16 日に中止）であり，中止理由はいずれもその他（詳細不明）であった。

ベースライン時（2013 年 10 月 15 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

合併症として，関節炎（2004 年発症），子宮平滑筋腫及び高血圧（いずれも 2009 年発症），胃内 pH 上昇，筋骨格痛，半月板損傷，四肢痛，及び頚部痛（いずれも 2012 年発症），高コレステロール血症（2013 年発症）を有していた。併用薬として，頭痛及び右膝／肩痛に対して ibuprofen を，頚部痛及び肩痛に対して sertraline を，胃の保護を目的に pantoprazole sodium sesquihydrate を，動脈性高血圧に対して candesartan を，動脈性高血圧の悪化に対して spironolactone，bisoprolol，hydrochlorothiazide，及び telmisartan を，右足の浮腫に対して aluminium acetotartrate 及び bromelains を，睡眠障害に対して temazepam を，抜け毛予防を目的に L-cysteine-calcium pantothenate-millet extract を，感冒に対して acetylcysteine を，筋痙縮に対して magnesium を使用しており，MS の機能的療法を目的に理学療法を，半月板変性に対して半月板手術を受けていた。

2013 年 10 月 15 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 11 月 23 日（Day 40），関節痛（右膝の疼痛，非重篤）が発現した。

2015 年 5 月 29 日（Day 592），被験者は関節炎［中足関節炎による右足の疼痛（足関節）］と診断された。2015 年 6 月 17 日（Day 611），関節炎により入院した。同日（2015 年 6 月 17 日），右足の足根中足関節固定術が行われた。治療薬として diclofenac，tilidine，bromelain，ibuprofen，

gabapentin，paracetamol，rivaroxaban，及び cefuroxime が投与された。関節炎による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 6 月 23 日（Day 617），被験者は退院した。最終報告時点で，関節炎は未消失と判断された。

2016 年 3 月 15 日（Day 883），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻咽頭炎（2013 年 10 月 10 日～17 日），頭痛（2013 年 10 月 10 日），筋肉痛（2013 年 11 月 4 日～5 日），関節痛（右膝，2013 年 11 月 23 日～継続中），不眠症（2014 年 1 月 29 日～継続中），末梢性浮腫（右足，2014 年 4 月 9 日～継続中），限局性浮腫（右足，2014 年 10 月 1 日～継続中），下痢（2015 年 3 月 1 日～6 月 1 日），及び高血圧（悪化，2016 年 2 月 16 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は関節炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 9041-012 – 重篤な有害事象（抑うつ気分）

被験者背景：53 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（抑うつ気分）

本被験者は，1998 年に MS を発症し，2008 年に MS と診断され，2008 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。2013 年 7 月に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は mitoxantron［2012 年 5 月 2 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 11 月 26 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，C 型肝炎（1994 年）があった。併用薬として，予防を目的に vitamin D を，攣縮に対して *Cannabis sativa* を，両下肢の筋痙攣に対して magnesium を，高コレステロール血症に対して simvastatin を使用していた。

2014 年 11 月 26 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 22 日（Day 27），抑うつ気分の悪化が認められた。被験者には自殺念慮があると報告された。同日，電子版 C-SSRS による評価は 4（基準範囲：0～3，グレード 2）であった。被験者は精神科を受診し，状態は安定していることが確認された（精神科の評価報告は入手できず）。抑うつ気分による治験薬投与の変更はなかった。最終報告時点で，抑うつ気分は軽快と判断された。

2016 年 2 月 17 日（Day 449），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻咽頭炎（2014 年 11 月 17 日～26 日），せつ（肛門，2014 年 11 月 19 日～2015 年 1 月 23 日），歯痛（2014 年 11 月 21 日～12 月 18 日），視力障害（2014 年 12 月 11 日～22 日），末梢性浮腫（2014 年 12 月 22 日～継続中），高コレステロール血症（2015 年 1 月 5 日～11 月 16 日），皮膚乾燥及び視力低下（いずれも 2015 年 1 月 7 日～継続中），尿臭異常（2015 年 2 月 1 日～9 月 15 日），尿閉（2015 年 2 月 4 日～3 月 4 日），口内炎及び便秘（いずれも 2015 年 2 月 4 日～継続中），2 回目の鼻咽頭炎（2015 年 5 月

3 日～18 日），副鼻腔炎に伴う頭痛及び 3 回目の鼻咽頭炎（右上顎，いずれも 2015 年 8 月 1 日～5 日），筋痙縮（両下肢，2015 年 9 月 1 日～継続中），高コレステロール血症（悪化，2015 年 11 月 16 日～継続中），及び片頭痛（2016 年 2 月 4 日）が報告された。

治験担当医師は抑うつ気分と治験薬との関連を否定した。

被験者 9041-013 – 重篤な有害事象（腎盂腎炎，肺高血圧症，脳振盪）

被験者背景：57 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（腎盂腎炎，肺高血圧症，脳振盪）

本被験者は，1975 年に MS を発症し，1982 年に MS と診断され，2000 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2000 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b［2010 年 9 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

既往歴として，視神経炎及び複視（いずれも 1980 年）があった。合併症として，筋痙直（2002 年発症），脂腺過形成（2010 年発症），深部静脈血栓症，膀胱機能障害，尿路感染，及び肺塞栓症（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，痙直に対して tizanidine hydrochloride を，栄養補助食品として *Linum usitatissimum* seed を，肺塞栓症後の状態に対して rivaroxaban を，尿路感染に対して amoxicillin，sulfamethoxazole-trimethoprim，及び *Vaccinium macrocarpon* を，予防を目的に colecalciferol を，転倒による疼痛に対して paracetamol，caffeine-paracetamol-propyphenazone を，術後疼痛に対して ibuprofen を，手術による貧血に対して iron を，予防を目的に pantoprazole sodium sesquihydrate を，膀胱機能障害に対して fesoterodine fumarate を使用していた。

2014 年 11 月 6 日（スクリーニング期間中），被験者は脱力，発熱，戦慄，頻尿，及び痙直により入院し，腎盂腎炎と診断された。白血球数は $13.6 \times 10^3/\mu L$（基準範囲：4～$10.7 \times 10^3/\mu L$）で，尿中白血球数は 500（基準範囲：50 未満，単位は不明）であった。治療薬として piperacillin-tazobactam 及び amoxicillin が投与された。腎盂腎炎による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 11 月 10 日，腎盂腎炎は消失したと判断され，被験者は退院した。

ベースライン時（2014 年 12 月 3 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

2014 年 12 月 3 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 7 日（Day 67），呼吸困難（間欠性の息切れ）が発現した。

2015 年 3 月 2 日（Day 90），心電図所見で，II，V1，V3 誘導で陰性 T 波が認められた。2015 年 3 月 19 日（Day 107），心臓検査で，肺高血圧症（高度の肺動脈緊張亢進）が認められた。同日，僧帽弁及び三尖弁の閉鎖不全も認められた。2015 年 3 月 30 日（Day 118），被験者は肺高血圧症により入院した。同日（2015 年 3 月 30 日），心指数は 1.66 L/min/m^2，心拍出量は 3.18 L/min，一回拍出量は 48.87 mL/stroke，肺血管抵抗は 1484.28 dynes × sec/cm^5，最大右心室内

圧 dP/dt は 403 mmHg/sec，ヘモグロビンは 14.80 g/100 mL，心拍数は 65 bpm，酸素消費量は 274 mL/min，酸素飽和度は PA（飽和度/内容量）が 52.7/106.9，AO（飽和度/内容量）が 94.9/193.1 で，A-V O_2 差は 86.3 mL/L であった。右心カテーテルの右房圧（A/V/M）は 17/10/11，右室圧（S/D/E）は 98/1/19，PA（S/D/M）は 105/35/68，肺毛細血管楔入圧（A/V/M）は 12/10/9 であった。同日（2015 年 3 月 30 日），胸部 CT 画像で慢性血栓塞栓性肺高血圧症及び肺性心の徴候が認められ，ラジオアイソトープスキャン（肺シンチグラフィ）では肺塞栓症及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症が認められた。2015 年 4 月 1 日（Day 120），肺機能検査で右側呼吸器不全が認められ，肺高血圧症及び肺塞栓症による右心室不全（心室不全）の最終診断が確定した。治療薬として riociguat が投与された。肺高血圧症による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 4 月 1 日），被験者は退院した。

2015 年 8 月 28 日（Day 269），被験者は MS 関連の歩行不安定により転倒した。同日，被験者は脳頭蓋及び頚椎の CT 検査で脳振盪と診断され，入院した。後頭部頭皮の血腫も認められた。同日（2015 年 8 月 28 日），胸部 CT 検査で既存の肺疾患による両肺の肺挫傷の疑いが認められた。脳震盪に対する治療は報告されず，治験薬投与の変更はなかった。2015 年 8 月 31 日（Day 272），被験者は退院した。2015 年 9 月 4 日（Day 276），脳振盪は消失したと判断された。

2016 年 2 月 10 日（Day 435），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，メラノサイト性母斑（2014 年 10 月 28 日～継続中），尿路感染（2014 年 11 月 22 日～12 月 30 日），代謝障害（2014 年 11 月 28 日～継続中），2 回目の尿路感染（2014 年 12 月 27 日～2015 年 1 月 2 日），疼痛（2015 年 8 月 28 日～30 日），処置による疼痛（2015 年 9 月 21 日～10 月 26 日），術後貧血（2015 年 9 月 22 日～10 月 26 日），及び鼻咽頭炎（2015 年 11 月 28 日～12 月 8 日）が報告された。

治験担当医師は腎盂腎炎，肺高血圧症，及び脳振盪と治験薬との関連を否定した。腎盂腎炎の考えられる要因は自己導尿カテーテルであった。

被験者 9046-002 – 重篤な有害事象（過敏症），投与中止に至った有害事象（過敏症）

被験者背景：59 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（過敏症），2. 投与中止に至った有害事象（過敏症）

本被験者は，1980 年 1 月 1 日に MS を発症し，1980 年 1 月 1 日に MS と診断され，2002 年 1 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2001 年 12 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は rituximab（2013 年 1 月 4 日に中止），IFN β-1b（2012 年 10 月 1 日に中止），mitoxantrone（2011 年 10 月 17 日に中止），及び IFN β-1a（2011 年 4 月 1 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2014 年 4 月 30 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，過活動性膀胱，疲労，カルシウム欠乏，及び痙直の減少（いずれも診断年の報告なし）があった。合併症として，ビタミン D 欠乏（2013 年発症）を有していた。併用薬として，疲労に対して fampridine を，骨脱灰の予防を目的に calcium-vitamin D を，尿失禁に対して oxybutynin hydrochloride を，痙直に対して dronabinol を，尿路感染に対して sulfamethoxazole-trimethoprim を使用していた。

2014 年 4 月 30 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 5 月 7 日（Day 8），過敏症（CTCAE グレード 4，全身性アレルギー反応）が認められ，入院した。被験者は顔面及び上肢の紅斑性皮疹を発現し，息切れを伴っていた。過換気，こわばり感，強直性間代性痙攣，頻呼吸及び激越が認められたが，血行動態は安定していた。四肢にテタニーを認め，言葉のやりとりが困難で，グラスゴー昏睡尺度スコア 8 であった。徐々に固縮も認められた。同日（2014 年 5 月 7 日）の脳波検査では，てんかん様パターン波は認められなかった。翌日（2014 年 5 月 8 日）の脳波検査では，わずかに基底部の広範な不規則性が認められたが，十分で速やかな薬理学的性質の活性があり，明確なてんかん様の異常は認められなかった。治療薬として midazolam，methylprednisolone sodium succinate，clonazepam，propofol，及び clemastine fumarate が投与された。過敏症のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 5 月 7 日（Day 8）］。2014 年 5 月 9 日，過敏症は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

被験者は，試験終了時の診察を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2014 年 5 月 7 日～11 日）が報告された。

治験担当医師は過敏症と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 9047-004 – 重篤な有害事象（白血球減少症），投与中止に至った有害事象（白血球減少症）

被験者背景：55 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（白血球減少症），2. 投与中止に至った有害事象（白血球減少症）

本被験者は，1994 年に MS を発症し，2004 年に MS と診断され，2006 年 5 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 5 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2009 年 12 月に効果不十分のため中止）及び mitoxantrone hydrochloride（2011 年 3 月に有害事象のため中止）であった。

既往歴として，虹彩毛様体炎（2008 年）があった。合併症として，皮膚乳頭腫及び脂漏性角化症（2014 年発症）を有していた。併用薬として，痙直に対して fampridine を，尿意切迫に対して darifenacin を，胃の保護を目的に pantoprazole sodium sesquihydrate を，膀胱障害に対して

ibuprofen を，咳嗽及び発熱に対して paracetamol を，インフルエンザ様症状に対して ibuprofen を使用していた。

2014 年 9 月 3 日（スクリーニング期間中），白血球数は 3.7 × 10^9/L（基準範囲：4～10.7 × 10^9/L）であった。

ベースライン時（2014 年 9 月 5 日）の EDSS スコアは 2.5 であった。

2014 年 9 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 12 月 9 日（Day 461），白血球減少症が認められた（白血球数は 1.8 × 10^9/L）。白血球減少症に対する治療は報告されなかった。白血球減少症のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 12 月 17 日（Day 469）］。2015 年 12 月 22 日（Day 474），白血球数は 2.07 × 10^9/L で，白血球減少症は消失したと判断された。

被験者は白血球減少症のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿意切迫（2014 年 11 月 18 日～21 日），膀胱不快感（2014 年 11 月 27 日），口腔咽頭痛（2014 年 12 月 5 日～8 日），湿性咳嗽（2014 年 12 月 11 日～14 日），及びインフルエンザ様疾患（2015 年 1 月 24 日～31 日）が報告された。

治験担当医師は白血球減少症と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 9053-006 – 重篤な有害事象（高血圧，てんかん 4 回）

被験者背景：59 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（高血圧，てんかん 4 回）

本被験者は，1989 年に MS を発症し，1999 年 8 月 10 日に MS と診断され，2000 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2002 年 6 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は mitoxantrone［2009 年にその他（詳細不明）の理由のため中止］及び azathioprine（2012 年 12 月に効果不十分のため中止）であった。

既往歴として，硬膜下血腫（2005 年），上肢骨折（2006 年）があった。合併症として，尿失禁（1989 年発症），てんかん（1993 年発症），うつ病（2000 年発症），静脈瘤（2006 年発症），及び骨減少症（2011 年発症）を有していた。併用薬として，うつ病に対して sertraline hydrochloride を，尿失禁に対して tolterodine tartrate を，痙直に対して baclofen を，てんかんに対して oxcarbazepine を，栄養補助を目的に calcium carbonate-colecalciferol を使用していた。

スクリーニング時（2014 年 4 月 3 日），血圧は 140/80 mmHg，心拍数は 66 bpm であり，心電図所見は正常であった。

ベースライン時（2014 年 8 月 8 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

2014 年 8 月 8 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 9 月 22 日（Day 46），被験者は頭痛が 2 日間続き，高血圧と診断された。2014 年 9 月 24 日（Day 48），てんかん発作（1 回目）により救命救急室に運ばれた。治療として valsartan の投与及び isotonic serum の注射が行われた。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 9 月 25 日（Day 49），てんかん（1 回目）は消失したと判断され，被験者は救命救急室から退室した。

2015 年 9 月 5 日（Day 394），被験者はてんかん発作（2 回目）を発現し，入院した。MRI 検査で出血や急性梗塞は認められなかった。治療薬として levetiracetam，acetylsalicylic acid，及び生理食塩水が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 9 月 9 日（Day 398），てんかん（2 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。2015 年 9 月 14 日（Day 403）の脳波検査でてんかん性放電は認められなかった。

2015 年 11 月 2 日（Day 452），被験者はてんかん発作（3 回目）を発現し，入院した。治療薬として diazepam，phenytoin，及び midazolam が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 11 月 6 日（Day 456），てんかん（3 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 1 月 30 日（Day 541），被験者は，てんかん発作（4 回目）を発現し，入院した。本事象に対する治療は報告されなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 2 月 1 日（Day 543），てんかん（4 回目）は消失したと判断され，翌日（2016 年 2 月 2 日），被験者は退院した。

2016 年 2 月 26 日（Day 568），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，皮膚乾燥及び静脈瘤（下肢，いずれも 2014 年 4 月 24 日～継続中），並びにインフルエンザ（2015 年 9 月 5 日～8 日）が報告された。

治験担当医師は高血圧と治験薬との関連を否定できないと判断したが，てんかん（1～4 回目）と治験薬との関連は否定した。てんかん発作（3 回目）は，levetiracetam の不定期使用との関連を否定できないとした。

被験者 9054-001 – 重篤な有害事象（血中ブドウ糖増加）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（血中ブドウ糖増加）

本被験者は，2009 年 12 月 1 日に MS を発症し，2012 年 8 月 7 日に MS と診断され，2012 年 11 月 13 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 9 月 24 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は glatiramer acetate（2013 年 5 月 1 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 1 月 10 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

合併症として，不安（2011 年発症）及び尿失禁（2013 年発症）を有していた。併用薬として，尿失禁に対して flavoxate hydrochloride 及び tolterodine l-tartrate（Detrusitol）を，不安に対して duloxetine hydrochloride を，MS 関連の筋原性疼痛に対して baclofen を，避妊具として intrauterine を，MS 関連の歩行困難に対して fampridine 及び pregabalin を，MS 関連の神経障害性疼痛に対して pregabalin を使用していた。

2014 年 1 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 3 月 7 日（Day 57），被験者は糖尿病（グレード 1，非重篤）と診断された。治療薬として metformin hydrochloride が投与された。2015 年 5 月 5 日（Day 481）に被験者は治験薬（BAF）の二重盲検での最終投与を受け，2015 年 5 月 6 日（Day 482）に非盲検投与に変更された。2016 年 1 月 14 日（Day 735），血中ブドウ糖増加（380.8 mg/dL，基準範囲：74～106 mg/dL）により被験者は入院した。治療薬として insulin aspart，omeprazole，及び enoxaparin sodium が投与された。翌日（2016 年 1 月 15 日），血中ブドウ糖は 138.8 mg/dL であった。血中ブドウ糖増加による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 1 月 18 日（Day 739），血中ブドウ糖増加は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 28 日（Day 749），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は血中ブドウ糖増加と治験薬との関連を否定した。

被験者 9055-003 – 重篤な有害事象（菌血症，尿路感染）

被験者背景：44 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（菌血症，尿路感染）

本被験者は，2005 年に MS を発症し，2006 年 1 月 20 日に MS と診断され，2013 年 4 月 10 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年 7 月 10 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2010 年 5 月 20 日に中止）及び glatiramer acetate（2014 年 1 月 16 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2014 年 2 月 28 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，アフタ性潰瘍（2006 年）があった。合併症として，うつ病（2005 年発症），振戦（2013 年発症），及び脂漏性角化症（2014 年発症）を有していた。併用薬として，MS 関連の疲労に対して modafinil を，うつ病に対して citalopram hydrobromide を，歩行困難に対して fampridine を，両手の振戦に対して propranolol hydrochloride を使用していた。

2014 年 2 月 28 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 10 月 5 日（Day 585），被験者は尿路感染及び菌血症を発現した。2015 年 10 月 10 日（Day 590），被験者は血尿及び脱力を発現し，尿路感染のため入院した。2015 年 10 月 11 日

（Day 591），被験者は退院した。2015 年 10 月 12 日（Day 592），精密検査のため再入院となり，同日，血中尿素が 6（基準範囲：7～20），CRP が 3.11 mg/dL（基準範囲：≤0.5 mg/dL），好中球数が 10.52（基準範囲：2～8），リンパ球数が 4.5%（基準範囲：25～50%）及び白血球数が 12.20（基準範囲：4～10，単位は不明）であった。治療薬として，lansoprazole，ciprofloxacin，diclofenac potassium-serrapeptase（Zenser D），famotidine，ranitidine hydrochloride，ceftriaxone sodium，hydrochlorothiazide-irbesartan（Karvezide），及び enoxaparin sodium が投与された。尿路感染及び菌血症による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 10 月 22 日（Day 602），CRP は 3.11 mg/dL（基準範囲：≤0.5 mg/dL）であった。2015 年 10 月 26 日（Day 606），被験者は退院した。2015 年 11 月 26 日（Day 637），菌血症及び尿路感染は消失（後遺症あり）したと判断された。

2016 年 2 月 24 日（Day 727），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，腎結石症（2015 年 11 月 18 日～20 日）が報告された。

治験担当医師は菌血症及び尿路感染と治験薬との関連を否定した。

被験者 9062-001 – 重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

被験者背景：53 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は，2006 年に MS を発症し，2009 年 1 月に MS と診断され，2009 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 9 月 3 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

合併症として，脱毛症（2006 年発症），季節性アレルギー及び筋痙縮（いずれも 2013 年発症），及び皮膚病変を有していた。併用薬として，被角血管腫切除時の局所麻酔として lidocaine with epinephrine を，枯草熱に対して loratadine を，脱毛症に対して finasteride 及び minoxidil を，被角血管腫切除後の創傷ケアを目的に mupirocin を，下肢痙攣に対して gabapentin を，頭痛及び咽喉痛に対して paracetamol を，咳嗽に対して咳止めシロップを，栄養補助食品として biotin を，コレステロール管理に対して simvastatin を使用しており，また baclofen，quinidine sulphate，及び naproxen（使用理由の詳細不明）も使用していた。右下腹部の病変に対し，組織像を確認するため，6 mm のパンチ生検が行われた。

2013 年 9 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 3 月 18 日（Day 190），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められ，ALT は 143 U/L（ベースライン値は 47 U/L，基準範囲：≤45 U/L），AST は 79 U/L（基準範囲：≤41）であった。肝機能検査値については下記に示す。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に対する

治療は報告されなかった。2014 年 3 月 22 日（Day 194），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加により治験薬の投与は中断された。2014 年 3 月 27 日（Day 199），ALT は 71 U/L，AST は 34 U/L で，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。2014 年 5 月 13 日（Day 246），治験薬の投与が再開された。

臨床検査パラメータ

Date; Day	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L)	Alkaline phosphatase (RR: 40 to 129 U/L)	Total bilirubin (RR: 2 to 21 µmol/L)
30-Jul-2013; (Screening)	56	NR	NR	NR
03-Sep-2013; (Baseline)	47	NR	NR	NR
09-Oct-2013; (Day 30)	62	47	NR	NR
12-Dec-2013; (Day 94)	48	NR	NR	NR
18-Mar-2014; (Day 190)	143	79	NR	NR
27-Mar-2014; (Day 199)	71	34	NR	NR
04-Apr-2014; (Day 207)	44	44	42	3
05-Jun-2014; (Day 269)	54	NR	NR	NR

RR：基準範囲，NR：報告なし

2015 年 3 月 11 日（Day 548），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，被角血管腫（2013 年 9 月 15 日～10 月 7 日），皮膚変色（2013 年 9 月～11 月），紅斑（2013 年 12 月 1 日～2014 年 2 月），転倒（2013 年 12 月 2 日），挫傷（右上腕，2013 年 12 月 2 日～10 日），関節腫脹（2013 年 12 月 17 日～31 日），倦怠感，疲労，及び頭痛（いずれも 2014 年 3 月 14 日～21 日），口腔咽頭痛（2014 年 4 月 13 日～27 日），平衡障害（2014 年 6 月～継続中），及び体重減少（2014 年 9 月 9 日～継続中）が報告された。

治験担当医師はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と治験薬との関連を否定できないとした。

被験者 9062-004 – 重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

被験者背景：44 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は，1993 年に MS を発症し，MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。2011 年 12 月に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 10 月 24 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴として，霧視（2000 年），早発閉経（2005 年）があった。合併症として，アトピー性皮膚炎（1970 年発症），背部痛，関節痛及び胸部不快感（いずれも 1990 年発症），頭痛（1992 年発症），うつ病及び不安（いずれも 1997 年発症），肝機能検査値上昇（2000 年発症），高血圧，ビタミン D 欠乏，喘息，眼部不快感，及び先天性白内障（いずれも 2013 年発症），並びに皮膚病変を有していた。併用薬として，軽度の喘息に対して salbutamol を，MS 再発に対して methylprednisolone を，うつ病及び不安に対して sertraline を，高血圧増悪に対して doxazosin mesilate を，眼乾燥に対して carmellose sodium を，頭痛，関節痛，及び背部痛に対して ibuprofen を，全身の健康のために multivitamins を，灼熱感及び疼痛に対して naproxen，oxcarbazepine，及び ibuprofen を，湿疹に対して betamethasone valerate 及び流動パラフィン，白色ワセリン及び水を含む密封性の皮膚軟化剤を，高血圧に対して ramipril を，疲労に対して modafinil を，下肢痛及び灼熱感に対して diclofenac を使用していた。また，被験者は試験期間中に色素性母斑切除を受け，右耳の色素性母斑切除後，flucloxacillin を投与された。

2013 年 10 月 29 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 21 日（Day 358）に，ALT は 143 U/L（基準範囲：≤ 45 U/L）まで増加し，重篤な有害事象として報告された。GGT 及び ALP の増加も認められた（下表参照）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に対する治療は報告されず，治験薬投与の変更はなかった。2015 年 1 月 22 日（Day 451），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。

2016 年 2 月 4 日（Day 829），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

臨床検査パラメータ

Date	Study Day	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L)	Alkaline phosphatase (RR: 35 to 104 U/L)
26-Nov-2013	29	64	Normal	94	Normal
14-Jan-2014	78	87	Normal	208	136
29-Apr-2014	183	107	Normal	178	124
29-Jul-2014	274	71	Normal	214	114
21-Oct-2014	358	143	Normal	236	135
16-Apr-2015	535	131	Normal	384	138
15-Jul-2015	625	77	Normal	183	115
21-Oct-2015	723	133	62	295	169
04-Feb-2016	829	47	Normal	241	156
03-Mar-2016	857	Normal	Normal	162	126

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高血圧（2013 年 11 月 26 日～継続中），鼻咽頭炎（2015 年 1 月 19 日～2 月 2 日），灼熱感（2015 年 3 月 14 日～継続中），及びメラノサイト性母斑（右耳色素性母斑，2015 年 4 月 1 日）が報告された。

治験担当医師はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と治験薬及び methylprednisolone との関連を否定できないと判断した。

被験者 9063-010 – 重篤な有害事象（裂傷，関節痛，運動不能）

被験者背景：41 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（裂傷，関節痛，運動不能）

本被験者は，2007 年 12 月 1 日に MS を発症し，2008 年 5 月 1 日に MS と診断され，2012 年 1 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。2013 年 2 月 1 日に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a［2011 年 6 月 22 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］及び glatiramer acetate（2012 年 6 月 1 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 26 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，てんかん（1986 年），疲労（1993 年），手根管症候群（2001 年），乳房嚢胞（2005 年），怒り及び欲求不満耐性低下（2008 年）があった。合併症として，鉄欠乏性貧血（2004 年発症）及び歩行障害（2014 年発症）を有していた。併用薬として，深部静脈血栓症予防として enoxaparin を，帯状疱疹に対して acyclovir を，痙直及び疼痛に対して gabapentin を，左臀部の皮膚損傷に対して flucloxacillin を，尿路感染に対して trimethoprim を，痙直に対して baclofen 及び dantrolene を，MS に対して colecalciferol を，鉄欠乏性貧血に対して ferrous fumarate を，月経遅延のため norethisterone を，褥瘡に対して granuflex dressing，alleyvn dressing，及び carmellose sodium（aquacel dressing）を，疼痛に対して paracetamol を，予防としてインフルエンザワクチンを，痙直に対して A 型ボツリヌス毒素を使用していた。

2014 年 6 月 26 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 1 月 17 日（Day 206），被験者は仰向けに転倒し，11 日前の転倒から持続していた損傷部位の後頭部裂傷（グレード 3）が持続し，入院した。CT 画像で頭蓋円蓋部骨折や頭蓋内病変は認めなかった。被験者は，裂傷の洗浄及び縫合を受けた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。

2015 年 9 月 16 日（Day 448），9 月 18 日（Day 450），及び 9 月 22 日（Day 454）に被験者は再度転倒し，2015 年 9 月 24 日（Day 456）より関節痛（左膝痛）及び腫脹が発現した。X 線検査で骨折は認められなかった。詳しい検査を行い，軽度の腫脹が認められたが，局所性の圧痛はなかった。2015 年 9 月 24 日（Day 456），裂傷は消失したと判断され，被験者は退院した。2015 年 10 月 6 日（Day 468）に，疼痛を伴う膝のこわばり感が発現した。2015 年 10 月 21 日（Day 483），運動不能の最初の徴候及び症状が発現した。翌日（2015 年 10 月 22 日），被験者は，膝のこわばり感及び疼痛の増強を訴え，体重を支えることや車椅子からの移動ができなかった。2015 年 10 月 23 日（Day 485）に，運動不能と診断され，左膝の屈筋治療のため入院した。2015 年 10 月 29 日（Day 491），MRI 画像で両方の関節面に達するわずかな縦垂直外側半月板断裂が認められた。

治療薬として paracetamol，codeine，ibuprofen，及び gabapentin が投与された。関節痛及び運動不能による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 1 月 19 日（Day 573）に，運動不能は消失（後遺症あり）したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 2 日（Day 587），治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。最終報告時点で，関節痛は未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，口内乾燥（2014 年 6 月 29 日～7 月 10 日），無月経（2014 年 7 月 31 日～10 月 28 日），リンパ球減少症（2014 年 9 月 4 日～継続中），末梢腫脹（下肢，2014 年 9 月 24 日～25 日），帯状疱疹（2014 年 10 月 13 日～29 日），皮膚障害（2014 年 11 月 4 日～2015 年 2 月 24 日），尿路感染（2014 年 12 月 11 日～17 日），筋痙縮（左下肢，2014 年 12 月 13 日～17 日），2 回目の尿路感染（2015 年 3 月 16 日～4 月），血圧上昇（2015 年 3 月 20 日～10 月 23 日），褥瘡性潰瘍（2015 年 4 月 24 日～11 月 11 日），平均赤血球容積増加（2015 年 6 月 30 日～12 月 11 日），血中重炭酸塩減少（2015 年 6 月 30 日～2016 年 2 月 3 日），血中クレアチニン減少（2015 年 6 月 30 日～継続中），2 回目の筋痙縮（両下肢，2015 年 8 月 18 日～継続中），関節腫脹（左膝，2015 年 9 月 24 日～2016 年 1 月），尿意切迫（2015 年 11 月 11 日～継続中），尿閉（2015 年 11 月 14 日～2016 年 1 月），尿失禁（2015 年 11 月 17 日～20 日），認知障害（2015 年 11 月 19 日～継続中），2 回目の褥瘡性潰瘍（2015 年 12 月 10 日～16 日），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2015 年 12 月 11 日～2016 年 2 月 3 日），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2015 年 12 月 11 日～22 日），皮膚局面（2016 年 2 月 3 日～3 月 9 日），リンパ球数減少及び白血球数減少（いずれも 2016 年 3 月 9 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は裂傷，関節痛，及び運動不能と治験薬との関連を否定した。その他の要因として，適応症の進行及び運動制限による転倒の増加の可能性を挙げた。

被験者 9063-011 – 重篤な有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加），投与中止に至った有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

被験者背景：55 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加），2. 投与中止に至った有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は，1987 年に MS を発症し，1992 年に MS と診断され，2002 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返していた。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 8 月 7 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

スクリーニング時の合併症として，うつ病（1998 年発症），頭痛（診断年の報告なし），光線角化症，脂漏性角化症，メラノサイト性母斑，及び尿意切迫を有していた。併用薬として，尿意切迫に対して solifenacin を，ビタミン補充として cyanocobalamin を，気分変化に対して venlafaxine を，散発性の頭痛に対して ibuprofen を，MRI 造影のため gadobutrol を，尿路感染に対して nitrofurantoin 及び fosfomycin を，腕及び肩の疼痛に対して perna caliculata extract を，右上腕及び肩の筋肉痛に対して diclofenac sodium を，ワクチン接種としてインフルエンザワクチンを使用していた。

ベースライン時（2014 年 8 月 1 日），ALT は 76 U/L，AST は 54 U/L であった。

2014 年 8 月 7 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 9 月 4 日（Day 29），被験者の AST は 237 U/L（基準範囲は不明）及び ALT は 404 U/L（基準範囲は不明）に増加した。肝機能検査値については下表に示す。同日（2014 年 9 月 4 日），血圧上昇（非重篤）が報告され，測定値は 143/96 mmHg，140/100 mmHg，及び 140/99 mmHg であった。これらの事象に対する治療の報告はなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 9 月 19 日（Day 44）］。2014 年 11 月 18 日，AST は 47 U/L，ALT は 62 U/L であった。2014 年 12 月 19 日の臨床検査の結果は，AST は 26 U/L，ALT は 31 U/L であった。2014 年 12 月 19 日，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。最終報告時点で，血圧上昇は未消失と判断された。

臨床検査パラメータ

Date; Day	ALT (RR: ≤ 45 U/L); (RR*: ≤ 50 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L); (RR*: ≤ 40 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L); (RR*: ≤ 40 U/L)	Alkaline phosphatase (RR: 35 to 104 U/L); (RR*: 30 to 130 U/L)	Total bilirubin (RR: ≤ 20 µmol/L)
01-Aug-2014; (ベースライン)	76	54	NR	NR	NR
04-Sep-2014; (Day 29)	404	237	238	125	NR
10-Sep-2014; (Day 35)	369*	181*	NR	133*	NR
12-Sep-2014; (Day 37)	339*	170*	NR	128*	11
15-Sep-2014; (Day 40)	332*	186*	NR	121*	11
17-Sep-2014; (Day 42)	317*	172*	274*	112*	11
19-Sep-2014; (Day 44)	310*	152*	NR	109*	11
26-Sep-2014	227*	119*	194*	106*	9
02-Oct-2014	262*	137*	210*	100*	7
15-Oct-2014	139*	80*	129*	77*	11
06-Nov-2014	69*	44*	60*	71*	8
18-Nov-2014	62	47	46	NR	NR
19-Dec-2014	31	26	29	NR	NR
10-Sep-2015	NR	NR	NR	NR	10

RR：基準範囲，NR：報告なし
*：異なる基準範囲

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2014 年 8 月 16 日～24 日），2 回目の尿路感染（2014 年 9 月 10 日～13 日），四肢痛及び筋骨格痛（右上腕及び右肩の疼痛，いずれも 2014 年 9 月 22 日～継続中），並びに 2 回目の四肢痛及び筋骨格痛（左上腕及び左肩の疼痛，いずれも 2014 年 10 月 1 日～継続中）が報告された。

治験担当医師はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と治験薬及び併用薬（nitrofurantoin）との関連を否定できないとした。

被験者 9065-007 – 重篤な有害事象（E 型肝炎，神経根障害）

被験者背景：45 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（E 型肝炎，神経根障害）

本被験者は，1986 年に MS を発症し，1990 年に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（1996 年に有害事象のため中止）及び glatiramer acetate（2013 年 10 月 1 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 5 月 1 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，アルコール摂取（6 単位／週），筋痙直及び膀胱障害（診断日の報告なし）があった。併用薬として，鎮痛療法のため tramadol 及び naproxen を，痙直に対して A 型ボツリヌス毒素及び baclofen を，勃起不全に対して tadalafil を，予防として omeprazole を，膀胱症状に対して solifenacin 及び nitrofurantoin を，頭痛に対して paracetamol を，MS 再発に対して methylprednisolone を，睡眠に対して amitriptyline を使用していた。

2014 年 5 月 1 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 5 月 29 日（Day 29），ALT は 47 U/L（基準範囲：≤45 U/L），GGT は 140 U/L（基準範囲：2～65 U/L）であった。

2014 年 6 月 21 日（Day 52），被験者は不調を感じ，息切れがあり，暗色尿，疲労，及び寝汗があったと報告された。被験者は入院した。臨床検査で肝機能異常が認められ，AST が 577 IU/L（基準値上限の 11 倍，基準範囲：16～50 IU/L），GGT が 479 IU/L（基準値上限の 7.7 倍，基準範囲：12～62 IU/L），ALP が 236 IU/L（基準範囲：30～130 IU/L，いずれも CTCAE グレード 3），及び総ビリルビンが 39 µmol/L（基準範囲：3～21 µmol/L，CTCAE グレード 2）であった。肝機能検査値については下表に示す。同日（2014 年 6 月 21 日），抗 HEV-IgG 及び抗 HEV-IgM 検査で急性 E 型肝炎の一次感染陽性が判明した。2014 年 6 月 22 日（Day 53）に，治験薬の投与は中断され，デチャレンジ陽性（投与中止により消失）であった。2014 年 7 月 2 日（Day 63）に，

抗 HEV-IgG 及び抗 HEV-IgM 検査で急性 E 型肝炎感染が確認された。本事象に対する治療は報告されなかった。2014 年 7 月 24 日（Day 85），臨床検査で AST（22 IU/L），GGT（85 U/L），ALP（76 IU/L），及び総ビリルビン（12 µmol/L）の減少が認められた。2014 年 8 月 13 日（Day 105）に，E 型肝炎は消失したと判断された。2014 年 11 月 6 日（Day 190），治験薬の投与が再開された。

臨床検査パラメータ

Date; Day	ALT (RR: ≤ 45 U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L); (RR*: 16 to 50 IU/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L); (RR*: 12 to 62 IU/L)	Alkaline phosphatase (RR: 30 to 130 IU/L)	Total bilirubin (RR: 3 to 21 µmol/L)
29-May-2014; (Day 29)	47	NR	140	NR	NR
21-Jun-2014; (Day 52)	NR	577*	479*	236	39
24-Jul-2014; (Day 85)	NR	22*	85	76	12
22-Jan-2015; (Day 267)	NR	NR	89	NR	NR
23-Apr-2015; (Day 358)	NR	NR	122	NR	NR
31-Jul-2015; (Day 457)	48	NR	174	NR	NR
03-Nov-2015; (Day 552)	49	NR	158	NR	NR
12-Jan-2016; (Day 622)	52	NR	244	NR	NR
23-Feb-2016; (Day 664)	54	NR	322	NR	NR

RR：基準範囲，NR：報告なし

*：異なる基準範囲

2015 年 9 月 7 日（Day 495），詳細不明の理由のため治験薬の投与は中断され，2015 年 9 月 8 日（Day 496）に再開された。

2015 年 11 月 19 日（Day 568），被験者は著しい疼痛及び運動制限を伴う左下肢へと広がる急性の腰痛により入院した。同日，腰髄神経根障害と診断された。2015 年 11 月 22 日（Day 571）に，被験者は退院した。2016 年 1 月 2 日（Day 612），腰椎 MRI 検査で L5/S1 椎間板脱出及び左 S1 神経根インピンジメントを伴う椎間板変性疾患（CTCAE グレード 3）が確認された。治療薬として cephalexin，naproxen，diazepam 及び morphine sulfate pentahydrate が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。最終報告時点で，神経根障害は未消失と判断された。

2016 年 2 月 23 日（Day 664），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛（2014 年 5 月 9 日～継続中）及びうつ病（2016 年 2 月 23 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は E 型肝炎及び神経根障害と治験薬との関連を否定した。治験依頼者の医師によると，アルコール摂取は E 型肝炎のリスク因子となり得る。

被験者 9065-008 – 重篤な有害事象（三叉神経痛）

被験者背景：58 歳，男性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（三叉神経痛）

本被験者は，2006 年に MS を発症し，MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返していた。直近の再発時期の報告はなかった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 5 月 1 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，脾摘（1999 年），免疫（2013 年），及び耳チューブ挿入（発症年の報告なし）があり，合併症として，勃起不全（2010 年発症）を有していた。併用薬として，予防を目的に penicillin を，尿路感染に対して trimethoprim を，MS による疲労に対して amantadine を，勃起不全に対して tadalafil を，脂漏性皮膚炎に対して hydrocortisone-miconazole を，三叉神経痛に対して carbamazepine，gabapentin 及び codeine phosphate を，反復性尿路感染に対して nitrofurantoin を使用していた。

2014 年 5 月 1 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 8 日（Day 343），右側三叉神経痛が認められ，飲食困難になった。同日，被験者は水分補給及び疼痛管理最適化のため入院した。治療薬として morphine sulfate pentahydrate が投与され，carbamazepine の投与も継続された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 4 月 10 日（Day 345），被験者は退院した。2015 年 7 月 23 日（Day 449），三叉神経痛は消失したと判断された。

2016 年 2 月 9 日（Day 650），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2014 年 5 月 1 日～8 月 14 日），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2014 年 10 月 23 日～2015 年 1 月 23 日），脂漏性皮膚炎（2015 年 5 月 14 日～11 月 3 日），2 回目の尿路感染（2015 年 8 月 15 日～継続中），及び高血圧（2016 年 2 月 9 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，三叉神経痛と治験薬との関連を否定した。他の要因として，尿路感染との関連が考えられた。

被験者 9065-015 – 重篤な有害事象（尿路感染，尿閉，筋力低下）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿路感染，尿閉，筋力低下）

本被験者は，2008 年に MS を発症し，2011 年 7 月 14 日に MS と診断され，2013 年 8 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 1 月 19 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 10 月 23 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，視神経炎 （2011 年），両側卵巣摘出術（2012 年）があった。合併症として，メニエール病（2003 年発症），BRCA1 遺伝子突然変異陽性（2011 年発症），回転性めまい及びうつ病（いずれも 2013 年発症）を有していた。喫煙歴（182.5 pack-years）があった。併用薬として，うつ病に対して citalopram を，メニエール病に対して betahistine を，鼻閉に対して beclometasone dipropionate を，便秘予防を目的に *Senna alexandrina* を，鎮痛薬として paracetamol を，上気道感染に対して acetylsalicylic acid を，MS に伴う神経障害性疼痛及び症状に対して pregabalin を使用していた。

2014 年 10 月 23 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 5 日（スクリーニング期間中），被験者は尿路感染の診断により入院した。治療薬として amoxicillin-clavulanic acid 及び paracetamol が投与された。2014 年 10 月 8 日，尿路感染は消失したと判断され，同日に被験者は退院した。

2015 年 11 月 10 日（Day 384），被験者は下肢に突然の脱力を呈し，尿閉と診断された。同日（2015 年 11 月 10 日），被験者は入院した。これらの事象に対する治療は報告されず，治験薬投与の変更はなかった。2015 年 11 月 17 日（Day 391），尿閉及び筋力低下は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

2016 年 2 月 15 日（Day 481），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，上気道感染（2015 年 6 月 4 日～22 日）及び体重増加（2016 年 2 月 16 日～継続中）が報告された。

尿路感染発現時に治験薬の投与は開始されていなかったため，治験担当医師は尿路感染と治験薬との関連を否定した。また，治験担当医師は，尿閉及び筋力低下と治験薬との関連を否定した。尿閉及び筋力低下の考えられる要因として，適応症の進行が挙げられた。

被験者 9068-003 – 重篤な有害事象（尿路感染）

被験者背景：54 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：重篤な有害事象（尿路感染）

本被験者は，1995 年に MS を発症し，1995 年 6 月に MS と診断され，2013 年 8 月 12 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1995 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 6 月 18 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

合併症として，下肢静止不能症候群（2001 年発症），ミオクローヌス（2008 年発症），便秘（2013 年発症），メラノサイト性母斑及び脂漏性角化症（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，胸部感染に対して amoxicillin を，全身性疼痛に対して paracetamol を，全身性神経障害性疼痛に対して gabapentin，下肢静止不能に対して pramipexol，便秘に対して macrogol-potassium chloride-sodium bicarbonate-sodium chloride を，眼乾燥に対して cromoglicate sodium を，脊髄性ミオクローヌスに対して valproate sodium を使用していた。

2014 年 6 月 18 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 8 月 18 日（Day 62），被験者は尿路感染（非重篤）を発現した。治療薬として trimethoprim が投与され，2014 年 8 月 25 日（Day 69）に本事象は消失したと判断された。2014 年 9 月 15 日（Day 90），被験者は悪寒を発現した。2014 年 9 月 17 日（Day 92），被験者は悪寒及び発熱（38.3°C）があり，尿路感染と診断され入院した。同日（2014 年 9 月 17 日）の好中球数は 9.6（単位不明），CRP は 14.3 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L），白血球数は 11.1（単位及び基準範囲は不明）であった。試験紙法による尿検査の結果は，白血球及び潜血が陽性であった。尿培養の結果は亜硝酸塩，蛋白，及び潜血が陽性であった。試験紙法による尿検査の結果及び炎症マーカーの上昇は尿路感染を示唆していた。治療薬として nitrofurantoin 及び gentamycin が投与された。尿路感染による治験薬投与の変更はなかった。同日［2014 年 9 月 17 日（Day 92）］，悪寒は消失したと判断され，被験者は退院した（退院時の体温は 36.7°C）。2014 年 9 月 25 日（Day 100），尿路感染は消失したと判断された。

2016 年 2 月 10 日（Day 603），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，下気道感染（2014 年 6 月 26 日～7 月 9 日），下肢静止不能症候群（2014 年 8 月 5 日～継続中），四肢痛（左上肢，2014 年 10 月 3 日），神経痛（2015 年 1 月 27 日～継続中），転倒（2015 年 9 月 21 日），及び眼乾燥（2016 年 3 月 8 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，尿路感染と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，因果関係評価の根拠として，被験者は尿路感染を発現しやすい傾向があり，治験薬により免疫抑制状態になっていた可能性があることを挙げた。

被験者 9072-005 – 重篤な有害事象（呼吸障害），投与中止に至った有害事象（呼吸障害）

被験者背景：42 歳，女性，白人

投与群：BAF 群

事象：1. 重篤な有害事象（呼吸障害），2. 投与中止に至った有害事象（呼吸障害）

本被験者は，2012 年 6 月に MS を発症し，2014 年 5 月 24 日に MS と診断され，2014 年 1 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 11 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 7 月 1 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，神経障害性疼痛及び膀胱症状があった。併用薬として，予防を目的に calcium with vitamin D and multivitamins を，MS 再発による疼痛に対して pregabalin を，MS による膀胱症状に対して solifenacin を使用していた。

2014 年 6 月 4 日（スクリーニング期間中）の FVC は 3.64 L（予測値の 122.43%），FEV_1 は 3.00 L/sec，一酸化炭素の肺伝達因子（transfer factor of the lung for carbon monoxide，TL_{CO}）は予測値の 97%，一酸化炭素移行係数（carbon monoxide transfer coefficient，K_{CO}）は予測値の 85%，DL_{CO} は 23.59 mL/min/mmHg（予測値の 97.91%）であった。

2014 年 7 月 1 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 1 日（Day 93）の FVC は 3.72 L（予測値の 126.23%），DL_{CO} は 20.30 mL/min/mmHg（予測値の 84.78%），FEV_1 は 2.94 L/sec（予測値の 116.37%），TL_{CO} は予測値の 86%，K_{CO} は予測値の 78%であった。肺機能検査値については下表に示す。2015 年 7 月 15 日（Day 380）の DL_{CO} は 18.24 mL/min/mmHg（予測値の 76.18%），FVC は 3.62 L（予測値の 122.83%），FEV_1 は 2.90 L/sec（予測値の 114.78%），TL_{CO} は予測値の 76%，K_{CO} は予測値の 73%であった。

関連する臨床検査値

Date	Study Day	DLCO (mL/min/mmHg)	FEV1 (L/sec)	FVC (L)
04-Jun-2014	Day −27 (スクリーニング)	23.59 (97.91% predicted)	3.00 (117.58% predicted)	3.64 (122.43% predicted)
01-Oct-2014	Day 93 (Month 3)	20.30 (84.78% predicted)	2.94 (116.37% predicted)	3.72 (126.23% predicted)
15-Jul-2015	Day 380 (Month 12)	18.24 (76.18% predicted)	2.90 (114.78% predicted)	3.62 (122.83% predicted)
24-Feb-2016	(試験終了時)	18.72 (78.65% predicted)	2.91 (116.33% predicted)	3.64 (124.61% predicted)

2015 年 10 月 14 日（Day 471），被験者は線維症が疑われ，呼吸障害（末梢気道病変）と診断された。臨床評価時に肺の初期炎症過程の可能性が疑われた。2015 年 11 月 17 日（Day 505），

高分解能 CT 画像で末梢気道病変と確定診断された。本事象に対する治療は報告されなかった。呼吸障害のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 11 月 12 日（Day 500）］。最終報告時点で，呼吸障害は未消失と判断された。

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，四肢痛（2014 年 7 月 22 日～継続中），疲労（2015 年 2 月 7 日～継続中），及び胸部損傷（右側，2015 年 9 月 2 日～2015 年 9 月）が報告された。

治験担当医師は，呼吸障害と治験薬との関連を否定できないと判断した。因果関係評価の根拠として，治験薬に関連した呼吸機能検査値の低下が挙げられた。

5.2.2 プラセボ群

被験者 1009-004 – 重篤な有害事象（尿路感染）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（尿路感染）

本被験者は，2007 年 10 月に MS を発症し，2008 年 10 月 2 日に MS と診断され，2014 年 1 月 23 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2014 年 1 月 23 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2014 年 1 月に中止）及び glatiramer acetate（2014 年 9 月 29 日に中止）であり，中止理由はいずれもその他（詳細不明）であった。

ベースライン時（2014 年 11 月 11 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴及び合併症の報告はなかった。併用薬として，不安に対して paroxetine を，頭痛に対して ibuprofen を，痙直に対して baclofen を使用していた。

2014 年 11 月 11 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 3 月 15 日（Day 125），被験者は尿失禁を発現した。2015 年 3 月 16 日（Day 126）に被験者は尿路感染と診断され入院した。尿培養の結果，大腸菌が認められた。治療薬として cefalotine が投与された。尿路感染による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 4 月 1 日（Day 142）の尿培養では細菌増殖は認められず，尿路感染は消失したと判断された。

2015 年 11 月 2 日（Day 357），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛（2015 年 1 月 8 日～9 日），浮動性めまい（2015 年 1 月 10 日），消化不良（2015 年 1 月 29 日～30 日），及びうつ病（2015 年 2 月 3 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は尿路感染と治験薬との関連を否定した。

被験者 1021-003 – 重篤な有害事象（カンピロバクター胃腸炎）

被験者背景：48 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（カンピロバクター胃腸炎）

本被験者は，1991 年に MS を発症し，1996 年に MS と診断され，2002 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1996 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2001 年に中止）及び betaferon（2009 年 7 月 1 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 9 月 13 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，子宮頚部の良性新生物（1990 年）及び女性不妊手術（1998 年）があった。合併症として，認知症，尿意切迫，及びうつ病（いずれも 2008 年発症）を有していた。喫煙歴（5 pack-years）があった。併用薬として，神経障害性疼痛に対して gabapentin を，尿路感染に対して trimethoprim を，尿意切迫に対して solifenacin sulfate を，うつ病に対して escitalopram oxalate を，全身の健康を目的に inner health plus を使用していた。

2013 年 9 月 13 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 12 月 11 日（Day 90），被験者は嘔吐，下痢，発熱のため入院し，胃腸炎と診断された。嘔吐及び下痢に続発した脱水を発現していた。同日の便培養の結果は，*Campylobacter jejuni* 陽性であった。カリウムは 3.2 mmol/L（低カリウム血症，基準範囲は不明），白血球数は増加し 15×10^3（単位及び基準範囲は不明）であった。輸液療法及び polyethylene glycol-potassium chloride-sodium bicarbonate による治療を行った。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 12 月 12 日（Day 91），被験者は水分補給後に退院した。2013 年 12 月 14 日（Day 93），被験者は下痢のため再入院した。症状は 2～3 時間で改善した。2013 年 12 月 17 日（Day 96）に被験者は退院した。2014 年 1 月 21 日（Day 131），カンピロバクター胃腸炎は消失したと判断された。

2016 年 2 月 18 日（Day 889），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2013 年 12 月 11 日～2014 年 1 月 21 日），インフルエンザ（2014 年 8 月 25 日～2015 年 9 月 4 日），挫傷及び転倒（いずれも 2014 年 12 月），並びに光線角化症（2015 年 9 月 2 日）が報告された。

治験担当医師はカンピロバクター胃腸炎と治験薬との関連を否定した。被験者が免疫抑制状態であった可能性があることから，カンピロバクター胃腸炎の要因として，鶏との接触を挙げた。

被験者 1021-005 – 重篤な有害事象（基底細胞癌 3 回）

被験者背景：56 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌 3 回）

本被験者は，1986 年に MS を発症し，2005 年に MS と診断され，2013 年 3 月 26 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 12 月 3 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate［2013 年 10 月 18 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 22 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，腎摘除（1973 年），女性不妊手術（2000 年），及び皮膚新生物切除（2009 年）があった。合併症として，心臓弁閉鎖不全（1989 年発症），光線角化症及び尿路感染（いずれも 2004 年発症），うつ病（2006 年発症），胃食道逆流性疾患（2012 年発症），甲状腺腫（2013 年発症）を有していた。

併用薬として，尿路感染に対して cefalexin，oxybutynin，及び *Vaccinium macrocarpon* を，胃食道逆流性疾患に対して *Ulmus rubra* 及び magnesium-hydroxide を，全身の健康のため cod-liver oil，lysine，vitamin D 及び *Oenothera biennis* oil を，日光角化症に対して fluorouracil を，うつ病に対して escitalopram oxalate を，扁桃炎に対して amoxicillin を，子宮摘出後のホルモン補充療法として medroxyprogesterone acetate を，痙直に対して baclofen を，MS に対して paracetamol を使用していた。

2013 年 11 月 22 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 1 日（Day 131），被験者は基底細胞癌（左上背部）と診断された。2014 年 8 月 18 日（Day 270），病理学検査の結果，扁平分化を伴うモルフェア型基底細胞癌（厚さ 3.5 mm），及び軽度異型を伴う前胸部の脂漏性角化症が認められた。同日，左上背部の癌の疑いのある皮下結節を切除した。2014 年 9 月 8 日（Day 291）に左上背部の皮下の癌結節の完全切除を実施し，同日，基底細胞癌（1 回目）は消失したと判断された。

2014 年 11 月 17 日（Day 361），被験者は 2 回目及び 3 回目の基底細胞癌（左上背部，右上背部），並びにボーエン様光線角化症の診断を受けた。同日（2014 年 11 月 17 日）に基底細胞癌（右上背部）及びボーエン様光線角化症に対し切除を行い，2015 年 3 月 17 日（Day 481）に左右上背部の基底細胞癌の完全切除を行った。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 3 月 17 日），基底細胞癌（2 回目及び 3 回目）は消失したと判断された。

2016 年 2 月 2 日（Day 822），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2013 年 11 月 4 日～2014 年 12 月），転倒（2013 年 12 月 11 日），扁桃炎（2014 年 5 月 4 日～12 日），2 回目の転倒（2014 年 5 月 9 日），上気道感染（2014 年 9 月 15 日～30 日），高血圧（2015 年 5 月 29 日～継続中），

関節痛及び背部痛（いずれも 2015 年 5 月 30 日～8 月 1 日），2 回目の上気道感染（2015 年 9 月 1 日～8 日），及び頚部痛（2015 年 9 月 7 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は基底細胞癌（3 回）と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，その根拠として免疫抑制療法が皮膚癌のリスクを高めることを挙げた。また，他の要因として日光への曝露を挙げた。

被験者 1025-005 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：47 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，2003 年に MS を発症し，2006 年に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 8 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 7 月 2 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，扁桃摘出（1985 年）及び虫垂切除（1986 年）があった。合併症として，疲労（2012 年発症），メラノサイト性母斑及び脂漏性角化症（いずれも 2013 年発症），MS 関連の膀胱機能障害を有していた。併用薬として，疲労に対して amantadine 及び modafinil を，予防を目的に vitamin D 及び zinc を，右下顎痛及び背部痛に対して pregabalin を，手足の痙攣及び灼熱感，並びに全身性疼痛に対して pregabalin 及び gabapentin を，歯周病及び背部痛に対して ibuprofen 及び paracetamol-codeine phosphate を，片頭痛に対して ibuprofen を，上気道感染に対して roxithromycin，cefalexin，及び clarithromycin を，尿路感染に対して cefalexin を，MS 関連の膀胱機能障害に対して oxybutynin を，MS 関連の神経因性膀胱に対して botulinum M toxin type A を，食物アレルギーによる発疹に対して fexofenadine を，右側精巣上体炎に対して doxycycline，ceftriaxone，及び ciprofloxacin を，膀胱鏡検査を目的に cefazolin，propofol，及び fentanyl を，尿路感染の予防を目的に nitrofurantoin を使用していた。

2013 年 6 月 13 日（スクリーニング期間中），皮膚科検査で母斑，脂漏性角化症，及び腹部の異形成母斑が認められた。

2013 年 7 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 3 月 17 日（Day 990），皮膚科の定期検査で左胸部及び右中背部に 2 箇所の病変が認められ，被験者は基底細胞癌及びメラノサイト性母斑（非重篤）と診断された。2016 年 3 月 16 日（Day 989）に被験者は治験薬の最終投与を受け，2016 年 3 月 17 日（Day 990）に試験終了時の診察を受けた。2016 年 4 月 27 日，両病変の完全切除を行った。これらの病変部の組織学的検査でメラノサイト系の悪性腫瘍のエビデンスは報告されなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。最終報告時点で，基底細胞癌は未消失と判断された。

なお，試験期間中に非重篤な有害事象として，皮膚病変（2013 年 7 月 23 日～継続中），平均赤血球容積増加（2013 年 8 月 1 日～2014 年 6 月 26 日），顎痛（2013 年 8 月 10 日～2014 年 5 月 16 日），上気道感染（2013 年 9 月 5 日～2015 年 5 月 31 日），筋痙縮（2013 年 9 月 21 日～10 月 17 日），2 回目の筋痙縮（2014 年 7 月 1 日～継続中），灼熱感（両足，2014 年 7 月 1 日～継続中），肛門失禁（2014 年 7 月 22 日～継続中），疼痛（全身，2014 年 8 月 11 日～継続中），末梢腫脹（両手及び両足，2014 年 9 月 25 日～10 月 22 日），血圧上昇（2014 年 12 月 18 日～2015 年 2 月 27 日），片頭痛（2015 年 4 月 15 日～継続中），アレルギー性皮膚炎及び食物アレルギー（いずれも 2015 年 6 月 3 日～10 日），尿路感染（2015 年 9 月 7 日～17 日），精巣上体炎（2015 年 9 月 14 日～11 月 19 日）が報告された。

治験担当医師は基底細胞癌と治験薬との関連を否定した。

被験者 1041-001 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：48 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，1983 年に MS を発症し，2001 年 12 月に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年 5 月 20 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は glatiramer acetate（2012 年 9 月に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 8 月 9 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，足関節部骨折（2009 年）があった。合併症として，ビタミン B 群欠乏（2003 年発症），うつ病及びざ瘡（いずれも 2008 年発症），ビタミン D 欠乏を有していた。喫煙歴（15 pack-years）があった。併用薬として，カンジダ性間擦疹に対して fluconazole，dexpanthenol 及び nystatin-zinc oxide を，ざ瘡に対して valaciclovir 及び minocycline hydrochloride を，予防的な栄養素補充を目的に calcium with vitamin D を，うつ病に対して fluoxetine を，尿路感染に対して ciprofloxacin を，眉の発疹に対して methylprednisolone aceponate を，ビタミン D3 欠乏に対して colecalciferol を，鉄欠乏に対して ferrous sulfate 及び folic acid を，痙性症候群に対して tetrazepam, baclofen，及び tizanidine hydrochloride を，左腕橈骨の骨折に対して mefenamic acid，paracetamol，及び meloxicam を，尿路感染の予防を目的に *Vaccinium macrocarpon* を，尿路感染に対して amoxicillin-clavulanic acid を，ビタミン B 欠乏に対して vitamin（静脈内投与）を使用していた。

2013 年 7 月 24 日（スクリーニング期間中，治験薬初回投与 20 日前），被験者は基底細胞癌と診断された。2013 年 7 月 29 日に皮膚新生物切除を行った。2013 年 7 月 31 日の組織学的検査で基底細胞腫が認められた。治療の詳細は報告されなかった。本事象発現時に治験薬の投与を開始していなかったため，治験薬投与の変更要否には該当しなかった。同日（2013 年 7 月 29 日），基底細胞癌は消失したと判断された。

2013 年 8 月 13 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 2 月 4 日（Day 722），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2013 年 9 月 1 日～14 日），皮膚腫瘤（2013 年 9 月 26 日～10 月 2 日），浮動性めまい及び悪心（いずれも 2013 年 11 月 17 日～23 日），鉄欠乏性貧血（2013 年 12 月 17 日～2014 年 11 月 12 日），橈骨骨折及び顔面骨骨折（左腕，鼻骨，いずれも 2014 年 1 月 3 日～2 月 7 日），2 回目の尿路感染（2015 年 2 月 1 日～9 日），皮膚カンジダ（陰部，2015 年 2 月 11 日～3 月 11 日），発疹（眉，2015 年 2 月 18 日～25 日），肺肉芽腫（2015 年 9 月 11 日～継続中），骨減少症（2016 年 2 月 5 日～継続中），及び皮脂腺過形成（2016 年 2 月 17 日～3 月 11 日）が報告された。

治験担当医師は，事象発現時に治験薬の投与を開始していなかったため，基底細胞癌と治験薬との関連を否定した。本事象の他の要因として，合併症（詳細不明）の進行を挙げた。

被験者 1042-009 – 重篤な有害事象（脳血管発作，一過性脳虚血発作 2 回），投与中止に至った有害事象［一過性脳虚血発作（2 回目）］

被験者背景：59 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（脳血管発作，一過性脳虚血発作 2 回），2. 投与中止に至った有害事象［一過性脳虚血発作（2 回目）］

本被験者は，2000 年 7 月に MS を発症し，2008 年 10 月に MS と診断され，2011 年 2 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 12 月 3 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は human normal immunoglobulin（2013 年 1 月 3 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 4 月 12 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，虫垂切除（1964 年）があった。合併症として，動脈性高血圧（1980 年発症）を有していた。併用薬として，動脈性高血圧に対して enalapril maleate-hydrochlorothiazide，rilmenidine，doxazosin，及び atenolol-chlorthalidone を，右股関節痛に対して diclofenac 及び tramadol hydrochlorid を，ヘルペスの予防を目的に valaciclovir を，MS に対して tizanidine hydrochloride，baclofen 及び amantadine sulfate を，インフルエンザ様感染に対して multivitamin supplement 及び paracetamol を，カリウム欠乏に対して potassium chloride を，潰瘍の予防を目的に pantoprazole を，抜歯時の局所麻酔として mepivacaine hydrochloride を使用していた。

ベースライン時（2013 年 4 月 10 日）の血圧は 150/96 mmHg，150/95 mmHg，及び 147/92 mmHg であった。

2013 年 4 月 12 日（Day 1）に治験薬（プラセボ）初回投与を受けた。疾患進行のため，2014 年 10 月 8 日（Day 545）に治験薬（BAF）の非盲検投与を開始した。

2014 年 11 月 5 日（Day 573）の血圧は 171/93 mmHg，170/92 mmHg，及び 169/90 mmHg であった。

2014 年 11 月 10 日（Day 578），被験者は脳血管発作（失語症を伴う脳卒中）のため入院した。心エコーでは大動脈弁及び僧帽弁の軽度硬化が認められ，頭蓋外動脈の超音波検査では分岐部に平坦な線維性プラークが認められた。同日に溶解療法を行った。治療薬として，doxazosin，acetylsalicylic acid，及び atorvastatin calcium が投与された。2014 年 11 月 12 日（Day 580），脳血管発作は消失したと判断された。翌日（2014 年 11 月 13 日），被験者は退院した。

2014 年 12 月 2 日（Day 600），被験者は一過性脳虚血発作（1 回目）を発現し入院した。治療薬として clopidogrel が投与された。同日（2014 年 12 月 2 日），一過性脳虚血発作（1 回目）は消失したと判断された。2015 年 3 月 13 日（Day 701），被験者は一過性脳虚血発作（2 回目）を発現したが，同日に消失したと判断された。本事象に対する治療は報告されなかった。一過性脳虚血発作（2 回目）のため治験薬の投与は中止された。最終報告時点で，被験者は入院中であった。治験薬（BAF）の非盲検での最終投与日は 2015 年 6 月 17 日であった。

被験者は一過性脳虚血発作（2 回目）のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，齲歯（発症日不明～2014 年 10 月 7 日），網膜変性（2013 年 3 月 21 日～継続中），眼の良性新生物（左眼，2013 年 3 月 21 日～7 月 16 日），皮膚血管腫（2013 年 3 月 25 日～継続中），脂腺過形成（2013 年 4 月 9 日～継続中），関節痛（2013 年 5 月 13 日～6 月 19 日），椎間板突出（L1 及び L3，2014 年 4 月 24 日～継続中），上室性頻脈（2014 年 10 月 10 日），低カリウム血症（2014 年 11 月 27 日～2015 年 2 月 1 日），及びインフルエンザ（2015 年 1 月 3 日～6 日）が報告された。

治験担当医師は一過性脳虚血発作（2 回目）と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は脳血管発作及び一過性脳虚血発作（1 回目）と治験薬との関連を否定した。脳血管発作の他の要因として，動脈性高血圧の進行を挙げた。

被験者 1042-018 – 重篤な有害事象（末梢性浮腫）

被験者背景：56 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（末梢性浮腫）

本被験者は，1989 年 6 月に MS を発症し，2003 年 7 月に MS と診断され，2008 年 12 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 1 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a 及び immunoglobulin human normal（それぞれ 2004 年 10 月 25 日及び 2013 年 2 月 6 日に効果不十分のため中止），並びに normal immunoglobulin human 及び normal human immunoglobulin［それぞれ 2006 年 8 月 16 日及び 2009 年 5 月 6 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 5 月 28 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，半月板手術及び靭帯断裂（いずれも 1985 年）及び胆嚢切除（2009 年）があった。喫煙歴（2 pack-years）があった。併用薬として，MS に対して citicoline，thioctic acid，mannitol，tizanidine hydrochloride，dronabinol，baclofen，及び fampridine を，骨粗鬆症の予防を目的に colecalciferol を，動脈性高血圧に対して candesartan cilexetil を使用していた。

2013 年 5 月 28 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 3 月 4 日（Day 281），被験者は治験薬（プラセボ）の二重盲検での最終投与を受け，2014 年 3 月 7 日（Day 284），治験薬（BAF）の非盲検投与に変更された。

2015 年 4 月 27 日（Day 700），被験者は高度障害を伴う末梢性浮腫（両下肢の浮腫）を発現した。2015 年 5 月 31 日（Day 734），被験者は，末梢性浮腫の精密検査のため入院した。治療の詳細は報告されなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 6 月 6 日（Day 740），被験者は退院した。最終報告時点で，末梢性浮腫は軽快と判断された。

2016 年 2 月 16 日（Day 995），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，メラノサイト性母斑（2013 年 5 月 10 日～継続中）及び高血圧（2013 年 7 月 2 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は末梢性浮腫と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，本事象の原因は，基礎疾患（MS）による高度の歩行障害に起因する血管の脆弱性であると報告した。

被験者 1064-003 – 重篤な有害事象（光線角化症）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（光線角化症）

本被験者は，1996 年に MS を発症し，MS と診断され，2012 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は natalizumab（2014 年 10 月 2 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2015 年 1 月 6 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，視神経炎（1996 年及び 2001 年）及び女性不妊手術（2012 年）があった。合併症として，くも状母斑及びメラノサイト性母斑（いずれも診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，MS による睡眠障害に対して zolpidem を，尿路感染に対して nifurtoinol を，栄養補助食品として vitamin B1-B2-B6-B12 を使用していた。

2015 年 1 月 6 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 11 月 27 日（スクリーニング時），皮膚科検査で，良性の非定型的病変が認められた。皮膚科検査の詳細は報告されなかった。2015 年 7 月 2 日（Day 178）に治験薬（プラセボ）の最終投与を受け，alemtuzumab（12 mg，2015 年 10 月 12 日～16 日）の静脈内投与に変更された。被験者は適応症に対する新たな治療のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

2016 年 1 月 1 日，基底細胞癌の疑いがある症状が初めて認められ，右頬の小腫瘤（1 cm の腫瘍）も認められた。スキンタイプ II（通常サンバーン，時にタンニングあり，白色皮膚，金髪，及び茶色の眼）であった。2016 年 3 月 8 日（Day 428），基底細胞癌の疑いが認められた。2016 年 4 月 12 日（Day 463），皮膚病変の切除が行われ，組織病理で光線角化症を伴う非悪性嚢胞が認められたが，完全に除去された。同日（2016 年 4 月 12 日），光線角化症は消失したと判断された。治験担当医師は，光線角化症を最終診断として報告し，基底細胞癌を除外した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻咽頭炎（2015 年 1 月 19 日～4 月 8 日），MS（2015 年 2 月 1 日～継続中），尿路感染（2015 年 3 月 7 日～11 日），及び発疹（皮膚，2015 年 3 月 30 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は光線角化症と治験薬との関連を否定した。

被験者 1067-001 – 重篤な有害事象（歩行障害 2 回，腎膨大細胞腫）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（歩行障害 2 回，腎膨大細胞腫）

本被験者は，1989 年 3 月に MS を発症し，MS と診断され，2012 年 5 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2010 年 6 月に効果不十分のため中止）及び natalizumab［2012 年 6 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 9 月 4 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，レイノー現象及び無力症（いずれも 2007 年発症），うつ病（2008 年発症），神経因性膀胱（2010 年発症），筋痙直及び歩行障害（いずれも 2011 年発症），ビタミン D 欠乏（2012 年発症），便秘（2013 年発症），黒子及びメラノサイト性母斑（いずれも診断年の報告なし）を有していた。喫煙歴（23 pack-years）があった。

併用薬として，歩行障害に対して fampridine を，痙直に対して baclofen 及び tizanidine hydrochloride を，疲労に対して vitamin B complex を，無力症に対して vitamin B を，ビタミン D 欠乏症に対して colecalciferol を，便秘に対して consti-transil（一般栄養素）及び movicol を，鼻炎に対して ipratropium bromide，azithromycin，thiamphenicol，desloratadine，及び mometasone furoate を，うつ病に対して sertraline 及び escitalopram を，レイノー病に対して felodipine，magnetic therapy wrist band，amlodipine，flavonoid fraction（diosmin 90%，他の flavonoid 10%），及び clonidine hydrochloride を，神経因性膀胱に対して tamsulosin hydrochloride，fesoterodine fumarate，solifenacin succinate，及び oxybutynin を，尿路感染に対して amoxi-clavulanic acid 及び fosfomycin trometamol を，結膜炎に対して hyaluronate sodium を，低血圧に対して fludrocortisone を，脂漏性皮膚炎に対して ketoconazole を，趾間真菌症に対して miconazole を，下肢浮腫に対し

て aldactazine を，眼乾燥に対してその他の眼科用薬を，血栓性静脈炎の予防を目的に nadroparin calcium を使用していた。

2013 年 9 月 4 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 3 月 4 日（Day 182），被験者は歩行障害（1 回目，歩行能力の低下）を発現した。2014 年 3 月 10 日（Day 188），被験者は歩行障害のため入院し，治療薬として methylprednisolone が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 3 月 21 日（Day 199），歩行障害（1 回目）は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

2014 年 6 月（日付不明），被験者は歩行障害（2 回目，歩行能力の低下）を発現し，2014 年 6 月 11 日（Day 281）に入院した。治療薬として methylprednisolone が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 8 月 21 日（Day 352），被験者は腎膨大細胞腫と診断された。同日に実施された超音波検査診断で右腎の病変が認められた。2014 年 9 月 3 日（Day 365），腹部 CT 画像で，右腎の腫瘍性病変が確認された。2014 年 9 月 6 日（Day 368），腎膨大細胞腫のため治験薬の投与は中断され，最終投与日は 2014 年 9 月 5 日（Day 367）であると報告された。2014 年 9 月 17 日（Day 379），腹腔鏡下右腎摘除が行われた。2014 年 9 月 18 日（Day 380），腎膨大細胞腫は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。2014 年 11 月 7 日（Day 430），治験薬の投与が再開された。

2016 年 2 月 22 日（Day 902），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，歩行障害（2 回目）は未消失であった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，無力症（2013 年 9 月 12 日～継続中），筋痙直（下肢，2013 年 9 月 28 日～継続中），筋痙縮（下肢，2013 年 9 月 28 日），悪心（2013 年 10 月 11 日～12 月 15 日），鼻炎（2014 年 1 月 8 日～2 月 7 日），末梢腫脹（左下肢，2014 年 1 月 16 日～4 月），アレルギー性鼻炎（2014 年 6 月 1 日～継続中），尿路感染（2014 年 10 月 3 日～18 日），2 回目の筋痙縮（2015 年 6 月 18 日～9 月 1 日），呼吸困難（2015 年 8 月 1 日～2016 年 1 月 1 日），網膜剥離（2015 年 8 月 12 日～2016 年 1 月 1 日），真菌感染及び脂漏性皮膚炎（いずれも 2015 年 8 月～9 月 1 日），2 回目の網膜剥離（2015 年 8 月～2016 年 1 月 14 日），及び 2 回目の鼻炎（2015 年 9 月 9 日～19 日）が報告された。

治験担当医師は歩行障害（2 回）及び腎膨大細胞腫と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，歩行障害（2 回）の要因として，適応症（MS）の進行を，腎膨大細胞腫の要因として，腫瘍性泌尿器病変を挙げた。

被験者 1067-002 – 重篤な有害事象（歩行障害，振戦，尿路感染）

被験者背景：34 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（歩行障害，振戦，尿路感染）

本被験者は，1991 年に MS を発症し，1998 年に MS と診断され，2012 年 5 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。2013 年 2 月 7 日に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は glatiramer acetate（2010 年 6 月に中止）及び IFN β-1a（2013 年 11 月 18 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 20 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，ぶどう膜炎（診断年の報告なし）があった。合併症として，喘息（1992 年発症），下痢及び神経因性膀胱（いずれも 2010 年発症），筋痙直（2011 年発症），食道炎（2012 年発症），毛包炎（2013 年発症），脂漏性皮膚炎及び不安（いずれも診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，尿閉に対して nitrofurantoin，ciprofloxacin，fosfomycin，及び cefuroxime を，角膜刺激に対して retinol palmitate，hyaluronate sodium，及び systane lubricant を，間擦疹に対して miconazole を，脂漏性皮膚炎に対して zinc，lithium succinate，zinc sulfate cream，hydrocortisone-miconazole，及び mometasone furoate を，血栓性静脈炎の予防を目的に enoxaparin を，アレルギー性結膜炎に対して ketotifen fumarate を，咽頭炎に対して benzethonium chloride-chlorhexidine digluconate 及び cetrimonium bromide-lidocaine-tyrothricin を，慢性下痢に対して probiotics 及び *Saccharomyces boulardii* を，アレルギー性喘息に対して montelukast を，IFN β-1a 注射後の頭痛及びインフルエンザ様症候群に対して paracetamol を，痙直に対して baclofen を，神経因性膀胱に対して tamsulosin hydrochloride，vaccinium macrocarpon，及び fesoterodine fumarate を，うつ病に対して hypericum perforatum を，食道炎に対して esomeprazole を，ウイルス性結膜炎に対して tobramycin sulfate を，筋痙攣に対して magnesium oxide を，ビタミン D 欠乏症に対して colecalciferol を使用していた。

2013 年 11 月 20 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 2 日（Day 225），被験者は歩行能力の低下（歩行障害）及び振戦（両腕）を発現した。2014 年 7 月 24 日（Day 247），被験者は歩行障害，振戦，及び再発のため入院した。歩行障害及び振戦による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 7 月 30 日（Day 253），被験者は退院した。2014 年 8 月 1 日（Day 255），歩行障害及び振戦は消失（後遺症あり）したと判断された。

治験薬の最終投与日は 2015 年 2 月 3 日（Day 441）であった。

2016 年 2 月 17 日，被験者は尿路感染と診断され，入院した。同日，胆汁うっ滞（非重篤）が報告された。尿路感染に対する治療薬として ciprofloxacin が投与された。MS に対して fingolimod hydrochloride の投与が開始された。2016 年 2 月 28 日，尿路感染は消失したと判断された。

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2013 年 10 月 3 日～11 月 5 日），体重増加（2013 年 11 月 13 日～2014 年 1 月 1 日），頭痛及び鼻炎（いずれも 2013 年 11 月 23 日），2 回目の尿路感染（2014 年 1 月 24 日～28 日），ウイルス性結膜炎（2014 年 1 月 25 日～29 日），浮動性めまい（2014 年 1 月 28 日），咽頭炎（2014 年 4 月 4 日～6 日），細菌性尿路感染（2014 年 4 月 10 日～14 日），アレルギー性結膜炎（2014 年 5 月 1 日～11 月 19 日），角膜刺激（2015 年 5 月 7 日～7 月 1 日），間擦疹（2014 年 7 月 1 日～12 月 20 日），脂漏性皮膚炎（2014 年 7 月 1 日～2015 年 8 月 20 日），3 回目の尿路感染（2014 年 11 月 28 日～12 月 7 日），2 回目の細菌性尿路感染（2015 年 5 月～5 月 31 日），頭痛（2015 年 10 月 28 日～11 月 2 日），及び筋痙縮（2016 年 2 月 1 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は歩行障害，振戦，及び尿路感染と治験薬との関連を否定した。歩行障害及び振戦の要因として，適応症の進行を挙げた。

被験者 1067-005 – 重篤な有害事象（尿路感染）

被験者背景：40 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（尿路感染）

本被験者は，2003 年 11 月に MS を発症し，2010 年に MS と診断され，2013 年 5 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 5 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a［2011 年 3 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］，IFN β-1a 及び glatiramer acetate（それぞれ 2014 年 4 月及び 2011 年 11 月にいずれも有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 10 月 14 日）の EDSS スコアは 7.0 であった。

既往歴として，免疫（診断年の報告なし）があった。合併症として，神経因性膀胱，筋痙直，不安，フューム吸引性呼吸障害，及び神経因性膀胱（いずれも診断年の報告なし），勃起不全（2010 年発症）を有していた。併用薬として，痙直に対して baclofen，clonazepam，及び tizanidine を，腹痛に対して paracetamol 及び loperamide を，高熱に対して paracetamol を，扁桃炎に対して ibuprofen 及び amoxicillin-clavulanate を，真菌症の予防を目的に fluconazole を，神経因性膀胱に対して solifenacin 及び oxybutynin を，不安に対して lorazepam 及び alprazolam を，ビタミン D 欠乏症の予防を目的に colecalciferol を，顔面及び頭皮の脂漏性皮膚炎に対して isoconazole nitrate-diflucortolone valerate を，両側の毛包炎に対して desloratadine 及び povidone-iodine を，ビタミン B12 欠乏に対して acide folique-cyanocobalamine pyridoxine-chlorhydrate を，気管支炎に対して acetylcysteine，ipratropium bromide-salbutamol sulfate を，前立腺炎に対して levofloxacin 及び ciprofloxacin を，便秘に対して osmotically acting laxatives を，勃起不全に対して tadalafil を使用していた。被験者はリハビリテーション療法（2015 年 5 月 27 日）も受けていた。

2014 年 10 月 14 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 11 月 13 日（Day 31），被験者は高熱（非重篤）を発現し，尿路感染と診断された。2014 年 11 月 15 日（Day 33），白血球数は 22（基準範囲：< 3000，単位は不明）で，被験者は入院した。CRP は 274（検査日は不明，基準範囲：< 6，単位は不明）で，炎症の徴候が認められた。治療薬として levofloxacin 及び ciprofloxacin が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 11 月 17 日（Day 35），被験者の健康状態は良好（平熱）であると報告された。2014 年 12 月 1 日（Day 49），尿路感染は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

2016 年 1 月 31 日（Day 475），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，腹痛（2014 年 10 月 12 日～14 日），歩行障害（2014 年 12 月 1 日～継続中），毛包炎（2015 年 1 月 1 日～2 月 1 日），物質使用（2015 年 1 月 1 日～継続中），外耳痛（2015 年 2 月 20 日～3 月 6 日），熱感及び錯感覚（いずれも 2015 年 4 月 1 日～5 月 15 日），不安（2015 年 7 月 1 日～9 月 1 日），気管支炎（2015 年 9 月 30 日～10 月 16 日），湿疹（2015 年 10 月 3 日～継続中），感覚鈍麻，脂漏性皮膚炎，便秘，及び不安（いずれも 2016 年 1 月 1 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は尿路感染と治験薬との関連を否定した。尿路感染の要因として，神経因性膀胱を挙げた。

被験者 1068-002 – 重篤な有害事象（精巣萎縮，術後創感染）

被験者背景：56 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（精巣萎縮，術後創感染）

本被験者は，2006 年 3 月 1 日に MS を発症し，MS と診断され，2010 年 6 月 21 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 3 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2011 年 5 月 20 日に効果不十分のため中止）及び methotrexate［2012 年 8 月 1 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 4 月 2 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

既往歴として，椎間板突出（2010 年），鼡径部ヘルニア修復及び前立腺炎（診断年の報告なし）があった。合併症として，鼡径ヘルニア，皮膚病変，うつ病，便秘，性機能不全，疼痛，関節痛，線維腫，精巣炎，及び精巣嚢胞を有していた。併用薬として，歩行障害に対して fampridine を，腹膜垂炎に対して naproxen を，便秘に対して orlistat を，うつ病に対して quetiapine fumarate 及び duloxetine hydrochloride を，テストステロンの代用として testosterone を，神経障害性疼痛に対して pregabalin を，性機能不全に対して tadalafil を，疼痛に対して oxycodone-naloxone 及び buprenorphine を，関節痛に対して oxycodone hydrochloride を，痙直に対

して baclofen を，胃の保護を目的に pantoprazole を，アレルギーに対して cetirizine を使用していた。

2014 年 4 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 9 月 1 日（Day 518），被験者は右精巣萎縮と診断され，入院した。同日（2015 年 9 月 1 日），右精巣摘除及び右精巣プロステーシス挿入が行われた。手術の理由は鼠径ヘルニア手術に続発した慢性精巣痛及び精巣萎縮であった。精巣萎縮による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 9 月 2 日（Day 519），精巣萎縮は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。同日（2015 年 9 月 2 日），陰嚢蜂巣炎及び胸骨皮下膿瘍が認められた。

2015 年 9 月 8 日（Day 525），被験者は術後創感染を発現した。2015 年 9 月 10 日（Day 527），被験者は入院し，抗生物質による治療を受けた。治療薬として，piperacillin-tazobactam，clindamycin，phenazopyridine hydrochloride，tamsulosin hydrochloride，oxycodone hydrochloride-naloxone hydrochloride，folic acid，及び tocopheryl acetate が投与された。2015 年 9 月 14 日（Day 531），治験薬の投与は中断された。同日，被験者は退院した。2015 年 9 月 14 日（Day 531），術後創感染は消失したと判断された。2015 年 9 月 15 日（Day 532），治験薬の投与が再開された。

2016 年 3 月 14 日（Day 713），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，腹膜垂炎（2014 年 5 月 13 日～27 日）が報告された。

治験担当医師は精巣萎縮及び術後創感染と治験薬との関連を否定した。

被験者 2001-008 – 重篤な有害事象（下肢骨折）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（下肢骨折）

本被験者は，2001 年 3 月 31 日に MS を発症し，2009 年 9 月 1 日に MS と診断され，2013 年 5 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 3 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2013 年 10 月 1 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 2 月 12 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

合併症として，メラノサイト性母斑を有していた。併用薬として，インフルエンザに対して azithromycin を，MS 再発に対して methylprednisolone を使用していた。

2014 年 2 月 12 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 6 月 15 日（Day 489）に被験者は治験薬（プラセボ）の二重盲検での最終投与を受け，2015 年 6 月 18 日（Day 492）に治験薬（BAF）の非盲検投与に変更された。

2015 年 10 月 24 日（Day 620），被験者は転倒した。翌日（2015 年 10 月 25 日），CT 画像及び X 線検査の結果，被験者は下肢骨折と診断され，入院した。2015 年 10 月 28 日（Day 624），大腿骨骨折の手術が行われた。治療薬として，heparin fraction-calcium salt，metronidazole gentamicin, paracetamol，dextromethorphan，ceftriaxone，sodium chloride，及び calcium chloride dihydrate-potassium chloride-sodium chloride が投与された。本事象による治験薬の非盲検投与の変更はなかった。2015 年 11 月 11 日，下肢骨折は消失（後遺症あり）したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 7 日（Day 726），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，インフルエンザ（2015 年 1 月 21 日～25 日）が報告された。

治験担当医師は下肢骨折と治験薬との関連を否定した。

被験者 2003-003 – 重篤な有害事象（貧血）

被験者背景：59 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（貧血）

本被験者は，1989 年 9 月に MS を発症し，1990 年 1 月 16 日に MS と診断され，1992 年 3 月 13 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 2 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2002 年 9 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 15 日）の EDSS スコアは 3.0 であった。

合併症として，異形成母斑（2013 年発症）及びうつ病を有していた。併用薬として，うつ病に対して citalopram hydrobromide を使用していた。

2013 年 11 月 15 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 3 月 21 日（Day 127），被験者は貧血症候群と診断され，入院した［ヘモグロビン 66 g/L（基準範囲：120～160 g/L）］。被験者は輸血を 2 回受けた。治療薬として，corticosteroids 及び H2 receptor antagonists（詳細不明），ferric hydroxide polymaltose complex-folic acid，並びに ferrous sulfate が投与された。2014 年 3 月 22 日（Day 128），貧血のため治験薬の投与は中断された。2014 年 3 月 26 日（Day 132），ヘモグロビンは 97 g/L で，貧血は消失したと判断され，被験者は退院した。2014 年 4 月 7 日（Day 144），ヘモグロビンは 100 g/L に改善していた。2014 年 5 月 20 日（Day 187），治験薬の投与は再開された。

2016 年 2 月 3 日（Day 811），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，うつ病（2014 年 3 月 21 日～継続中）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2014 年 8 月 26 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は貧血と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 2021-005 – 重篤な有害事象（基底細胞癌，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，非アルコール性脂肪性肝炎）

被験者背景：52 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，非アルコール性脂肪性肝炎）

本被験者は，2003 年 9 月に MS を発症し，2004 年 7 月に MS と診断され，2013 年 9 月 5 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 11 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2013 年 11 月 19 日に中止）であった。

既往歴として，肺炎（2003 年）があった。合併症として，うつ病（2005 年発症），不眠症（2008 年発症），甲状腺機能低下症（2011 年発症），皮膚乾燥及び皮膚真菌感染（いずれも 2013 年発症），過活動性膀胱及びペニシリンアレルギー（いずれも診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，足指の真菌に対して urea を，不眠症に対して zopiclone を，皮膚乾燥に対して ciclopiroxolamine を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium を，過活動性膀胱（MS 症状）に対して solifenacin succinate を，うつ病に対して paroxetine hydrochloride を使用していた。

2013 年 11 月 13 日（スクリーニング期間中），生検の結果，基底細胞癌（右頬）が認められた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日，臨床検査所見は ALT が 209 U/L（基準範囲：0～45 U/L），AST が 133 U/L（基準範囲：0～41 U/L），ALP が 112 U/L（基準範囲：35～104 U/L），及び GGT が 156 U/L（基準範囲：2～65 U/L）であった。

ベースライン時（2014 年 1 月 24 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

2014 年 1 月 24 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 9 月 1 日（Day 221），紅斑及び皮膚剥脱（非重篤）が認められた。2014 年 9 月 23 日（Day 243），皮膚剥脱（非重篤）が認められた。2014 年 11 月 11 日（Day 292），Mohs 切除術（右頬の皮膚）が行われ，基底細胞癌は消失したと判断された。

2014 年 8 月 12 日（Day 201），ALT は 167 U/L（基準値上限の 3 倍）及び AST はグレード 2 レベルであった。2014 年 10 月 15 日（Day 265），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（CTCAE グレード 2）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも非重篤，臨床検査値の詳細は下表を参照）が報告された。治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 1 月 19 日（Day 361）］。2015 年 1 月 20 日（Day 362），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（CTCAE グレード 3）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（CTCAE グレード 2）が認められたが，無症候性であった。

2015 年 1 月 29 日（治験薬最終投与 10 日後），AST は基準値上限の 5 倍で CTCAE グレード 3 レベルであった。これらの事象に対する治療は報告されなかった。2015 年 2 月 4 日，ALT は CTCAE グレード 2 レベルであった。2015 年 2 月 5 日，AST は CTCAE グレード 2 レベルであった。2015 年 3 月 30 日，腹部超音波検査で肝臓の狭窄が認められた。2015 年 4 月 8 日，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（CTCAE グレード 3）が認められたが，AST はグレード 2 レベルで，数値の改善が認められた。

2015 年 9 月 2 日に肝生検が実施された。2015 年 9 月 14 日，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。

2015 年 9 月 15 日（治験薬最終投与 240 日後），被験者は非アルコール性脂肪性肝炎と診断された。治療薬として vitamin E が投与された。

治験担当医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は非アルコール性脂肪性肝炎の症状であると判断した。

臨床検査パラメータ

Date (Day)	ALT (U/L) (RR: ≤ 45 U/L)	AST (U/L) (RR: ≤ 41 U/L)	Total bilirubin (RR: Not available µmol/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L)	Alkaline phosphate (RR: 35 to 114 U/L)
15-Nov-2013 (スクリーニング)	209	133	NA	156	112
06-Dec-2013 (ベースライン)	117	59	NA	120	106
20-Feb-2014 (Day 28)	134	69	NA	94	106
08-May-2014 (Day 105)	159	89	NA	120	122
12-Aug-2014 (Day 201)	167	86	NA	119	118
15-Oct-2014 (Day 265)	165	105	NA	126	123
20-Jan-2015 (Day 362)	263	152	10	140	116
29-Jan-2015	158	NA	7	NA	NA
04-Feb-2015	215	197	7	152	118
08-Apr-2015	276	189	9	158	129
28-Jul-2015	298	169	NA	215	145
10-Mar-2016	95	59	NA	125	156

NA：入手できず，RR：基準範囲

被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，非アルコール性脂肪性肝炎は未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，口腔咽頭痛（2014 年 10 月 14 日～27 日），関節腫脹（2015 年 7 月 28 日～継続中），非アルコール性脂肪性肝炎（2015 年 9 月 15 日～

継続中），転倒（時折，2015 年 10 月 1 日～継続中），及び上気道感染（2016 年 3 月 1 日～9 日）が報告された。

治験担当医師は基底細胞癌，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及び非アルコール性脂肪性肝炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 2024-010 – 重篤な有害事象（脛骨骨折）

被験者背景：56 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（脛骨骨折）

本被験者は，1979 年に MS を発症し，1986 年 12 月に MS と診断され，2001 年 8 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2015 年 3 月 6 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，視神経炎（1979 年），閉経（1995 年），末梢静脈疾患（2010 年，2011 年，及び 2012 年），腎動脈ステント装着（2011 年），胃腸潰瘍及び直腸出血（いずれも 2013 年）があった。合併症として，メラノサイト性母斑及び多発性黒子症候群（いずれも 2015 年発症）を有していた。

併用薬として，栄養補助食品として vitamin D，Epacaps，及び multivitamin を，腎臓ステントに対する予防を目的に clopidogrel bisulfate を，慢性脳脊髄静脈不全の予防を目的に acetylsalicylic acid を，胃腸出血の予防を目的に pantoprazole sodium sesquihydrate を，眼乾燥に対して carmellose sodium を，腸チフス熱の予防を目的に腸チフスワクチンを，百日咳の予防を目的に百日咳ワクチンを，ジフテリアの予防を目的にジフテリアワクチンを，破傷風の予防を目的に破傷風ワクチンを使用していた。

2015 年 3 月 6 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 3 月 17 日（Day 378），被験者は治験薬の最終投与を受けた。2016 年 3 月 28 日（Day 389），被験者は試験を終了した。

2016 年 3 月 30 日，投与終了後追跡調査期を終了した。

2016 年 4 月 19 日（投与終了後追跡調査期の診察の 20 日後），被験者は転倒し，脛骨を骨折した（いずれも非重篤として報告）。被験者は治療を受けなかったと報告された。2016 年 4 月 26 日，被験者は救命救急室を受診した。右脛骨及び腓骨の X 線検査の結果，右脛骨の螺旋骨折と確定診断された。翌日（2016 年 4 月 27 日），髄内釘挿入が行われた。治療薬として paracetamol-tramadol hydrochloride 及び全身麻酔薬が投与された。2016 年 4 月 27 日，脛骨骨折は消失したと判断された。2016 年 4 月 29 日，被験者は退院した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，眼乾燥（2015 年 1 月 1 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は脛骨骨折と治験薬との関連を否定した。

被験者 2051-005 – 重篤な有害事象（腎盂腎炎）

被験者背景：51 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（腎盂腎炎）

本被験者は，1984 年 6 月 1 日に MS を発症し，MS と診断され，2000 年 6 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 1 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，human immunoglobulin（2011 年 11 月 27 日に中止），azathioprine（2013 年 3 月 7 日に中止），及び prednisolone（2013 年 7 月 23 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 10 月 23 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，膀胱修復（2001 年），腎結石除去（2005 年），及びてんかん（2011 年）があった。合併症として，うつ病（2009 年発症）及び異形成母斑を有していた。併用薬として，痙直に対して clonazepam を，骨粗鬆症の予防を目的に vitamin D analogues 及び calcium carbonate-cholecalciferol を，うつ病に対して moclobemide を，足首腫脹に対して betamethasone 及び avocado soybean unsaponifiable を使用していた。

2013 年 10 月 23 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 11 月 16 日（Day 25），被験者は発熱を発現し，尿感染（腎盂腎炎）と診断された。同日（2013 年 11 月 16 日），多発性硬化症再発（非重篤）も認め，治療薬として methylprednisolone が投与された。翌日（2013 年 11 月 17 日），被験者は腎盂腎炎のため入院した。治療薬として amoxicillin-clavulanic acid が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 11 月 24 日（Day 33），多発性硬化症再発は消失したと判断された。2013 年 11 月 25 日（Day 34），腎盂腎炎は消失したと判断され，被験者は退院した。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，関節腫脹（右足首，2014 年 5 月 11 日～20 日）及び 2 回目の関節腫脹（両足首及び右肘，2014 年 11 月 3 日～8 日）が報告された。

治験担当医師は腎盂腎炎と治験薬との関連を否定した。腎盂腎炎は基礎疾患（MS）の進行によるものと報告した。

被験者 2051-018 – 重篤な有害事象（多発性硬化症再発，十二指腸潰瘍，前立腺癌），投与中止に至った有害事象（前立腺癌）

被験者背景：49 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（多発性硬化症再発，十二指腸潰瘍，前立腺癌），2. 投与中止に至った有害事象（前立腺癌）

本被験者は，1990 年に MS を発症し，1998 年 9 月に MS と診断され，2002 年 10 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2014 年 2 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 7 月 11 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，視神経炎（1989 年）及びうつ病（2000 年）があった。併用薬として，性機能不全に対して testosterone undecanoate を，根症候群 C7 に対して escinum alfa，fenpiverinium bromide-metamizole-pitofenone（Kanegan），及び tramadol hydrochloride を，うつ病に対して escitalopram を，排尿障害に対して doxazosin を，MS 痙直に対して baclofen を使用していた。

2014 年 7 月 11 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 11 日（Day 1），EDSS スコアは 5.5 であった。2014 年 10 月 8 日（Day 90），EDSS スコアは 6.0 であった。

2014 年 10 月 27 日（Day 109），被験者はウイルス感染（非重篤，インフルエンザ）と診断された。2014 年 11 月 6 日（Day 119）にウイルス感染は消失した。2014 年 11 月 4 日（Day 117），高度の多発性硬化症再発が認められた。治験担当医師は，ウイルス感染中に多発性硬化症が悪化したと報告した。2014 年 11 月 18 日（Day 131），MS 症状の悪化，痙直，及び歩行運動失調のため被験者は入院した。治療薬として methylprednisolone 及び tramadol が投与され，理学療法も行われた。多発性硬化症再発による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 11 月 24 日（Day 137），多発性硬化症再発は消失（後遺症あり）したと判断された。2014 年 11 月 28 日（Day 141），被験者は退院した。2015 年 7 月 29 日（Month 12 診察時，Day 384）まで EDSS スコアは 6.0 であった。

2015 年 5 月 2 日（Day 296），被験者は，腹痛及び吐血を訴えた。被験者は消化性十二指腸潰瘍と診断され，2015 年 5 月 9 日（Day 303）に入院した。治療薬として omeprazole 及び pantoprazole sodium sesquihydrate が投与され，輸血も行われた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 5 月 12 日（Day 306），被験者は退院した。

2015 年 6 月 18 日（Day 343，予防治療診察時），前立腺特異性抗原は，2014 年時点の 0.41 と比較して 4.94 に増加していた。2015 年 6 月 23 日（Day 348），前立腺生検が実施され，検体 8 個中 2 個で癌が確認された。被験者は病期 T1C Nx Mx の前立腺癌と診断された。本事象に対する治療の詳細は報告されなかった。2015 年 7 月 1 日，治験薬（BAF）の非盲検投与に変更された。

2015 年 7 月 13 日（Day 368），十二指腸潰瘍は消失したと判断された。前立腺癌のため治験薬の投与は中止された［非盲検での最終投与日は 2015 年 8 月 28 日（Day 411）］。同日の EDSS スコアは 5.5 に改善しており，追跡調査期の診察時（2015 年 10 月 2 日）もスコアは同じであった。

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。本報告時点で，前立腺癌は未消失であった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，根症候群（左側 C7，2014 年 8 月 6 日～11 月 30 日），インフルエンザ（2014 年 10 月 28 日～11 月 11 日），及びうつ病（2015 年 1 月 31 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は多発性硬化症再発，十二指腸潰瘍，及び前立腺癌と治験薬との関連を否定した。多発性硬化症再発の要因として，適応症の進行及び効果不十分を挙げた。

被験者 2071-015 – 重篤な有害事象（感覚異常性大腿神経痛）

被験者背景：56 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（感覚異常性大腿神経痛）

本被験者は，1998 年に MS を発症し，2005 年に MS と診断され，二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 3 月 25 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は mitoxantrone（2008 年 8 月 21 日に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 10 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，神経因性膀胱及び背部痛（いずれも 2000 年発症），血圧上昇（2012 年発症），及び腹痛を有していた。併用薬として，神経因性膀胱に対して oxybutynin hydrochloride を，予防（詳細不明）を目的に ramipril を，薬剤誘発性胃炎の予防を目的に omeprazole を，慢性背部痛に対して paracetamol を，血圧上昇に対して nitrendipine を，その他に tramadol hydrochloride を使用していた。

2014 年 6 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 28 日（Day 49），被験者は腰痛悪化，後側弯症，及び腹痛のため入院した。2014 年 8 月 1 日（Day 53），腹部 CT 画像で側弯症及び骨盤うっ血症候群が認められ，左骨盤部の超音波画像で骨棘が認められた。2014 年 8 月 7 日（Day 59），整形外科の診察後に，感覚異常性大腿神経痛と診断された。治療薬として lidocaine，dexamethasone，amitriptyline，tramadol，及び dexketoprofen が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2014 年 8 月 7 日），被験者は退院した。

2016 年 3 月 7 日（Day 637），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。最終報告時点で，感覚異常性大腿神経痛は軽快と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，血管腫（2014 年 5 月 6 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は感覚異常性大腿神経痛と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，感覚異常性大腿神経痛の要因として，合併症（腹痛）の進行を挙げた。

被験者 3003-006 – 重篤な有害事象（うつ病）

被験者背景：49 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（うつ病）

本被験者は，2008 年 1 月に MS を発症し，2013 年 4 月に MS と診断され，2012 年 3 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 4 月 24 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，白内障手術（2004 年），うつ病，不眠症，上腹部痛，及び閉経期症状（いずれも 2013 年）があった。合併症として，片頭痛（1978 年発症），網膜剥離，視力低下，及び斜視（いずれも 1981 年発症），線維筋痛（2003 年発症），皮膚病変（2014 年発症）を有していた。被験者は MS に対する運動療法（2007 年）及び左眼の白内障手術（2014 年）も受けていた。

併用薬として，線維筋痛による疼痛に対して tramadol，paracetamol，pregabalin，及び amitriptyline hydrochloride を，鼻咽頭炎に対して erysimum codeine を，うつ病に対して escitalopram oxalate 及び oxazepam を，閉経によるほてりに対して beta-alanine を，胃痛に対して esomeprazole を，痙直に対して botulinum toxin type A 及び baclofen を，疲労に対して levocarnitine を，便秘に対して polyethylene glycol 及び potassium tartrate を，不眠症に対して lormetazepam, alimemazine tartrate，及び bromazepam を使用していた。

2014 年 4 月 24 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 11 月 12 日（Day 203），被験者はうつ病，不眠症，顕著な体重減少，罪悪感，及び反すうを発現した。自殺念慮及び譫妄は認められず，会話は一貫性がなかった。同日（2014 年 11 月 12 日），被験者はうつ病の悪化と診断され，入院した。治療薬として duloxetine hydrochloride 及び zolpidem tartrate が投与された。併用していた alimemazine tartrate，escitalopram oxalate，oxazepam，lormetazepam，及び bromazepam の投与は継続された。うつ病による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 11 月 17 日（Day 208），被験者は退院した。

2016 年 3 月 22 日（Day 699），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。最終報告時点で，うつ病は未消失であった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，医療機器アレルギー（2014 年 4 月 18 日～24 日），鼻咽頭炎（2014 年 5 月 27 日～29 日），疲労（悪化，2014 年 9 月 7 日～継続中），四肢痛（2014 年 9 月 17 日～継続中），尿路感染（2014 年 9 月 23 日），血中コレステロール増加

（2015 年 1 月 28 日～継続中），低比重リポ蛋白増加（2015 年 1 月 28 日～10 月 28 日），高トリグリセリド血症（2015 年 7 月 29 日～10 月 28 日），2 回目の低比重リポ蛋白増加（2016 年 1 月 6 日～継続中），及び顔面損傷（2016 年 1 月 13 日～31 日）が報告された。

治験担当医師はうつ病と治験薬との関連を否定した。

被験者 3004-005 – 重篤な有害事象（歩行障害者，自殺企図），投与中止に至った有害事象（歩行障害者，自殺企図）

被験者背景：50 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（歩行障害者，自殺企図），2. 投与中止に至った有害事象（歩行障害者，自殺企図）

本被験者は，1990 年に MS を発症し，1996 年に MS と診断され，2011 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2007 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（1999 年 6 月に有害事象のため中止）及び azathioprine［2003 年及び 2003 年 1 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 1 月 28 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

合併症として，視神経炎（2007 年発症），不安及び背部痛（いずれも 2012 年発症），引っかき傷及び酒さ（いずれも 2013 年発症）を有していた。

併用薬として，避妊を目的に etonogestrel を，頭部の痂皮に対して fusidic acid を，背部病変の擦過に対して hydrocortisone butyrate を，酒さに対して hyaluronic acid を，尿路感染に対して norfloxacin を，慢性腰痛に対して pregabalin を使用していた。

2014 年 1 月 28 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月上旬から障害が悪化し，MS による歩行困難の悪化に続発する進行性の抑うつ反応が認められた。2014 年 7 月 24 日（Day 178），被験者は歩行障害者となり，自殺企図を行った（C-SSRS による評価は陽性）。治療薬として，methylprednisolone sodium succinate 及び mitoxanthrone が投与された。歩行障害者及び自殺企図のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は 2014 年 7 月 24 日）。

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

最終報告時点で，歩行障害者は未消失であった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，皮膚病変（背部，2013 年 12 月 19 日～2014 年 1 月 17 日），痂皮（頭部の痂皮，2013 年 12 月 19 日～23 日），筋痙直（2014 年 1 月 29 日～30 日），背部痛（2014 年 7 月 15 日～継続中），及び尿路感染（2014 年 8 月 11 日～15 日）が報告された。

治験担当医師は歩行障害者及び自殺企図と治験薬との関連を否定した。歩行障害者及び自殺企図の要因として，適応症の悪化を挙げた。

被験者 3010-003 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：54 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，1999 年に MS を発症し，2007 年 9 月に MS と診断され，2011 年 3 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 3 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b［2011 年 2 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］及び cyclophosphamide（2012 年 10 月 18 日に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 5 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，ウイルス性髄膜炎（2005 年）があった。合併症として，鉄過剰（1996 年発症）を有していた。

併用薬として，MS による疼痛に対して pregabalin を，MS による痙直に対して baclofen を，歯膿瘍に対して amoxicillin を，MS による歩行障害に対して fampridine を，インフルエンザの予防を目的にインフルエンザワクチンを，左手の創傷による疼痛に対して tramadol を，左手の創傷に対して amoxicillin-clavulanic acid を，amoxicillin-clavulanic acid に対する予防を目的に *Saccharomyces boulardii* を，気管支炎に対して paracetamol を，MS による排尿障害に対して tamsulosin hydrochloride を使用していた。

2013 年 12 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 16 日（Day 377），被験者は基底細胞癌と診断された。生検（生検日は不明）で背部に表在型基底細胞癌が認められた。また，身体診察（診察日は不明）で，長期日光曝露（特に頭部）の徴候が認められ，四肢の背側に小さな紅斑性病変（直径 1.5 cm）も認められた。治療として，panthenol，shea butter，glycerin，madecassoside，copper，zinc，及び manganese を含むローション（Cicaplast Baum）及び imiquimod topical が 6 週間使用された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 3 月 31 日（Day 482），基底細胞癌は消失したと判断された。手術／切除の詳細は報告されなかった。

2016 年 2 月 22 日（Day 810），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，傾眠（2014 年 6 月 25 日），歯膿瘍（2014 年 8 月 21 日～26 日），創傷（左手，2015 年 5 月 29 日～6 月），及び気管支炎（2015 年 6 月 5 日～6 月）が報告された。

治験担当医師は基底細胞癌と治験薬との関連を否定した。

被験者 3012-003 – 重篤な有害事象（股関節部骨折）

被験者背景：50 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（股関節部骨折）

本被験者は，1989 年 3 月に MS を発症し，1989 年 4 月 28 日に MS と診断され，1998 年 4 月 14 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 11 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（1999 年 2 月に中止），mitoxantrone（1999 年 10 月 5 日に中止），及び betaferon（2012 年 3 月 21 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2014 年 11 月 6 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，左足関節部骨折及び右脛骨骨折（2002 年），左大腿骨骨折（2003 年）があった。合併症として，楔状椎（2001 年発症），骨粗鬆症（2002 年発症），及び末梢静脈疾患（2003 年発症）を有していた。

併用薬として，痙直に対して baclofen を，MS による歩行障害に対して fampridine を，MS による視軸喪失に対して brimonidine tartrate 及び栄養剤（*Ginko biloba*，choline，magnesium，vitamin B5，zinc）を，避妊薬として levonorgestrel を，静脈不全に対して diosmin を使用していた。

2014 年 11 月 6 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 3 月 2 日（Day 117），被験者は転倒のため入院した。翌日（2015 年 3 月 3 日），右の骨盤，股関節及び膝の X 線検査で，グレード 4 の右転子貫通（股関節部）骨折が認められた。同日（2015 年 3 月 3 日），右大腿骨転子貫通骨折に対する髄内釘固定による骨接合術が行われた。治療薬として paracetamol 及び tramadol が投与された。股関節部骨折による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 3 月 9 日（Day 124），股関節部骨折は消失（後遺症あり）したと判断された。同日，被験者は退院した。

2016 年 2 月 2 日（Day 454），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，非心臓性胸痛（2014 年 11 月 6 日～13 日），疲労（2014 年 11 月 13 日～2015 年 2 月 4 日），呼吸困難（2014 年 11 月 13 日～2015 年 2 月 4 日），浮動性めまい（2014 年 11 月 21 日），インフルエンザ様疾患（2015 年 1 月 26 日～27 日），及び靭帯捻挫（2015 年 3 月 2 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は股関節部骨折と治験薬との関連を否定した。

被験者 3012-007 – 重篤な有害事象（下痢，便秘）

被験者背景：53 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（下痢，便秘）

本被験者は，2000 年 4 月 3 日に MS を発症し，2004 年 8 月 31 日に MS と診断され，2010 年 11 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2006 年 1 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2010 年 11 月 15 日に効果不十分のため中止）及び cyclophosphamide（2013 年 10 月 11 日にその他の理由のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 12 月 5 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴として，卵巣摘除（2000 年），胃炎（2010 年），及び処置後甲状腺機能低下症（2012 年）があった。合併症として，背部痛（1998 年発症），アレルギー性鼻炎（2011 年発症），脊椎すべり症（2012 年発症），及び慢性閉塞性肺疾患（2013 年発症）を有していた。併用薬として，MS による疼痛に対して gabapentin を，MS による痙直に対して baclofen を，胃炎に対して lansoprazole を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium を，腰痛に対して ketoprofen を，鼻炎アレルギーに対して desloratadine を，慢性閉塞性肺疾患に対して montelukast sodium，budesonide-formoterol fumarate（Symbicort）を，MS による歩行障害及び疲労に対して fampridine を，白内障に対して optive 及び bumatoprost を，scialolithiasis に対して amoxicillin-clavulanic acid を，気管支炎に対して alpha-amylase swine pancreas 及び prednisolone を使用していた。

2014 年 12 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 12 月 18 日（Day 14），被験者は下痢及び便秘を発現した。治療薬として，paraffin liquid，alverine-simeticone（Meteospasmyl），diosmectite，eductyl，及び bisacodyl が投与された。下痢及び便秘による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 4 月 21 日（Day 138），被験者は下痢及び便秘のため入院した。2015 年 4 月 22 日（Day 139），胃内視鏡検査及び結腸内視鏡検査が行われ（検査結果の報告なし），被験者は退院した。

2016 年 3 月 1 日（Day 453），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。最終報告時点で，下痢及び便秘は未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，白内障（2014 年 11 月 13 日～2015 年 9 月 15 日），疲労（2014 年 11 月 13 日～継続中），頭痛（2014 年 12 月 25 日～継続中），唾液腺結石（2015 年 6 月 13 日），2 回目の唾液腺結石（2015 年 7 月 16 日～26 日），鼻咽頭炎（2015 年 11 月 26 日～2016 年 2 月 9 日），気管支炎（2015 年 12 月 6 日～2016 年 2 月 9 日），及び関節痛（2016 年 2 月 15 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は便秘及び下痢と治験薬との関連を否定した。

被験者 3033-007 – 重篤な有害事象（回転性めまい，歩行障害）

被験者背景：50 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（回転性めまい，歩行障害）

本被験者は，1992 年に MS を発症し，1995 年に MS と診断され，2009 年 4 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 4 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b（2009 年 4 月に中止）及び azathioprine（2013 年 4 月に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 12 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

合併症として，骨粗鬆症（2003 年発症）を有していた。併用薬として，胃の保護を目的に omeprazole を，MS 再発に対して methylprednisolone sodium succinate を，骨粗鬆症に対して alendronate sodium を使用していた。

2013 年 12 月 12 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 1 月 30 日（Day 50），被験者は回転性めまい及び歩行障害を発現した。2014 年 2 月 3 日（Day 54），治験薬の投与は中断された。治験薬投与の中断により被験者の状態は改善した。治療薬として，回転性めまいに対して betahistine が，回転性めまい及び歩行障害に対して methylprednisolone sodium succinate が，予防を目的に omeprazole が投与された。翌日（2014 年 2 月 4 日），治験薬の投与は再開された。最終報告時点で，回転性めまい及び歩行障害は軽快と判断された。治験薬の最終投与日は 2015 年 2 月 9 日（Day 425）であった。

被験者は，追跡不能となったため，試験中止となった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，白血球数増加（2013 年 12 月 12 日～18 日）が報告された。

治験担当医師は回転性めまい及び歩行障害と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，回転性めまい及び歩行障害は基礎疾患（MS）の進行によるものと報告した。

被験者 3090-015 – 重篤な有害事象（頭部損傷）

被験者背景：51 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（頭部損傷）

本被験者は，1994 年 3 月 1 日に MS を発症し，2002 年 10 月 13 日に MS と診断され，2012 年 8 月 21 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 5 月 19 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，intravenous immunoglobulin［2014 年 1 月 20 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 3 月 27 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

合併症として，尿意切迫及び筋痙直（いずれも 2011 年発症），脂漏性角化症，蕁麻疹，及び黒子（診断年の報告なし）を有していた。喫煙歴（28.5 pack-years）があった。

併用薬として，レンサ球菌性咽頭炎に対して amoxicillin trihydrate を，痙直に対して baclofen, cannabidiol，及び cannabis sativa を，予防を目的に famotidine を，頻尿及び尿意切迫に対して solifenacin を，皮膚アレルギーに対して chlorphenamine maleate を，アレルギー性皮疹に対して loratadine を，MS 再発に対して methylprednisolone sodium succinate を，及び蕁麻疹に対して desloratadine を使用していた。

2014 年 3 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 3 月 23 日（Day 362）に被験者は治験薬（プラセボ）の二重盲検での最終投与を受け，翌日（2015 年 3 月 24 日）に疾患進行のため治験薬（BAF）の非盲検投与に変更された。2015 年 5 月 15 日（Day 415），被験者は失神による頭部外傷及び虚脱（非重篤）を発現した。被験者は立ち上がることができず，錯乱及び視覚障害を発現した。同日（2015 年 5 月 15 日），頭部 CT 検査，血液検査，及び心電図の結果は正常であったが，担当医師は，経過観察のため被験者の入院を決定した。治療薬として oxazepam が投与された。本事象による治験薬の非盲検投与の変更はなかった。翌日（2015 年 5 月 16 日），頭部損傷は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 3 月 14 日（Day 719），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，インフルエンザ様疾患（2015 年 3 月 24 日～27 日），末梢腫脹（2015 年 4 月 12 日～5 月 12 日），ウイルス感染（2015 年 12 月 12 日～14 日），回転性めまい及び頭痛（いずれも 2015 年 12 月 19 日～21 日），及び転倒（2015 年 12 月 19 日）が報告された。

治験担当医師は頭部損傷と治験薬との関連を否定した。

被験者 3090-022 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：50 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，1993 年 6 月 1 日に MS を発症し，1995 年 1 月 12 日に MS と診断され，2010 年 11 月 21 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 11 月 14 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b（2014 年 7 月 7 日に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 10 月 28 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，疲労（2005 年発症），肛門失禁（2008 年発症），筋力低下（2014 年発症），及びメラノサイト性母斑（2014 年 9 月 23 日発症）を有していた。併用薬として，うつ病に対して sertraline hydrochloride を，痙直に対して baclofen を，歩行改善を目的に fampridine を，尿路感染に対して cefuroxime を使用していた。

2014 年 11 月 3 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 11 月 3 日（Day 366），被験者は，皮膚科医の診察を受け，鼻の右側の皮膚創傷を訴えた。2015 年 12 月 15 日に皮膚生検が行われた。2015 年 12 月 26 日（Day 419）の病理組織検査で基底細胞癌が認められ，基底細胞癌を完全に切除した。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 12 月 26 日），基底細胞癌は消失したと判断された。

治験薬の最終投与日は 2015 年 12 月 30 日（Day 423）であった。被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2015 年 1 月 15 日～22 日），脂漏性角化症（2015 年 5 月 1 日～11 月 3 日），及び低血糖（2015 年 6 月 14 日～8 月 15 日）が報告された。

治験担当医師は基底細胞癌と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 4009-001 – 重篤な有害事象（感覚鈍麻，子宮平滑筋腫）

被験者背景：40 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（感覚鈍麻，子宮平滑筋腫）

本被験者は，1996 年 6 月に MS を発症し，1997 年 7 月に MS と診断され，2012 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 6 月 2 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2001 年及び 2013 年 10 月 2 日に中止），normal human immunoglobulin（2005 年に中止），及び glatiramer acetate（2012 年に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 5 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，卵巣摘除（2008 年）があった。合併症として，ビタミン D 欠乏（1998 年発症），振戦（2001 年発症），不眠症（2008 年発症），筋痙直（2011 年発症），及び筋痙縮（2012 年発症）を有していた。併用薬として，感冒に対して paracetamol を，痙直に対して fampridine を，足部痛に対して diclofenac 及び pregabalin を，左球後視神経炎に対して methylprednisolone を，片頭痛に対して zolmitriptan を，足錯感覚に対して thioctic acid を，腹痛に対して Buscopan plus を，胃の保護を目的に pantoprazole を，末梢神経障害性疼痛に対して gabapentin を，振戦に対して clonazepam 及び primidone を，栄養補給として omega-3 fatty acids を，予防を目的に menaquinone，selenium，vitamins，vitamin B-12，及び retinol を，ビタミン D 欠乏に対して ergocalciferol を，下肢の筋痙攣に対して magnesium を，睡眠障害に対して L-tryptophan を，右耳の外耳炎に対して gentamicin 及び ciprofloxacin を，膀胱の炎症に対して ciprofloxacin を，MS 再発に対して methylprednisolone を使用していた。被験者は色素性母斑切除術（2015 年）も受けていた。

2013 年 11 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 12 月 23 日（Day 49），足のしびれ感（感覚鈍麻）が発現し，MS 再発による疼痛を伴う歩行能力の低下が見られ，数日間悪化が継続した。2014 年 1 月 8 日（Day 65），歩行能力の向上が認められたが，被験者は入院した。脊椎 MRI（検査日は不明）で，頚部に新たな造影病変が認められた。併用していた multivitamins の投与は継続された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 1 月 12 日（Day 69），感覚鈍麻は消失したと判断された。2014 年 1 月 15 日（Day 72），被験者は退院した。2014 年，被験者は子宮筋腫（子宮平滑筋腫）と診断された。2015 年 9 月 30 日（Day 695），被験者は入院した。CRP は 0.33（単位及び基準範囲は不明）であった。2015 年 10 月 1 日（Day 696），腟式子宮摘除及び両側卵管摘除が行われた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 10 月 1 日），子宮平滑筋腫は消失したと判断された。2015 年 10 月 6 日（Day 701），被験者は退院した。

2016 年 2 月 4 日（Day 822），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，企図振戦（2013 年 10 月 6 日～継続中），回転性めまい（2013 年 11 月 20 日），鼻咽頭炎（4 回，2013 年 11 月 26 日～2016 年 2 月 17 日），錯感覚（足，2014 年 8 月 27 日～継続中），回転性めまい（2014 年 10 月 1 日），転倒（2014 年 11 月 5 日），挫傷（右膝，2014 年 11 月 27 日），視神経炎（左側，2015 年 3 月 2 日～4 月 7 日），半月板損傷（2015 年 4 月 15 日～7 月 6 日），メラノサイト性母斑（左頬，2015 年 8 月 5 日），外耳炎（右耳，2015 年 12 月 8 日～29 日），及びアミラーゼ増加（2016 年 2 月 17 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は感覚鈍麻及び子宮平滑筋腫と治験薬との関連を否定した。感覚鈍麻の要因として，効果不十分を挙げた。

被験者 4009-002 – 重篤な有害事象（胃腸炎）

被験者背景：47 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（胃腸炎）

本被験者は，2004 年に MS を発症し，2006 年 12 月に MS と診断され，2008 年 1 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は methylprednisolone［2013 年 2 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 10 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，突発性難聴（2001 年），乾癬性関節症及び自己免疫障害（いずれも 2009 年），肝胆道系疾患（2011 年），外耳炎（2013 年）があった。合併症として，関節痛（2011 年発症），耳鳴（2012 年発症），及びビタミン D 欠乏（2013 年発症）を有していた。併用薬として，関節痛に対して ibuprofen を，ビタミン D 欠乏の疑いに対して cholecalciferol を，白内障手術を目的に dexamethasone-gentamicin （Gentason） を，歯肉炎に対して clindamycin を，感冒に対して

paracetamol 及び herbal preparation（Sinupret）を，不調に対して dimenhydrinate を，筋痙攣に対して magnesium を，胃の保護を目的に pantoprazole sodium sesquihydrate を使用していた。被験者は白内障手術（2014 年 4 月 24 日）も受けていた。

2013 年 12 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 9 日（Day 427），被験者は嘔吐のため入院し，胃腸炎と診断された。治療の詳細は報告されなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 2 月 11 日（Day 429），被験者は退院した。2015 年 2 月 12 日（Day 430），胃腸炎は消失したと判断された。

2016 年 3 月 1 日（Day 813），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，関節痛及び関節摩擦音（いずれも 2013 年～継続中），鼻咽頭炎（2013 年 11 月 16 日～24 日），歯肉炎（2013 年 11 月 19 日～27 日），白内障（2014 年 4 月 24 日），錯感覚，感覚鈍麻（両下肢），及び歩行障害（いずれも 2014 年 8 月 15 日～9 月 18 日），頭位性回転性めまい（2015 年 2 月 12 日～3 月 13 日），2 回目の鼻咽頭炎（2015 年 2 月 13 日～19 日），及び湿疹（左親指及び右小指，2016 年 3 月 3 日～14 日）が報告された。

治験担当医師は胃腸炎と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，因果関係評価の根拠として，S1P 修飾薬による既知の感染リスク上昇を挙げた。

被験者 4018-006 – 重篤な有害事象（異常感覚）

被験者背景：37 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（異常感覚）

本被験者は，2001 年に MS を発症し，MS と診断され，2012 年 10 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。2012 年 10 月に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は cortisone［2012 年 10 月及び 2013 年 5 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 1 月 28 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

合併症として，季節性アレルギー（2011 年発症），歩行障害（2012 年発症），及び勃起不全を有していた。

併用薬として，草アレルギーに対して fexofenadine hydrochloride を，歩行障害に対して fampridine を，勃起不全に対して vardenafil hydrochloride を，膀胱障害に対して darifenacin を，扁桃炎に対して paracetamol，phenoxymethyl penicillin potassium，tramazoline hydrochloride，及び cepacol anesthetic を，抑うつ気分に対して escitalopram を，良性前立腺肥大に対して tamsulosin を，MS に対して IFN β-1b を使用していた。被験者は痔核に対して結腸内視鏡検査も受けていた。

2014 年 1 月 28 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 6 月 15 日（Day 504），右大腿部に異常感覚及びしびれ感が認められた。被験者は右大腿部の異常感覚の再発と診断された。2015 年 7 月 2 日（Day 521），疲労及び抑うつ気分（非重

篤）も認められた。治療の詳細は報告されなかった。異常感覚による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 2 月 11 日（Day 745），異常感覚は消失したと判断された。

2016 年 3 月 7 日（Day 770），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，背部痛（左側，2014 年 1 月 29 日），扁桃炎（2014 年 2 月 1 日～10 日），末梢冷感（指，2014 年 2 月 1 日～3 日），高眼圧症（2014 年 2 月 18 日～22 日），2 回目の扁桃炎（2014 年 2 月 22 日～3 月 10 日），C-反応性蛋白増加（2014 年 2 月 22 日～4 月 16 日），低比重リポ蛋白増加及び血中コレステロール増加（いずれも 2014 年 4 月 16 日～継続中），視力低下（2014 年 4 月 16 日），関節痛（股関節痛，2014 年 5 月 3 日～6 月 4 日），関節炎（左肩，2014 年 6 月 18 日～19 日），毛細血管拡張症（2014 年 7 月 5 日～11 月 7 日），痔核（2014 年 7 月 15 日～11 月 7 日），2 回目の視力低下（2014 年 9 月），関節痛（右膝の疼痛，2014 年 10 月 7 日～2015 年 4 月 22 日），眼部不快感（眼の圧迫感，2015 年 1 月 17 日～18 日），3 回目の視力低下（右：2015 年 2 月 3 日～3 月 12 日），疲労及び抑うつ気分（いずれも 2015 年 7 月 2 日～継続中），並びに 3 回目の扁桃炎（2015 年 11 月 20 日）が報告された。

治験担当医師は異常感覚と治験薬との関連を否定した。

被験者 4024-005 – 重篤な有害事象（尿路性敗血症）

被験者背景：46 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（尿路性敗血症）

本被験者は，1987 年 9 月に MS を発症し，1998 年 6 月 21 日に MS と診断され，2013 年 1 月 11 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1991 年 4 月 26 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 12 月 22 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群，肺炎（2007 年），アトピー性皮膚炎，アレルギー（花粉，草，リンゴ，ナッツ）（診断年の報告なし）があった。合併症として，喘息（1985 年発症）及び皮膚炎（2004 年発症）を有していた。併用薬として，MS に対して fampridine を，痙直に対して tolperisone を，角膜破裂に対して Hylozar Comod eye drops 及び dexpanthenol を，咳嗽に対して *Thymus vulgaris* を，感冒に対して Angocin を，感冒の予防を目的に *Althaea officinalis* を，気管支喘息に対して salbutamol を使用していた。

2014 年 12 月 30 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 12 月 1 日（Day 337），疲労，発熱，構語障害，錯感覚，及び虚脱状態が認められた。被験者は残尿を伴う尿路性敗血症と診断された。2015 年 12 月 3 日（Day 339），被験者は脱力，労作性呼吸困難，体温上昇（39.5°C），悪臭尿，多尿，及び残尿量増加のため入院した。振戦発作，両側性錯感覚，及び口腔のしびれ感も認められた。同日，尿培養及び血液培養の結果は正常

であった。2014 年 12 月 5 日（Day 341），血液検査で CRP の上昇［223.39 mg/L（基準範囲：< 5 mg/L）］が認められた。翌日（2015 年 12 月 6 日）の CRP は 77.66 mg/L であった。本事象に対する治療薬として，gentamicin 及び cefotaxime sodium が投与された。治療薬の投与後，熱が 39.6ºC に上昇したため，meropenem paracetamol，ibuprofen，及び静脈内補液の投与に変更した。本事象による治験薬投与の変更はなかった。抗炎症パラメータは改善し，熱が下がった。2015 年 12 月 9 日（Day 345），CRP は 48.17 mg/L であり，超音波検査で残尿が認められ（130～140 mL），留置カテーテルが挿入された。2014 年 12 月 10 日（Day 346），残尿量は 130 mL であった。2015 年 12 月 11 日（Day 347），CRP は 19.79 mg/L であり，超音波検査で残尿（200 mL）が認められた。このため，尿路性敗血症の原因は残尿であると考えられた。カテーテルが抜去された（抜去日は不明）。2015 年 12 月 14 日（Day 350），CRP は 5.34 mg/L であり，尿路性敗血症は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 28 日（Day 426），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，咳嗽及び鼻咽頭炎（いずれも 2015 年 1 月 10 日～20 日），角膜破裂（2015 年 9 月），及び尿閉（2016 年 1 月 3 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は尿路性敗血症と治験薬との関連を否定した。

被験者 4026-001 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：51 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，1991 年に MS を発症し，MS と診断され，2009 年 9 月 16 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 11 月 6 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b（2013 年 7 月 8 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 7 月 9 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴及び合併症は報告されなかった。併用薬として，高血圧に対して candesartan cilexetil を使用していた。被験者は MS に対して理学療法も受けていた。

2013 年 7 月 9 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 6 月 10 日（スクリーニング時），皮膚科検査で，良性の非定型病変（良性組織球腫）が認められた。2014 年 7 月 10 日（Day 367）及び 2015 年 6 月 22 日（Day 714），皮膚科検査で新たな臨床的異常は認められなかった。治験薬の最終投与日は 2016 年 2 月 6 日（Day 943）であった。2016 年 3 月 3 日，被験者は右前額部の基底細胞腫（基底細胞癌）と診断された。同日（2016 年 3 月 3 日），基底細胞腫の切除が行われた。最終報告時点で，基底細胞癌は未消失であった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高血圧（2013 年 6 月 5 日～継続中），口腔咽頭痛（2013 年 10 月 19 日～20 日），及び嘔吐（2015 年 5 月 24 日）が報告された。

治験担当医師は基底細胞癌と治験薬との関連を否定できないと判断した。因果関係評価の根拠として，既知の皮膚科事象リスク上昇（基底細胞癌／fingolimod 投与下）を挙げた。

被験者 4026-004 – 重篤な有害事象（椎間板突出）

被験者背景：59 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（椎間板突出）

本被験者は，1994 年に MS を発症し，2004 年 9 月に MS と診断され，2012 年 12 月 18 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 8 月 13 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は betaferon（2005 年に有害事象のため中止）及び glatiramer acetate（2011 年 1 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 8 月 6 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

合併症として，クローン病（1994 年発症）及び睡眠障害（2013 年発症）を有していた。併用薬として，耳鳴に対して *Ginkgo biloba* を，腰痛症及び下肢痛に対して ibuprofen を，腰痛症に対して etoricoxib を，嘔吐に対して及び予防を目的に pantoprazole sodium sesquihydrate を，睡眠障害に対して opipramol 及び trimipramine を，便秘に対して polyethylene glycol を，MS 再発に対して methylprednisolone を，予防を目的に colecalciferol を，頭痛に対して panadeine を使用していた。

2013 年 8 月 7 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 9 月 28 日（Day 418），被験者は急性下肢痛及び軽微な単肢不全麻痺を発現し，椎間板突出（右 L3/4）と診断された。被験者は入院した（入院日は不明）。2014 年 10 月 6 日（Day 426），椎間板手術を行った。不全麻痺の改善は認められたが，軽微な症状が持続しており，疼痛を伴っていた。椎間板突出に対する治療薬として，metamizole sodium 及び tilidine-naloxone が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 10 月 10 日（Day 430），被験者は退院した。2015 年 2 月 3 日（Day 546），椎間板突出は消失したと判断された。

2016 年 3 月 16 日（Day 953），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，耳鳴（2013 年 7 月 22 日～継続中），睡眠障害（2013 年 10 月 7 日～継続中），嘔吐及び悪心（いずれも 2014 年 7 月 20 日～8 月 13 日），背部痛（2015 年 5 月 13 日～15 日），四肢痛（両下肢，2015 年 7 月 20 日），頭痛（2015 年 10 月 31 日），及び 2 回目の頭痛（悪化，2015 年 12 月 31 日～2016 年 1 月 1 日）が報告された。

治験担当医師は椎間板突出と治験薬との関連を否定した。

被験者 4026-005 – 重篤な有害事象（失神）

被験者背景：54 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1.重篤な有害事象（失神）

本被験者は，1972 年に MS を発症し，1986 年に MS と診断され，1997 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 9 月 12 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，azathioprine（1998 年 4 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 19 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，背部痛（2003 年発症），大腿骨頚部骨折（2005 年発症），及び光線角化症（2013 年発症）があった。併用薬として，便秘に対して sodium picosulfate 及び macrogol を，予防のためビタミン B 複合体及び pantoprazole sodium sesquihydrate を，角化症の悪化に対して diclofenac sodium を，腰痛症及び頭痛に対して ibuprofen を，感冒に対して tyrothricin-benzalkoniumchlorid-benzocain，gelomyrtol，及び漢方薬を，trush-prohylaxis のため amphotericin B を，腟感染に対して hexetidine を，関節痛に対して paracetamol を，心血管疾患に対して losartan potassium を，尿路感染に対して norfloxacin 及び arctostaphylosuva-ursi extract を，頭痛に対して acetylsalicylic acid を，右耳の感染症に対して triclosan を使用していた。また，被験者は膀胱炎及び膀胱炎の悪化に対して膀胱鏡検査を，直腸腟瘻の疑いに対して大腸内視鏡検査を受けていた。

2013 年 11 月 19 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 5 月 29 日（Day 557），被験者は失神を発現した。逆行性健忘の症状が約 1 時間認められた。被験者は長椅子から転倒した後，左前額部に出血と頭蓋損傷を生じた。臨床検査の結果は，ヘモグロビン 13.3 g/dL（基準範囲：11.9～14.6 g/dL），平均赤血球ヘモグロビン濃度 34 g/dL（基準範囲：32～35 g/dL），血小板 327 g/L（基準範囲：170～390 g/L），及び血糖値 139 mg/dL（基準範囲：60～105 mg/dL）であった。同日，被験者は入院した。失神に対する治療は報告されず，本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 5 月 30 日（Day 558），失神は消失したと判断され，同日，被験者は退院した。

2015 年 11 月 28 日（Day 740）に被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛（2013 年 11 月 22 日），下痢（2013 年 11 月 23 日～28 日），上腹部痛（2014 年 2 月 1 日～3 日），便秘（2014 年 5 月 16 日），膣感染（2014 年 8 月 6 日～11 日），膀胱炎（2014 年 9 月 25 日～30 日），左腋窩痛（2014 年 10 月 26 日～継続中），2 回目の上腹部痛（2014 年 10 月 26 日～継続中），鼻咽頭炎（2014 年 11 月 25 日～12 月 2 日），過角化（2014 年 11 月 25 日～継続中），背部痛（2014 年 12 月 17 日～18 日），3 回目の上腹部痛及び 2 回目の背部痛（いずれも 2015 年 2 月 8 日），関節痛（2015 年 4 月 23 日～24 日），2 回目の膀胱炎（2015 年 4 月 26 日～29 日），尿路感染（2015 年 6 月 1 日～4

日），起立性低血圧（2015 年 6 月 1 日～10 日），2 回目の尿路感染（2015 年 10 月 19 日～23 日），頭痛（2016 年 1 月 31 日），副鼻腔炎（2016 年 2 月 2 日～11 日），及び右耳の紅斑（2016 年 2 月 6 日～11 日）が報告された。

治験担当医師は，失神と治験薬との関連を否定した。失神は動脈性低血圧及び慢性的な水分減少によるものであると報告された。

被験者 4028-005 – 重篤な有害事象（複視，中枢神経系リンパ腫），投与中止に至った有害事象（中枢神経系リンパ腫）

被験者背景：55 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（複視，中枢神経系リンパ腫），2. 投与中止に至った有害事象（中枢神経系リンパ腫）

本被験者は，2012 年 5 月に MS を発症し，2012 年 12 月 18 日に MS と診断され，2013 年 4 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 10 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 8 月 20 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。ベースライン時の MRI 検査で，左前頭葉白質及び左外包に T2 高信号病変が 2 箇所認められたが，ガドリニウム造影（Gd＋）病変は認められなかった。

合併症として，高血圧（2012 年発症）を有していた。併用薬として，高血圧に対して ramipril を，感冒に対して benzydamine hydrochloride 及び Althaea officinalis を，頭痛及び抜歯後の疼痛に対して ibuprofen を，左こめかみの角化症に対して actinic phenol を，指の鶏眼に対して salicylic acid 及び triamcinolone acetonide を，粘膜炎に対して tazobactum 及び vancomycin を，感染予防を目的に ciprofloxacin，acyclovir，sulphametazole-trimethoprim を，予防を目的に esomeprazole 及び folic acid を使用していた。被験者は抜歯も受けていた。

2013 年 8 月 20 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 12 日（Day 236），被験者は複視のため入院した。翌日（2014 年 4 月 13 日），CT 検査及び経頭蓋ドップラー検査の結果は正常であった。治療は報告されなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 4 月 14 日（Day 238），被験者は退院した。2014 年 4 月 24 日（Day 248），複視は消失したと判断された。

2013 年 11 月のベースライン時に 5.5 であった EDSS スコアが，2014 年 5 月時点で 6.5 に悪化し，2014 年 5 月 19 日（Day 273）に被験者は治験薬（プラセボ）の二重盲検での最終投与を受け，2014 年 5 月 20 日（Day 274）に治験薬（BAF）の非盲検投与に変更された。治験薬の変更後，EDSS スコアは，2014 年 5 月 20 日時点の 6.5 から 2015 年 5 月 20 日時点で 4.0 に改善した。投与終了時診察の脳 MRI 検査（2014 年 5 月）及び規定の Month 12 来院時の MRI 検査（2014 年 8 月 20 日）で，新たな炎症活動は認められなかった。

2015 年 7 月 29 日（治験薬の非盲検投与開始 435 日後）の規定の Month 24 来院時の MRI 検査で，複数の白質病変が認められた（3 箇所の新たなガドリニウム造影 T1 病変及び 18 箇所の新たな T2 病変）。T2 病変は，右前頭部，左前頭部，右脳梁（大鉗子），及び右視床領域に認められた。3 箇所の造影病変は右前頭部（2 箇所）及び右脳梁に認められた。Month 24 の画像をレトロスペクティブに評価した結果，T2 で比較的低信号を呈し壊死も認められないことから，これらの病変はリンパ腫であることが示唆された。増強パターンは，進行性多巣性白質脳症とは一致していなかった。2015 年 8 月まで被験者の状態は臨床的に安定していた。

2015 年 10 月 1 日（Day 773），歩行及び認知機能の進行性悪化が認められた。神経学的検査で，顕著な精神運動制止遅滞，構語障害，顕著な失調性歩行，軽度な左不全片麻痺，及び記憶障害が認められた。2015 年 10 月 14 日（Day 786），被験者は入院し，MRI 検査で広範な病変悪化，MR 増強域の一部伸張，病巣周囲及び前頭部の浮腫が認められた。同日（2015 年 10 月 14 日），被験者は中枢神経系リンパ腫と診断された。

2015 年 10 月 15 日（Day 787），歩行の低下及び脳器質性精神症候群が認められ，中枢神経系リンパ腫のため治験薬投与は中断された。神経学的検査で，顕著な精神運動制止遅滞，顕著な実行困難，及び注意欠陥が認められた。2015 年 10 月 16 日（Day 788），神経学的検査の所見から，複数の認知能力の欠陥（高度）が示された。中枢神経系リンパ腫のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 10 月 16 日（Day 788）］。腫瘍の免疫組織化学的染色の測定が行われ，暫定診断はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（B 細胞性非ホジキンリンパ腫）であると報告された。芽球に CD 20 及び CD 79 が発現しており，エプスタイン・バーウイルスの検査結果は陰性であった。IgH 座位に関するクローン分析，kappa/lambda 再構成に関するポリメラーゼ連鎖反応検査，及び蛍光インサイチューハイブリダイゼーション解析が実施されたが，結果は報告されなかった。また，報告時点で，より詳細な組織学的検査を実施中であった。

2015 年 10 月 22 日，灰褐色の組織片（合計で 10 mm）に関する病理報告で，マクロファージ及びリンパ球の浸潤領域が示され，各領域で高細胞密度の異型増殖が認められた。円形／卵形の腫瘍細胞は，固形病巣内に融合性の増殖パターンを示しており，大部分が狭小な好酸性細胞質で，軽度から一部中程度に多形性であり，大きな低色素性の核を伴っていた。明瞭な核小体が頻繁に出現しており，正常に形成されたリンパ球の中には識別可能な重複画像が認められ，多列内皮細胞の血管の一部活性化も認められた（銀染色）。有糸分裂は，散発的に検出されるのみであった。明らかな壊死は特定できなかった。中枢神経系実質の退行性病変の限局的要素が認められた。予備的な神経病理学的解剖学的評価の結果，大部分が T リンパ球であることから中枢神経系リンパ腫が報告されたが，異常な反応性病変及び移植後リンパ球増殖性障害リンパ腫が認められた。2015 年 10 月 23 日，頭蓋 CT 検査で，両側大脳半球，脳梁膨大部，及び左小脳部位に，限局性病変が認められ，いずれも顕著な周囲髄層の浮腫を伴っていた。また，右側脳室の既存の軽微圧迫が認められ，頭蓋内の手術部位における気体の蓄積がわずかに認められたが，明らかな頭蓋内出血のエビデンスやより大きく境界の明瞭な梗塞，急性の脳脊髄液うっ滞は認められなかった。

2015 年 10 月 28 日，脳の前頭部病変の生検が実施され，人為的に変化したマクロファージ及びリンパ球の浸潤領域の他に，各領域で高細胞密度の異型増殖も認められた。脳波検査で覚醒変化の徴候である α 波の徐化が認められた。右半球全体で延長に伴う間欠的で局所的な前頭葉の徐波も認められた。

2015 年 10 月 29 日，被験者は退院した。2015 年 11 月 5 日，リンパ腫に対する治療として，dexamethasone，rituximab，methotrexate，cytarabine，thiotepa，及び carmustine の投与，並びに Matrix 療法が行われた。同日（2015 年 11 月 5 日），血液幹細胞採取が行われた。2016 年 2 月 9 日，幹細胞移植が行われた。

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

最終報告時点で，中枢神経系リンパ腫は未消失と判断された。

治験担当医師は複視と治験薬との関連を否定した。複視の要因として，適応症の進行を挙げた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，第一度房室ブロック（2013 年 7 月 16 日～継続中），心電図 PR 延長及び心電図 QT 延長（いずれも 2013 年 7 月 16 日～2014 年 5 月 20 日），脂腺過形成及び光線角化症（いずれも 2013 年 7 月 22 日～2014 年 5 月 14 日），処置後合併症（2013 年 8 月 14 日），頭痛（2013 年 8 月 28 日～継続中），回転性めまい（2013 年 9 月 20 日～21 日），過角化（2013 年 10 月 24 日～2014 年 9 月 8 日），2 回目の回転性めまい（2013 年 11 月 1 日～4 日），高血圧（悪化，2013 年 11 月 3 日～継続中），疲労（2013 年 11 月 7 日～12 日），処置による疼痛（2014 年 1 月 30 日～2 月 11 日），メラノサイト性母斑及び乳腺線維腫（いずれも 2014 年 5 月 14 日～9 月 8 日），3 回目の回転性めまい（2014 年 6 月 16 日～9 月 6 日），鼻咽頭炎（2015 年 7 月 27 日～8 月 3 日），骨挫傷（2015 年 10 月 11 日），胃炎（2016 年 2 月 5 日～23 日），及び発熱（2016 年 2 月 5 日～12 日）が報告された。

治験担当医師は中枢神経系リンパ腫と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 4028-006 – 重篤な有害事象（多発性硬化症再発，循環虚脱）

被験者背景：48 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（多発性硬化症再発，循環虚脱）

本被験者は，2005 年に MS を発症し，2005 年 4 月 7 日に MS と診断され，2012 年 8 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者はスクリーニング前に 1 回の再発があり，直近の再発は 2012 年 1 月 9 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は glatiramer acetate（2013 年 9 月 1 日に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 9 月 10 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

合併症として，高血圧（2008 年発症），2 型糖尿病（2009 年発症），下肢静止不能症候群（2011 年発症），勃起不全及び歩行障害（いずれも 2012 年発症）を有していた。併用薬として，高血圧に対して enalapril，candesartan，及び hydrochlorothiazide を，corticoid 投与による睡眠障害

に対して zopiclone を，下肢静止不能症候群に対して levodopa を，予防を目的にインフルエンザワクチンを，足部白癬に対して miconazole，triclosan，及び betamethasone を，不整脈に対して metoprolol succinate 及び bisoprolol を，糖尿病に対して metformin を，気管支感染に対して beclometasone dipropionate を，MS 関連の回転性めまいに対して *Anamirta cocculus* を，MS 関連の歩行障害に対して fampridine を，勃起不全に対して tadalafil 及び sildenafil citrate を使用していた。被験者は理学療法も受けていた。

2013 年 9 月 10 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 18 日（Day 527），被験者は多発性硬化症再発を発現し，EDSS スコアは 6.0 であった。2015 年 3 月 1 日（Day 538），被験者は突然の浮動性めまい感及び原因不明の虚脱を発現し，入院した。被験者は MS 関連の高度回転性めまい及び循環虚脱と診断されたが，循環虚脱は同日に治療することなく消失した。多発性硬化症再発に対する治療薬として，prednisolone 及び zopiclone が投与された。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 3 月 9 日（Day 546），多発性硬化症再発は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。2015 年 5 月 20 日（Day 618），EDSS スコアは 4.5 に改善した。

2016 年 2 月 9 日（Day 883），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転（いずれも 2013 年 8 月 6 日～2014 年 8 月 27 日），尿意切迫（2013 年 8 月 29 日～継続中），メラノサイト性母斑（左肩，2013 年 9 月 5 日～2014 年 11 月 1 日），2 回目のメラノサイト性母斑（右，2013 年 9 月 5 日～継続中），心電図異常 T 波（2013 年 11 月 27 日～2014 年 8 月 27 日），気管支炎（2013 年 12 月 28 日～2014 年 1 月 14 日），グリコヘモグロビン増加（2014 年 2 月 26 日～8 月 27 日），糖尿病（2014 年 5 月 9 日～継続中），末梢性浮腫（下肢，2014 年 5 月 28 日～8 月 1 日），足部白癬（左側，2014 年 9 月 8 日～12 月 1 日），ほてり（2014 年 9 月 13 日～10 月 1 日），不整脈（2014 年 12 月 3 日～継続中），睡眠障害（2015 年 2 月 23 日～24 日），心房細動（2015 年 9 月 2 日～2016 年 2 月 10 日），多汗症（2015 年 9 月 12 日～継続中），腱炎（二頭筋，2015 年 9 月 12 日～10 月 7 日），呼吸音異常（2015 年 9 月 30 日），頭痛（間欠性，2015 年 12 月 1 日～16 日），背部痛（間欠性，2016 年 1 月 18 日～23 日），及び 3 回目のメラノサイト性母斑（2016 年 2 月 13 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は多発性硬化症再発及び循環虚脱と治験薬との関連を否定した。

被験者 4028-008 – 重篤な有害事象（狭心症，冠動脈疾患）

被験者背景：50 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（狭心症，冠動脈疾患）

本被験者は，2004 年 7 月に MS を発症し，2004 年 12 月に MS と診断され，2013 年 3 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は

2009 年 5 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2013 年 9 月 23 日に中止）及び glatiramer acetate（2005 年 10 月 17 日に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 3 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，高血圧，高脂血症，夜間の動悸，及び肺線維症（診断年の報告なし）があった。合併症として，動悸（2012 年発症）及び脊椎痛（2013 年発症）を有していた。喫煙歴（15 pack-years）があった。併用薬として，高血圧に対して ramipril を使用していた。

2013 年 11 月 5 日（スクリーニング時），心電図所見で異常（下降及び逆転）が認められ，心拍数は 80 bpm 及び平均 PR 間隔は 123 msec であった。同日，平均血圧は 160/110 mmHg，脈拍数は 73 bpm であった。2013 年 11 月 26 日（ベースライン時），平均血圧は 150/100 mmHg，脈拍数は 76 bpm であった。2013 年 11 月 27 日，ホルターMCT は洞調律であった。

2013 年 12 月 3 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 5 月 19 日（Day 168），高血圧クリーゼ（血圧 240/140 mmHg）及び胸部絞扼感が認められた。2014 年 6 月 12 日（Day 192），被験者は，胸痛（数日前から継続），アンギナ症状（4 週間前から継続），胸部の絞扼感又は圧迫感，及び動悸を訴えた。同日，被験者は冠動脈疾患の診断のため入院した。症状は安静時から始まり継続しており，脈拍数は 122 bpm，血圧は 160/90 mmHg であった。心電図は洞調律で，心拍数は 113 bpm，QRS 軸は判定不能であり，III，aVF 誘導で Q 波及び陰性 T 波が認められた。経胸壁心エコーではやや肥大した左室（サイズは正常），やや拡大した左心房，グレード I の僧帽弁閉鎖不全が認められ，右心房外側壁は，弁下が肥厚している印象があった（限局性）。被験者は三枝冠動脈性心疾患を伴う狭心症と診断された。翌日（2014 年 6 月 13 日），心カテーテル検査での圧測定の結果は，上行大動脈 202/96 mmHg，左前下行枝近位部の 50%狭窄，内側回旋動脈の顕著な 95%狭窄，回旋動脈遠位部の長期にわたる 70%狭窄，第 1 後側壁枝の 40%狭窄，右冠動脈口の 70%狭窄，右冠動脈近位部の顕著な 80%狭窄，右冠動脈内側の顕著な 95%狭窄，左後下行動脈近位部の 50%狭窄，及び第 1 右後側壁動脈の 40%狭窄であると報告された。右冠動脈に 3 本ステント留置する心カテーテルを用いた経皮的冠動脈形成術及び回旋動脈に薬剤溶出性ステント留置を行う経皮的冠動脈形成術が行われた。冠動脈疾患の治療薬として，ramipril，acetylsalicylic acid，ticagrelor，ivabradine hydrochloride，acetylsalicylic acid，及び atorvastatin が投与された。狭心症に対する薬物投与は報告されなかった。狭心症及び冠動脈疾患による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 6 月 18 日（Day 198），狭心症は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 2 日（Day 792），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

最終報告時点で，冠動脈疾患は未消失であった。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，心電図 ST 部分下降（2013 年 11 月 5 日～2014 年 11 月 26 日），心電図 T 波逆転（2013 年 11 月 5 日～継続中），脂漏性角化症及び黄色板腫（いずれも 2013 年 11 月 11 日～2014 年 11 月 17 日），線維性組織球腫（腹部，2013 年 11 月 11 日～継続中），胆嚢結石症及び副腎腺腫（いずれも 2013 年 11 月 12 日～継続中），肝嚢胞

（2014 年 10 月 8 日～継続中），線維性組織球腫（臀部，2014 年 11 月 17 日～継続中），線維腫（2014 年 11 月 17 日～2015 年 11 月 10 日），メラノサイト性母斑（2015 年 11 月 10 日～継続中），及びグリコヘモグロビン増加（2015 年 11 月 27 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は狭心症及び冠動脈疾患と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 4028-011 – 重篤な有害事象（創傷感染）

被験者背景：41 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（創傷感染）

本被験者は，2008 年に MS を発症し，2012 年 7 月 20 日に MS と診断され，2013 年 6 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 9 月 30 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

合併症として，喘息（1989 年発症），勃起不全（2010 年発症），及び背部痛（2013 年発症）を有していた。喫煙歴（18.75 pack-years）があった。併用薬として，勃起不全に対して sildenafil を，MS に対して baclofen を使用していた。

2014 年 9 月 30 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

被験者は，創傷感染発現の数日前に肘に損傷を受けた。2015 年 8 月 26 日（Day 331），被験者は創傷感染を発現し，全身状態の悪化のため入院した。創傷が炎症を起こした。同日，血液検査で炎症マーカー（詳細不明）の増加が認められた。治療薬として penicillin infusion が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 8 月 29 日（Day 334），被験者は退院した。2015 年 9 月 7 日（Day 343），創傷感染は消失したと判断された。

2016 年 2 月 2 日（Day 491），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，爪真菌症（2014 年 9 月 29 日～10 月 29 日）が報告された。

治験担当医師は創傷感染と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，因果関係評価の根拠として，治験薬投与が副作用として感染を誘発した可能性があることを挙げた。

被験者 4029-005 – 重篤な有害事象（多発性硬化症再発）

被験者背景：38 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（多発性硬化症再発）

本被験者は，2004 年に MS を発症し，2004 年 4 月 30 日に MS と診断され，2011 年 11 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返していたが，スクリーニン

グ前の 24 ヵ月間に再発は認められなかった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2012 年 11 月 16 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 19 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴として，胆石摘出（1988 年），視神経炎（1994 年），及び静脈瘤（2013 年）があった。合併症として，視力低下，疲労，及びうつ病（いずれも 2012 年発症），乱視（診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，ビタミン D 欠乏に対して cholecalciferol を，歩行改善を目的に fampridine を，胃の保護を目的に omeprazole を，下痢に対して *Saccharomyces boulardii* を，感冒に対して ibuprofen 及び herbal preparation を，顔の洗浄を目的に ethyl alcohol を，不眠症に対して zopiclone を，頭痛に対して acetylsalicylic acid を，肝臓及び腎臓の硬化に対して *Chlorella vulgaris* 及び selenium を使用していた。被験者は歩行改善を目的に整形外科的処置も受けていた。

2013 年 11 月 19 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 2 月 12 日（Day 86），被験者は多発性硬化症再発を発現し，EDSS スコアは 6.0 であった。治療薬として methylprednisolone が投与されたが，寛解は認められなかった。2014 年 2 月 20 日（Day 94），被験者はリハビリテーションのため入院した。治療薬として methylprednisolone の投与は継続された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 3 月 14 日（Day 116），多発性硬化症再発は消失したと判断された。退院の詳細は報告されなかった。

2016 年 2 月 14 日（Day 818），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛（2013 年 12 月 3 日～4 日），鼻咽頭炎（2013 年 12 月 4 日～2015 年 11 月 12 日），下痢（2014 年 2 月 4 日～6 日），ビタミン D 欠乏（2014 年 2 月 25 日～継続中），不眠症（2014 年 7 月 14 日～15 日），浮動性めまい（間欠性，2014 年 12 月 16 日～17 日），2 回目の頭痛（2015 年 1 月 14 日～継続中），及び異形成母斑（2016 年 2 月 5 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は多発性硬化症再発と治験薬との関連を否定した。治験担当医師の見解では，要因として，治験薬の効果不十分が考えられた。

被験者 4034-006 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：54 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，1983 年に MS を発症し，2004 年に MS と診断され，2012 年 1 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2006 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2014 年 9 月 19 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 11 月 4 日）の EDSS スコアは 3.0 であった。

既往歴として，潰瘍性大腸炎（2012 年）があった。合併症として，椎間板突出（2004 年発症），尿失禁（2005 年発症），及びうつ病（2013 年発症）を有していた。喫煙歴（30 pack-years）があった。併用薬として，予防を目的に ibuprofen を，痙直に対して baclofen を，うつ病に対して citalopram を，尿失禁に対して fesoterodine を，感冒及び気管支炎に対して paracetamol を，気管支炎に対して salbutamol sulfate を使用していた。

2014 年 10 月 24 日（スクリーニング期間中），被験者は限局性基底細胞癌と診断された。外科的切除を行った。他の治療の詳細は報告されず，被験者は計画通り本試験でランダム化された。同日（2014 年 10 月 24 日），基底細胞癌は消失したと判断された。

2014 年 11 月 4 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 3 月 8 日（Day 491），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻咽頭炎（2014 年 10 月 30 日～11 月 2 日），多汗症（2015 年 2 月 1 日～継続中），2 回目の鼻咽頭炎（2015 年 11 月 2 日～9 日），背部痛（2015 年 12 月 1 日～継続中），及び気管支炎（2016 年 2 月 16 日～28 日）が報告された。

治験担当医師は，事象発現時に治験薬の投与を開始していなかったため，基底細胞癌と治験薬との関連を否定した。

被験者 4036-001 – 重篤な有害事象（多発性硬化症再発）

被験者背景：42 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（多発性硬化症再発）

本被験者は，1998 年に MS を発症し，MS と診断され，2007 年 4 月 25 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年 10 月 20 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b（2000 年に中止），glatiramer acetate（2007 年 6 月 27 日に中止），mitoxantrone（2008 年 4 月 15 日に有害事象のため中止），IFN β-1a（2010 年に中止），及び azathioprine（2012 年 10 月 11 日に中止）であった。

本試験の組入れ前（2012 年 10 月 11 日）の EDSS スコアは 4.0 であり，2013 年 6 月 19 日の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，消化不良（2012 年発症），便秘（2013 年発症），及び三叉神経痛を有していた。併用薬として，腰痛症に対して ibuprofen を，便秘に対して macrogol を，胸やけに対して pantoprazole sodium sesquihydrate を，切迫症状に対して darifenacin 及び propiverine hydrochloride を，三叉神経痛に対して metamizole sodium を，MS に対して tolperisone を，腰髄神経根障害に対して methylprednisolone を使用していた。

2013 年 6 月 19 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 2 月 10 日（Day 237），被験者は多発性硬化症再発と診断された。翌日（2014 年 2 月 11 日），被験者は入院した。核間性麻痺（非重篤）も認められた。治療薬として，MS による神

経障害性疼痛に対して carbamazepine 及び pregabalin，MS 再発に対して methylprednisolone が投与された。多発性硬化症再発による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 2 月 14 日（Day 241），多発性硬化症再発は消失したと判断された。

2016 年 3 月 14 日（Day 1000），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，背部痛（2013 年 7 月 9 日～2016 年 2 月 15 日），坐骨神経痛（2013 年 8 月 21 日～2016 年 2 月 15 日），胸部不快感（2013 年 11 月 2 日～継続中），三叉神経痛（2014 年 2 月 2 日～継続中），極度の筋力低下及び歩行不能（いずれも 2014 年 10 月 14 日），頭痛（2014 年 12 月 23 日～27 日），平衡障害及び転倒（いずれも 2015 年 4 月 19 日～20 日），2 回目の平衡障害及び 2 回目の転倒（いずれも 2015 年 4 月 26 日～27 日），歩行障害（2015 年 5 月 4 日～31 日），複視（2015 年 6 月 1 日），2 回目の頭痛（2015 年 6 月 13 日～14 日），呼吸困難（間欠性，2015 年 10 月 3 日～継続中），歩行距離テスト異常及び 2 回目の呼吸困難（いずれも 2015 年 11 月 12 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は多発性硬化症再発と治験薬との関連を否定した。多発性硬化症再発のその他の要因として，効果不十分及び基礎疾患の進行を挙げた。

被験者 4037-004 – 重篤な有害事象（自殺企図）

被験者背景：42 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（自殺企図）

本被験者は，1997 年 1 月 1 日に MS を発症し，MS と診断され，2011 年 11 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2007 年 9 月 26 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は azathioprine（1998 年 11 月 12 日に中止）及び IFN β-1a（2013 年 5 月 17 日に中止）であり，中止理由はいずれもその他（詳細不明）であった。

ベースライン時（2013 年 7 月 23 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として下肢骨折，視神経炎（1998 年），不妊手術（1999 年），及び下肢骨折（2010 年）があり，合併症として，うつ病（2000 年発症）を有していた。併用薬は報告されなかった。

2013 年 7 月 23 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 1 日（Day 253），自己評価による電子版 C-SSRS は自殺企図（未遂）に対し陽性であった。自殺企図による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 4 月 2 日（Day 254），治験担当医師は被験者に自殺傾向がみられないことを確認した。同日，自殺企図は消失したと判断された。

2014 年 6 月 10 日（Day 323），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，錯感覚（顔面，2013 年 9 月 4 日～18 日）及び左脚ブロック（前枝，2014 年 6 月 10 日）が報告された。

治験担当医師は自殺企図と治験薬との関連を否定した。

被験者 4038-004 – 重篤な有害事象（パニック発作）

被験者背景：35 歳，男性，アジア人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（パニック発作）

本被験者は，1992 年 7 月 1 日に MS を発症し，MS と診断され，2008 年 7 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2014 年 6 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は azathioprine［2003 年 10 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］，並びに IFN β-1a（2008 年 3 月に中止），mitoxantrone（2012 年 7 月に中止），cortisone 及び acetate（2014 年 6 月に中止）であり，中止理由は azathioprine 以外いずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2014 年 10 月 16 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，歩行困難を有していた。併用薬として，歩行能力強化を目的に fampridine を，背部痛に対して ibuprofen を，痙直の改善を目的に baclofen を使用していた。

2014 年 10 月 16 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 23 日（Day 8），被験者は軽度パニック発作を発現し，一晩入院した。心電図所見，血圧，及び心拍数は正常であった。パニック発作に対する治療の詳細は報告されなかった。パニック発作による治験薬投与の変更はなかった。同日（2014 年 10 月 23 日），パニック発作は消失したと判断され，翌日（2014 年 10 月 24 日），被験者は退院した。

被験者は効果不十分のため試験を中止した。2015 年 8 月 15 日（Day 304），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師はパニック発作と治験薬との関連を否定したが，パニック発作と fampridine との関連は否定できないと判断した。治験担当医師は，因果関係評価の根拠として，パニック発作は fampridine の既知の副作用であり，発現率が約 1%であることを挙げた。

被験者 4040-002 – 重篤な有害事象（健忘障害），投与中止に至った有害事象（不眠症）

被験者背景：47 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（健忘障害），2. 投与中止に至った有害事象（不眠症）

本被験者は，1987 年に MS を発症し，1999 年 8 月に MS と診断され，2005 年 1 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 9 月 4 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b（2013 年 11 月 4 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 11 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，うつ病（1999 年）があった。合併症として，三叉神経痛を有していた。併用薬として，膀胱機能障害に対して oxybutynin を，可動化を目的に fampridine を，膀胱感染予防を目的に methionine を，高血圧に対して ramipril 及び nebivolol を，MS 再発に対して methyl prednisolone を，腹痛及び胃の保護のため pantoprazole sodium sesquihydrate を，尿路感染予防を目的に nitrofurantoin を，MS 再発による三叉神経痛に対して pregabalin 及び carbamazepine を，corticoid 投与による血栓症予防を目的に enoxaparin sodium を，疼痛に対して ibuprofen を，体重減少に対して proteins を，腰痛に対して metamizole を使用していた。

2013 年 12 月 11 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 12 月 17 日（Day 7），不眠症が報告された。治療薬として chloral hydrate 及び zolpidem tartrate が投与された。不眠症のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2014 年 1 月 28 日（Day 49）］。

2014 年 9 月 22 日，被験者は健忘障害と診断され，入院した。健忘障害に対する治療は報告されなかった。2014 年 9 月 27 日，健忘障害は消失したと判断された。被験者は退院した（日付不明）。

2015 年 5 月 27 日，不眠症は methylprednisolone によるものと報告された。治療薬として chloral hydrate が投与された。2015 年 5 月 31 日，methylprednisolone の投与は中止された。

2015 年 6 月 4 日，不眠症は消失したと判断された。被験者は試験を終了し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，上腹部痛（2013 年 12 月 14 日～2014 年 1 月 25 日），悪心（2013 年 12 月 14 日～15 日），激越（2013 年 12 月 15 日～2014 年 1 月 29 日），ほてり（2013 年 12 月 28 日～2014 年 1 月 9 日），動悸（2014 年 1 月 29 日～4 月 25 日），浮動性めまい及び不安（いずれも 2014 年 1 月 29 日～2 月 11 日），夜間頻尿（2014 年 2 月 11 日～6 月 10 日），頭痛（2014 年 3 月 7 日～10 日），2 回目の腹痛（2014 年 5 月 10 日～6 月 10 日），2 回目の浮動性めまい（2014 年 9 月 6 日～12 日），血腫（背部，2014 年 9 月 22 日～10 月 11 日），三叉神経痛（2015 年 7 月 20 日～8 月 18 日），及び転倒（2016 年 1 月 6 日）が報告された。

治験担当医師は不眠症及び健忘障害と治験薬との関連を否定した。

被験者 4044-005 – 重篤な有害事象（膀胱癌）

被験者背景：55 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（膀胱癌）

本被験者は，1995 年に MS を発症し，2012 年 4 月に MS と診断され，2010 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 1995 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 7 月 11 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として末梢動脈形成（2010 年），不整脈（2012 年）があり，合併症として，タバコ乱用（1975 年発症），高コレステロール血症及び喘息（いずれも 2007 年発症），便秘（2012 年発症），ビタミン D 欠乏及び高血圧（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，膀胱機能の改善を目的に tamsulosin 及び trospium chloride を，動脈閉塞予防を目的に acetyl salicylic acid を，ビタミン D 欠乏に対して colecalciferol を，高コレステロール血症に対して atorvastatin を，高血圧に対して hydrochlorothiazide 及び candesartan を，背部痛に対して ibuprofen を，予防を目的に quadracel を，咽喉頭酸逆流に対して pantoprazole sodium sesquihydrate を使用していた。

2014 年 7 月 11 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 10 月 22 日（Day 469），血尿が初めて発現し，翌日（2015 年 10 月 23 日）に消失したと報告された。2016 年 2 月 15 日（Day 585），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

2016 年 4 月 28 日（治験薬最終投与 73 日後），被験者は膀胱上皮内癌（病期：0 期）の疑いがあり，入院した。同日，膀胱の経尿道的切除が行われ，悪性細胞は除去された。治療薬として sulfamethoxazole-trimethoprim が投与された。2016 年 5 月 2 日，膀胱癌は消失したと判断され，被験者は退院した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，筋肉痛（2014 年 7 月 11 日～16 日），上室性頻脈（2014 年 7 月 13 日），霧視（2014 年 7 月 14 日～8 月 19 日），浮動性めまい（2014 年 7 月 14 日），背部痛（2014 年 8 月 22 日～9 月 3 日），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2015 年 1 月 20 日～4 月 15 日），逆流性喉頭炎（2015 年 10 月 20 日～継続中），及び心室性期外収縮（2015 年 10 月 26 日）が報告された。

治験担当医師は膀胱癌と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 5005-013 – 重篤な有害事象（小腸閉塞）

被験者背景：51 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（小腸閉塞）

本被験者は，1996 年に MS を発症し，1998 年に MS と診断され，2013 年 12 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 10 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は glatiramer acetate 及び dimethyl fumarate（それぞれ 2009 年，2014 年 5 月に効果不十分のため中止），並びに natalizumab［2013 年 4 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 9 月 16 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として胆嚢障害（1984 年），腰部脊柱管狭窄症（2010 年），腸管嚢胞（2012 年），足関節部骨折（2014 年 6 月），小腸の手術（診断年の報告なし）があった。併用薬として，避妊を

目的に norethisterone，medroxyprogesterone acetate，及び levonorgestrel を，疲労に対して citalopram hydrobromide 及び amantadine を，全身状態の維持のために probiotics，colecalciferol，及び *Lactobacillus* を，不眠症予防を目的に zolpidem tartrate 及び diphenhydramine を，予防を目的に tranexamic acid を，三叉神経痛に対して carbamazepine 及び oxcarbazepine，を，閉所恐怖症予防を目的に diazepam を，尿路感染に対して ciprofloxacin を，MS 再発（未確認）に対して methylprednisolone を，高血圧に対して labetalol hydrochloride を，悪心予防を目的に metoclopramide 及び pantoprazole sodium sesquihydrate を，胴部右側の熱傷に対して sulfadiazine silver を，低血糖予防を目的に glucose 及び glucagon を，便秘予防を目的に docusate sodium 及び *Senna alexandrina* を，MS 症状に対して lidocaine 及び oxybutynin hydrochloride を，尿路感染に対して sulfamethoxazole-trimethoprim 及び levofloxacin を，栄養補助食品として ferrous sulfate を，尿路感染予防を目的に *Vaccinium macrocarpon* を，MS に対して natalizumab を使用していた。

2014 年 9 月 16 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 6 月 4 日（Day 262），被験者は子宮平滑筋腫と診断された。同日（2015 年 6 月 4 日），子宮平滑筋腫塞栓術が行われた。

2015 年 6 月 27 日（Day 285），被験者は，腹痛及び嘔吐のため救急外来を受診した。腹部及び骨盤部の CT 検査で，過去の子宮内膜腫切除部位と同じ位置にある内ヘルニアからの閉鎖腸係蹄閉塞が認められた。同日，被験者は小腸閉塞と診断され，入院した。腹腔鏡下手術，試験開腹，癒着溶解，及び経鼻胃管挿入が行われた。治療薬として pethidine hydrochloride，prochlorperazine，fentanyl，hydromorphone hydrochloride，magnesium sulfate，bisacodyl，aluminium-magnesium hydroxide-simethicone，iohexol，morphine，piperacillin-tazobactam，paracetamol，heparin，5% dextrose，0.45% sodium chloride with potassium chloride，diphenhydramine hydrochloride，naloxone hydrochloride，及び ondansetron hydrochloride が投与された。手術当日（2015 年 6 月 27 日），治験薬の投与が中断された。2015 年 7 月 4 日（Day 292），小腸閉塞は消失したと判断された。

2015 年 10 月 6 日（Day 386），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，処置後出血（2014 年 10 月 2 日～2015 年 1 月 6 日），尿路感染（2015 年 2 月 4 日～24 日），熱傷（胴部右側，2015 年 5 月 2 日～6 月 1 日），及び子宮平滑筋腫（2015 年 6 月 4 日）が報告された。

治験担当医師は小腸閉塞と治験薬との関連を否定した。

被験者 5068-002 – 重篤な有害事象（穿孔性胃潰瘍）

被験者背景：58 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（穿孔性胃潰瘍）

本被験者は，2003 年に MS を発症し，2004 年に MS と診断され，2012 年 7 月 23 に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2007 年

であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2007 年 1 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2015 年 3 月 2 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，背部痛，高血圧（2007 年発症），高コレステロール血症（2009 年発症），ビタミン D 欠乏及び背部痛（いずれも 2010 年発症），並びに皮膚病変（2015 年発症）を有していた。喫煙歴（30 pack-years）があった。併用薬として，ビタミン D 欠乏に対して vitamin D を，骨喪失予防を目的に vitamin 及び calcium を，栄養補助食品として melatonin minerals-vitamins を，深部静脈血栓症予防を目的に heparin を，咽喉痛に対して phenol を，発熱に対して paracetamol を，心疾患予防を目的に nutrition supplements（complete cardio solution）を，低カリウム血症に対して potassium chloride 及び dextrose in lactated Ringer を，術後疼痛に対して oxycodone を，疼痛に対して diclofenac を，MS に対して glatiramer acetate を，MS 副次症状の神経障害性疼痛に対して gabapentin 及び tramadol を，高血圧に対して losartan，valsartan，及び metoprolol tartrate を，発疹に対して hydrocortisone を，下肢浮腫に対して furosemide 及び triamterene を，便秘に対して docusate sodium，macrogol，Senokot-S，*Senna alexandrina*，及び bisacodyl を，尿路感染に対して nitrofurantoin を，脱水予防を目的に sodium chloride を，悪心に対して ondansetron を，高コレステロール血症に対して simvastatin 及び pravastatin sodium を，慢性背部痛に対して ibuprofen を使用していた。

2015 年 3 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 8 月 2 日（Day 154），腹痛が認められた。2015 年 8 月 8 日（Day 160），被験者は腹痛を呈し，穿孔性胃潰瘍と診断され，入院した。同日（2015 年 8 月 8 日），穿孔性胃潰瘍の修復術が行われた。治療薬として，famotidine，amoxicillin-clavulanic acid，cefoxitin sodium，fluconazole，micafungin sodium，paracetamol，morphine，hydromorphone hydrochloride，piperacillin-tazobactam，lactated Ringer，dextrose 5%，及び pantoprazole が投与された。2015 年 8 月 9 日（Day 161），治験薬の投与は中断され，2015 年 8 月 12 日（Day 164）に再開された。2015 年 8 月 18 日（Day 170），被験者は退院した。

最終報告時点で，穿孔性胃潰瘍は未消失と判断された。

2016 年 2 月 26 日（Day 362），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，潮紅（2015 年 3 月 2 日～4 日），疲労（悪化，2015 年 5 月 1 日～継続中），第一度房室ブロック（2015 年 6 月 5 日～2016 年 2 月 26 日），尿路感染（2015 年 8 月 4 日～11 日），処置による疼痛（2015 年 8 月 8 日～10 月 4 日），低カリウム血症（2015 年 8 月 11 日～13 日），及び末梢性浮腫（下肢，2015 年 8 月 17 日～29 日）が報告された。

治験担当医師は穿孔性胃潰瘍と治験薬との関連を否定したが，併用薬である ibuprofen との関連は否定できないと判断した。

被験者 5099-001 – 重篤な有害事象（乳癌），投与中止に至った有害事象（乳癌）

被験者背景：47 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（乳癌），2. 投与中止に至った有害事象（乳癌）

本被験者は，1994 年に MS を発症し，1997 年に MS と診断され，2013 年 10 月 15 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。2009 年 11 月 19 日に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2009 年に中止），natalizumab（2012 年 4 月 16 日に中止），及び cladribine（2013 年 3 月 6 日に中止）であった。

ベースライン時（2015 年 2 月 25 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，視神経炎（1997 年）があった。合併症として，不眠症（2000 年発症），上気道感染（2014 年発症），右下腹部正中及び右上胸部の斑，皮膚の血管腫，及び両腕の光線性皮膚症（いずれも診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，上気道感染に対して amoxicillin-clavulanic acid を，便秘予防を目的に docusate-sennosides を，骨粗鬆症に対して calcium 及び vitamin D を，避妊を目的に levonorgestrel-ethinylestradiol を，全身状態の維持を目的に vitamin D を，不眠症に対して zolpidem tartrate を使用していた。

2015 年 2 月 25 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

被験者は経口避妊薬を約 25 年間使用しており，妊娠中は一時期休薬していた。2015 年 8 月 7 日（Day 164），右乳房に触知可能な腫瘤が認められた。2015 年 8 月 12 日（Day 169），被験者はマンモグラフィー検査を受けたが，結果は報告されなかった。同日，針生検が行われ，病理報告で乳癌が示唆された。治療薬として exemestane が投与された。2015 年 8 月 13 日（Day 170）の右乳房生検の結果，ER/PR + HER2 陰性の浸潤性乳管癌が明らかとなった。乳癌のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 8 月 13 日（Day 170）］。2015 年 8 月 19 日，右乳房の浸潤性乳管癌と確定診断された。治験担当医師は，癌は右乳房の乳頭から 5.5 cm，7 時の位置に局在していると述べた。癌の組織学的分類は，浸潤性乳管癌 ER + PR + HER2 − （陰性）と報告されたが，報告時点で新生物の病期は不明であった。2015 年 10 月 29 日，両乳房切除及び両側組織拡張器による再建術が行われた。

乳房切除後に oxycodone，ibuprofen，tramadol，及び paracetamol が，乳房切除後の抗生物質の予防投与として cefalexin が，悪心に対して ondansetron が投与された。2015 年 12 月 9 日，被験者は両側卵管卵巣摘除を受けた。2015 年 12 月 29 日，乳癌は消失（後遺症あり）したと判断された。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，上気道感染（2015 年 2 月 11 日～17 日）及び骨粗鬆症（2015 年 11 月～継続中）が報告された。

治験担当医師は乳癌と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 5115-001 – 重篤な有害事象（腱断裂）

被験者背景：55 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（腱断裂）

本被験者は，1989 年に MS を発症し，MS と診断され，2006 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2004 年に有害事象のため中止）及び glatiramer acetate（2008 年 8 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 8 月 7 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として虫垂切除（1979 年）及び眼内レンズ挿入（2009 年）があった。合併症として，筋痙直（2004 年発症），尿路感染（2009 年発症），筋痙縮（2012 年発症），及び末梢性浮腫（2013 年発症）を有していた。併用薬として，足部浮腫に対して diltiazem 及び furosemide を，全身状態の維持のために potassium を，骨粗鬆症に対して alendronate sodium を，尿路衛生の維持のために *Vaccinium macrocarpon* を，滑液包炎に対して diclofenac を，尿路感染予防を目的に *Lactobacillus acidophilus* を，痙直に対して baclofen を使用していた。

2014 年 8 月 8 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

被験者は 2015 年 4 月から左肘後部の疼痛があることを訴えた。MRI 検査（実施日不明）で，慢性的な消耗による三頭筋断裂が認められ，これが脱力及び疼痛の主な原因であった。2015 年 4 月（日付不明），被験者は左三頭筋の裂傷及び左二頭筋の消耗性腱断裂と診断された。2015 年 7 月 9 日（Day 336），被験者は入院し，左三頭筋の修復を受けた。腱断裂による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 7 月 9 日），腱断裂は消失（後遺症あり）したと判断された。2015 年 7 月 10 日（Day 337），被験者は退院した。

2016 年 3 月 28 日（Day 599），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，滑液包炎（2014 年 7 月 11 日～継続中），硝子体剥離（2014 年 7 月 16 日～継続中），血中コレステロール増加（2014 年 8 月 5 日～9 月 4 日），骨粗鬆症（2014 年 9 月～継続中），異常感（頭がぼーっとする感覚，2014 年 9 月 15 日～16 日），後嚢部混濁（2014 年 11 月 16 日～継続中），回転性めまい（2015 年 1 月 14 日～15 日），錯感覚（頚部，2015 年 1 月 15 日～18 日），末梢性浮腫（悪化，2015 年 8 月 11 日～継続中），メラノサイト性母斑（右上背部，2015 年 8 月 31 日～継続中），末梢静脈疾患（2015 年 10 月 19 日～継続中），サクランボ色血管腫（2016 年 2 月 18 日～継続中），及び 2 回目のメラノサイト性母斑（2016 年 2 月 18 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は腱断裂と治験薬との関連を否定した。腱断裂のその他の要因として対象疾患（MS）の進行を挙げた。

被験者 6065-001 – 重篤な有害事象（四肢痛）

被験者背景：[redacted]歳，男性，アジア人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（四肢痛）

本被験者は，1997 年に MS を発症し，MS と診断され，2011 年 9 月 20 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2014 年 4 月 5 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は prednisolone（2014 年 5 月 19 日に中止）及び IFN β-1b（2014 年 9 月 14 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2014 年 9 月 17 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴及び合併症は報告されなかった。併用薬として，排尿困難に対して distigmine bromide を，MS による疼痛に対して diclofenac sodium 及び baclofen を，胃炎予防を目的に rebamipide 及び lansoprazole を，痙性麻痺に対して tizanidine hydrochloride，felbinac，及び ketoprofen を，下痢に対して loperamide hydrochloride を，整腸を目的に bifidobacterium を，腰痛に対して neurotropin を，高血圧に対して azilsartan を使用していた。

2014 年 9 月 18 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 8 月 31 日（スクリーニング期間中），被験者は右下肢痛及び脱力を呈し，同日，症状が悪化したため入院した。脳及び頚部の MRI 検査，及び髄液検査の結果，特に異常は認められなかった。これらの検査の結果，MS の再燃が疑われた。四肢痛に対する治療の詳細は報告されなかった。右下肢痛及び脱力は消失した。2014 年 9 月 5 日，四肢痛は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 28 日（Day 529），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高血圧（2016 年 1 月 18 日～継続中）が報告された。

治験薬投与開始前の発現であることから，治験担当医師は，四肢痛と治験薬との関連を否定した。

被験者 6068-001 – 重篤な有害事象（被殻出血）

被験者背景：[redacted]歳，男性，アジア人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（被殻出血）

本被験者は，1993 年に MS を発症し，1994 年に MS と診断され，2014 年 2 月 25 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 10 月 30 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（効果不十分のため 2014 年 10 月 24 日に中止）であった。

既往歴として，ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（2003 年），鼻茸及び毛包炎（いずれも診断年は不明）があった。合併症として，喘息（2000 年発症），アレルギー性鼻炎（2009 年発症），痔核及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（いずれも 2014 年発症）を有していた。併用薬として，鼻茸切除の局所麻酔に xylocaine-epinephrine を，慢性喘息に対して fluticasone-salmeterol を，末梢静脈ライン確保のために電解質を，慢性アレルギー性鼻炎に対して naphazoline，fluticasone furoate，及び levocetirizine dihydrochloride を，尿道炎に対して cefapene pivoxil hydrochloride を，胃食道逆流性疾患の予防に esomeprazole，lansoprazole，rabeprazole sodium，及び omeprazole を，ナトリウムの補給及び低ナトリウム血症に対して sodium chloride を，てんかんの予防に levetiracetam 及び fosphenytoin sodium を，カテーテルの開存性維持のために heparin sodium を，末梢静脈栄養として amino acids-electrolytes-glucose を，頭蓋内圧上昇の予防に methylprednisolone sodium succinate を，出血の予防に tranexamic acid を，悪心の予防に metoclopramide hydrochloride を，細胞外液の補給及び補正のために carbohydrates-potassium chloride-sodium 及び acetate ringer solution を，頻脈に対して verapamil hydrochloride を，便秘に対して magnesium oxide 及び sennoside を，発熱に対して paracetamol を，皮脂欠乏性湿疹に対して betamethasone valerate 及び mucopolysaccharide polysulfuric acid ester を，高血圧に対して telmisartan を使用していた。

スクリーニング期間中，被験者は血圧上昇のため心血管評価を受け，グレード 1 の動脈性高血圧（154/95 mmHg）と診断された。動脈性高血圧に対して治療薬は処方されなかった。被験者の血圧は顕著に高くなった（最高収縮期血圧は 155 mmHg，最高拡張期血圧は 106 mmHg）。ホルター心電図で徐脈の傾向がわずかに認められたが，その他に特記すべき所見は認められなかった。心電図検査で心機能は基準範囲内であった。被験者は塩分摂取のみ制限された。

ベースライン時（2014 年 12 月 8 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

2014 年 12 月 9 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 6 月 9 日（Day 183），失語症及び右半身の麻痺が認められ，被験者は入院した。CT 検査で左被殻出血（18 mL）が認められ，出血に対して保存療法がとられた。治療薬として nicardipine hydrochloride が投与された。同日，治験薬の投与が中断され，その後，再開されることはなかった。2015 年 6 月 10 日，CT 検査で出血の増大が認められ，頭蓋内血腫除去術が行われた。2015 年 6 月 18 日，メレナ（約 400 mL）が認められた。長期安静状態に関連した急性出血性直腸潰瘍と診断された。翌日（2015 年 6 月 19 日），大腸内視鏡検査で活動性出血が認められ，止血が行われた。2015 年 6 月 23 日，明らかな直腸出血は認められなかった。2015 年 6 月 29 日，CT 検査で出血傾向は認められなかった。2015 年 6 月 30 日，被験者はリハビリテーションのため他の医療機関に転院した。2015 年 12 月 23 日，被験者はリハビリテーション施設を退院した。2016 年 1 月 4 日，被殻出血は消失したと判断された（後遺症あり）。

被験者は本人／保護者の意思により試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高血圧（2014 年 1 月 7 日～継続中），毛包炎（2014 年 11 月 7 日～2015 年 12 月 7 日），鼻茸（2015 年 3 月 10 日～6 月 9 日），片麻痺（2015 年 6 月 9 日～継続中），C-反応性蛋白増加及び白血球数増加（いずれも 2015 年 6 月 10 日～15 日），紅斑（2015 年 6 月 13 日～17 日），出血性直腸潰瘍（2015 年 6 月 18 日～22 日），尿道炎（2015 年 6 月 23 日～28 日），頻脈（2015 年 7 月 2 日～2016 年 2 月 29 日），便秘（2015 年 7 月 9 日～2016 年 2 月 29 日），低ナトリウム血症（2015 年 7 月 13 日～8 月 10 日），発熱（2015 年 7 月 18 日），鼻咽頭炎（2015 年 9 月 15 日～19 日），皮脂欠乏性湿疹（2015 年 12 月 8 日～継続中），及び C-反応性蛋白増加（2016 年 3 月 1 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は被殻出血と治験薬との関連を否定した。また，出血箇所は被殻であり，被殻出血と高血圧の既往歴との関連は否定できないとした。

被験者 7005-017 – 重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

被験者背景：40 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は，1996 年 11 月に MS を発症し，1999 年 12 月に MS と診断され，2013 年 4 月 30 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2001 年 4 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2002 年 10 月 21 日に中止），IFN β-1b（2007 年 4 月に中止），及び mitoxantrone（2008 年 4 月に中止）であった。

既往歴として虫垂切除（1984 年），精索静脈瘤（1996 年），基底細胞癌（2014 年），及び発疹（診断年の報告なし）があった。併用薬として，出血性膀胱炎に対して ceftazidime，levofloxacin，及び ciprofloxacin を使用していた。また，右肩の基底細胞腫の切除術を受けた。

ベースライン時（2014 年 3 月 11 日）の ALT は 79 U/L（基準範囲：≤ 45 U/L，グレード 2）であった。

ベースライン時（2014 年 3 月 14 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

2014 年 3 月 14 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 9 日（Day 27），ALT が 280 U/L に増加した。同日，C-反応性蛋白増加［18.3 mg/L（基準範囲：≤ 5 mg/L）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［141 U/L（基準範囲：≤ 41 U/L）］，及び高比重リポ蛋白減少（0.39 mmol/L）も認められた（いずれも非重篤）。これらの非重篤な事象に対する治療は報告されなかった。また，治験薬投与の変更はなかった。2014 年 4 月 15 日（Day 33），ALT は 111 U/L（グレード 1）に改善し，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高比重リポ蛋白減少（いずれも非重篤）は消失したと判断された。2014 年 6 月 18 日（Day 97），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。2014 年 9 月 23 日（Day 194），C-反応性蛋白増加（非重篤）は消失したと判断された。

2014 年 9 月 22 日（Day 193），被験者は治験薬の最終投与を受けた。被験者は効果不十分のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，低比重リポ蛋白増加及び高コレステロール血症（いずれも 2014 年 1 月 28 日～4 月 9 日），膀胱機能障害（2014 年 4 月 2 日～継続中），出血性膀胱炎（2014 年 4 月 2 日～6 日），2 回目の高コレステロール血症（2014 年 4 月 15 日～6 月 18 日），2 回目の低比重リポ蛋白増加（2014 年 4 月 15 日～継続中），2 回目の出血性膀胱炎（2014 年 6 月 9 日～15 日），及び 3 回目の高コレステロール血症（2014 年 9 月 23 日～継続中）が報告された。

治験担当医師はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 7005-018 – 重篤な有害事象（上室性頻脈），投与中止に至った有害事象（上室性頻脈）

被験者背景：57 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（上室性頻脈），2. 投与中止に至った有害事象（上室性頻脈）

本被験者は，2006 年 10 月 7 日に MS を発症し，2008 年 7 月に MS と診断され，2012 年 8 月 14 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年 6 月 20 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

既往歴として，半月板除去（1994 年）及び椎間板突出（2002 年）があった。喫煙歴（43 pack-years，2014 年に禁煙）があった。合併症として，高血圧（1996 年発症），うつ病及び不安（2012 年発症）を有していた。併用薬として，胃腸炎に対して diosmectite を，MS 関連の痙直悪化に対して baclofen を，良性前立腺肥大及び頻繁な尿意切迫に対して solifenacin succinate を，動脈性高血圧に対して ramipril-hydrochlorothiazide を，爪真菌症に対して antifungals を，脂漏性角化症に対して isotretinoin を，不安抑うつ症候群に対して venlafaxine hydrochloride 及び escitalopram を使用していた。

2014 年 3 月 17 日（スクリーニング時）の血圧は 123/80 mmHg，脈拍数は 71 bpm であった。2014 年 3 月 19 日（スクリーニング期間中），12 誘導心電図検査の結果で異常が認められた（左脚前枝ヘミブロック）。

ベースライン時（2014 年 5 月 8 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

2014 年 5 月 8 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 2 月 1 日（Day 635）の血圧は 155/79 mmHg，脈拍数は 79 bpm であった。2016 年 2 月 8 日（Day 642），被験者は上室性頻脈を呈し，入院した。入院期間中，臨床経過に特に異常は認められず，被験者に症状はなかった。同日の心電図検査及び心エコー検査の結果は正常であった。治療薬として，atorvastatin calcium，amiodarone hydrochloride，及び acetylsalicylic acid が投与され

た。上室性頻脈のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2016 年 2 月 9 日（Day 643）］。2016 年 2 月 10 日のドップラー超音波検査の結果は正常であり，同日，被験者は退院した。2016 年 2 月 23 日の冠血管造影検査の結果，冠動脈に重大な狭窄は認められなかった。2016 年 3 月 24 日，上室性頻脈は消失したと判断された。

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，爪真菌症（2014 年 9 月 10 日～継続中），筋痙直（悪化，2015 年 12 月 1 日～継続中），胃腸炎（2016 年 1 月 19 日～23 日），及び C-反応性蛋白増加（2016 年 3 月 16 日～4 月 11 日）が報告された。

治験担当医師は上室性頻脈と治験薬との関連を否定した。

被験者 7005-023 – 重篤な有害事象（腸閉塞）

被験者背景：60 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（腸閉塞）

本被験者は，2004 年 1 月に MS を発症し，2006 年 12 月 19 日に MS と診断され，2013 年 4 月 18 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2006 年 2 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は azathioprine（2013 年 12 月 9 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 8 月 5 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴として，誘発性の子宮平滑筋腫（1994 年），慢性便秘及び神経痛（診断年の報告なし）があった。合併症として，骨粗鬆症（2007 年発症），網膜色素上皮症及び膀胱機能障害（いずれも 2010 年発症），うつ病（2013 年発症）を有していた。喫煙歴（4 pack-years）があった。併用薬として，不安抑うつ症候群に対して sertraline hydrochloride を，MS 関連の神経障害性疼痛に対して gabapentin を，尿路感染に対して ciprofloxacin 及び cefixime を，膀胱機能障害に対して terazosin hydrochloride 及び trospium chloride を，気管支炎に対して amoxi-clavulanico を，骨粗鬆症に対して risedronate sodium，calcium carbonate-colecalciferol，及び colecalciferol を，MS による痙直に対して baclofen を使用していた。また，高コレステロール血症に対して栄養補助食品を使用していた。

2014 年 8 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 26 日（Day 206），被験者は腸管の亜閉塞の疑いにより入院した。腹部 X 線で異常は認められなかった。治療は報告されず，腸閉塞による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 3 月 6 日（Day 214），腸閉塞は消失したと判断され，被験者は退院した。2015 年 7 月 1 日（Day 331）に被験者は治験薬（プラセボ）の二重盲検での最終投与を受け，2015 年 7 月 28 日（Day 358）に治験薬（BAF）の非盲検投与に変更された。2016 年 3 月 30 日（Day 604），被験者は治験薬の非盲検での最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，低比重リポ蛋白増加（2014 年 9 月 2 日～11 月 7 日），高コレステロール血症（2017 年 9 月 2 日～継続中），気管支炎（2015 年 1 月 23 日～2 月 2 日），腰椎骨折（L1，2015 年 2 月 19 日～3 月 5 日），尿路感染（2015 年 4 月 20 日～30 日），関節損傷（右足首の腫脹，2015 年 5 月 2 日～20 日），及び 2 回目の尿路感染（2015 年 6 月 9 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は腸閉塞と治験薬との関連を否定した。

被験者 7007-005 – 重篤な有害事象（大腿骨頚部骨折）

被験者背景：44 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（大腿骨頚部骨折）

本被験者は，1986 年 12 月に MS を発症し，1998 年 4 月 6 日に MS と診断され，2014 年 2 月 26 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年 6 月 5 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2010 年 4 月に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 11 月 18 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，痙直があった。合併症として，うつ病（2012 年発症）を有していた。喫煙歴（48 pack-years）があった。併用薬として，不安抑うつ状態に対して fluoxetine を，痙直に対して gabapentin 及び baclofen を，深部静脈血栓症予防を目的に enoxaparin を，不安抑うつ状態に対して citalopram を使用していた。また，トリグリセリド増加に対して低脂肪食による治療を行っていた。

2014 年 11 月 18 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 12 月 28 日（Day 406），転倒による右大腿骨頚部開放骨折のため，被験者は入院した。2015 年 12 月 29 日（Day 407），大腿骨頚部骨折のため治験薬の投与は中断された。2015 年 12 月 30 日（Day 408），整形外科手術が行われた。同日（2015 年 12 月 30 日），大腿骨頚部骨折は消失（後遺症あり）したと判断された。2016 年 1 月 1 日（Day 410），治験薬の投与が再開された。

2016 年 2 月 23 日（Day 463），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，咳嗽（2015 年 2 月 14 日～20 日）及び血中トリグリセリド増加（2015 年 2 月 14 日～3 月 27 日）が報告された。

治験担当医師は大腿骨頚部骨折と治験薬との関連を否定した。要因として，MS 関連の痙直の悪化の可能性を挙げた。

被験者 7008-004 – 重篤な有害事象（子宮頚部上皮異形成）

被験者背景：24 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（子宮頚部上皮異形成）

本被験者は，2006 年に MS を発症し，MS と診断され，2012 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。2006 年に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1a（2014 年 2 月 19 日に効果不十分のため中止）であった。

合併症として，うつ病（2011 年発症）を有していた。喫煙歴（24 pack-years）があった。

ベースライン時（2014 年 4 月 17 日）の EDSS は 6.0 であった。

併用薬として，うつ病に対して venlafaxine hydrochloride，paroxetine hydrochloride，及び valproate sodium を，避妊薬として neo-eunomin を，転倒後の膝の挫傷に対して flurbiprofen を，再発に対して methylprednisolone sodium succinate 及び esomeprazole を，白帯下に対して ciprofloxacin を，膝痛に対して dexibuprofen を，うつ病性障害に対して lamotrigine 及び valproic acid を使用していた。

2014 年 4 月 17 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 7 日（Day 82）に実施された Pap スミア検査の結果，膣の高度扁平上皮内病変が認められ，2014 年 7 月 17 日（Day 92）に腟異形成（非重篤）と診断された。2014 年 10 月 13 日（Day 180）に実施したコルポスコピーの結果，子宮頚部の白斑症及び子宮頚部腺層の肥厚（いずれも非重篤）が認められた。同日実施された子宮頚部生検で，子宮頚部上皮内腫瘍（CIN）2，3 及び子宮頚部扁平上皮化生が確認された。2014 年 10 月 21 日（Day 188），被験者は子宮頚部上皮異形成（重篤）及び子宮頚部扁平上皮化生（非重篤）と診断された。2015 年 1 月 22 日（Day 281），被験者は入院し，翌日（2015 年 1 月 23 日），ループ式電気外科円錐切除術が行われた。施術中に実施した組織学的検査で，子宮頚管断端陽性の上皮内癌（CIN3）が認められた。子宮頚部上皮異形成に対する治療薬として tranexamic acid 及び omega 3/vitamin/mineral combination が投与された。子宮頚部上皮異形成による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 1 月 23 日），子宮頚部上皮異形成は消失したと判断され，被験者は退院した。2015 年 3 月 11 日（Day 329），コルポスコピーの結果，化生性扁平上皮は正常であったが，シラーテストでは一部で陽性が示された。

2016 年 3 月 14 日（Day 698），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，うつ病（悪化，2014 年 6 月 23 日～10 月 9 日），腟分泌物（2014 年 7 月 4 日～13 日），膝の挫傷，関節痛，及び転倒（いずれも 2014 年 7 月 13 日）が報告された。

治験担当医師は子宮頚部上皮異形成と治験薬との関連を否定した。

被験者 7008-021 – 重篤な有害事象（尿閉，水腎症，尿路感染），投与中止に至った有害事象（尿閉，水腎症，尿路感染）

被験者背景：41 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（尿閉，水腎症，尿路感染），2. 投与中止に至った有害事象（尿閉，水腎症，尿路感染）

本被験者は，1998 年 1 月に MS を発症し，2002 年 1 月に MS と診断され，2011 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 6 月 10 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は glatiramer acetate（2011 年 4 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 12 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，不眠症（2005 年発症）及び尿路感染（2007 年発症）を有していた。併用薬として，MS 関連の痙直に対して nabiximol を，高血圧に対して lisinopril を，不眠症に対して mirtazapine を，MS 関連の尿路感染に対して alfuzosin hydrochloride を使用していた。

2014 年 6 月 12 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年（日付不明），尿路感染の悪化が認められた。2015 年 4 月 17 日（Day 310），被験者は尿閉を発現し，入院した。翌日（2015 年 4 月 18 日），腹部及び骨盤部の超音波検査で右側水腎症が認められた。同日，膀胱カテーテルが留置された。尿培養検査の結果は緑膿菌陽性であり，amikacin が投与された（日付不明）。尿閉に対する治療薬として，silodosin が投与された。尿閉，水腎症，及び尿路感染のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 4 月 16 日（Day 309）］。2015 年 4 月 18 日（Day 311），被験者は退院した。2015 年 5 月 1 日（Day 324），尿培養検査の結果は陰性であった。同日（2015 年 5 月 1 日），尿閉，水腎症，及び尿路感染は消失したと判断された。

被験者は追跡不能と判断され，試験から脱落した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，筋力低下（下肢，2014 年 6 月 19 日～継続中），傾眠（2014 年 9 月 9 日～継続中），及び高血圧（2015 年 3 月 3 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は尿閉，水腎症，及び尿路感染と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，その他の要因として反復性尿路感染の進行を含む随伴疾患の進行及び免疫反応低下を挙げた。

被験者 7009-004 – 重篤な有害事象（不全対麻痺）

被験者背景：57 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（不全対麻痺）

本被験者は，1980 年に MS を発症し，2002 年に MS と診断され，2003 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2002 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，methotrexate（2010 年 9 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 3 月 27 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，甲状腺機能低下症（2005 年発症），筋痙直及び甲状腺炎（診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，抗生物質及び ibuprofen の使用に対する胃粘膜保護を目的に lansoprazole を，高コレステロール血症に対して atorvastatin calcium を，足関節部感染に対して amoxicillin-clavulanic acid を，感冒，インフルエンザ様症候群，及び肋間痛に対して acetylsalicylic acid を，脊椎痛，痙性対麻痺による右脚の痙攣症候群，及び右肋間筋の肉離れに対して ibuprofen を，MS による痙直に対して baclofen を，インフルエンザ様症候群に対して paracetamol-chlorphenamine maleate-sodium ascorbate combination（Zerinol）を，MS による痙直に対して nabiximols 及び baclofen を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine sodium を，高コレステロール血症に対して atorvastatin calcium 及び simvastatin を，排尿障害に対して tamsulosin hydrochloride を，肘部の乾癬に対して urea を使用していた。

2014 年 3 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 27 日（Day 397），被験者は右脚の疼痛を呈し，MS 関連の痙性不全対麻痺による右脚の痙攣症候群と診断された。右脚の疼痛に対する治療薬として thiocolchicoside，gabapentin，及び clonazepam が投与された。2015 年 5 月 6 日（Day 406），不全対麻痺のため入院した。不全対麻痺に対する治療薬として paracetamol，diclofenac，botulinum toxin type A，及び ibuprofen が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 5 月 13 日（Day 413），不全対麻痺は消失したと判断され，被験者は退院した。

2016 年 2 月 17 日（Day 693），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，易刺激性（2014 年 7 月～9 月），便秘（2014 年 9 月 13 日～2015 年 12 月 7 日），高コレステロール血症（2014 年 9 月 26 日～継続中），咽喉乾燥（2015 年 2 月 16 日～19 日），眼乾燥（2015 年 2 月 20 日～27 日），2 回目の咽喉乾燥及び 2 回目の眼乾燥（いずれも 2015 年 3 月 1 日～3 日），筋骨格系胸痛（2015 年 3 月 4 日～8 日），血中トリグリセリド増加及び低比重リポ蛋白増加（いずれも 2015 年 3 月 24 日～継続中），鼻咽頭炎（2015 年 4 月 9 日～継続中），感染性関節炎（2015 年 4 月 20 日～24 日），消化不良

（2015 年 6 月 18 日），錯乱状態（2015 年 11 月 1 日～14 日），及び背部痛（2015 年 12 月 9 日～12 日）が報告された。

治験担当医師は，不全対麻痺と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，不全対麻痺は合併症（MS 及び痙直）の進行によるものであると判断した。

被験者 7033-002 – 重篤な有害事象（不正子宮出血，上腹部痛），投与中止に至った有害事象（不安）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（不正子宮出血，上腹部痛），2. 投与中止に至った有害事象（不安）

本被験者は，1982 年に MS を発症し，1997 年 8 月 1 日に MS と診断され，2008 年 5 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 3 月 17 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，cyclophosphamide（1999 年に中止）及び methotrexate（2000 年に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 7 月 8 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴として，卵巣嚢胞，甲状腺摘除，卵巣障害，及び高コレステロール血症（いずれも 2011 年），子宮内膜症及び子宮内膜増殖症（いずれも 2013 年）があった。合併症として，変形性脊椎症及び低カルシウム血症（いずれも 2010 年発症），子宮平滑筋腫，自己免疫性甲状腺炎，及び変形性関節症（いずれも 2011 年発症），胆嚢障害，胆嚢手術，急性胆嚢炎，耳管機能障害，及び脂質異常症（すべて 2012 年発症）を有していた。併用薬として，甲状腺腫切除及び自己免疫性甲状腺炎に対して levothyroxine を，低カルシウム血症の予防を目的に alfacalcidiol を，避妊を目的に ethinyl estradiol 及び norelgestromin を，左手の穿刺創に対して nimesulide を，回転性めまいに対して betahistine を，眼乾燥に対して tear natural を，背部痛及び多発ニューロパチーに対して gabapentin を，MS 再発に対して methylprednisolone sodium succinate を使用していた。

2013 年 7 月 8 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 7 月 25 日（Day 18），子宮からの出血が認められ，不正子宮出血と診断された。2013 年 8 月 5 日（Day 29），被験者は胃痛，軟便，及び便秘を訴え，上腹部痛と診断された。2013 年 8 月 12 日（Day 36），被験者は子宮からの出血のため婦人科に入院した。同日，不正子宮出血に対する治療薬として oxytocin，ceftriaxone，及び dydrogesterone が投与された。2013 年 8 月 13 日（Day 37），子宮頚管拡張及び子宮内掻爬が施行された。不正子宮出血による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 8 月 15 日（Day 39），不正子宮出血は消失したと判断され，被験者は退院した。

2013 年 9 月 11 日（Day 66），被験者は上腹部痛のため入院し，治療薬として omeprazole が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 9 月 18 日（Day 73），上腹部痛は消失したと判断された。

2014 年 2 月 5 日（Day 213），被験者は不安を呈した。治療薬として hypericum perforatum, escitalopram，及び piracetam が投与された。不安のため治験薬の投与が中止された［最終投与日は 2014 年 2 月 15 日（Day 223）］。最終報告時点で，不安は軽快と判断された。

被験者は本人／保護者の意思によって試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，回転性めまい（2013 年 9 月 11 日～10 月 16 日），創傷（2013 年 9 月 20 日），眼乾燥（2013 年 10 月 14 日～16 日），骨痛及び多発ニューロパチー（2013 年 12 月 11 日～継続中），並びに体重減少（2014 年 1 月 17 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，不正子宮出血，上腹部痛，及び不安と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，その他の要因として合併症（詳細不明）の進行を挙げた。

被験者 7069-004 – 重篤な有害事象（腎結石症，尿路感染）

被験者背景：51 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（腎結石症，尿路感染）

本被験者は，1989 年 2 月 6 日に MS を発症し，2005 年 8 月 9 日に MS と診断され，2013 年 8 月 26 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。2011 年 2 月 8 日に 1 回の再発があった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a［2014 年 6 月 16 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 12 月 1 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，毛巣洞修復（1995 年）及び関節鏡検査（2004 年）があった。併用薬として，予防を目的に calcium and vitamin B complex を，尿閉に対して tamsulosin を，ざ瘡に対して methylprednisolone acetate，lidocaine を，胸痛に対して glyceryl trinitrate を使用していた。また，試験期間中に沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド，不活化ポリオワクチン，遺伝子組み換え A 型及び B 型肝炎ワクチンの接種を受けた。

2014 年 12 月 1 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 8 月 20 日（Day 263），被験者は救急外来を受診し，尿路感染及び腎結石症と診断された。同日の尿中白血球数は 10～40（基準範囲：5 未満），CRP は 6（基準範囲：5 未満，単位は不明）であった。治療薬として morphine，nitrofurantoin，diloxanide furoate，diclofenac sodium，及び hyoscine butylbromide が投与された。腎結石症及び尿路感染による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 8 月 20 日），被験者は退院した。2015 年 8 月 22 日（Day 265），腎結石症は消失，尿路感染は消失（後遺症あり）と判断された。

2016 年 3 月 6 日（Day 462），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，ざ瘡（2015 年 12 月 15 日～2016 年 1 月 22 日）及び非心臓性胸痛（2016 年 2 月 1 日）が報告された。

治験担当医師は，腎結石症及び尿路感染と治験薬との関連を否定した。

被験者 7081-004 – 重篤な有害事象（深部静脈血栓症，貧血 2 回，褥瘡性潰瘍）

被験者背景：36 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（深部静脈血栓症，貧血 2 回，褥瘡性潰瘍）

本被験者は，2008 年 3 月に MS を発症し，2008 年 4 月 7 日に MS と診断され，2009 年 1 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 2 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，mitoxantrone（2010 年 7 月に中止）及び cyclophosphamide（2011 年 9 月に中止）であり，中止理由はいずれも有害事象であった。

ベースライン時（2013 年 6 月 6 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，うつ病（2010 年発症）を有していた。併用薬として，尿路感染に対して amoxicillin-clavulanic-acid，imipenem-cilastatin sodium，及び ciprofloxacin を，貧血に対して ferrous sulfate を，MS 症状に対して baclofen，tizanidine hydrochloride，oxybutynin hydrochloride，etamsylate，及び aspartic acid を，抑うつ症候群に対して citalopram を，MS 再発に対して methylprednisolone sodium succinate を使用していた。

2013 年 5 月 14 日（スクリーニング期間中），被験者は深部静脈血栓症を呈し，同日，入院した。臨床検査結果は，ヘモグロビンが 9.3%，ヘマトクリットが 29%，白血球数が 7.6×10^9/L，赤血球数が 3.7 min/μL，血小板数が 427×10^9/L，凝固検査結果は，プロトロンビン比が 116%，INR が 0.85，APTT が 31 秒であった。翌日（2013 年 5 月 15 日），ドップラー法による下肢動静脈の超音波検査で，分岐部から 7 cm の範囲で総大腿静脈及び浅大腿静脈の拡大，高エコー性の血栓が多数認められたものの，血流は視認可能であった。膝窩静脈に閉塞は認められず，脛の深部静脈では高エコー性の管腔が認められたことから圧迫閉塞は疑われなかった。脛の血管平滑筋は直径 9 mm まで拡大していたが，閉塞は認められなかった。2013 年 5 月 16 日～20 日の臨床検査結果は，プロトロンビン比が 22～55%，INR が 1.90～5.22，APTT が 40～59 秒であった。2013 年 5 月（日付不明），右下肢の超音波検査で血栓及び深部静脈血栓症が認められた。治療薬として nadroparin calcium 及び acenocoumarol が投与された。2013 年 5 月 20 日，深部静脈血栓症は消失したと判断された。

深部静脈血栓症消失後に rivaroxaban，warfarin sodium，diosmin，nadroparin calcium，及び acenocoumarol が投与された。

2013 年 6 月 6 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

被験者は浮動性めまい及び脱力を呈した（日付不明）。2013 年 11 月 13 日（Day 161），被験者は貧血症状を呈したが，2013 年 11 月 13 日（Day 161）から 19 日（Day 167）まで月経があったため，治験担当医師は非重篤と判断した。

2013 年 11 月 19 日（Day 167）の臨床検査結果はヘマトクリットが 13%（基準範囲：37～47%），平均赤血球ヘモグロビン量が 1.30 fmol（基準範囲：1.70～2.10 fmol），平均赤血球容積が 69 fL（基準範囲：80～99 fL），赤血球数が $1.8 \times 10^6/\mu L$（基準範囲：$3.7～5.1 \times 10^6/\mu L$），赤血球分布幅が 47.3 fL（基準範囲：36.4～46.3 fL）及び 20.3%（基準範囲：11.5～14.8%）であり，血液形態検査結果はヘモグロビンが 2.4 mmol/L（基準範囲：7.4～9.9 mmol/L）であった。2013 年 11 月 20 日（Day 168）の臨床検査結果はヘマトクリットが 12.7%（基準範囲：37～47%），平均赤血球ヘモグロビン量が 1.204 fmol（基準範囲：1.600～2.0 fmol），平均赤血球ヘモグロビン濃度が 18.1 mmol/L（基準範囲：19.2～23.2 mmol/L），平均赤血球容積が 66.5 fL（基準範囲：80～97 fL），赤血球数が $1.91 \times 10^6/\mu L$（基準範囲：$3.90～5.60 \times 10^6/\mu L$）であり，赤血球大小不同症，小赤血球症，及び貧血の疑いが指摘された。また，赤血球分布幅は 20.1%（基準範囲：11.6～14.8%），血液形態検査結果はヘモグロビンが 2.3 mmol/L（基準範囲：6.8～9.3 mmol/L）であった。翌日（2013 年 11 月 21 日），被験者は鉄欠乏性貧血と診断され入院した。輸血（赤血球 6 単位）による治療が行われた。治療薬として rivaroxaban の投与が 2013 年 11 月 21 日まで継続された。貧血（1 回目）による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 11 月 26 日（Day 174），被験者は退院した。2013 年 12 月 4 日（Day 182），貧血（1 回目）は消失したと判断された。

2015 年 3 月 25 日（Day 658），被験者は治験薬（プラセボ）の二重盲検での最終投与を受けた。MS 進行のため，翌日（2015 年 3 月 26 日）より治験薬（BAF）の非盲検投与が開始された。

2015 年 6 月 15 日（Day 740），被験者は褥瘡性潰瘍（非重篤）（左踵部，仙骨部，グレード 2）と診断された。2015 年 6 月 29 日（Day 754），貧血（2 回目）が発現し，被験者は入院した。ヘモグロビンは 4.9 mmol/L（基準範囲：7.4～9.9 mmol/L）であった。濃厚赤血球 3 単位による治療が行われた。同日（2015 年 6 月 29 日），治験薬の非盲検投与が中断された。2015 年 7 月 7 日（Day 762），貧血（2 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

2015 年 10 月 30 日（Day 877），被験者は発熱及び意識障害を呈し，褥瘡性潰瘍の悪化（グレード 3）と診断され入院した。症状の原因は褥瘡と確認された。本事象に対する治療薬として，抗生物質（詳細不明）が投与された。2015 年 11 月 16 日（Day 894），褥瘡性潰瘍のため治験薬の非盲検投与は中断された。最終報告時点で，褥瘡性潰瘍は軽快していたが，被験者は入院中であった。2015 年 8 月 11 日（Day 797），治験薬の投与が再開された。

2015 年 11 月 15 日（Day 893），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，尿路感染（2014 年 2 月 21 日～3 月 4 日），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2014 年 3 月 4 日～6 月 5 日），2 回目の尿路感染（2015 年 6 月 2 日～7 月 14 日），及び下痢（2015 年 6 月 12 日～7 月 7 日）が報告された。

治験担当医師は，深部静脈血栓症，貧血（2 回），及び褥瘡性潰瘍と治験薬との関連を否定した。また，rivaroxaban と鉄欠乏性貧血（1 回目）の関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，褥瘡性潰瘍のその他の要因として対象疾患の進行（MS 進行）を挙げた。

被験者 7085-006 – 重篤な有害事象（肺炎，尿路感染）

被験者背景：55 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（肺炎，尿路感染）

本被験者は，1995 年 9 月に MS を発症し，1996 年 2 月に MS と診断され，2006 年 5 月 30 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2005 年 6 月 30 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 7 月 2 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴及び合併症は報告されなかった。併用薬として，尿失禁に対して oxybutynin hydrochloride を使用していた。

2014 年 7 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 3 月 26 日（Day 268），被験者は高熱を呈した。臨床検査結果は白血球数が 19.3/μL（基準範囲：4～10/μL），CRP が 195.01 μg/L（基準範囲：5 μg/L 以下），尿中白血球数が 5～10（基準範囲：5 以下）であった。同日，尿路感染と診断され入院した。治療薬として sulfamethoxazole-trimethoprim，paracetamol，chlorpromazine，lactobacillus，haloperidol，metoclopramide，及び omeprazole が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 4 月 3 日（Day 276），尿路感染は消失したと判断され，被験者は退院した。

2015 年 4 月 30 日（Day 303），被験者は脱力感，息切れ，及び高熱を呈した。2015 年 5 月 1 日（Day 304），胸部 X 線検査で肺炎が認められ，同日入院となった。2015 年 5 月 3 日（Day 306）の CRP は 7981 μg/L であった。治療薬として ceftriaxone，clarithromycin，enoxaparin，lactobacillus，metoprolol，及び pantoprazole が投与され，水分・電解質補充療法（点滴静注）が行われた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 5 月 12 日（Day 315），肺炎は消失したと判断され，被験者は退院した。

2015 年 7 月 6 日（Day 370），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，尿路感染及び肺炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 7089-017 – 重篤な有害事象（自殺念慮），投与中止に至った有害事象（自殺念慮）

被験者背景：51 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（自殺念慮），2. 投与中止に至った有害事象（自殺念慮）

本被験者は，2005 年に MS を発症し，MS と診断され，2009 年 11 月 23 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 4 月 6

日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a［2011 年 4 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］及び natalizumab（2013 年 10 月 18 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 6 月 12 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，椎間板手術（2009 年）があった。合併症として，高血圧（2008 年発症），脂肪肝，非アルコール性脂肪肝，及び良性前立腺肥大症（いずれも 2011 年発症），消化不良（2012 年発症），尿路感染，洞性頻脈，椎間板変性症，近視，老視，及び初期不眠症（いずれも診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，痙直に対して baclofen 及び tizanidine hydrochloride を，消化不良に対して omeprazole を，脂肪肝に対して timonacic を，良性前立腺肥大症に対して tamsulosin hydrochloride を，尿路感染の再発予防を目的に herbal extract complex with potassium and sodium citrate を，不眠症に対して hydroxyzine 及び zolpidem tartrate を，高血圧に対して losartan potassium 及び indapamide を，消化不良に対して pantoprazole sodium sesquihydrate を，高血圧及び頻脈に対して valsartan を使用していた。

2014 年 6 月 12 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 13 日（Day 32），被験者は自殺念慮を発現し，約 1.5 時間持続した。治療薬として hydroxyzine が投与された。本事象のため治験薬投与が中止された［最終投与日は 2014 年 7 月 13 日（Day 32）］。同日，自殺念慮は消失したと判断された。その後，被験者は精神科医の診察を受けた。

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，高血圧（2014 年 6 月 12 日～継続中）及び頻脈（2014 年 6 月 20 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，自殺念慮と治験薬との関連を否定した。

被験者 8001-002 – 重篤な有害事象（基底細胞癌，インフルエンザ）

被験者背景：57 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌，インフルエンザ）

本被験者は，1990 年に MS を発症し，2000 年に MS と診断され，2003 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2005 年 11 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a 及び fampridine［いずれも 2013 年 10 月 31 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 5 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，2 型糖尿病（2003 年発症）及び高コレステロール血症（2012 年発症）を有していた。併用薬として，MS に対する補助療法のため calcitriol，colecalciferol，pregabalin，folic acid，baclofen，及び cyanocobalamin を，高コレステロール血症に対して simvastatin 及び pravastatin

sodium を，呼吸器感染に対して acetylcysteine，clavulanic acid，及び amoxicillin を，ナルコレプシー及び MS による疲労に対して modafinil を，その他に tramadol hydrochloride を使用していた。

2013 年 10 月 2 日（スクリーニング時）の皮膚科検査で良性病変（体幹部の血管腫，体幹部及び四肢のメラノサイト性母斑，左手掌の疣贅）が認められた。

2013 年 11 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 7 月 27 日（Day 630），被験者から右上腕三角筋部の皮膚の異常が報告され，基底細胞癌が認められた。生検の結果，結節嚢胞型の基底細胞癌で，限局性であり，病変はいずれも丘疹及び表在結節を伴っていた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 9 月 17 日（Day 682），病変切除術が施行され，基底細胞癌は消失したと判断された。

2016 年 1 月 26 日（Day 813），被験者はインフルエンザを発症した。2016 年 1 月 30 日（Day 817），被験者は入院し，インフルエンザと確定診断された。治療薬として oseltamivir phosphate 及び paracetamol が投与された。インフルエンザによる治験薬投与の変更はなかった。同日（2016 年 1 月 30 日），被験者は退院した。2016 年 2 月 5 日（Day 823），インフルエンザは消失したと判断された。

2016 年 2 月 21 日（Day 839），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，そう痒症（体幹部及び四肢，2013 年 11 月 16 日～2014 年 2 月 5 日），インフルエンザ（2014 年 12 月 15 日～21 日），及び関節痛（左膝関節，2015 年 11 月 4 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，基底細胞癌と治験薬との関連を否定できないと判断したが，インフルエンザと治験薬との関連は否定した。また，インフルエンザのその他の要因として免疫低下を挙げた。

被験者 8001-006 – 重篤な有害事象（不全対麻痺），投与中止に至った有害事象（不全対麻痺）

被験者背景：45 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（不全対麻痺），2. 投与中止に至った有害事象（不全対麻痺）

本被験者は，1983 年に MS を発症し，1997 年に MS と診断され，2009 年 6 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2009 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，glatiramer acetate（2000 年 9 月に中止）及び IFN β-1b（2014 年 1 月 5 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2014 年 2 月 24 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴及び合併症は報告されなかった。併用薬として，良性前立腺肥大症に対して alfuzosin hydrochloride を，腰痛に対して paracetamol 及び tramadol hydrochloride を，MS に対する補助療法として calcitriol，colecalciferol，tramadol，fampridine，vitamin-D analogues，thiocolchicoside，及び pregabalin を使用していた。

2014 年 2 月 24 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 10 日（Day 352），被験者は歩行困難及び左脚のしびれ感を伴う神経学的悪化を呈した。2015 年 3 月 25 日（Day 395），被験者は歩行不可能となった。翌日（2015 年 3 月 26 日），神経学的悪化（高度の不全片麻痺）が確認され入院した。不全対麻痺に対する治療薬として methylprednisolone が投与された。不全対麻痺のため治験薬の投与が中止された［最終投与日は 2015 年 3 月 25 日（Day 395）］。治験薬投与の中止後，治験薬の効果不十分のため rituximab の静脈内投与（必要に応じて）が行われた。2015 年 4 月 3 日（Day 404），被験者は退院した。最終報告時点で，不全対麻痺は未消失と判断された。

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，背部痛（2014 年 5 月 20 日～継続中），錯感覚（2014 年 5 月 20 日～9 月 3 日），頭痛（2014 年 11 月 19 日～2015 年 2 月 25 日），良性前立腺肥大症（2015 年 11 月 30 日～継続中），及びインフルエンザ（2016 年 2 月 21 日～24 日）が報告された。

治験担当医師は，不全対麻痺と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，不全対麻痺の要因として治験薬の効果不十分及び MS 再発を挙げた。

被験者 8005-005 – 重篤な有害事象（不全対麻痺）

被験者背景：35 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（不全対麻痺）

本被験者は，2009 年に MS を発症し，2010 年に MS と診断され，2010 年 7 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 7 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a［2014 年 4 月 7 日にその他（詳細不明）の理由のため中止］であった。

ベースライン時（2014 年 4 月 14 日）の EDSS スコアは 6.0 で，試験期間全体を通して 6.0 であった。

既往歴及び合併症は報告されなかった。併用薬として，歩行困難に対して fampridine を使用していた。

2014 年 4 月 16 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2016 年 1 月 16 日（Day 641），被験者は MS 再発による不全対麻痺を発現した。治療薬として methylprednisolone が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 1 月 19 日（Day 644），不全対麻痺は消失したと判断された。

2016 年 3 月 14 日（Day 699），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，不全対麻痺と治験薬との関連を否定した。

被験者 8042-010 – 重篤な有害事象（プロテウス菌性胃腸炎，低血糖ショック）

被験者背景：21 歳，男性，その他

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（プロテウス菌性胃腸炎，低血糖ショック）

本被験者は，2008 年 9 月 9 日に MS を発症し，2011 年 9 月 9 日に MS と診断され，2012 年 11 月 11 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2014 年 7 月 11 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 10 月 30 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

併用薬として，急性ウイルス性呼吸器感染に対して ceftriaxone 及び paracetamol を使用していた。

2014 年 10 月 30 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 8 月 9 日（Day 284），被験者は *Proteus mirabilis* に起因する食中毒（プロテウス菌性胃腸炎，高度）及び低血糖ショックを呈し，入院した。治療薬として pancreatin，ascorbic acid，drotaverine，dexamethasone，vinpocetine，potassium chloride-sodium acetate-sodium chloride，cefoperazone，ciprofloxacin，及び glucose が投与された。同日（2015 年 8 月 9 日），プロテウス菌性胃腸炎及び低血糖ショックのため治験薬の投与が中断され，以後再開されなかった。2015 年 8 月 11 日（Day 286），プロテウス菌性胃腸炎及び低血糖ショックは消失したと判断され，被験者は退院した。

被験者は本人／保護者の意思によって試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，ウイルス性気道感染（2014 年 10 月 22 日～28 日），2 回目のウイルス性気道感染（2014 年 12 月 20 日～25 日），及び不眠症（2015 年 3 月 3 日～5 日）が報告された。

治験担当医師は，プロテウス菌性胃腸炎及び低血糖ショックと治験薬との関連を否定した。

被験者 8044-001 – 重篤な有害事象（急性膵炎）

被験者背景：59 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（急性膵炎）

本被験者は，1983 年に MS を発症し，2010 年 7 月 26 日に MS と診断され，2011 年 9 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 10 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 6 月 28 日）の EDSS スコアは 5.5 であった。

併用薬として，感冒に対して metamizole sodium，ibuprofen，及び ascorbic acid を，MS 進行に対して organic composites（Cerebrolysin），benfotiamine-cyanocobalamin-pyridoxine hydrochloride,

vinpocetine，tizanidine，thioctic acid，amantadine hydrochloride，methylethylpiridinol succinate，piracetam，pyridoxine-thiamine-cyanocobalamin-lidocaine，及び tolperisone を使用していた。

2013 年 6 月 28 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 4 月 3 日（Day 280），被験者は閉塞性黄疸のため入院し，超音波検査で慢性胆嚢炎及び急性膵炎が確認された。アミラーゼが 1970 U/L（基準範囲は不明），総ビリルビンが 93.7 µmol/L（基準範囲は不明），ALT が 263 U/L（基準範囲は不明），AST が 129 U/L（基準範囲は不明）であった。肝機能検査値を下表に示す。治療薬として drotaverine hydrochloride，famotidine，octreotide，aprotinin，pancreatin，omeprazole，algeldrate-benzocaine-magnesium hydroxide（Almagel A），mebeverine，及び ademetionine が投与された。急性膵炎のため治験薬の投与が中断された［中断前の治験薬（プラセボ）の最終投与日は 2014 年 4 月 3 日（Day 280）］。2014 年 4 月 7 日（Day 284）のアミラーゼは 613 U/L，総ビリルビンは 25.8 µmol/L，ALT は 256 U/L，AST は 151 U/L であり，超音波検査では改善が認められた。2014 年 4 月 8 日（Day 285），急性膵炎は消失（後遺症あり）したと判断された。2014 年 4 月 10 日（Day 287），被験者は退院した。

臨床検査パラメータ

Date; Day	ALT (RR: ≤ 45 U/L); (RR[a]: not reported, unit : U/L)	AST (RR: ≤ 41 U/L)	GGT (RR: 2 to 65 U/L)	Total bilirubin (RR: not reported; unit: µmol/L)
20-May-2013; (スクリーニング)	94	43	NR	NR
10-Jun-2013; (ベースライン)	65	NR	NR	NR
25-Jul-2013; (Day 28)	NR	44	NR	NR
03-Apr-2014; (Day 280)	263[a]	129[a]	NR	93.7
07-Apr-2014; (Day 284)	256[a]	151[a]	NR	25.8
02-Oct-2014; (Day 462)	NR	NR	67	NR
15-Dec-2014; (Day 536)	NR	NR	76	NR
24-Mar-2015; (Day 635)	NR	NR	79	NR
04-Jun-2015; (Day 707)	50	NR	100	NR
07-Sep-2015; (Day 802)	NR	NR	79	NR
01-Dec-2015; (Day 887)	NR	NR	108	NR
09-Feb-2016	NR	NR	104	NR

RR：基準範囲，NR：報告なし

a 安全性データベースの検査値

2014 年 6 月 17 日（Day 355）に非盲検投与に変更された。

2016 年 2 月 8 日（Day 956），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，頭痛（2013 年 7 月 24 日），2 回目の頭痛（2013 年 11 月 12 日～12 月），多発性硬化症（進行，2013 年 12 月 16 日～27 日），2 回目の多発性硬化症（進行，2014 年 10 月 7 日～継続中），鼻咽頭炎（2015 年 2 月 19 日～3 月 1 日），無力症（2015 年 3 月 2 日～継続中），及び創傷（2015 年 3 月 4 日～11 日）が報告された。

治験担当医師は，急性膵炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 8044-010 – 重篤な有害事象（下肢骨折）

被験者背景：54 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（下肢骨折）

本被験者は，1992 年に MS を発症し，1997 年に MS と診断され，2011 年 10 月 24 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 4 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2000 年 6 月 1 日に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2013 年 10 月 15 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，緑内障（2012 年発症）を有していた。併用薬として，右精巣の炎症に対して ciprofloxacin 及び doxycycline を，両脚の灼熱感に対して pregabalin を，両脚の緊張亢進に対して baclofen を，尿路感染に対して meropenem，nitrofurantoin，及び canephron（herbal preparation）を，感冒に対して azithromycin を，慢性腎盂腎炎の増悪に対して doxycycline 及び fosfomycin を，陰茎亀頭のカンジダ症に対して terbinafine を，細菌尿に対して sulfamethoxazole-trimethoprim 及び fosfomycin を，慢性胃炎の増悪に対して omeprazole，sodium alginate-sodium bicarbonate，及び algeldrate-magnesium hydroxide を，急性腎盂腎炎の予防を目的に essential oils/herbal extracts を，その他に mebeverine，pancreatin，drotaverine，及び hymecromone を使用していた。

2013 年 9 月 18 日（スクリーニング期間中），右脛骨骨折が発現し，被験者は骨折整復術のため入院した。2013 年 9 月 19 日，金属製骨接合材を用いた骨折接合術が施行された。治療薬として multivitamin with calcium，ascorbic acid-vitamins 及び unspecified analgesics が投与され，輸液投与及び抗菌薬による治療が行われた。2013 年 9 月 26 日，被験者は退院した。

2013 年 10 月 15 日（Day 1）に治験薬（プラセボ）の初回投与を受けた。2013 年 12 月 31 日（Day 78），下肢骨折は消失したと判断された。

2014 年 11 月 11 日（Day 393），非盲検投与に変更された。

2016 年 3 月 9 日（Day 877），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，体温上昇（2013 年 11 月 13 日），非感染性精巣炎（右精巣，2013 年 11 月 13 日～12 月 30 日），筋緊張亢進及び灼熱感（両脚，いずれ

も 2014 年 4 月 1 日～5 月 31 日），尿路感染（2014 年 5 月 1 日～7 月 19 日），2 回目の灼熱感（両脚，2014 年 9 月 1 日～継続中），2 回目の筋緊張亢進（両脚，2014 年 10 月 1 日～12 月 1 日），鼻咽頭炎（2015 年 3 月 8 日～15 日），腎盂腎炎（2015 年 6 月 10 日～18 日），カンジダ性亀頭炎（陰茎亀頭，2015 年 6 月 13 日～29 日），悪心（2015 年 6 月 15 日），慢性胃炎及び双極性障害（いずれも 2015 年 9 月 1 日～2016 年 1 月 31 日），並びに細菌尿（2015 年 9 月 15 日～11 月 1 日）が報告された。

治験薬投与中の発現ではなかったことから，治験担当医師は下肢骨折と治験薬との関連を否定した。

被験者 8072-009 – 重篤な有害事象（半月板損傷，膝蓋大腿関節痛症候群）

被験者背景：59 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（半月板損傷，膝蓋大腿関節痛症候群）

本被験者は，2000 年 1 月に MS を発症し，2002 年 2 月に MS と診断され，2013 年 3 月 19 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2014 年 2 月 12 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2011 年 2 月に効果不十分のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 7 月 3 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

合併症として，大動脈弁閉鎖不全症及び尿失禁（いずれも 2002 年発症）を有していた。併用薬として，MS による痙直に対して baclofen を使用していた。

2014 年 7 月 3 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 21 日（Day 19），内側半月の病変（半月板損傷）及び膝蓋軟骨軟化症（膝蓋大腿関節痛症候群）と診断された。2014 年 7 月 22 日（Day 20），MRI 検査で左膝関節の異常が認められ，関節鏡検査の後，軟骨形成術及び半月板除去が行われた。治療薬として nadroparin calcium, metamizole sodium monohydrate，tramadol hydrochloride，及び，gluconate sodium，magnesium chloride hexahydrate，potassium chloride，sodium acetate trihydrate，sodium chloride，glucose を含む電解質輸液が投与された。半月板損傷及び膝蓋大腿関節痛症候群による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 7 月 24 日（Day 22），半月板損傷及び膝蓋大腿関節痛症候群は消失したと判断され，被験者は良好な状態で退院した。

2016 年 3 月 29 日（Day 636），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，半月板損傷及び膝蓋大腿関節痛症候群と治験薬との関連を否定した。

被験者 9007-002 – 重篤な有害事象（尿路感染 2 回，前立腺癌），投与中止に至った有害事象（尿路感染 2 回目，前立腺癌）

被験者背景：43 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（尿路感染 2 回，前立腺癌），2. 投与中止に至った有害事象（尿路感染 2 回目，前立腺癌）

本被験者は，2003 年 4 月に MS を発症し，MS と診断され，2011 年 4 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2011 年 11 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2009 年 2 月に中止），glatiramer acetate（2009 年 8 月に中止），cyclophosphamide（2011 年 1 月に中止），及び sativex（2011 年 10 月に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 10 月 22 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴及び合併症は報告されなかった。併用薬として，MS による疲労に対して amantadine を，MS による痙直に対して baclofen 及び botulinum toxin type A を使用していた。

2013 年 10 月 22 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2013 年 12 月 1 日（Day 41），尿路感染（1 回目）が発現し，被験者は入院した。治療薬として amoxicillin が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 12 月 4 日（Day 44），尿路感染（1 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

2014 年 4 月 9 日（Day 170），被験者は尿路感染（2 回目）と診断された。2014 年 4 月 16 日（Day 177），被験者は尿路感染（2 回目）のため入院した。治療薬として vancomycin，ceftriaxone，ciprofloxacin，enoxaparin，及び menadione が投与された。同日，被験者から腎結石症（非重篤）も報告された。血液検査で前立腺特異抗原値の上昇が認められたため，2014 年 4 月 20 日（Day 181），腎盂尿管鏡下で左尿管のダブル J カテーテル留置術及び経直腸的前立腺生検（コア 12 本）が行われた。超音波ガイド下の右前立腺生検で，Gleason スコア 3 + 3（陽性コア 6 本，病変の範囲が 5%）の（前立腺癌）前立腺腺房腺癌が認められたが，前立腺周囲組織への浸潤はなかった。表皮ブドウ球菌が検出され，治療薬として vancomycin が投与された。尿路感染（2 回目）及び前立腺癌のため治験薬の投与が中止された［最終投与日は 2014 年 4 月 9 日（Day 170）］。2014 年 5 月 1 日（Day 192），尿路感染（2 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。前立腺癌に対する治療は報告されなかった。

被験者は有害事象のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。最終報告時点で，前立腺癌は，未消失と判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，腎結石症（左側，2014 年 4 月 16 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，尿路感染（2 回）と治験薬との関連を否定できないと判断した。また，前立腺癌と治験薬との関連を否定した。

被験者 9008-007 – 重篤な有害事象（股関節部骨折）

被験者背景：38 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（股関節部骨折）

本被験者は，1998 年 6 月 1 日に MS を発症し，2004 年 3 月 25 日に MS と診断され，2007 年 1 月 1 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2007 年 8 月 1 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1b（2010 年 7 月 14 日に中止）及び azathioprine（2011 年 6 月 6 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2014 年 1 月 30 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，顕著な狭窄を伴わない血管形成術（2011 年）があった。併用薬として，顔面の脂漏性皮膚炎に対して cortisone-miconazole を，頭部の脂漏性皮膚炎に対して dermatologicals を使用していた。

2014 年 1 月 30 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2 週間前（日付不明）に被験者は転倒し，左脛及び右大腿の付け根の疼痛が生じた。2015 年 7 月 14 日（Day 531），被験者は右股関節部骨折と診断された。2015 年 7 月 28 日（Day 545），被験者は入院し，骨盤部の放射線画像検査（骨盤部及び股関節部の X 線検査）で右股関節部骨折が確認された。股関節部骨折のため，2015 年 7 月 29 日（Day 546）から治験薬の投与が中断された。2015 年 8 月 3 日（Day 551），股関節形成術が施行された。2016 年 2 月 9 日（Day 741），股関節部骨折は消失したと判断された。治験薬の投与は再開されず，退院時の詳細は報告されなかった。

2015 年 7 月 28 日（Day 545），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，脂漏性皮膚炎（頭部及び顔面，2015 年 2 月 4 日～10 日）が報告された。

治験担当医師は，股関節部骨折と治験薬との関連を否定した。

被験者 9011-002 – 重篤な有害事象（多発性硬化症再発），投与中止に至った有害事象（多発性硬化症再発）

被験者背景：46 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（多発性硬化症再発），2. 投与中止に至った有害事象（多発性硬化症再発）

本被験者は，1998 年 7 月 14 日に MS を発症し，1998 年 7 月 21 日に MS と診断され，2012 年 11 月 19 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，

直近の再発は 2013 年 6 月 25 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2013 年 4 月 16 日に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 11 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

既往歴として，扁桃摘出（1973 年）があった。合併症として，不眠症（2008 年発症），頭痛（2010 年発症），勃起不全（2012 年発症），血管腫，メラノサイト性母斑，及び骨嚢腫（いずれも 2013 年発症）を有していた。併用薬として，頭痛に対して ibuprofen を，不眠症に対して lorazepam を，MS 関連の勃起不全に対して tadalafil を使用していた。

2013 年 11 月 25 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 7 月 12 日（Day 230）に多発性硬化症再発が認められ，被験者は入院した（入院日不明）。EDSS スコアは下表に示す。2014 年 9 月 4 日（Day 284），脳 MRI 検査で造影増強効果を示す病変が 5 箇所認められた。2014 年 7 月 26 日～30 日まで，治療薬として methylprednisolone（1 g を 1 日 1 回静注）が 2 コース投与されたが，被験者の神経学的状態が悪化した。2014 年 9 月 8 日（Day 288）に多発性硬化症再発のため治験薬投与が中止された。2014 年 10 月 6 日（Day 316），左脚の脱力を呈した。プラスマフェレシス（血漿交換）による治療が行われた（日付不明）。2014 年 10 月 6 日，多発性硬化症再発は消失したと判断された。

EDSS スコア

Date of Assessment	Day	EDSS スコア
25-Jun-2013	スクリーニング	3.5
11-Nov-2013	01	3.5
26-Feb-2014	108	3.0
27-May-2014	198	3.0
03-Sep-2014	297	5.0
08-Sep-2014	302	4.0
06-Oct-2014	316	6.0

被験者は本人／保護者の意思によって試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，多発性硬化症再発と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，多発性硬化症再発の要因として，効果不十分を挙げた。

被験者 9011-003 – 重篤な有害事象（多発性硬化症再発），投与中止に至った有害事象（多発性硬化症再発）

被験者背景：47 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（多発性硬化症再発），2. 投与中止に至った有害事象（多発性硬化症再発）

本被験者は，2009 年 11 月に MS を発症し，MS と診断され，2013 年 4 月 9 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2010 年 6 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2013 年 10 月 30 日に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 11 月 18 日）の EDSS スコアは 4.0 であった。

既往歴として，関節可動域低下（2012 年）があった。合併症として，片頭痛及び変形性脊椎症（いずれも 2003 年発症），メラノサイト性母斑（2013 年発症）を有していた。併用薬として，膀胱炎に対して metamizole 及び cefuroxime を，頭痛及び腰痛に対して dexketoprofen trometamol 及び ibuprofen を，結膜炎に対して Tobradex を，頭痛に対して naproxen，methocarbamol，diazepam，codeine phosphate-paracetamol，及び paracetamol を，静脈瘤に対して Escin を，感冒に対して acetylcysteine，amoxicillin，及び ibuprofen を，両側膝痛に対して dexketoprofen trometamol を使用していた。

2013 年 11 月 25 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 2 月 20 日（Day 453），被験者は多発性硬化症再発と診断された。2015 年 2 月 24 日（Day 457），被験者は入院し，MRI 検査で多発性硬化症再発が確認された。2015 年 2 月 26 日（Day 459），脳及び脊髄 MRI 検査で造影増強効果を示す新たな病変が前脳部に 5 箇所，脊髄に 4 箇所認められた。2015 年 2 月 27 日（Day 460），CSF 検査でオリゴクローナルバンドが陽性，IgG インデックスが 1.65（基準範囲：0.28～0.66），白血球数が 17/μL（基準範囲：0～10/μL，CTCAE グレード 1），グルコースが 57 mg/dL（基準範囲：40～80 mg/dL），蛋白質が 40.5 μg/dL（基準範囲は不明）であった。EDSS スコアを下表に示す。治療薬として methylprednisolone が投与された。多発性硬化症再発のため治験薬投与は中止された［最終投与日は 2015 年 3 月 3 日（Day 464）］。脳幹徴候及び症状の軽快が認められた。翌日（2015 年 3 月 4 日），被験者は退院した。2015 年 3 月 13 日（Day 474），被験者は入院し，治療薬として cyclophosphamide が投与された。

EDSS スコア

Date of Assessment	Day	EDSS スコア
16-Oct-2013	スクリーニング	4.0
18-Nov-2013	01	4.0
26-Feb-2014	94	3.5
27-May-2014	184	3.5
03-Sep-2014	283	5.0
26-Nov-2014	367	4.0
24-Feb-2015	457	5.5
09-Mar-2015	NA	5.5

NA：入手できず

2015 年 3 月 25 日（Day 486），被験者は本人／保護者の意思によって試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

2015 年 12 月 10 日，多発性硬化症再発は消失したと判断された。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，鼻咽頭炎（2013 年 12 月 12 日～18 日），膀胱炎（2014 年 3 月 10 日～20 日），背部痛（腰部，2014 年 7 月 10 日～継続中），結膜炎（2014 年 7 月 19 日～26 日），坐骨神経痛（2014 年 7 月 25 日～継続中），頭痛（2014 年 8 月 1 日～31 日），関節痛（2014 年 11 月 13 日～12 月 1 日），2 回目の鼻咽頭炎（2014 年 12 月 17 日～2015 年 1 月 6 日），及びばら色粃糠疹（2015 年 3 月 25 日～5 月 27 日）が報告された。

治験担当医師は，多発性硬化症再発と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，多発性硬化症再発の要因として治験薬の効果不十分を挙げた。

被験者 9011-006 – 重篤な有害事象（神経膠腫），投与中止に至った有害事象（神経膠腫）

被験者背景：51 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：1. 重篤な有害事象（神経膠腫），2. 投与中止に至った有害事象（神経膠腫）

本被験者は，2009 年に MS を発症し，2011 年 6 月に MS と診断され，2012 年 2 月 21 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2012 年 2 月 21 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2013 年 5 月 7 日に中止）であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 17 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

合併症として，片頭痛（1982 年発症），骨粗鬆症及び手首関節骨折（いずれも 2011 年発症），線維性組織球腫及び脂漏性角化症（いずれも 2013 年発症）を有していた。併用薬として，痙直に対して tizanidine hydrochloride を，片頭痛に対して paracetamol を使用していた。

2013 年 12 月 17 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 21 日（Day 491），被験者は治験薬（プラセボ）の二重盲検での最終投与を受け，2015 年 4 月 27 日（Day 497）に治験薬（BAF）の非盲検投与に変更された。

2015 年 7 月 2 日（Day 563），非盲検投与開始から 66 日後，脳及び脊髄 MRI 検査で前脳部，脳幹部，及び脊髄に典型的な MS 病変が認められた。鞍上部，視床下部，及び視交叉後部に認められた充実性病変により，第三脳室，左視索，両乳頭体にわずかな変位がみられた。また，病変は下垂体茎まで及んでいた。ガドリニウム造影剤注入後，造影増強効果を示す約 11 × 14 × 10.5 mm（AP × T × CC）の均質な腫瘤が認められた。被験者は神経膠腫と診断された。2015 年 9 月 1 日（Day 624）の MRI 検査の結果，腫瘤の大きさや画像上の特性に変化はなく，スペクトロスコピーで異常は認められなかった。2015 年 7 月 6 日（Day 567），多発性硬化症再発は消失したと判断された。2015 年 9 月 16 日（Day 639），神経外科医による診察が行われ，被験者は第三脳室の脊索腫様膠腫のおそれがあると報告された。被験者は無症状であった。治療及び退院時の詳細は報告されなかった。神経膠腫のため治験薬の投与は中止された［最終投与日は 2015 年 9 月 15 日（Day 638）］。最終報告時点で，神経膠腫は未消失と判断された。

被験者は神経膠腫のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，神経膠腫と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 9016-006 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：59 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，1992 年 6 月 10 日に MS を発症し，1996 年 1 月 29 日に MS と診断され，2005 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2007 年 11 月 9 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は，IFN β-1a（2006 年 3 月に中止），IFN β-1b（2007 年 1 月に中止），及び IFN β-1a（2011 年 1 月 17 日に中止）であり，中止理由はいずれも有害事象であった。

ベースライン時（2014 年 10 月 20 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

既往歴として，虫垂切除（1973 年）があった。合併症として，疼痛，季節性アレルギー（2000 年発症），高血圧（2003 年発症），裂孔ヘルニア（2007 年発症），良性前立腺肥大症（2013 年発症），血管腫及び脂漏性角化症（いずれも 2014 年発症）を有していた。喫煙歴（1973 年 6 月に禁煙）があった。併用薬として，全身痛に対して paracetamol を，裂孔ヘルニアに対して omeprazole を，良性前立腺肥大症に対して tamsulosin hydrochloride 及び dutasteride を，高血圧に対して lisinopril を，季節性アレルギーに対して cetirizine 及び mometasone を，咽頭炎に対して streptokinase 及び streptodornase を，インフルエンザに対して ibuprofen を，前立腺肥大症の悪化に対して *Serenoa repens* を使用していた。

2014 年 10 月 6 日（スクリーニング期間中），皮膚科検査で良性病変（頚部のアクロコルドン）及び散在性の脂漏性角化症が認められた。

2014 年 10 月 20 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 10 月 19 日（Day 362），被験者は右脚背側の基底細胞癌と診断された。同日（2015 年 10 月 19 日），基底細胞癌に対して皮膚新生物切除が施行された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 11 月 5 日（Day 379），病理学的検査で自由縁を伴う基底細胞癌と確認され，外科的切除術が施行された。2015 年 11 月 5 日（Day 379），基底細胞癌は消失したと判断された。

2016 年 3 月 2 日（Day 500），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，咽頭炎（2014 年 11 月 18 日～24 日），インフルエンザ（2015 年 4 月 17 日～5 月 1 日），下痢（2015 年 10 月 14 日），及び良性前立腺肥大症（悪化，2016 年 2 月 26 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は，基底細胞癌と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，因果関係評価の根拠として，fingolimod の臨床試験で基底細胞癌の事例が報告されていることを挙げた。

被験者 9041-003 – 重篤な有害事象（うつ病，筋痙直）

被験者背景：49 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（うつ病，筋痙直）

本被験者は，1985 年に MS を発症し，2010 年 1 月に MS と診断され，2009 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 5 月であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2013 年 10 月 2 日）の EDSS スコアは 4.5 であった。

合併症として，演技性パーソナリティ障害，不眠症，及びうつ病（いずれも 2004 年発症），下肢静止不能症候群（2007 年発症），子宮平滑筋腫及び筋痙直（いずれも 2012 年発症），並びに強迫観念（2013 年発症）を有していた。併用薬として，下肢静止不能症候群に対して ropinirole hydrochloride 及び clonazepam を，痙攣に対して cannabidiol を，口唇ヘルペスに対して acyclovir を，全身痛に対して gabapentin を，インフルエンザに対して paracetamol を，疲労に対してかつ予防を目的に colecalciferol を，筋痙攣に対して magnesium を，予防を目的に esomeprazole を，睡眠障害に対して herbal preparation of *Valeriana officinalis* root-*Humulus lupulus* fruit を使用していた。

2013 年 10 月 2 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 6 月 30 日（Day 272），被験者はうつ病の悪化を呈した。治療薬として mirtazapine の投与が開始されたが，被験者は 3 日間眠ることができず，さらに激越及び不安を呈した。度重なる

自殺念慮も認められた。神経学的モニタリングの際に，うつ病，不眠症，妄想性障害，及び小うつ病エピソードに至った脳器質性原因の疑い（非自殺的）による心理社会的代償不全と診断された。2014 年 7 月 1 日（Day 273），精神医学的評価のため入院となった。治療薬として，lorazepam，diazepam，olanzapine，agomelatine，propofol，及び duloxetine が投与された。うつ病による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 7 月 2 日（Day 274），被験者は退院した。2014 年 7 月 3 日（Day 275），うつ病は消失したと判断された。

2015 年 9 月 16 日（Day 715），被験者は治験薬（プラセボ）の二重盲検での最終投与を受け，2015 年 9 月 17 日（Day 716）に治験薬（BAF）の非盲検投与に変更された。

2015 年 10 月 6 日（Day 735），被験者は筋痙直（脚の痙縮の悪化）（非重篤）を発現した。

2015 年 11 月 7 日（Day 767），筋痙直［両脚の機能性運動障害（痙直）］と診断され，同日入院した。被験者は痙性失調性歩行及び顕著な四肢麻痺を呈していた。治療薬として tizanidine hydrochloride の投与が継続された。筋痙直による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 11 月 10 日（Day 770），筋痙直は消失したと判断された。2015 年 11 月 23 日（Day 783），被験者は退院した。

2016 年 3 月 9 日（Day 890），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，第二度房室ブロック（2013 年 9 月 6 日～継続中），動悸（2015 年 10 月 1 日～11 月 20 日），口腔ヘルペス（2014 年 12 月 17 日～24 日），2 回目の口腔ヘルペス（2015 年 3 月 1 日～31 日），インフルエンザ（2015 年 3 月 4 日～14 日），精神障害（2015 年 11 月 7 日～10 日），アルコール乱用（2015 年 11 月 7 日），及び転倒（2016 年 2 月 17 日）が報告された。

治験担当医師は，うつ病及び筋痙直と治験薬との関連を否定した。また，うつ病と mirtazapine との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，筋痙直はアルコール乱用によるものと判断した。

被験者 9047-002 – 重篤な有害事象（異痛症，裂肛，尿閉，多発性硬化症再発）

被験者背景：44 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（異痛症，裂肛，尿閉，多発性硬化症再発）

本被験者は，1990 年に MS を発症し，1991 年に MS と診断され，2006 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2006 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は IFN β-1b［2006 年 9 月にその他（詳細不明）の理由のため中止］，IFN β-1a（2006 年 12 月に有害事象のため中止），及び IFN β-1b（2012 年 12 月に有害事象のため中止）であった。

ベースライン時（2014 年 8 月 28 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として，神経性過食症（1990 年），女性不妊手術（1992 年），血栓性微小血管症，悪液質，腎機能障害，肺水腫，及び高血圧性心筋症（いずれも 2012 年），小腸炎（2013 年），滑液包切除（診断年の報告なし），痙直，疼痛，及び関節痛があった。合併症として，脳振盪（1998 年発症），変形性関節症及び高血圧（いずれも 2012 年発症），うつ病及びてんかん（いずれも 2013 年発症），鉄欠乏性貧血（2014 年発症），メラノサイト性母斑（2014 年発症），尿路感染（診断日の報告なし），及び薬物過敏症（penicillin，diclofenac 及び metronidazole に対するアレルギー，診断日の報告なし）を有していた。喫煙歴（180 pack-years）があった。併用薬として，てんかんに対して levetiracetam を，痙直に対して baclofen を，高血圧に対して lisinopril 及び lercanidipine hydrochloride を，疼痛に対して paracetamol，oxycodone hydrochloride，haloperidol patch，metamizole，及び lidocaine を，うつ病に対して sertraline を，鉄欠乏に対して ascorbic acid-ferrous sulfate-folic acid-mucoproteose を，発疹に対して cortisone を，病変に対して prednisolone 及び methylprednisolone sodium succinate を，ビタミン欠乏に対して cyanocobalamin を，眼乾燥に対して carbomer を，胃保護剤として domperidone 及び pantoprazole sodium sesquihydrate を，筋痙攣に対して magnesium を，便秘に対して osmotically acting laxative を使用していた。また，試験期間中に半月板除去術を受けた。

2014 年 8 月 28 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 10 月 7 日（Day 41），被験者は膝関節の異痛症を呈し，入院した。左脚鼠径部にも疼痛が認められた。2014 年 11 月 7 日（Day 72）に靭帯手術を受けた。2015 年 1 月 22 日（Day 148）に膝関節形成術（左膝に VKB plastic）を受け，本事象は消失したと判断された。異痛症による治験薬投与の変更はなかった。退院に関する詳細は報告されなかった。

2015 年 5 月 25 日（Day 271），被験者は裂肛を呈し，入院した。同日のヘモグロビンは 107 g/L に減少していた（基準範囲：120～160 g/L）。肛門から，硬結便及び痔核によるものと考えられる自然出血が認められた。血小板数は 227（単位及び基準範囲は不明），国際標準化比は 1，トロンボプラスチン時間は 100，白血球数は 4.6（単位及び基準範囲は不明）であった。同日（2015 年 5 月 25 日），直腸鏡検査，並びに電気凝固及び外科的止血が行われた。治療薬として adrenalin が投与され，アルゴンプラズマ凝固法が実施された。裂肛による治験薬投与の変更はなかった。翌日（2015 年 5 月 26 日），被験者は退院した。2015 年 7 月 7 日（Day 314），裂肛は消失したと判断された。

2015 年 12 月 17 日（Day 477）被験者は尿閉を呈し，短期間の入院が必要と判断された。膀胱カテーテルを留置した。尿閉による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 12 月 17 日），尿閉は消失したと判断された。退院に関する詳細は報告されなかった。

2016 年 1 月 11 日（Day 502），被験者に多発性硬化症再発が認められた。2016 年 1 月 13 日の EDSS スコアは 8.0 であり，2014 年 8 月 28 日の 6.5 から上昇していた。本被験者のすべての EDSS スコアを下表に示す。この再発により被験者は入院した。治療薬として高用量の methylprednisolone-sodium-succinate が投与された。多発性硬化症再発による治験薬投与の変更は

なかった。2016 年 1 月 18 日（Day 509），多発性硬化症再発は消失したと判断された。退院に関する詳細は報告されなかった。

EDSS スコア

Date of Assessment	Day	EDSS スコア
20-Aug-2014	スクリーニング	6.5
28-Aug-2014	ベースライン	6.5
01-Dec-2014	96	6.5
10-Mar-2015	195	6.0
09-Jun-2015	286	6.5
11-Sep-2015	380	6.0
25-Nov-2015	455	6.0
13-Jan-2016	504	8.0

被験者は本人／保護者の意思によって試験を中止した。2016 年 3 月 1 日（Day 552），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中のその他の非重篤な有害事象として，第二度房室ブロック（2014 年 7 月 22 日～継続中），発疹（2014 年 11 月 1 日～30 日），半月板損傷（2015 年 8 月 20 日），及び血中クレアチニン増加（2015 年 11 月 25 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は多発性硬化症再発と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は異痛症，裂肛，及び尿閉と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は裂肛と直腸鏡クリップ，lercanidipine hydrochloride，及び baclofen との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，裂肛のその他の要因として避妊体質を挙げた。また，尿閉及び多発性硬化症再発の要因として，それぞれ MS 及び治験薬の効果不十分を挙げた。

被験者 9056-001 – 重篤な有害事象（自殺企図）

被験者背景：44 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（自殺企図）

本被験者は，MS を発症し，2005 年 6 月 15 日に MS と診断され，2013 年 6 月 17 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2013 年 5 月 20 日であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬は prednisolone（2013 年 7 月 23 日に中止）及び glatiramer acetate（2013 年 10 月 15 日に中止）であり，中止理由はいずれも効果不十分であった。

ベースライン時（2013 年 12 月 24 日）の EDSS スコアは 5.0 であった。

既往歴として，子宮平滑筋腫（1994 年），鼻中隔手術（2001 年），甲状腺腫（2007 年），及び神経痛（2010 年）があった。合併症として，不眠症及び抑うつ気分（いずれも 2009 年発症）

を有していた。併用薬として，不眠症及び気分障害に対して citalopram hydrobromide を，気分障害に対して fluoxetine hydrochloride を，新生児脂漏性皮膚炎に対して ciclopirox olamine を，皮膚乾燥に対して urea を，甲状腺腫に対して levothyroxine sodium を，神経皮膚炎に対して methylprednisolone aceponate を，脚の神経障害性疼痛に対して pregabalin を，上気道感染に対して acetaminophen-chlorpheniramine-pseudoephedrine を，再発に対して methylprednisolone を，踵の過角化に対して urea-salicylic acid を使用していた。

2013 年 12 月 24 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 3 月 21 日（Day 88），被験者は自殺を図った。2014 年 3 月 24 日（Day 91），被験者は C-SSRS の質問を理解せず，「はい」と回答したことが記録された。被験者は精神科に紹介された。治療の報告はなく，本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 4 月 2 日（Day 100），精神科医は被験者が精神学的に正常であり，自殺念慮は全くなくなったと判断した。2014 年 4 月 2 日（Day 100），自殺企図は消失したと判断された。

2014 年 7 月 11 日（Day 200），被験者は治験薬の最終投与を受けた。被験者は効果不十分のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。

なお，試験期間中のその他の非重篤な有害事象として，皮膚乾燥及び踵の過角化（いずれも 2013 年 11 月 28 日～2014 年 1 月 29 日），脂漏性皮膚炎（2013 年 11 月 28 日～継続中），上気道感染（2014 年 3 月 3 日～9 日），及び神経皮膚炎（2014 年 9 月 9 日）が報告された。

治験担当医師は自殺企図と治験薬との関連を否定した。

被験者 9065-009 – 重篤な有害事象（急性心筋梗塞，食道炎）

被験者背景：52 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（急性心筋梗塞，食道炎）

本被験者は，2009 年に MS を発症し，MS と診断された。2011 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

併用薬として MS 症状に対して quinine を使用していた。また，試験期間中にインフルエンザワクチンの接種を受けた。

スクリーニング時（2014 年 5 月 8 日）の血圧は 131/70 mmHg，心拍数は 75 bpm，BMI は 28.1 であった。心電図検査で異常（心室内電動障害）が認められ，心拍数は 77 bpm，PR 間隔は 164 msec であった。総コレステロールは 5.22 mmol/L（基準範囲：≤ 5.17 mmol/L），LDL コレステロールは 3.53 mmol/L（基準範囲：≤ 3.34 mmol/L）であった。ベースライン時（2014 年 5 月 27 日）のホルター／MCT 心電図所見は洞調律であった。

2014 年 6 月 5 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2014 年 8 月 26 日（Day 83），高血圧（非重篤）が認められた。血圧は 134/100 mmHg であった。心電図検査の結果は正常であった。Month 6 来院時（2014 年 11 月 25 日）及び Month 9 来院

時（2015 年 3 月 10 日）の診察で血圧上昇が認められ，血圧はそれぞれ 176/112 mmHg 及び 144/95 mmHg であった。

2015 年 4 月 16 日（Day 316），被験者は発汗を伴う左腕及び胸部の急性疼痛を呈し，同日入院した。入院前，被験者は左腕に間欠性の疼痛を認めていた。同日（2015 年 4 月 16 日）のトロポニンは 4.21（CTCAE グレード 3）に上昇しており，非 ST 上昇型心筋梗塞（急性心筋梗塞）と診断された。翌日（2015 年 4 月 17 日），冠動脈血管造影が行われ，ステント留置を要する軽度から中等度の冠動脈 3 枝病変が確認された。治療薬として，glyceryl trinitrate，isosorbide mononitrate，morphine，acetylsalicylic acid，fondaparinux，atorvastatin，bisoprolol，ramipril，codeine，及び ticagrelor が投与された。同日（2015 年 4 月 17 日），急性心筋梗塞のため治験薬の投与は中断された。2015 年 4 月 21 日（Day 321），急性心筋梗塞は消失したと判断された。

2015 年 7 月 13 日（Day 404），被験者は非放散性の前胸部痛のため入院し，食道炎と診断された。同日（2015 年 7 月 13 日）の心電図検査の結果は正常（急性変化の記録なし）であり，トロポニンも陰性であった。食道炎／消化障害と確定診断された。治療薬として omeprazole が投与された。2015 年 7 月 14 日（Day 405），食道炎は消失したと判断された。退院に関する詳細は報告されなかった。2015 年 11 月 11 日（Day 525），治験薬の投与が再開された。最終報告時点で，高血圧は未消失と判断された。

2016 年 2 月 9 日（Day 615），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中のその他の非重篤な有害事象として，高血圧（2014 年 8 月 26 日～継続中），転倒（2014 年 8 月 26 日），及び鼻出血（2015 年 9 月 8 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は急性心筋梗塞及び食道炎と治験薬との関連を否定した。

被験者 9065-011 – 重篤な有害事象（肝機能検査異常）

被験者背景：51 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（肝機能検査異常）

本被験者は，1997 年に MS を発症し，2009 年に MS と診断され，2012 年 7 月に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 10 月 8 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

合併症として，神経障害性症状（診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，MS による神経障害性の感覚症状に対して gabapentin を，緊張性頭痛に対して ibuprofen を使用していた。

2015 年 1 月 6 日（Day 91）の AST が 140 U/L，ALT が 254 U/L（基準範囲は不明）であったため，肝機能検査異常と診断された。本事象に対する治療の詳細は報告されなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 1 月 26 日（Day 111），肝機能検査異常は消失したと判断された。

2016 年 2 月 14 日（Day 495），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，汗疹（2014 年 9 月 24 日～10 月 14 日），緊張性頭痛（2014 年 10 月 9 日），うつ病（軽度，2015 年 1 月 5 日～継続中），転倒（2015 年 3 月 7 日），体重増加及び高血圧（いずれも 2015 年 4 月 14 日～継続中）が報告された。

治験担当医師は肝機能検査異常と治験薬及び併用薬（gabapentin）との関連を否定できないと判断した。

被験者 9072-001 – 重篤な有害事象（ボーエン病）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（ボーエン病）

本被験者は，2012 年に MS と診断され，2012 年 5 月 9 日に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 5 月 13 日）の EDSS スコアは 6.0 であった。

スクリーニング時（2014 年 4 月 2 日）の EDSS スコアも 6.0 であった。

合併症として，高血圧，網膜静脈閉塞，及びビタミン B12 欠乏（いずれも診断年の報告なし）を有していた。喫煙歴（10 pack-years）があった。併用薬として，疼痛に対して bendroflumethiazide，gabapentin，amitriptyline，folic acid，及び amlodipine を，痙直に対して baclofen を，予防を目的に vitamin B complex 及び Vitamin D を，下肢攣縮に対して clonazepam を，下痢に対して loperamide を使用していた。

2014 年 5 月 13 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 29 日（Day 352），被験者の左手に扁平上皮癌（ボーエン病）が認められた。翌日（2015 年 4 月 30 日），左手背部に掻爬病変が認められた。切除は不完全なようであった。同日（2015 年 4 月 30 日），扁平上皮癌に対して切除術及び組織学的評価が行われた。組織学的診断によりボーエン病（扁平上皮内癌）と確定された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 4 月 30 日），ボーエン病は消失したと判断された。

2016 年 1 月 26 日（Day 624），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，手首関節骨折（2014 年 4 月 4 日～5 月 12 日），下痢（2014 年 7 月 30 日～11 月 4 日），錯感覚（下肢，2014 年 8 月 5 日～継続中），過敏性腸症候群（2014 年 11 月 5 日～継続中），及び脂質増加（2015 年 1 月 27 日～継続中）が報告された。

治験担当医師はボーエン病と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，その他の要因として治験薬の効果不十分を挙げた。

被験者 9072-002 – 重篤な有害事象（筋骨格硬直）

被験者背景：42 歳，男性，白人

投与群：プラセボ群

事象：重篤な有害事象（筋骨格硬直）

本被験者は，2004 年 10 月 13 日に MS を発症し，2012 年 3 月 12 日に MS と診断され，2012 年に二次性進行型 MS への移行が確認された。被験者は複数回の再発を繰り返しており，直近の再発は 2008 年であった。過去に使用した MS 疾患修飾薬の報告はなかった。

ベースライン時（2014 年 5 月 27 日）の EDSS スコアは 6.5 であった。

既往歴として視神経炎（2005 年）があった。合併症として四肢痛，筋力低下，及びうつ病（いずれも 2012 年発症），疲労（2013 年発症），下気道感染（2014 年発症），左腕の青色母斑，左肩甲骨の桃色小母斑，及び右三角筋の扁平小母斑（いずれも診断年の報告なし）を有していた。併用薬として，尿閉に対して solifenacin を，疼痛に対して gabapentin を，うつ病に対して citalopram を，痙直に対して baclofen を，MS 再発に対して methylprednisolone を，筋弛緩を目的に tizanidine を，疲労に対して amantadine を使用していた。また，試験期間中に MS 再発に対して理学療法を受けた。

2014 年 5 月 27 日（Day 1）に治験薬初回投与を受けた。

2015 年 4 月 1 日（Day 310），四肢のこわばり感の悪化が認められた。2015 年 4 月 30 日（Day 339），被験者は入院し，治療薬として tizanidine が投与された。また，2015 年 5 月 1 日（Day 340）～7 日（Day 346）に集中的理学療法を受けた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 5 月 7 日（Day 346），被験者は退院した。最終報告時点で，筋骨格硬直は軽快と判断された。

2016 年 1 月 26 日（Day 610），被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。

なお，試験期間中にその他の非重篤な有害事象として，視神経炎（2014 年 12 月～継続中），尿失禁，頻尿，及び転倒（2016 年 1 月～継続中）が報告された。

治験担当医師は筋骨格硬直と治験薬との関連を否定した。

5.3 A2201 試験（死亡）

5.3.1 BAF 10 mg 群

該当なし

5.3.2 BAF 2.0 mg 群

該当なし

5.3.3 BAF 1.25 mg 群

被験者 0104-00008 – 死亡

被験者背景：43 歳，男性，白人

投与群：BAF 1.25 mg 群

事象：死亡

本被験者は，2010 年 9 月 27 日に A2201 試験に組み入れられ，2010 年 10 月 26 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2004 年 1 月 15 日に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 1 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2010 年 1 月 15 日にランダム化前の直近の再発があった。ランダム化前の MS 疾患修飾薬として，2004 年 7 月から 2007 年 7 月まで glatiramer acetate（Copaxone）が投与された。その他に MS 治療薬としての免疫調節薬／抑制薬は投与されなかった。ベースライン時の EDSS スコアは 2.5 であった。

既往歴として，熱性熱傷（1969 年 7 月 1 日），扁桃摘出（1973 年 7 月 1 日），左足首骨折（2000 年 7 月 1 日）があった。治験開始前の糖尿病の既往歴，又は網膜症のエビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣があり，1 日平均 22 本の煙草を 30 年間吸っていた。肝疾患の既往歴，又はリスク因子はなかった。

併用薬は報告されなかった。

Day 29 に，高度の胸骨後胸痛が発現した。胸痛が持続したため，Day 52 に治験薬の投与が中止された。治験薬投与中止から 27 日後の 2011 年 1 月 12 日（Day 79）に，被験者が自宅で死亡しているのが発見された。治験担当医師は，被験者の最終来院は 2010 年 12 月 20 日であったが，被験者は担当医師の評価を待たず帰宅した，と述べた。治験担当医師は，死亡の原因として心停止の可能性を挙げた。

本報告のデータベースロック時点では，死亡の原因は不明とされ，治験担当医師は死亡と治験薬との関連を否定できないとした。治験担当医師は，口頭で剖検の報告を得ており（2011 年 3 月 13 日），「被験者は高度の三枝疾患を有していた。冠動脈疾患による死亡の印象がある。顕微鏡検査によって確認する必要がある。」と示唆した。

5.3.4 BAF 0.5 mg 群

該当なし

5.3.5 BAF 0.25 mg 群

該当なし

5.3.6 プラセボ群

該当なし

5.4 A2201 試験（重篤な有害事象）

5.4.1 BAF 10 mg 群

被験者 0306-00002 – 重篤な有害事象（心筋梗塞），房室解離，徐脈

被験者背景：42 歳，男性，白人

投与群：BAF 10 mg 群

事象：重篤な有害事象（心筋梗塞），房室解離，徐脈，無症候性の第二度房室ブロック

本被験者は，2009 年 10 月 1 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 10 月 28 日（Day 1）の午前 10 時頃に治験薬の初回投与を受けた。

2009 年 5 月に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 2 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 2 回の再発があった。2009 年 7 月にランダム化前の直近の再発があった。試験組入れ前に MS の再発に対する治療は受けていなかった。ベースライン時の EDSS スコアは 3.0 であった。

既往歴として，痛風（1990 年発症），高血圧（2006 年発症），腰痛（2008 年発症），及び視神経炎（2009 年 7 月発症）があった。試験開始前の糖尿病の既往歴，又は網膜症のエビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣があり，1 日 15 本の煙草を 10 年間吸っていた。肝疾患の既往歴，又はリスク因子はなかった。

過去の併用薬として，2006 年 7 月から candesartan cilexetil 8 mg/日を使用していた。

Day 1 の投与後の 12 誘導心電図で徐脈を伴う洞調律が認められ，心拍数の最低値は 34 bpm であった（午後 12 時 8 分）。治験担当医師は，6 時間のモニタリング中に有害事象は認められなかったと報告した。同日のホルター心電図で，初回の最低値は 24 bpm（午前 11 時 5 分）で，2 回目の最低値は 24 bpm（午後 10 時～午後 11 時）に確認された。午後 11 時 49 分に，接合部補充調律及び房室解離*が報告された（心拍数 35 bpm）。

手動測定時に記録された高血圧値を以下に示す：

- 2009 年 10 月 1 日（スクリーニング）：160/95，155/95，150/90
- 2009 年 10 月 8 日（Visit 2）：150/95，155/90，150/90
- 2009 年 10 月 28 日（Visit 3 = Day 1）：145/95，140/90，140/90
- 2009 年 11 月 4 日（Visit 4）：190/110，185/105，160/80
- 2009 年 11 月 26 日（Visit 5）：190/115，185/115，165/95
- 2009 年 12 月 29 日（Visit 6）：185/105，180/100，170/90
- 2010 年 1 月 25 日（Visit 7）：170/105，165/100，165/105

2009 年 10 月 26 日の午後 1 時 38 分～2009 年 10 月 27 日の午前 11 時 52 分の間に得られた投与前の自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring，ABPM）では，収縮期血圧の最大値が 191 mmHg，拡張期血圧の最大値が 109 mmHg であった。収縮期血圧の測定値の大半は 160 mmHg を下回っていたが，拡張期血圧の測定値は主に 80～100 mmHg で変動した。降圧薬の

調整のため，被験者は内科医を紹介受診した。Day 73～Day 279 に，高血圧の悪化が報告され，candesartan cilexetil が投与された。

Day 7 に高コレステロール血症が発現した。スクリーニング時の総コレステロールは 229 mg/dL，LDL は 162 mg/dL であり，Day 7 の総コレステロールは 257 mg/dL，LDL は 167 mg/dL であった。2010 年 2 月に simvastatin の投与が開始され，2010 年 6 月に pravastatin に変更された。

Day 90 に第一度房室ブロック及び血中ブドウ糖増加が発現した。治験薬投与の変更はなかった。スクリーニング時の空腹時血中ブドウ糖値は 85 mg/dL であり，Day 241 では 120 mg/dL であった。

2010 年 5 月 4 日（Day 189）に被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。2010 年 8 月 2 日，追跡調査診察があった。

Day 475，被験者は 2010 年 6 月に心筋梗塞のため入院していたことを治験実施医療機関に報告した。Day 233（治験薬最終投与約 45 日後）に，上腹部の症状が発現した。Day 235，被験者は入院し，同日のクレアチニンキナーゼは 96.55 µmol/L，トロポニン T は 14.28 µg/L であった。心カテーテル及び経皮的冠動脈形成術による右後外側枝のベアメタルステント留置が行われた。本事象に対して metoprolol，torsemide，eplerenone，clopidogrel，simvastatin，及び ramipril が投与された。Day 242 に被験者は退院した。Day 433，ステントの管理のため再度受診した。

治験担当医師は心筋梗塞と治験薬との関連を否定できないと判断した。

Day 1 のホルター心電図は，心臓病専門医の専門委員会（DMC の心臓病専門医を含む）が審査した。

*専門委員会による判定後，房室解離は接合部徐脈（接合部補充調律）と再評価された。

被験者 0309-00004 – 重篤な有害事象（第二度房室ブロック），徐脈

被験者背景：37 歳，女性，白人

投与群：BAF 10 mg 群

事象：重篤な有害事象（第二度房室ブロック），徐脈

本被験者は，2009 年 7 月 9 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 9 月 1 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2004 年 12 月に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 2 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2009 年 3 月にランダム化前の直近の再発があった。2004 年 12 月 1 日から 2009 年 5 月 16 日まで，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1b（Betaseron/Betaferon）が皮下注射された。ベースライン時の EDSS スコアは 1 であった。

既往歴として，鉄欠乏（1989 年発症），軽微な脾腫（2009 年発症），複数の良性の母斑（2009 年 8 月 6 日発症），背部痛（2009 年 8 月 3 日），発疹性血管腫（2009 年 8 月 6 日発症），両腿及び上腕の発疹（2009 年 7 月 9 日発症），口唇粘膜の乾燥（2003 年発症，xylometazoline を投与），及び爪部真菌感染（2009 年 5 月発症，terbinafine を投与）があった。試験開始前の糖尿

病の既往歴，又は網膜症のエビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣はなかった。肝疾患の既往歴，又はリスク因子はなかった。

ランダム化前のその他の併用薬として，鉄欠乏に対して iron を，予防を目的に calcium w/magnesium を，避妊を目的に避妊コイルを使用していた。

試験期間中，頭痛及び感冒に対して paracetamol 及び ambroxol が投与された。

治験薬投与前の心拍数は 60 bpm であった。

Day 1（治験薬投与 2 時間後），被験者は疲労及び悪心を訴え，心拍数減少を発現した。心拍数は 38 bpm（徐脈）で，血圧は正常であった（110/70 mmHg）。投与 4 時間後に心拍数が 47 bpm に増加し，投与 6 時間後に 53 bpm となった。

治験担当医師は第三度房室ブロックを疑い，被験者はモニタリングのため集中治療室に入院した。バイタルサインが安定したため，薬剤は投与されなかった。同日，本事象のため治験薬の投与は中止された。治験薬初回投与時に収集したホルター心電図の結果，当初診断された第三度房室ブロックではなく，2：1 伝導比の Mobitz I 型第二度房室ブロックが確認された。房室解離は高度（Mobitz II 型）の第二度房室ブロック*が疑われた。Day 2 に第二度房室ブロックは消失し（正常な洞調律が認められた），被験者は退院した。

Day 102（安全性追跡調査期間中）に，無症候性の第二度房室ブロックが発現した。本事象に対し治療は行われなかった。同日，無症候性の第二度房室ブロックは消失した。

被験者は第二度房室ブロックのため試験を中止し，治験薬投与を受けたのは 2009 年 9 月 1 日（Day 1）のみであった。

治験担当医師は治験薬初回投与後に発現した第二度房室ブロックと治験薬との関連を否定できないと判断した。

本被験者について，心臓病専門医の専門委員会（DMC の心臓病専門医を含む）が審査した。

*専門委員会による判定後，Mobitz II 型房室ブロックは 2：1 房室ブロックと再評価された。

被験者 0505-00004 – 重篤な有害事象［良性頭蓋内圧亢進（突発性頭蓋内圧亢進症，偽脳腫瘍）］

被験者背景：46 歳，女性，白人

投与群：BAF 10 mg 群

事象：1. 重篤な有害事象［良性頭蓋内圧亢進（突発性頭蓋内圧亢進症，偽脳腫瘍）］，2. 注目すべき有害事象（無症候性第二度房室ブロック）

本被験者は，2009 年 9 月 24 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 10 月 13 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2004 年に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 5 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 3 回の再発があった。2009 年 9 月 3 日にランダム化前の直近の再発があった。2005 年 1 月から

2007 年 1 月まで，MS の再発に対して，glatiramer acetate が投与された。ベースライン時の EDSS スコアは 4.5 であった。

既往歴として，右視神経症，右 V2 及び V3 領域の三叉神経痛に対する減圧術（2000 年），左腕の反射性交感神経性ジストロフィー（交感神経切除術を実施），帝王切開，子宮摘出，虫垂切除，ビタミン B12 値の低下，うつ病，不眠症，不安，ロッキー山紅斑熱があった。飲酒歴はなく，methadone に対するアレルギーがあった。体格指数は 26.8 であった（2010 年 2 月 17 日）。試験開始前の糖尿病の既往歴はなかった。スクリーニング時に喫煙習慣があり，1 日 10 本の煙草を 20 年間吸っていた。肝疾患の既往歴又はリスク因子はなかった。

試験開始前の併用薬として，zolpidem，alprazolam，folic acid，Percocet（oxycodone with paracetamol），ibuprofen，hydroxyzine 及び vitamin B12（月 1 回注射）を使用していた。

スクリーニング時（2009 年 9 月 28 日）の視力は右眼 20/30，左眼 20/25 であり，網膜神経線維層は，右眼 115，左眼 108 であった。

Day 1 の治験薬初回投与の約 2 時間後（午前 11 時 36 分），ホルター心電図で 2：1 房室ブロックの偶発的所見が認められた*。治験薬初回投与時のモニタリング期間中に，その他の有害事象は報告されなかった。

Day 33 に中央検査機関で評価されたリンパ球数は 0.18×10^9 /L であった。視力は右眼 20/25，左眼 20/20 であり，網膜神経線維層は右眼 266，左眼 214 であった。視神経乳頭の腫脹は臨床的に認められなかった。

Day 46，頭痛を伴う副鼻腔感染を発現した。かかりつけ医は，CT 検査により副鼻腔感染と診断し，amoxicillin clauvulanate による治療を開始した。

Day 55 に実施医療機関で行った再検査では，リンパ球数は 0.3×10^9 /L であり，治験薬投与の継続が認められた。

Day 56，MS 再発及び視神経炎の徴候が認められた。2009 年 12 月 3 日（Day 58），被験者が継続を希望しなかったため，治験薬の投与を中止した。Day 59 に MS 再発と確定診断された。被験者は 5 日間（Day 59～Day 63）入院し，methylprednisolone（6 時間おきに 250 mg，最終投与日は 1 g）の静脈内投与を受けた。ビタミン D 値は 6.4 ng/mL（基準範囲：32～100 ng/mL）であった。被験者は羞明及び眼痛悪化を訴えた［両眼の視力は 20/25（Day 33）から 20/50（Day 54）に低下］。被験者は vitamin D 及び Sterapred Dosepak（6 日間漸減）を受け，退院した。Day 66 の白血球数は 4.2×10^9 /L，リンパ球数は 0.5×10^9 /L であった。

Day 68，左眼は腫れて閉じ，右眼の視力低下が認められた。

Day 70，顔面右側，肩甲骨，及び中背部の帯状疱疹が疑われ，眼瞼の腫脹が認められた。Valacyclovir が 7 日間処方された。同日，ALT（318 IU/L），AST（62 IU/L），ALP（116 IU/L），及び GGT（92 IU/L）の増加が認められた。Day 83 に肝機能検査値は正常に復し，ALT は 32 IU/L であった。

Day 70 に眼部帯状疱疹の除外診断のため，被験者は耳鼻咽喉科に紹介された。被験者は両眼奥の眼圧を訴えた。眼痛及び眼圧は視力の低下を伴い悪化し，左眼より右眼で顕著だった。ウイルス性結膜炎と診断され，眼部帯状疱疹の可能性は除外された。両側視神経の腫脹が認められた。精密検査のため，神経眼科に紹介された。対症療法として，自然涙及び保冷剤による治療を受けた。

Day 72 に神経眼科医による診察を受け，偽脳腫瘍及び MS と診断された。視力は右眼 10/200，左眼 20/60 であったが，視運動性眼振検査で右眼に眼振を確認できた。色覚は右眼が no control plate，左眼が 7.5/10 であった。左求心性瞳孔反射異常があり，立体視は 100 秒であった。スリット検査では前部ブドウ膜炎の徴候は認められなかった。眼底検査では左眼に蒼白を伴う両側視神経腫脹が認められ，黄斑浮腫及び硝子体に細胞は認められなかった。ゴールドマン視野計では側頭部の暗点を除き，右眼は正常であった。左眼は中心視野が約 2 度に制限され，感度は低下していた。OCT では，網膜神経線維層は右眼 290，左眼 274 であった。黄斑体積は右眼 9.3，左眼 10.7 であった。神経眼検査では右眼に明らかな機能性視力障害，左眼に器質性視神経障害（左眼でより顕著）の徴候が示された。なお，検査では背部に発疹は認められなかった。

Day 72 に実施した MRI 検査では，2009 年 8 月 29 日と比較して，新規病変の発現及び既存病変の顕著性のわずかな増加を反映した脱髄の軽度な進行が認められた。T2 強調画像では左頭頂葉に活動性の脱髄所見と矛盾のない高信号病変が認められた。MRI 検査（造影）では静脈血栓症は認められなかった。腰椎穿刺では 290 mm H_2O に圧が上昇した（側臥位又は座位は不明）。CSF 検査では約 10 mL の無色透明の脳脊髄液が採取され，白血球は 1，赤血球は 1，蛋白濃度は 38 mg/dL であった。acetazolamid が処方された。

Day 83，腹部仙痛が発現したため，acetazolamid を減量し，topiramate の投与を開始した。

Day 93 に神経眼科医による診察を受け，頭痛及び耳鳴の症状が継続していることが報告された。視力は右眼 20/100，左眼に光覚が認められた。視運動性眼振検査で眼振が確認できた。左眼に求心性瞳孔反射異常が認められた。色覚は右眼 6/10 であり，左眼は測定不能であった。立体視は 200 秒であった。スリット検査でブドウ膜炎は認められなかった。眼底検査では両眼の視神経腫脹の顕著な減少及び正常な黄斑が認められた。topiramate（1 日 25 mg）の投与が推奨された。

Day 111，神経眼科医は被験者の症状は改善が認められるものの，頭痛及び羞明が継続していると報告した。治療薬として，acetazolamid（500 mg を 1 日 2 回），vitamin D，vitamin B12，folic acid，topiramate（25 mg を 1 日 2 回），alprazolam，及び ibuprofen が投与された。視力は右眼 20/30，左眼は 3 フィート（約 0.9 m）の距離で指を数えることができた。視運動性眼振検査で眼振が確認でき，立体視は 60 秒であった。色覚は右眼 10/10 であり，左眼は測定不能であった。左求心性瞳孔反射異常が認められた。眼底検査では，左眼の蒼白を伴う軽度の両側視神経腫脹が認められた。OCT では，網膜神経線維層は右眼 166，左眼 112 であった。

Day 165，神経眼科医は被験者が頭痛を訴えていると報告した。被験者は 3 週間前に腰椎穿刺を受けており，頭痛の軽減は見られなかった。治療薬として，acetazolamid（500 mg を 1 日 2

回），folic acid，vitamin D，vitamin B12，topiramate，alprazolam，及び ibuprofen が投与された。視力は右眼 20/30，左眼に光覚が認められたが，視運動性眼振検査で眼振は確認できた。色覚は右眼 10/10 であり，左眼は測定不能であった。立体視は 800 秒であった。左求心性瞳孔反射異常が認められた。眼底検査では，右眼には視神経の腫脹又は蒼白は認められず，左眼に視神経蒼白が認められた。Acetazolamid の投与の中止が推奨された。

Day 228，担当の神経眼科医は，被験者の視力について，ピンホール眼鏡装用下で右眼 20/25，左眼に光覚が認められたことを口頭で報告した。視運動性眼振検査で眼振が確認でき，立体視は 140 秒であった（c/w 20/100 以上）。眼底検査では左眼に顕著な視神経蒼白が認められたが，右眼に蒼白は認められず，両眼とも視神経浮腫は認められなかった。

臨床検査パラメータ（肝機能検査）

Visit, Visit Date (Days since first dose)	ALT (NR 6-37 U/L)	AST (NR 10-36 U/L)	GGT (NR 5-49 U/L)	Total Bilirubin (NR3-21 µmol/L)	Alkaline Phos (NR 40-100 U/L)
スクリーニング，24-Sep-09 (Not applicable)	30	14	25	8	112
ベースライン，8-Oct-09 (Not applicable)	17	15	17	5	120
Day 7，20-Oct-09 (Day 8)	22	14	18	5	101
Month 1，11-Nov-09 (Day 31)	36	19	22	5	95
規定外，16-Dec-09 (Day 66, 治験薬投与中止後 13 日目)	**318**	**62**	**92**	10	116
規定外，29-Dec-09 (Day 79, 治験薬投与中止後 26 日目)	32	12	44	6	122
規定外，14-Jan-10 (Day 95, 治験薬投与中止後 42 日目)	21	16	20	6	105

太字は注目すべき異常値

被験者は治験薬の投与継続を希望せず，試験を中止した。治験薬の最終投与日は 2009 年 12 月 3 日（Day 52）であった。

治験担当医師は偽脳腫瘍と治験薬との関連を否定した。

本事象はデータモニタリング委員会の眼科医により検討され，偽脳腫瘍は偶発的疾患であり，薬剤関連（BAF を含むがこれに限定しない）又は合併疾患関連の可能性があると評価された。左眼には顕著な視神経蒼白が認められたが，右眼には認められなかったことから，偽脳腫瘍ではなく視神経炎の発作によるものと考えられた。

Day 1 のホルター心電図は，心臓病専門医の専門委員会（データモニタリング委員会の心臓病専門医を含む）によって検討された。

*専門委員会による判定後，房室解離は 2：1 房室ブロックと再評価された。

5.4.2 BAF 2.0 mg 群

被験者 0102-00002 – 重篤な有害事象（前癌細胞），乳頭腫ウイルス感染

被験者背景：40 歳，女性，白人

投与群：BAF 2 mg

事象：1. 重篤な有害事象（前癌細胞），乳頭腫ウイルス感染

本被験者は，2009 年 6 月 15 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 7 月 13 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2003 年 7 月 7 日に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 2 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2008 年 12 月 25 日にランダム化前の直近の再発があった。試験組入れ前の MS 疾患修飾薬として，2003 年 9 月 19 日から 2004 年 7 月まで IFN β-1b（Betaseron/Betaferon），2005 年 9 月 21 日から 2006 年 2 月まで glatiramer acetate（Copaxone）が投与された。ベースライン時の EDSS スコアは，4.0 であった。

既往歴として，毛巣洞修復（1987 年）及びメラノサイト性母斑（2009 年 6 月 17 日発症）があった。試験開始前の糖尿病の既往歴又は網膜症のエビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣はなかった。肝疾患の既往歴又はリスク因子はなかった。

試験開始前の併用薬は報告されなかった。

試験期間中，尿路感染に対して ciprofloxacin が，口腔咽頭痛に対して paracetamol が投与された。2009 年 11 月 5 日に H1N1 インフルエンザワクチンを接種した。

2010 年 1 月 11 日に被験者は治験薬の最終投与を受け，試験を終了した。2010 年 4 月 19 日，追跡調査のため来院した。

Day 332（治験薬最終投与の約 5 ヵ月後），細胞診異常が報告された。Day 427 にコルポスコピー（病理報告，顕微鏡検査）が実施され，子宮頚に前癌細胞（グレード 1 のヒト乳頭腫）が認められた。細胞診では上皮内病変又は悪性腫瘍の徴候は報告されなかった。Day 470 に凍結療法が実施された。4 ヵ月後に追跡調査診察が予定された。

治験担当医師は前癌細胞及び乳頭腫ウイルス感染と治験薬との関連を否定した。

被験者 0301-00001 – 重篤な有害事象［企図的過量投与（自殺企図）］

被験者背景：39 歳，男性，白人

投与群：BAF 2 mg 群

事象：1. 重篤な有害事象［企図的過量投与（自殺企図）］

本被験者は，2009 年 7 月 8 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 8 月 11 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2009 年 4 月 11 日に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 2 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2009 年 4 月 5 日にランダム化前の直近の再発があった。MS 再発に対する治療薬の投与は受けていなかった。ベースライン時の EDSS スコアは，3.0 であった。

既往歴として，右耳の難聴［1969 年 11 月 1 日（出生時）発症］，水痘（1975 年），反応性うつ病（2009 年 4 月発症，citalopram 及び quetiapine fumarate を投与，並びに心理療法を実施），頻尿（2009 年 6 月 6 日発症，trospium chloride 及び oxybutynin を投与），ベーカー嚢腫（2009 年 7 月 8 日発症），メラノサイト性母斑（良性ほくろ）（2009 年 7 月 14 日発症）があった。試験開始前の糖尿病の既往歴又は網膜症のエビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣はなかった。肝疾患の既往歴又はリスク因子はなかった。

試験期間中，MS 再発に対して corticosteroid（2009 年 9 月 18～22 日）が投与された。

Day 2～Day 20，被験者は夜間睡眠時の軽度の呼吸困難を訴えた。被験者はここ最近不安があると報告した。治験担当医師は心因性呼吸困難の可能性があると診断した。本事象に対し治療は行われず，治験薬投与の変更はなかった。

Day 20，被験者は 41 錠の治験薬を服用し（企図的過量投与），自殺（未遂）を図った。服用の約 4 時間後，被験者は自らの運転で来院した。被験者は charcoal の投与を受け，観察された。徐脈及び呼吸困難は認められず，精神科病棟に移された。同日（Day 20），企図的過量投与により治験薬の投与が中止された。Day 20 の臨床検査でトランスアミナーゼ上昇（ALT は 90 U/L，AST は 52 U/L）が認められ，白血球数は正常（7.26×10^9 /L）であった。Day 25（入院中），甲状腺機能低下症と診断された。これらの事象に対し治療は行われなかった。Day 30，被験者は退院し，2009 年 9 月 17 日（Day 38）に quetiapine の投与を開始した。2009 年 9 月 20 日（Day 41），自殺企図は完全に消失した。

Day 37 の肝機能再検査で ALT 及び AST のさらなる増加が認められたが［ALT は 137 U/L（基準値上限の 2 倍超），AST は 66 U/L］，Day 128 には減少した（ALT は 87 U/L，AST は 50 U/L）。

Day 38 の肺機能検査で FEV_1 及び FVC はベースライン予測値の 80%未満であった（FEV_1 はベースライン予測値の 71%，FVC は 59%）。その後の来院時検査では，肺機能検査値はベースライン予測値の 80%超に改善した。

ベースライン時（2009 年 7 月 1 日）の視力は右眼及び左眼 1.20 であったが，Day 38 では 1.00 であった。

企図的過量投与（自殺企図）のため，被験者は試験を中止した。治験薬の最終投与日は 2009 年 8 月 30 日（Day 20）であった。被験者は A2201E1 試験には移行しなかった。

治験担当医師は企図的過量投与（自殺企図）と治験薬との関連を否定した。

肺機能検査

Assessment date	FEV result	FEV vs Baseline %	FVC result	FVC vs Baseline %
15-Jul-2009	3.49	100	4.4	100
24-Aug-2009	3.06	87	3.56	81
17-Sep-2009	2.48	71	2.61	59
13-Jan-2010	2.84	81	3.91	88
27-May-2010	3.46	99	3.87	87

被験者 0302-00001 – 重篤な有害事象（第二度房室ブロック）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：BAF 2 mg 群

事象：重篤な有害事象（第二度房室ブロック）

本被験者は，2009 年 10 月 6 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 11 月 10 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2007 年 8 月に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 5 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 2 回の再発があった。2009 年 5 月 4 日にランダム化前の直近の再発があった。2008 年 2 月 11 日から 7 月 15 日まで，MS 疾患修飾薬として，MS 再発に対して IFN β-1b（Betaseron/Betaferon）が皮下注射された。ベースライン時の EDSS スコアは 4 であった。

既往歴として，甲状腺機能低下症（2007 年 1 月発症，L-thyroxin を投与）及び足の真菌性炎症（2009 年 10 月 26 日発症，terbinafine を投与）があった。試験開始前の糖尿病の既往歴，又は網膜症のエビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣があり，1 日 20 本の煙草を 25 年間吸っていた。肝疾患の既往歴，又はリスク因子はなかった。

その他の併用薬は報告されなかった。

Day 1（治験薬初回投与 2 時間後）に，傾眠状態が発現した。心電図で第一度房室ブロックが認められた。2 時間後，動悸が発現し，第二度房室ブロック*が認められた。その後，観察のため 4 時間入院した。同日，治験薬の投与が中止された。Day 2 に，第二度房室ブロックは完全に消失した。

被験者は第二度房室ブロックのため試験を早期に中止し，治験薬の投与を受けたのは 2009 年 11 月 10 日（Day 1）のみであった。A2201E1 試験には移行しなかった。

治験担当医師は，第二度房室ブロックは生命を脅かす事象であるとし，本事象と治験薬との関連を否定できないと判断した。

本被験者について，心臓病専門医の専門委員会（DMC の心臓病専門医を含む）が審査した。

*専門委員会による判定後，第二度房室ブロックは Mobitz I 型第二度房室ブロックと評価された。

被験者 0401-00001 – 重篤な有害事象（第二度房室ブロック），徐脈

被験者背景：24 歳，女性，白人

投与群：BAF 2 mg 群

事象：重篤な有害事象（第二度房室ブロック），徐脈

本被験者は，2009 年 4 月 15 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 6 月 25 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2008 年 11 月 24 日に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 1 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2008 年 9 月にランダム化前の直近の再発があった。試験組入れ前に MS 再発に対する治療薬の投与は受けていなかった。ベースライン時の EDSS スコアは 1.0 であった。

既往歴として，虫垂切除（1997 年 12 月），卵巣嚢胞の除去（2001 年），右足首の靭帯断裂（2005 年），右卵胞破裂（2008 年 12 月），及び右足首の腱の病変（2008 年 12 月発症）があった。試験開始前の糖尿病の既往歴，又は網膜症のエビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣はなかった。肝疾患の既往歴，又はリスク因子はなかった。

過去の併用薬は報告されなかった。

ベースライン時の心電図は正常であった。投与前の心拍数は 67 bpm，血圧は 115/63 mmHg であった。2009 年 6 月 25 日（Day 1）の午前 10 時 37 分に治験薬の初回投与を受けた。

Day 1 の投与の約 1 時間後（午前 11 時 30 分），被験者は頭痛及び浮動性めまいを訴えた。心拍数は 60 bpm であった。午前 11 時 41 分の心電図で，徐脈（最低値 30 bpm）及び Mobitz I 型第二度房室ブロックが認められた。治験薬の初回投与 2 時間後（午前 12 時 20 分），徐脈及び不整脈は持続しており，atropine が 1 バイアル（0.5 mg）静脈内投与され，被験者は救命救急室に搬送された。心拍数は 38～40 bpm に増加した。症候性の徐脈が持続するため，体外式ペースメーカーを設置したが奏功しなかった。午後 4 時，頭痛及び浮動性めまいの症状が依然として認められ，血圧は 70/40 mmHg であった。午後 9 時，被験者は心臓病専門医を紹介受診した。午後 12 時 44 分，頭痛に対して paracetamol（perfalgan，用量は不明）が投与された。血圧は 110/60 mmHg であった。午後 9 時 50 分，Mobitz II 型房室ブロックが認められ，さらに atropine が 1 バイアル（0.5 mg）投与され，その後心拍数は正常化（75 bpm）した。Day 2 に症状は完全に消失し，心拍数は 61 bpm，血圧は 115/70 mmHg で，心電図は正常であった。同日，被験者は退院した。

被験者は第二度房室ブロックのため試験を中止し，治験薬の投与を受けたのは 2009 年 6 月 25 日（Day 1）のみであった。A2201E1 試験には移行しなかった。

治験担当医師は第二度房室ブロックと治験薬との関連を否定できないと判断した。

本被験者について，心臓病専門医の専門委員会（DMC の心臓病専門医を含む）が審査した。

*専門委員会による判定後，Mobitz II 型房室ブロックは 2：1 房室ブロックと再評価された。

被験者 0705-00002 – 重篤な有害事象（第二度房室ブロック），徐脈

被験者背景：29 歳，女性，白人

投与群：BAF 2 mg 群

事象：重篤な有害事象（第二度房室ブロック），徐脈

本被験者は，2009 年 9 月 17 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 10 月 15 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2000 年 3 月に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 4 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2008 年 11 月にランダム化前の直近の再発があった。試験組入れ前に MS 再発に対する治療薬の投与は受けていなかった。ベースライン時の EDSS スコアは 3.5 であった。

既往歴として，帝王切開（2006 年）及び視神経炎（2009 年 9 月）があった。試験開始前の糖尿病の既往歴はなかった。スクリーニング時に喫煙習慣はなかった。肝疾患の既往歴，又はリスク因子はなかった。

過去の併用薬は報告されなかった。

Day 1 の投与前，心拍数は 63 bpm であった。治験薬初回投与約 2 時間後（午後 12 時 30 分），被験者は脱力及び浮動性めまいを訴え，心拍数は 32 bpm（最低値）で，血圧は 102/60 mmHg であった。心電図で，徐脈（37 bpm）及び 2：1 伝導の第二度房室ブロックが認められた。被験者の心電図モニタリングは継続された。測定値の推移を下表に示す。atropine 及び dopamine infusion が投与された。同日，第二度房室ブロックのため治験薬の投与が中止された。Day 2 の朝，心電図は正常であり，被験者は退院した。

被験者は第二度房室ブロックのため試験を早期に中止し，治験薬の投与を受けたのは 2009 年 10 月 15 日（Day 1）のみであった。A2201E1 試験には移行しなかった。

治験担当医師は，第二度房室ブロックは生命を脅かす事象であるとし，本事象と治験薬との関連を否定できないと判断した。

本被験者について，心臓病専門医の専門委員会（DMC の心臓病専門医を含む）が審査した。

*専門委員会による判定後，本事象は 2：1 房室ブロックと評価された。

初回投与（2009 年 10 月 15 日）時の心血管系測定値

時期	心拍数（bpm）	血圧	心電図所見	治療
投与前	63			
投与後				
12.30 pm	32	102/60	第二度房室ブロック（2：1 伝導）	atropine 1 mg 皮下投与（1 回目）
1.05 pm	60	120/89	−	−
1.25 pm	72	118/76	−	−
2.25 pm	32	96/65	第二度房室ブロック（2：1 伝導）	atropine 1 mg 皮下投与（2 回目）
3.25 pm	85	114/79	−	−
4.25 pm	39	110/76	第二度房室ブロック（2：1 伝導）	atropine 1 mg 皮下投与（3 回目）
7.45 pm	−	−	−	ICU に入室
8.45 pm	−	−	−	dopamine（総用量 50 mg）注入投与（250 μg/min）
9.15 pm	69	123/85	−	−
9.34 pm	−	−	第一度房室ブロック	−

5.4.3 BAF 1.25 mg 群

被験者 0504-00009 – 重篤な有害事象（会陰膿瘍）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：BAF 1.25 mg 群

事象：1. 重篤な有害事象（会陰膿瘍）

本被験者は，2010 年 7 月 2 日に A2201 試験に組み入れられ，2010 年 8 月 31 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2004 年 10 月 28 日に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 2 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2010 年 1 月 28 日にランダム化前の直近の再発があった。

MS 再発に対して，2004 年 10 月から 2005 年 1 月まで glatiramer acetate（Copaxone）が投与された。ベースライン時の EDSS スコアは 2.0 であった。

既往歴として，女性不妊手術（1990 年），甲状腺機能低下症（2000 年発症，levothyroxine sodium を投与），頭痛（2000 年発症），右膝手術（2003 年 6 月），左膝手術（2003 年 8 月），胃食道逆流（2004 年発症，lansoprazole を投与），うつ病（2004 年発症，fluoxetine hydrochloride を投与），不安（2004 年発症），貧血（2004 年発症），両膝手術（2008 年 8 月），胃運動低下（2009 年発症，metoclopramide hydrochloride を投与），間欠性悪心（2009 年発症，promethazine を投与），高脂血症（2010 年 4 月発症）があった。試験開始前の糖尿病の既往歴又は網膜症のエ

ビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣があり，1 日平均 20 本の煙草を 10 年間吸っていた。肝疾患の既往歴又はリスク因子はなかった。

ランダム化前のその他の併用薬として，MS による頭痛及び頚部痛に対して oxycocet を，MS 関連の錯感覚に対して pregabalin を，MS による不眠症に対して amitryptyline hydrochloride 及び quetiapine fumarate を，MS による筋肉痛に対して cyclobenzaprine hydrochloride を，不安に対して alprazolam を使用していた。

試験期間中，うつ病に対して escitalopram oxalate，口唇ヘルペスに対して valaciclovir hydrochloride，aciclovir sodium，及び acyclovir，カンジダ症に対して fluconazole 及び nystatin，肺炎予防として肺炎球菌ワクチンを，間欠性悪心に対して promethazine が投与された。

被験者は養護施設で働いていた。

Day 8 のリンパ球絶対数は 1.14×10^9 /L であった。Day 13 に上気道感染が発現した。これらの事象に対し治療は行われなかった。治験担当医師はこれらの事象を非重篤と判断した。Day 29 のリンパ球絶対数は 1.2×10^9 /L であった。

Day 35 に尿路感染が発現した。同日，会陰膿瘍が認められ，Day 35～Day 37 に外科的切開及び膿瘍ドレナージが実施された。治療薬として，Co-trimoxazole（Bactrim）が 1 日 2 回，cephalexin（Keflex）500 mg が 1 日 4 回経口投与された。Day 37 に治験薬の投与は中断され，その後，同日に中止された。Day 37 に発熱があり，口腔ヘルペスと診断された。膿瘍の培養検査でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出されたため，Day 39 に入院し，治療薬として vancomycin 1000 mg が 1 日 2 回投与された。Day 43 に被験者は退院した。退院時処方は minocycline 1000 mg を 1 日 2 回及び co-trimoxazole（Bactrim）であった。

被験者は試験を中止した（追跡不能）。治験薬の最終投与日は 2010 年 10 月 6 日（Day 37）であった。

治験担当医師は会陰膿瘍と治験薬との関連を否定できないと判断した。

5.4.4 BAF 0.5 mg 群

被験者 0101-00001 – 重篤な有害事象（多発性硬化症再発），疾患進行

被験者背景：33 歳，女性，白人

投与群：BAF 0.5 mg 群

事象：1. 重篤な有害事象（多発性硬化症再発），疾患進行

本被験者は，2009 年 7 月 13 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 8 月 24 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2002 年 2 月に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 1 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2009 年 3 月にランダム化前の直近の再発があった。

ランダム化前の MS 疾患修飾薬として，2003 年 2 月から 2004 年 8 月まで IFN β-1a（Rebif），2004 年 8 月から 2008 年 2 月まで IFN β-1a（Avonex）が投与された。その他に MS 治療薬としての免疫調節薬／抑制薬は投与されなかった。ベースライン時の EDSS スコアは 3.5 であった。

既往歴として，アデノイド切除（1987 年），酒さ［2000 年発症，minocylcine 及び impetigo（2009 年 6 月）を投与］，リンパ球数減少（2009 年 7 月 13 日発症）があった。試験開始前の糖尿病の既往歴又は網膜症のエビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣はなかった。肝疾患の既往歴又はリスク因子はなかった。

ランダム化前の併用薬として，避妊のため cilest を使用していた。

Day 42，高度の多発性硬化症再発が認められ，Day 42 ～ Day 44 に，治療薬として methylprednisolon（3/7）が静脈内投与された。症状は悪化し続け，Day 59 に入院した。感覚低下，境界括約筋機能不全，下半身の脱力，起立困難を伴う対麻痺が認められた。また，主に左眼の視力障害（20/400）により，EDSS のスコアは 3.5 であった。Day 61 ～ Day 65 に，再び methylprednisolone（5/7）が静脈内投与された。methylprednisolone 投与中に，睡眠困難に対して lorazepam，再発後のステロイド療法として ranitidine が投与された。治療計画には，積極的な理学療法及び作業療法が含まれた。Day 73，本事象のため治験薬の投与は中止された。Day 80，被験者の症状は回復し，退院してリハビリテーション科に移された。Day 156（治験薬投与中止 82 日後），多発性硬化症再発は消失したと判断された。

被験者は多発性硬化症再発のため試験を中止した。治験薬の最終投与日は 2009 年 11 月 5 日（Day 73）であった。被験者は A2201E1 試験には移行しなかった。

治験担当医師は多発性硬化症再発と治験薬との関連を否定し，多発性硬化症再発は基礎疾患の進行によるものと判断した。

被験者 0305-00001 – 重篤な有害事象（視神経炎），疾患進行

被験者背景：36 歳，女性，白人

投与群：BAF 0.5 mg 群

事象：1. 重篤な有害事象（視神経炎），疾患進行

本被験者は，2009 年 8 月 18 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 9 月 9 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2009 年 6 月 26 日に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 1 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2009 年 5 月 1 日にランダム化前の直近の再発があった。

試験開始前に MS 再発に対する治療は行われなかった。ベースライン時の EDSS スコアは 1.5 であった。

既往歴として，ボレリオ症（1999 年），背部の暈状母斑（1989 年 8 月発症），胸部及び背部のメラノサイト性母斑（2004 年 8 月発症）があった。試験開始前の糖尿病の既往歴又は網膜症の

エビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣はなかった。肝疾患の既往歴又はリスク因子はなかった。

ランダム化前の併用薬として，ホルモン避妊法のため marvelon を使用していた。

試験期間中，ステロイド療法下での胃の保護のため pantoprazole，気管支炎に対して amoxicillin が投与された。

Day 6 に中等度の多発性硬化症再発が認められ，EDSS のスコアは 1.5 から 3.5 に変化した。1 回目のステロイド療法で症状が改善しなかったため，2 回目のステロイド療法を実施した。左腕の感覚及び筋力が低下し，書字や運転等の日常生活に影響した。

Day 34，被験者は Day 32 に高度の視力障害が発現した（朝の起床時に症状が認められた）と訴えた。同日の眼科検査で，左眼の視力低下（0.4，スクリーニング時は 1.25）が認められた。左眼の OCT は正常／変化なし，中心窩厚 236 µm ± 30 µm，黄斑体積 7.1 mm^3 であった。

左眼の神経炎（視神経）を伴う新たな再発と診断された。治験担当医師は，本事象は 2 回目の再発であることを確認した。被験者は 1 回目の再発から回復していなかった。

Day 34 に治験責任医師は steroids を処方し，治験薬投与下での基礎疾患の明らかな悪化のため，治験薬の投与を中止することを推奨した。別の MS 疾患修飾薬による治療を開始するため，治験担当医師により盲検が解除された。Day 58 に IFN β-1a が皮下注射された。報告時点で症状は改善していた。

被験者は効果不十分のため試験を中止した。治験薬の最終投与日は 2009 年 10 月 19 日（Day 34）であった。被験者は A2201E1 試験には移行しなかった。

治験担当医師は視神経炎と治験薬との関連を否定し，疾患進行及び効果不十分によるものと判断した。

被験者 0310-00001 – 重篤な有害事象（頭痛）

被験者背景：21 歳，女性，白人

投与群：BAF 0.5 mg 群

事象：1. 重篤な有害事象（頭痛）

本被験者は，2009 年 7 月 28 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 9 月 15 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2009 年 6 月 18 日に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 3 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 3 回の再発があった。2009 年 6 月 15 日にランダム化前の直近の再発があった。試験開始前に MS 再発に対する治療は行われなかった。ベースライン時の EDSS スコアは 1.0 であった。

既往歴として，胃炎（2008 年 8 月 1 日発症，mebeverine embonate，rabeprazole sodium，及び metaclopromide を投与），視神経炎（2008 年 11 月），大うつ病（2009 年 3 月，hypericum perforatum extract を投与），虫刺され（2009 年 7 月 24 日，cefaclor，diclofenac sodium，

ethacrinidine，betamethasone dipropionate，及び enoxaparin sodium を投与），及び一過性の頭痛があった。試験開始前の糖尿病の既往歴はなかった。スクリーニング時に喫煙習慣はなかった。肝疾患の既往歴又はリスク因子はなかった。

試験期間中，胸焼けに対して sodium bicarbonate，右肘の炎症に対して dexamethasone，肘の発赤に対して mometasone furoate，指爪の割れに対して mineral supplements，MS に対して glatiramer acetate，血栓症予防として tinzaparin，胃腸予防として pantoprazole sodium，コルチゾン療法による悪心の予防として metoclopramide が投与された。

Day 69，Day 147，及び Day 149 に中等度の頭痛が発現し，併用薬として paracetamol，aspirin plus C，metaclopromide，及び indomethacin が投与された。Day 178 に治験薬の最終投与を受けた。Day 213（治験薬最終投与 35 日後），被験者は持続性頭痛のため入院し，amitryptiline hydrochloride の投与を受けた。Day 220，被験者は退院した。定期的な臨床検査では，CRP 及び赤血球沈降速度は正常であった。CSF 検査で典型的な MS の所見が認められ，髄液圧は 170 mm H_2O であった。感染症の徴候は認められなかった。MRI 検査及び CT 検査は実施されなかった。治験担当医師は心因性の慢性日常性頭痛と確定診断した。報告時点で，頭痛は継続していた。

2010 年 3 月 11 日（Day 178）に治験薬の最終投与を受け，被験者は試験を終了した。A2201E1 試験に移行した。

治験担当医師は頭痛と治験薬との関連を否定した。

追跡情報によると，2010 年 4 月 12 日に新たに多発性硬化症再発及び球後視神経炎が発現し，治療薬として methylprednisolone が投与された。2010 年 5 月 20 日，球後視神経炎は完全に消失したが，報告時点で多発性硬化症再発は未消失であった。

被験者は約 1 ヵ月間治験薬を投与されていなかったため，治験担当医師は多発性硬化症再発及び球後視神経炎は効果不十分によるものと判断した。

被験者 0506-00005 – 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：56 歳，女性，白人

投与群：BAF 0.5 mg 群

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌）

本被験者は，2009 年 9 月 10 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 9 月 23 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2009 年 4 月 16 日に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 2 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2009 年 2 月にランダム化前の直近の再発があった。試験組入れ前に MS 再発に対する治療薬の投与は受けていなかった。ベースライン時の EDSS スコアは 1.5 であった。

既往歴として，タバコ使用者（1973 年），季節性アレルギー（1984 年発症），amoxicillin アレルギー（1989 年発症），片頭痛（1995 年 1 月発症，sumatriptan を投与），下肢静止不能症候群（1999 年発症，ropinirole hydrochloride 及び tizanidine hydrochloride を投与），回転性めまい（2000 年発症），変形性関節症（2000 年発症），右肩の関節痛（2000 年発症，sulindac を投与），背部痛（2000 年発症，vicodin を投与），L5 椎間板突出（2000 年発症，hydrocortisone を投与），MS 関連の両腿筋痙縮（2000 年発症），MS 関連の感覚鈍麻（2000 年 5 月 15 日発症），非心臓性胸痛（2000 年 8 月 15 日発症），心室性期外収縮（2007 年 7 月 6 日発症，metoprolol を投与），子宮平滑筋腫（2007 年 8 月 22 日発症），右手の手根管症候群（2007 年発症），高脂血症（2009 年 2 月 19 日発症），右手の本態性振戦（2009 年 3 月 15 日発症），不安障害（alprazolam を投与）及びうつ病（2009 年 4 月 14 日発症），右足の錯感覚（2009 年 5 月 15 日発症），右上下肢の損傷（2009 年 5 月 26 日），右上下肢の浮腫及び右下肢の血腫（2009 年 6 月 2 日），及び甲状腺機能亢進症（2009 年 3 月 30 日発症，propylthiouracil を投与）があった。試験開始前の糖尿病の既往歴，又は網膜症のエビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣はなかった。肝疾患の既往歴，又はリスク因子はなかった。

ランダム化前のその他の併用薬として，閉経期症状に対して estradiol を，栄養補助として calcium，colecalciferol，selenium，cyanocobalamin，pyridoxine hydrochloride，multivitamins，及び ginseng を使用していた。

試験期間中，被験者はインフルエンザワクチン接種，過敏性腸症候群及び下腹部痛に対して hyoscyamine，及び高血圧に対して hydrochlorothiazide の投与を受け，肝酵素上昇の原因を確認するため電気療法を受けて侵襲的にポリープ（結腸）を摘出した。

スクリーニング時の皮膚科検査（2000 年 9 月 17 日）は正常で，鼻の病変は認められなかった。皮膚が紫外線による損傷を受けていることが確認された。Day 180 に治験薬の投与を終了した。Day 182 に，治療終了時の皮膚科検査で鼻の病変が認められ，生検の結果，結節型の基底細胞癌が確認された。Day 275 に，基底細胞癌に対し外科的治療（Mohs 手術，形成術）が行われた。2010 年 6 月 24 日に基底細胞癌は完全に消失した。

2010 年 3 月 21 日（Day 180）に治験薬の最終投与を受け，被験者は試験を終了した。A2201E1 試験には移行しなかった。

治験担当医師は基底細胞癌と治験薬との関連を否定した。

被験者 0704-00004 – 重篤な有害事象（子宮平滑筋腫，急性腎盂腎炎）

被験者背景：36 歳，女性，白人

投与群：BAF 0.5 mg 群

事象：1. 重篤な有害事象（子宮平滑筋腫，急性腎盂腎炎）

本被験者は，2009 年 10 月 1 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 10 月 26 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2009 年 9 月 14 日に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 2 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2009 年 9 月 3 日にランダム化前の直近の再発があった。試験開始前に MS 再発に対する治療は行われなかった。ベースライン時の EDSS スコアは 1.5 であった。

既往歴として，胃潰瘍（2001 年），視神経炎（2007 年），副鼻腔炎及び咽頭炎（2009 年 10 月 13 日）があった。試験開始前に糖尿病の既往歴はなかった。スクリーニング時に喫煙習慣はなかった。肝疾患の既往歴又はリスク因子はなかった。

ランダム化前の併用薬として，基礎疾患の治療のため multivitamins 及び minerals，MS の対症療法のため phenoltropil を使用していた。

Day 158，腰痛が発現し，体温は 38.5℃ であった。Day 159 に実施した尿検査で，白血球尿（16～20 細胞）が認められた。急性腎盂腎炎と診断され，治療薬として akritoin potassium 及び pefloxacin mesilate が投与された。急性腎盂腎炎による治験薬投与の変更はなかった。Day 169，急性腎盂腎炎は消失したと判断された。

Day 170 に被験者は治験担当医師に電話し，子宮平滑筋腫を発現したと報告した。治験担当医師は Day 166 に実施した超音波検査から子宮平滑筋腫，腺筋症，及び子宮内膜の肥大を確認した。Day 179 に子宮平滑筋腫のため治験薬投与は中止された。報告時点で，子宮平滑筋腫は未消失であり，擦過細胞診が予定された。

被験者は子宮平滑筋腫のため試験を中止した。治験薬の最終投与日は 2010 年 4 月 22 日（Day 179）であった。A2201E1 試験には移行しなかった。

治験担当医師は，子宮平滑筋腫を重篤で医学的に重要であると判断した。子宮平滑筋腫と治験薬との関連を否定できないとしたが，急性腎盂腎炎と治験薬との関連は否定した。

治験担当医師は，子宮平滑筋腫が尿管を圧迫し，急性腎盂腎炎を引き起こしたとは考えず，「BAF は平滑筋腫の発現と関連はないが，腫瘍の成長を促進する可能性がある」と述べた。

被験者 0710-00001 – 重篤な有害事象（統合失調症様障害）

被験者背景：26 歳，女性，白人

投与群：BAF 0.5 mg 群

事象：1. 重篤な有害事象（統合失調症様障害）

本被験者は，2009 年 8 月 26 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 10 月 2 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2007 年 2 月に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 1 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2009 年 4 月にランダム化前の直近の再発があった。試験開始前に MS 再発に対する治療は行われなかった。ベースライン時の EDSS スコアは 2.5 であった。

既往歴として，水痘（1988 年），頭痛（1993 年），呼吸アレルギー疾患（1995 年）があった。試験開始前の糖尿病の既往歴又は網膜症のエビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣はなかった。肝疾患の既往歴又はリスク因子はなかった。

試験開始前の併用薬は報告されなかった。

試験期間中，MS 再発に対して ascorbic acid，nicotinic acid，及び thiamine，急性呼吸器ウイルス感染に対して nitrofural 及び stopangin，胸痛に対して lornoxicam，避妊のため femodene，頭痛に対して metamizole sodium が投与された。Day 64～Day 66 まで，MS 再発に対して corticosteroid が投与された。

Day 121 に被験者は治験担当医師に「暗示された」と訴えた。治験担当医師は，被験者が非社交的，催眠状態になった後，未来を予知できると主張していたことを被験者の友人や親戚から知らされた。Day 123 に検査を行い，神経学的所見は認められなかった。体温は 37.4℃ であった。被験者は精神科医の診察を受け，統合失調症様症候群と診断された。体温上昇が認められたため，治験担当医師は原因不明の脳炎の可能性も否定できず，被験者は入院することとなった。Day 120 に治験薬の最終投与を受け，統合失調症様障害のため試験を中止した。被験者は精神科クリニックで 6 週間の統合失調症様障害の治療を受け，治療薬として haloperidol（30 日間），diazepam（2 日間），及び chlorpromazine（3 日間）が投与された。Day 162，被験者の状態は安定し，症状はなくなり，処方薬なしで退院した。治験担当医師は神経学的徴候の進行がないため（神経学的状態は安定，平熱），脳炎の可能性を除外した。退院時の最終診断は，「社会復帰のためのリハビリテーションを伴う寛解」であった。報告時点で，被験者の症状は改善していた。

被験者は統合失調症様障害のため試験を中止した。治験薬の最終投与日は 2010 年 1 月 29 日（Day 120）であった。A2201E1 試験には移行しなかった。

治験担当医師は，統合失調症様障害と治験薬との関連を否定した。

被験者 0710-00002 – 重篤な有害事象（徐脈）

被験者背景：36 歳，女性，白人

投与群：BAF 0.5 mg 群

事象：重篤な有害事象（徐脈）

本被験者は，2009 年 9 月 7 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 10 月 9 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2009 年 2 月 25 日に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 1 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2009 年 1 月にランダム化前の直近の再発があった。試験組入れ前に MS 再発に対する治療薬の投与は受けていなかった。ベースライン時の EDSS スコアは 3.5 であった。

既往歴として，水痘（1978 年），口唇ヘルペス（1998 年），びまん性結節性の甲状腺機能正常性甲状腺腫に対する手術（2001 年 4 月 25 日），人工流産（2007 年），副鼻腔炎及び上顎洞炎（2009 年 2 月 17 日），及び鉄欠乏性貧血（2009 年 9 月 5 日発症，ferrous sulphate-ascorbic acid［Kendural-C］を投与）があった。試験開始前の糖尿病の既往歴，又は網膜症のエビデンスはなかった。スクリーニング時に喫煙習慣はなかった。肝疾患の既往歴，又はリスク因子はなかった。

試験期間中，鉄欠乏性貧血に対して ferric hydroxide polymaltose 及び multivitamins が，高熱及び頭痛に対して paracetamol が，腺性の頚部びらんに対して xylocaine jelly と hibitane 併用，clorophyll，及び herbal-mineral-vitamin（flugone）が投与された。

Day 1（初回投与後の観察期間中），被験者は低心拍数（徐脈）により入院した（下表を参照）。治験薬の初回投与 2 時間後に心拍数は 61 bpm に減少した。観察期間中，心拍数の増加は認められなかった。治験薬投与 10 時間後の心拍数は 62 bpm であった。被験者は入院し，毎時間観察された。初回投与 24 時間後の心拍数は 61 bpm であった。

治験担当医師によると，被験者は安全性上の理由で 2 回目の治験薬投与を受けた後に，モニタリングされた。2 回目の投与 1 時間後に心拍数は 53 bpm に減少した。2 回目の治験薬投与 6 時間後の心拍数は 61 bpm であり，被験者は退院した。徐脈による治験薬投与の変更はなかった。報告時点で，被験者は完全に回復したと判断された。

2010 年 3 月 31 日（Day 174）に治験薬の最終投与を受け，被験者は試験を終了した。A2201E1 試験に移行した。

治験担当医師は徐脈と治験薬との関連を否定できないと判断した。

バイタルサイン及び心電図の概要

診察(Visit)，診察日，初回投与後の日数	予定時期	座位脈拍	座位血圧	心電図
スクリーニング 2009 年 9 月 3 日		81	108/75	
ベースライン 2009 年 10 月 6 日		74	103/75	正常
Day 1 診察，2009 年 10 月 9 日，Day 1	0 時間	78	92/67	
Day 1 診察，2009 年 10 月 9 日，Day 1	投与 1 時間後	67	101/66	
Day 1 診察，2009 年 10 月 9 日，Day 1	投与 2 時間後	61	90/63	
Day 1 診察，2009 年 10 月 9 日，Day 1	投与 3 時間後	61	94/64	
Day 1 診察，2009 年 10 月 9 日，Day 1	投与 4 時間後	61	86/56	
Day 1 診察，2009 年 10 月 9 日，Day 1	投与 5 時間後	59	92/64	
Day 1 診察，2009 年 10 月 9 日，Day 1	投与 6 時間後	61	90/57	
Day 7 診察，2009 年 10 月 19 日，Day 11		71	98/67	
Month 1 診察，2009 年 11 月 12 日，Day 35		72	95/68	
Month 2 診察，2009 年 12 月 1 日，Day 54		71	111/83	
Month 3 診察，2010 年 1 月 13 日，Day 97		71	113/79	
Month 4 診察，2010 年 2 月 10 日，Day 125		73	106/74	
Month 5 診察，2010 年 3 月 1 日，Day 144		67	102/71	
試験終了時診察，2010 年 4 月 8 日，Day 182（治験薬投与中止後 8 日目）		71	109/79	
追跡調査診察，2010 年 7 月 12 日，Day 277（治験薬投与中止後 103 日目）		72	91/69	

空白欄 = 未実施

被験者 0804-00001 – 重篤な有害事象（ミオパチー）

被験者背景：23 歳，女性，白人

投与群：BAF 0.5 mg 群

事象：1. 重篤な有害事象（ミオパチー），2. 投与中止に至った有害事象（発熱）

本被験者は，2009 年 8 月 26 日に A2201 試験に組み入れられ，2009 年 9 月 30 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。

2009 年 1 月 28 日に MS と診断された。ランダム化前 2 年間で 1 回の再発があり，ランダム化前 1 年間で 1 回の再発があった。2008 年 12 月 10 日にランダム化前の直近の再発があった。試験開始前に MS 再発に対する治療は行われなかった。ベースライン時の EDSS スコアは 2.5 であった。

既往歴及び試験開始前の併用薬は報告されなかった。

Day 51，MS 再発に対して投与された methylprednisolone（Day 48～Day 50）による急性ミオパチーを発現し，入院期間が延長された。Day 53 にミオパチーは消失し，Day 56 に被験者は完全に回復したと判断された。

Day 53 に発熱したため，治療薬として paracetamol 及び oral serum が投与された。Day 57 に発熱のため，治験薬の投与は中止された。

被験者は発熱のため試験を中止した。治験薬の最終投与日は 2009 年 11 月 25 日（Day 57）であった。A2201E1 試験には移行しなかった。

治験担当医師は，ミオパチーと治験薬との関連を否定し，本事象は効果不十分によるものと判断したが，発熱と治験薬との関連は否定できないとした。

5.4.5 BAF 0.25 mg 群

該当なし

5.4.6 プラセボ群

該当なし

5.5 A2201E1 試験（死亡）

5.5.1 BAF 10/2 mg 群

該当なし

5.5.2 BAF 2/2 mg 群

被験者 0504-003 - 死亡（頭蓋脳損傷，心停止），重篤な有害事象（痙攣発作 2 回，頭蓋脳損傷，心停止）

被験者背景：35 歳，男性，黒人

投与群：用量盲検期に BAF 2 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：1. 死亡（頭蓋脳損傷，心停止），2. 重篤な有害事象（痙攣発作 2 回，頭蓋脳損傷，心停止）

本被験者は，2009 年 9 月 2 日に A2201 試験に組み入れられ，プラセボ群にランダム化された。2009 年 10 月 13 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。（2010 年 4 月 12 日（Day 182）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 11 月 8 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 2 mg）の初回投与を受けた。2012 年 11 月 14 日（A2201E1 試験の Day 738）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2001 年に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 4.5 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，直近の再発は 2009 年 6 月であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1a 及び glatiramer acetate が投与された。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 4.5 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2015 年 10 月 14 日（A2201E1 試験の Day 1802）の 4.5 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，フェニルケトン尿症，外傷性脳損傷，脳卒中（すなわち，一過性脳虚血発作）（診断年の報告なし），扁桃摘出及びアデノイド切除（いずれも 1980 年），痙攣（発作性疾患の可能性あり，2009 年 6 月 22 日）があった。

A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，食物アレルギー（甲殻類），側弯症，斜視（診断年の報告なし），片頭痛，傾眠，本態性振戦（右手）（以上，いずれも 2001 年以降），足部白癬（2006 年），ブドウ球菌性創傷感染症，過敏症（環境アレルギー），視神経萎縮，消化不良（以上，いずれも 2009 年以降）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，胃食道逆流症／消化不良に omeprazole 及び ranitidine，環境アレルギーに loratadine，脂漏に ketoconazole，首の偽毛包炎に clindamycin，便秘予防として magnesium，栄養補助食品として vitamin D，multivitamins，omega-3 fatty acids，うつ病に citalopram，頭部粃糠疹に pyrithione zinc，感冒に guaifenesin 及び paracetamol，湿疹に triamcinolone 及び clobetasol，痙攣予防に levetiracetam（2009 年 11 月 25 日以降），下肢の浮腫に furosemide，potassium，及び hydrochlorothiazide が用いられた。プラセボを投与された A2201 試験の間，2009 年 11 月 25 日に痙攣発作が疑われる有害事象が報告された。事象［頭蓋脳損傷，心停止，痙攣発作（2 回とも）］の発現時の併用薬は，levetiracetam，omeprazole，loratadine，ketoconazole，clindamycin，magnesium，vitamin D，plain

multivitamins，ranitidine，citalopram hydrobromide，clobetasol，omega-3 fatty acids，pyrithione zinc，guaifenesin，paracetamol，triamcinolone，furosemide，potassium，及び hydrochlorothiazide であった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2015 年 11 月 22 日（A2201E1 試験の 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。治療薬として levetiracetam が投与された。直近の治験薬投与は，2015 年 11 月 22 日（A2201E1 試験の Day 1841）に行われた。心電図検査では洞性頻脈が認められ，カリウム濃度は 2.7 mmol/L（RR：3.6～5.1 mmol/L），塩化物は 88 mmol/L（RR：101～111 mmol/L），二酸化炭素は 36 mmol/L（RR：22～32 mmol/L），血中尿素窒素は 25 mg/dL（RR：8～20 mg/dL）であった。血圧は 163/62 mmHg，脈拍数は 108 bpm であった。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なかった。傾眠を含む発作後の症状は認められなかった。有害事象を引き起こす原因と考えられたのは頭部損傷であった。翌日（2015 年 11 月 23 日），事象（痙攣発作）が発現したため，治験薬投与を一時中断した。2015 年 11 月 25 日（A2201E1 試験の Day 1844）に頭部 MRI 検査（造影及び非造影）が行われ，両側前頭部に実質性出血及び挫傷が認められ，外傷後の病因が示唆された。2015 年 11 月 27 日（A2201E1 試験の Day 1846）に非造影 CT による再検査が行われ，検査結果は前回の検査結果と概ね同様で，両側前頭部の浮腫及び小出血巣の散在が認められた。新たな出血及び急性の所見は認められなかった。levetiracetam，sodium，phenytoin，及び paracetamol による治療が行われた。2015 年 11 月 29 日（A2201E1 試験の Day 1848）に，事象（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。2015 年 12 月 1 日（A2201E1 試験の 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（2015 年 12 月 1 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，再入院した。同日，事象（2 回目の痙攣発作）は消失したとみなされた。2015 年 12 月 3 日（A2201E1 試験の Day 1852）に，脳 MRI 検査で両側前頭葉に出血性挫傷の進行が認められ，左側硬膜下腔に沿って脳脊髄液の信号強度を示すヒグローマの増大が正中線偏位又はヘルニア形成を伴わずに認められたが，急性脳梗塞はなかった。2015 年 12 月 5 日（A2201E1 試験の Day 1854）に，頭部 CT 検査で前頭部の浮腫の状態及び左側のヒグローマの状態が安定していることが認められた。2015 年 12 月 9 日（A2201E1 試験の Day 1858）に，2 回目の精神状態変化の事象は消失したとみなされ，被験者は退院して養護施設に戻った。2015 年 12 月 10 日（A2201E1 試験の Day 1859）に，痙攣発作（3 回目，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（2015 年 12 月 10 日），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）。剖検が行われたかどうかは不明である。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，脂漏及び須毛偽毛包炎（いずれも 2010 年 4 月 15 日以降），うつ病（2010 年 5 月 24 日），湿疹（2012 年 11 月 20 日）があり，これらの事象は

すべて死亡時に持続していた。さらに，鼻咽頭炎（2013 年 3 月 28 日～2013 年 4 月 2 日），末梢性浮腫（2014 年 7 月 1 日），乾癬（2015 年 4 月 15 日），湿疹（2015 年 10 月 19 日）があり，これらの事象はすべて死亡時に持続していた。治験担当医師は，事象（2 回の痙攣発作，頭蓋脳損傷，心停止）と治験薬との因果関係を否定した。治験担当医師は，頭蓋脳損傷の原因として転倒を挙げた。

5.5.3 BAF 1.25/2 mg 群

該当なし

5.5.4 BAF 0.5/2 mg 群

該当なし

5.5.5 BAF 0.25/2 mg 群

該当なし

5.6 A2201E1 試験（重篤な有害事象）

5.6.1 BAF 10/2 mg 群

被験者 0303-004 – 重篤な有害事象（不正子宮出血），注目すべき有害事象（子宮平滑筋腫）

被験者背景：39 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 10 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：1. 重篤な有害事象（不正子宮出血），2. 注目すべき有害事象（子宮平滑筋腫）

本被験者は，2009 年 7 月 14 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 10 mg 群にランダム化された。2009 年 8 月 18 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 2 月 22 日（A2201 試験の Day 189）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 1 月 3 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 10 mg）の初回投与を受けた。2012 年 12 月 18 日（A2201E1 試験の Day 716）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2003 年に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 2.5 であった。A2201 試験の Day 1 前に 3 回の再発があり，直近の再発は 2009 年 3 月 8 日であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に 1 回の再発があった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2014 年 1 月 24 日（A2201E1 試験の Day 1118）の 1.5 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴及び現病歴の報告はなかった。A2201E1 試験中の併用薬として，避妊を目的に dienogest-ethinyl estradiol を，感冒に対して cefuroxime を，左側 TH5 領域の皮膚分節の帯状疱疹に対して famciclovir 及び metamizole を，右上下肢の湿疹に対して皮膚軟化剤及び保護剤（スキンローション）を，口唇ヘルペスに対して aciclovir を，扁桃性アンギナ及び感冒に対して clarithromycin を，予防として vitamin B12 を，ビタミン D 欠乏に対して colecalciferol を，扁桃炎に対して cefuroxime を，MS に対して fingolimod を使用しており，MS に対してリハビリテーション療法を，歩行困難に対して理学療法を受けていた。子宮平滑筋腫及び不正子宮出血の発現時の併用薬は，dienogest-ethinyl estradiol であった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2014 年 3 月 15 日（A2201E1 試験の Day 1168）に子宮平滑筋腫（非重篤）と診断された。2015 年 9 月 15 日（A2201E1 試験の Day 1717），被験者は出血及び疼痛を発現し，不正子宮出血と診断された。2015 年 11 月 9 日（A2201E1 試験の Day 1772），被験者は入院し，子宮摘出術及び虫垂切除術を受けた。不正子宮出血及び子宮平滑筋腫による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 11 月 9 日），子宮平滑筋腫は消失したと判断された。2015 年 11 月 13 日（A2201E1 試験の Day 1776），不正子宮出血は消失したと判断され，被験者は退院した。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 6 月 22 日（A2201E1 試験の Day 1998）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 8 月 16 日（A2201E1 試験の Day 2053）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，接触皮膚炎（2011 年 1 月 5 日～20 日），鼻咽頭炎（全 5 回，2011 年 10 月 20 日～2015 年 12 月 20 日），帯状疱疹（2012 年 3 月 17 日～30 日），リンパ球減少症（2012 年 3 月 20 日～4 月 10 日），湿疹（2012 年 11 月 23 日），リンパ球数減少（2012 年 12 月 13 日～2013 年 6 月 15 日），口腔ヘルペス（2014 年 2 月 17 日～24 日），歩行障害（2014 年 9 月 23 日～継続中），扁桃炎（2015 年 2 月 1 日～20 日），慢性扁桃炎（2015 年 2 月 1 日～12 月 20 日），2 回目の扁桃炎（2016 年 8 月 8 日～16 日），及び口腔粘膜下線維症（2015 年 11 月 9 日）があった。

治験担当医師は，子宮平滑筋腫と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，不正子宮出血と治験薬との関連を否定した。

被験者 0303-014 – 重篤な有害事象（うつ病）

被験者背景：33 歳，女性，白人
投与群：用量盲検期に BAF 10 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与
事象：重篤な有害事象（うつ病）

本被験者は，2009 年 9 月 29 日に A2201 試験に組み入れられ，プラセボ群にランダム化された。2009 年 11 月 10 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 5 月 10 日（A2201 試験の Day 182）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，

A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 11 月 29 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 10 mg）の初回投与を受けた。2012 年 11 月 13 日（A2201E1 試験の Day 716）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2007 年 8 月 22 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 3.0 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，直近の再発は 2008 年 9 月であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，glatiramer が投与された。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 3.0 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2016 年 5 月 3 日（A2201E1 試験の Day 1983）の 2.5 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，扁桃摘出（1979 年），子宮頚部円錐切除（1994 年），真珠腫（右耳，1997 年），及び視神経炎（1999 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，季節性アレルギー（2000 年），皮膚乾燥（2008 年），尿路感染及びうつ病（いずれも 2009 年発症）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，経口避妊薬として ethinylestradiol-gestodene を，皮膚乾燥に対して betamethasone valerate を，口唇ヘルペスに対して acyclovir を，MS に対して fingolimod を，感冒に対して cefixime，paracetamol，及び Jonosteril を，便秘に対して macrogol を，うつ病に対して escitalopram を，下腹部の伝染性軟属腫に対して potassium を，尿路感染に対して ciprofloxacin を，両手の尋常性疣贅に対して lactic acid-salicylic acid 及び formic acid を使用しており，MS に対してリハビリテーション療法を受けていた。うつ病の発現時の併用薬は，ethinylestradiol-gestodene，betamethasone，aciclovir，及び fingolimod であった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2016 年 8 月 3 日（A2201E1 試験の Day 2075）にうつ病と診断された。2016 年 8 月 10 日（A2201E1 試験の Day 2082），被験者は精神病症状を伴わない高度のうつ病エピソードにより入院した。同日（2016 年 8 月 10 日），被験者は心理療法及び運動療法を受けた。治療薬として mirtazapine 及び melperone が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 8 月 28 日（A2201E1 試験の Day 2100），被験者は退院した。最終報告時点で，うつ病は持続していた。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 7 月 11 日（A2201E1 試験の Day 2052）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 10 月 10 日（A2201E1 試験の Day 2143）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，胸水（2010 年 12 月 1 日～2011 年 1 月 5 日），尿路感染（2010 年 11 月 1 日～6 日），鼻咽頭炎（2010 年 12 月 2 日～10 日），脂漏性角化症（2011 年 11 月 21 日～継続中），2 回目の鼻咽頭炎（2012 年 1 月 1 日～30 日），2 回目の尿路感染（2012 年 11 月 20 日～27 日），ラクトース不耐性（2014 年 11 月 11 日～継続中），口腔ヘルペス（2015 年 4 月 30 日～継続中），インフルエンザ（2015 年 6 月 20 日～7 月 3 日），皮膚乳頭

腫（2015 年 5 月 1 日～継続中），伝染性軟属腫（2015 年 11 月 9 日～継続中），便秘（2016 年 3 月 1 日～31 日），及び 3 回目の尿路感染（2015 年 12 月 12 日～28 日）があった。

治験担当医師は，うつ病と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，うつ病の要因は家庭内の問題であると考えられると報告した。

被験者 0403-006 – 重篤な有害事象（基底細胞癌，顎下腫瘤）

被験者背景：31 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 10 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（基底細胞癌，顎下腫瘤）

本被験者は，2009 年 10 月 5 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 10 mg 群にランダム化された。2009 年 11 月 3 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 5 月 25 日（Day 204）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 2 月 3 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 10 mg）の初回投与を受けた。2012 年 12 月 19 日（A2201E1 試験の Day 686）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2007 年 5 月に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 2.0 であった。A2201 試験の Day 1 前に 3 回の再発があり，直近の再発は 2009 年 2 月 13 日であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1b が投与された。また，A2201 試験終了後に，MS 治療薬として glatiramer が投与されたが，A2201E1 試験に組み入れられる前に中止された。A2201 試験中に 1 回の再発があった。A2201E1 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 2.5 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2013 年 2 月 5 日（A2201E1 試験の Day 734）及び 2016 年 1 月 20 日（A2201E1 試験の Day 1813）の 3.5 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴は報告されなかった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，裂孔ヘルニア及び胃食道逆流性疾患（いずれも 1999 年発症）があった。

A2201E1 試験中の併用薬として，避妊薬として dienogest-estradiol valerate を，インフルエンザ及び頭痛に対して paracetamol を，頭痛に対して amitriptyline，ibuprofen，almotriptan，sumatriptan，rizatriptan，及び flunarizine を，喉頭気管炎に対して azithromycin を，MS 関連の神経障害性疼痛に対して pregabalin を，結膜炎に対して tobramycin を，皮膚真菌症に対して itraconazole を，胃食道逆流性疾患及び裂孔ヘルニアに対して lansoprazole を，尿路感染に対して levofloxacin を，左足の皮膚真菌症に対して desamethasone-clotrimazole を，右鼠径部の真菌症に対して methylprednisolone 及び acidine detergent を使用していた。事象（基底細胞癌，顎下腫瘤）発現時の併用薬は，dienogest-estradiol，lansoprazole，及び rizatriptan であった。

2012 年 11 月 12 日（A2201E1 試験の Day 649，用量盲検期の BAF 10 mg/日投与中），右鎖骨下の角化症（過角化，非重篤）が認められた。右鎖骨下の角化症に対し ciprofloxacin が投与された。

2013 年 7 月 21 日（A2201E1 試験の Day 900），右鎖骨下の角化症が切除され，予防的に amoxicillin-clavulanic acid が投与された。同日（2013 年 7 月 21 日），事象（過角化）は消失したと判断された。2013 年 7 月 25 日（A2201E1 試験の Day 904，非盲検期の BAF 2 mg/日投与中），右鎖骨下の皮膚生検の結果，CTCAE グレード 6 の基底細胞癌が確認された。同日（2013 年 7 月 25 日），基底細胞癌が完全に切除された。事象（基底細胞癌）による治験薬投与の変更はなかった。同日（2013 年 7 月 25 日），事象（基底細胞癌）は消失したと判断された。

2016 年 2 月 23 日（A2201E1 試験の Day 1847，非盲検期の BAF 2 mg/日投与期間中），左側の顎下腫瘤（顎下部病変）が発現し，被験者は入院した。唾液腺切除術により左顎下部病変が外科的に切除され，栄養補助（詳細不明），amoxicillin-clavulanate，及び paracetamol が投与された。事象（顎下腫瘤）による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 2 月 25 日（A2201E1 試験の Day 1849），事象（顎下腫瘤）は消失したと判断され，被験者は退院した。

被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 4 月 22 日（A2201E1 試験の Day 1906）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 7 月 5 日（A2201E1 試験の Day 1980）］。2016 年 5 月 3 日から MS 治療薬として fingolimod の投与が開始された。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，回転性めまい（2011 年 2 月 3 日），インフルエンザ（2011 年 2 月 7 日～9 日），C-反応性蛋白増加（2011 年 2 月 11 日～2012 年 3 月 4 日），気管炎（2011 年 2 月 12 日～26 日），結膜炎（2012 年 1 月 18 日～2 月 3 日），頭痛（2012 年 4 月 15 日～17 日），2 回目の頭痛（2012 年 5 月 30 日～2013 年 6 月 30 日），外傷性血腫（2012 年 8 月 14 日～9 月 15 日），局所腫脹（2012 年 11 月 22 日～2016 年 2 月 25 日），皮膚真菌感染（2012 年 12 月 2 日～2013 年 5 月 9 日），シラミ寄生（2013 年 5 月 9 日～6 月 30 日），真菌感染（2013 年 10 月 3 日～20 日），3 回目の頭痛（2013 年 10 月 25 日～継続中），尿中ウロビリノーゲン増加（2014 年 1 月 27 日～8 月 7 日），裂孔ヘルニア（2014 年 6 月 7 日～継続中），尿路感染（2015 年 3 月 5 日～30 日），皮膚真菌感染（2015 年 4 月 15 日～2016 年 10 月 30 日）があった。

治験担当医師は，基底細胞癌及び顎下腫瘤と治験薬との関連を否定した。

被験者 0602-002 – 重篤な有害事象（坐骨神経痛）

被験者背景：40 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 10 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（坐骨神経痛）

本被験者は，2009 年 7 月 13 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 10 mg 群にランダム化された。2009 年 8 月 18 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 2 月 19 日（A2201 試験の Day 186）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 10 月 11 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験

薬（BAF 10 mg）の初回投与を受けた。2012 年 11 月 2 日（A2201E1 試験の Day 754）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2009 年 5 月 26 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 2.0 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，直近の再発は 2009 年 3 月 15 日であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 2.0 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2013 年 10 月 21 日（A2201E1 試験の Day 1107）の 1.5 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴の報告はなかった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，副鼻腔炎（2004 年）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine を，抜歯による疼痛の予防を目的に ibuprofen を，上気道感染に対して amoxicillin-clavulanic acid を，副鼻腔炎に対して mometasone 及び xylometazoline を使用していた。試験中に，被験者は抜歯及び子宮平滑筋腫塞栓術を受けていた。坐骨神経痛の発現時に継続していた併用薬はなかった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2015 年 5 月 19 日（A2201E1 試験の Day 1682）に右坐骨神経痛（坐骨神経痛）と診断された。2015 年 5 月 26 日（A2201E1 試験の Day 1689），被験者は腰椎 MRI 検査及びリハビリテーションのため入院した。治療薬として naproxen が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 5 月 27 日（A2201E1 試験の Day 1690），被験者は退院した。2015 年 7 月 10 日（A2201E1 試験の Day 1734），坐骨神経痛は消失したと判断された。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 6 月 20 日（A2201E1 試験の Day 2080）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 9 月 21 日（A2201E1 試験の Day 2173）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，甲状腺機能低下症（2010 年 4 月 10 日～継続中），上気道感染（全 5 回，2011 年 4 月 15 日～2016 年 2 月 25 日），副鼻腔炎（2013 年 10 月 14 日～24 日），脱毛症（2013 年 9 月 1 日～継続中），子宮平滑筋腫（2014 年 3 月 1 日～6 月 18 日），老視（2014 年 10 月 1 日～継続中），及び消化不良（2015 年 7 月 20 日～12 月 17 日）があった。また，2012 年 9 月 15 日に甲状腺生検が有害事象として報告された。

治験担当医師は，坐骨神経痛と治験薬との関連を否定した。

5.6.2 BAF 2/2 mg 群

被験者 0307-001 – 重篤な有害事象（腹部不快感），投与中止に至った有害事象（中枢神経系病変）

被験者背景：19 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 2 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：1. 重篤な有害事象（腹部不快感），2. 投与中止に至った有害事象（中枢神経系病変）

本被験者は，2009 年 9 月 14 日に A2201 試験に組み入れられ，プラセボ群にランダム化された。2009 年 10 月 28 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 5 月 2 日（A2201 試験の Day 187）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 11 月 25 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 2 mg）の初回投与を受けた。2012 年 11 月 21 日（A2201E1 試験の Day 728）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2008 年 3 月に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 2.0 であった。2008 年 3 月（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1b 及び glatiramer が投与された。A2201 試験中に 1 回の再発があった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 2.5 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2012 年 11 月 20 日（A2201E1 試験の Day 727）の 1.0 であった。以下に記載する有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2013 年 11 月 6 日（A2201E1 試験の Day 1078）の 1.5 であった。

2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，喘息及び脂肪肝（いずれも 2008 年）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，MS 再発に対して methylprednisolone を，ステロイド治療に対する予防を目的に heparin fraction-calcium を，膀胱感染に対して sulfamethoxazole-trimethoprim を，コルチゾン治療に対する胃障害及び胃再発の予防を目的に esomeprazole/omeprazole を，睡眠障害及びステロイド治療に対する予防を目的に zopiclone を，避妊に対して chlormadinone-ethinlyestradiol 及び desogestrel-ethinylestradiol を，喘息に対して beclomethasone-formoterol を，咽喉痛及びカンジダ症に対して amphotericin-B を，感冒及び鼻炎に対して vitamin B5-xylometazoline を，インフルエンザ及び感冒に対して acetylcysteine を，インフルエンザ及び前頭副鼻腔炎に対して rumex acetosa-sambucuc nigra-primila veris-verbena officinalis-gentiana lutea（生薬製剤）及び amoxicillin を，尿路感染に対して fosfomycin trometamol を，胃障害に対して hyoscine butylbromide を，胃障害に対して metoclopramide 及び metamizole を，胃炎及び胸やけに対して pantoprazole を，背部痛に対して cortisone，etoricoxib，及び tetrazepam を，甲状腺機能低下症に対して levothyroxine を，頭痛に対して ibuprofen を，血栓症の再発予防を目的に enoxaparin を，真菌症に対して clotrimazole を，糖尿病の予防を目的に insulin human を，気管支喘息に対して prednisolone を，癜風に対して econazole nitrate を使用していた。被験者は，MS 再発に対してプラスマフェレ

シスを，血管腫に対して組織学的検査を受けていた。腹部不快感及び中枢神経系病変の発現時の併用薬は，beclomethasone-formoterol，desogestrel-ethinyl estradiol，levothyroxine，pantoprazole，及び econazole nitrate であった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2013 年 4 月 14 日（A2201E1 試験の Day 872）に嘔吐（非重篤）を発現し，同日中に消失した。翌日（2013 年 4 月 15 日），被験者は腹部不快感を発現し，入院した。同日（2013 年 4 月 15 日），被験者は小腸炎（非重篤）と診断された。臨床検査結果の詳細は報告されなかった。腹部不快感に対する治療薬として pantoprazole が投与された。腹部不快感による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 4 月 16 日（A2201E1 試験の Day 874），小腸炎は消失したと判断された。2013 年 4 月 18 日（A2201E1 試験の Day 876），腹部不快感は消失したと判断され，被験者は退院した。

2013 年 11 月 7 日（A2201E1 試験の Day 1079），脳 MRI 検査で 6 箇所の新規病変が明らかとなり，そのうちの 1 箇所はガドリニウム造影病変であった。中枢神経系病変に対する治療は報告されなかった。中枢神経系病変のため治験薬投与は中止され，最終投与日は 2013 年 11 月 13 日（A2201E1 試験の Day 1085）であった。最終報告時点で，中枢神経系病変は持続していた。

治験薬の投与中止後，被験者は追跡調査期に移行した（追跡調査の最終診察日は 2014 年 3 月 12 日）。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，膀胱炎（2010 年 12 月 6 日～13 日），味覚異常（2010 年 11 月 25 日～12 月 15 日），口腔咽頭痛（2010 年 5 月 5 日～15 日），インフルエンザ（2011 年 3 月 3 日～13 日），鼻咽頭炎（2011 年 4 月 26 日～5 月 18 日），頭痛（全 4 回，2011 年 5 月 7 日～8 月 13 日），2 回目の鼻咽頭炎（2011 年 8 月 9 日～18 日），3 回目の鼻咽頭炎（2011 年 10 月 3 日～17 日），尿路感染（2011 年 9 月 5 日～11 月 28 日），胃障害（2011 年 12 月 18 日～2012 年 3 月 6 日），浮動性めまい（2011 年 8 月 13 日），カンジダ感染（2011 年 8 月 22 日～30 日），真菌感染（2012 年 2 月 27 日～6 月 20 日），背部痛（2012 年 7 月 26 日～8 月 17 日），2 回目のカンジダ感染（2012 年 8 月 6 日～14 日），多発性硬化症再発（2012 年 8 月 5 日～20 日），鼻炎（2012 年 12 月 15 日～2013 年 1 月 7 日），副鼻腔炎（2013 年 1 月 14 日～30 日），胃腸炎（2013 年 1 月 20 日～25 日），胃障害（2013 年 2 月 3 日～4 日），2 回目の尿路感染（2013 年 2 月 4 日），胃炎（2013 年 2 月 4 日～10 日），呼吸障害（2012 年 9 月 15 日～20 日），リンパ球減少症（2012 年 12 月 3 日～継続中），甲状腺機能低下症（2013 年 3 月 15 日～7 月 22 日），2 回目の胃炎（2013 年 7 月 15 日～28 日），消化不良（2013 年 8 月 1 日～継続中），血管腫（2012 年 10 月 1 日～2013 年 11 月 6 日），癜風（2013 年 4 月 1 日～11 月 16 日），及び爪真菌症（2013 年 4 月 1 日～継続中）があった。

治験担当医師は，腹部不快感及び中枢神経系病変と治験薬との関連を否定した。

被験者 0351-001 – 重篤な有害事象（流産），注目すべき有害事象（流産，妊娠前の母体の曝露，妊娠時曝露，分娩，正常新生児）

被験者背景：25 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 2 mg

事象：1. 重篤な有害事象（流産），2. 注目すべき有害事象（流産，妊娠前の母体の曝露，妊娠時曝露，分娩，正常新生児）

本被験者は，2009 年 9 月 8 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 2 mg 群にランダム化された。2009 年 10 月 26 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 5 月 7 日（A2201 試験の Day 194）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 12 月 15 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 2 mg）の初回投与を受けた。2012 年 12 月 14 日（A2201E1 試験の Day 731）に非盲検期に移行したが，BAF の投与は受けなかった。

本被験者は，2007 年 7 月 23 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 1.0 であった。2009 年 7 月 7 日（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 1.0 であった。

2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，虫垂切除（2004 年）及び乳房形成（2007 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，メラノサイト性母斑（1990 年），月経困難症（1998 年），及び頭痛（1999 年）があった。

A2201E1 試験中の併用薬として，MS に対して methylprednisolone を，月経困難症に対して drotaverine-ibuprofen を，頭痛，咽頭炎，及び高体温に対して aminophenazone を，咽頭炎に対して ascorbic acid を，急性膀胱炎に対して ampicillin を，膀胱炎の予防を目的に *Vaccinium macrocarpon* を，右側の中耳炎に対して neomycin 及び loratadine を，避妊を目的に ethinylestradiol-gestodene 及び esonogesterel-ethinyl estradiol（膣リング）を，MS 再発に対して tetracosactide 及び benfotiamine-pyridoxine-cyanocobalamin を，智歯の位置異常に対して diclofenac を，全身の健康のため magnesium，vitamin B，vitamin D，fish oil，Dynamag，及び plain multivitamins を，潰瘍の予防を目的に famotidine を，ステロイド治療に対するイオン補給として potassium を使用しており，智歯の位置異常に対して智歯抜歯を，異型母斑に対して外科手術（母斑切除）を受けていた。流産，妊娠前の母体の曝露，MS 再発，妊娠時曝露，分娩，及び正常新生児の発現時の併用薬は，drotaverine-ibuprofen，aminophenazone，*Vaccinium macrocarpon*，fish oil，Dynamag，plain multivitamins，及び ampicillin であった。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2011 年 2 月 14 日（A2201E1 試験の Day 62）に妊娠（非重篤）していることが判明した。最終月経は 2010 年 12 月 26 日（A2201E1 試験の Day 12）であった。被験者が希望した避妊法はコンドームと殺精子ゲ

ルの併用であったと報告された。2011 年 2 月 10 日（A2201E1 試験の Day 58）及び 2011 年 2 月 16 日（A2201E1 試験の Day 64）に超音波検査が行われ，妊娠が確認された。2011 年 2 月 17 日（A2201E1 試験の Day 65），被験者は妊娠中絶術のため入院した。翌日（2011 年 2 月 18 日），妊娠中絶術が行われた。流産による治験薬投与の変更はなかった。被験者の退院に関する詳細は報告されなかった。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2012 年 1 月 19 日（A2201E1 試験の Day 401）に治験薬の最終投与を受けた。被験者が妊娠を希望したので，翌日（2012 年 1 月 20 日）から治験薬投与は中止された。治験担当医師は，避妊不成功はなかったと言及した。治験依頼者は被験者の試験参加継続を許可した。2014 年 11 月 7 日（A2201E1 試験の Day 1424），A2201E1 試験の非盲検期中に，最終月経があり，被験者の妊娠が報告された。2014 年 12 月 22 日（A2201E1 試験の Day 1469），出生前超音波検査で子宮内に生存胎芽が確認され，頭殿長は 4 mm で妊娠 5～6 週であった。2015 年 8 月 15 日（A2201E1 試験の Day 1705），被験者は正常分娩で生存女児を出産した（40 週，APGAR スコア 9）。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期を終了した［治験薬の最終投与は 2012 年 1 月 19 日（A2201E1 試験の Day 401）］。被験者は非盲検期に治験薬の投与を受けなかったが，2016 年 9 月 21 日（A2201E1 試験の Day 2108）に追跡調査の最終診察のため来院した。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，発熱（2011 年 3 月 24 日），異形成母斑（2010 年 12 月 9 日～2011 年 3 月 11 日），中耳炎（2011 年 9 月 1 日～30 日），鼻炎（2012 年 10 月 1 日～5 日），靭帯捻挫（2013 年 9 月 30 日～10 月 7 日），膀胱炎（2015 年 5 月 9 日～6 月 26 日），咽頭炎（2016 年 9 月 7 日～14 日），及び 2 回目の異形成母斑（2013 年 12 月 6 日～2014 年 2 月 1 日）があった。

治験担当医師は，流産と治験薬との関連を否定した。

被験者 0351-003 – 重篤な有害事象（全身性強直性間代性発作）

被験者背景：47 歳，男性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 2 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（全身性強直性間代性発作）

本被験者は，2009 年 9 月 8 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 2 mg 群にランダム化された。2009 年 10 月 21 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 4 月 27 日（A2201 試験の Day 189）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 1 月 18 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 2 mg）の初回投与を受けた。2013 年 1 月 11 日（A2201E1 試験の Day 725）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2008 年 10 月 6 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 5.0 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，直近の再発は 2008 年 11 月

12 日であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，methylprednisolone が投与された。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 5.0 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2013 年 1 月 11 日（A2201E1 試験の Day 725）の 2.5 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，扁桃摘出，靭帯断裂，視神経炎，肝障害，及び薬物乱用があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，近視（1973 年），胃酸過多（2004 年），椎間板変性症，高血圧，及び高コレステロール血症（いずれも 2005 年発症），うつ病（2006 年発症）があった。

A2201E1 試験中の併用薬として，うつ病に対して alprazolam，sertraline，lithium，及び clomipramine を，高血圧に対して amlodipine，ramipril，及び carvedilol を，過酸症に対して ranitidine を，高コレステロール血症に対して simvastatin を，便秘に対して sodium を，左目の麦粒腫に対して tobramycin を使用していた。全身性強直性間代性発作の発現時の併用薬は，alprazolam，sertraline，lithium，及び clomipramine（うつ病に対して），amlodipine，ramipril，carvedilol であった。

被験者は記憶喪失，意識消失，痙攣，及び筋固縮を発現した（発現年月日はいずれも不明）。本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2013 年 3 月 22 日（A2201E1 試験の Day 795）に全身性強直性間代性発作／てんかん発作を発現し，入院した。入院中の血圧は 140/90 mmHg，脈拍数は 80 bpm であり，治験担当医師は，痙攣発作が複数回認められたと報告した。同日（2013 年 3 月 22 日），頭部 CT 検査で左側脳室の亜急性血管病変及び大脳萎縮を認めた。このほかに，治験担当医師は血管病変であった可能性がある複数の古い病変が認められるが，MS による可能性が高いとした。血清グルコースは 8.4 mmol/L（基準範囲：3.9～5.8 mmol/L）であった。腫瘍，感染，及び高血圧の臨床的な疑いはなく，薬物離脱症状もなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 3 月 25 日（A2201E1 試験の Day 798），全身性強直性間代性発作は消失したと判断され，被験者は退院した。

本被験者は，2015 年 3 月 29 日（A2201E1 試験の Day 1532）に治験薬の最終投与を受けた。2015 年 4 月 10 日（A2201E1 試験の Day 1544），被験者は試験参加の同意を撤回し，追跡調査期には移行しなかった。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，皮下組織膿瘍（2011 年 2 月 12 日～3 月 13 日），便秘（2010 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日），副鼻腔嚢胞（2009 年 11 月 27 日～2011 年 7 月 8 日），直腸周囲膿瘍（2012 年 10 月 26 日～11 月 30 日），転倒（2013 年 3 月 29 日），麦粒腫（2013 年 4 月 5 日～10 日），視力障害（2015 年 3 月 31 日～4 月 30 日），及び振戦（2015 年 3 月 1 日～4 月 30 日）があった。

治験担当医師は，全身性強直性間代性発作と治験薬との関連を否定した。治験担当医師は，全身性強直性間代性発作は基礎疾患の進行によるものではないと報告した。治験担当医師は，全身

性強直性間代性発作は原発性てんかんによるものではなく，脳血管発作に続発したと考えた。被験者は鎮痙剤による治療を受けず，2013 年 3 月 22 日以降，新たな発作の発現はなかった。

被験者 0353-002 – 重篤な有害事象（胆道ジスキネジア）

被験者背景：24 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 2 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（胆道ジスキネジア）

本被験者は，2009 年 10 月 1 日に A2201 試験に組み入れられ，プラセボ群にランダム化された。2009 年 10 月 15 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 4 月 6 日（A2201 試験の Day 174）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 11 月 16 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 2 mg）の初回投与を受けた。2012 年 11 月 12 日（A2201E1 試験の Day 728）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2009 年 4 月 27 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 2.0 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，直近の再発は 2009 年 1 月 19 日であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 1.5 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2015 年 5 月 4 日（A2201E1 試験の Day 1631）の 1.5 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，扁桃摘出（1989 年），虫垂切除（1997 年），肝炎（1998 年），及び近視に対するレーザー手術（2004 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，ざ瘡（1998 年）及び頭痛（1999 年）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，経口避妊薬として drospirenone-ethinylestradiol を，MS 症状の予防を目的に plain vitamin B complex 及び *Oenothera biennis* oil を，頭痛，小腸炎，及び咽喉痛に対して aminophenazone を，高脂血症に対して atorvastatin を，歯痛に対して niflumic acid，bactrim，amoxicillin，amoxicillin-clavulanic acid，ampicillin，diclofenac を，小腸炎に対して pyridoxine を，皮膚膿瘍に対して amoxicillin-clavulanic acid を使用しており，歯痛に対して歯根の治療を含む歯科処置を受けていた。胆道ジスキネジアの発現時の併用薬は drospirenone-ethinylestradiol，plain vitamin B complex，*Oenothera biennis* oil，aminophenazone，及び atorvastatin であった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2014 年 4 月 14 日（A2201E1 試験の Day 1246）に右回盲部の消化器痛（非重篤）を発現した。消化器痛は同日中に消失した。2014 年 9 月 29 日（A2201E1 試験の Day 1414）に悪心及び嘔吐を伴う右下部肋骨下の腹痛（非重篤）を発現した。腹痛に対する治療薬として dipankrin，diclofenac，aminophenazone，及び drotaverine が投与された。翌日（2014 年 9 月 30 日），被験者は小腸炎（非重篤）を発現した。2014 年 10 月 4 日（A2201E1 試験の Day 1419），小腸炎は消失した。2014 年 11 月 10 日

（A2201E1 試験の Day 1456），腹部超音波検査の結果は正常であり，胆石は認められなかった。2014 年 11 月 12 日（A2201E1 試験の Day 1458），腹痛は消失したと判断された。2015 年 1 月 27 日（A2201E1 試験の Day 1534）に胆道ジスキネジアと診断された。治験担当医師は，右下部肋骨下の腹痛は胆管機能障害の徴候であったと言及した。胆道ジスキネジアに対する治療薬として drotaverine，curcuma longa rhizome-magnesium salicylate-*Rhamnus frangula* bark (Cholagol)，aluminum hydroxide-magnesium，midazolam，atropine，aminophenazone，metoclopramide，enoxaparin，及び nadroparin が投与された。2015 年 4 月 9 日（A2201E1 試験の Day 1606），胆嚢シンチグラフィ検査のため，被験者は hepatobiliary iminodiacetic acid の投与を受けた。胆嚢シンチグラフィ検査では胆道系の排泄速度低下が認められたが，胆嚢炎及び胆嚢管閉塞はなかった。食事療法及び Cholagol の定期的な摂取によって嘔吐の回数は減ったが，悪心及び腹痛は継続したと報告された。2015 年 5 月 27 日（A2201E1 試験の Day 1654），被験者は入院した。翌日（2015 年 5 月 28 日），被験者は腹腔鏡下胆嚢切除術を受けた。胆道ジスキネジアによる治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 5 月 28 日），胆道ジスキネジアは消失したと判断された。2015 年 5 月 29 日（A2201E1 試験の Day 1656），被験者は退院した。胆嚢摘出術後，被験者は発熱及び臍部疼痛を発現した。2015 年 6 月 5 日（A2201E1 試験の Day 1663），局所（腹部）の化膿性膿瘍が認められた。治験担当医師は，発熱及び臍部疼痛を伴う化膿性膿瘍は腹腔鏡手術の合併症であると報告した。膿瘍の切開及び排膿後，抗生物質（詳細不明）による治療により改善が認められたと報告された。治験担当医師は，消化器疾患及び膵炎の発現は認められず，消化器痛，腹痛，及び胆道ジスキネジアの発現時にこれらの有害事象と関連する感染症も認められなかったと言及した。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 6 月 19 日（A2201E1 試験の Day 2043）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 9 月 19 日（A2201E1 試験の Day 2135）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，インフルエンザ様疾患（2010 年 10 月 10 日～30 日），高脂血症（2010 年 10 月 18 日～継続中），動悸（2010 年 10 月 24 日～12 月 20 日），歯痛（全 5 回，2010 年 11 月 21 日～2015 年 1 月 26 日），口の感覚鈍麻（2010 年 11 月 22 日～25 日），視力低下（2010 年 11 月 23 日～継続中），下痢（2010 年 12 月 20 日～2011 年 2 月 7 日），腎結石症（2011 年 10 月 2 日～2014 年 4 月 17 日），背部痛（2011 年 10 月 2 日～9 日），卵巣嚢胞（2011 年 10 月 9 日～継続中），小腸炎（2011 年 10 月 16 日～24 日），口腔咽頭痛（2013 年 1 月 7 日～13 日），卵巣嚢胞破裂（2013 年 2 月 3 日），及び皮下組織膿瘍（2015 年 5 月 30 日～6 月 28 日）があった。

治験担当医師は，胆道ジスキネジアと治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，A2201 試験の組入れ前（非盲検で治験薬投与が開始される前）に被験者は虫垂切除術を無事に終了していると言及した。また，治験担当医師は，被験者に認められていた慢性炎症（小腸炎），右回盲部の消化器痛，及び右下部肋骨下の腹痛の徴候が胆道ジスキネジアの徴候であった

ことが予測されるとし，これらすべての状況が胆道ジスキネジアの原因であった可能性もあると言及した。

被験者 0601-003 – 重篤な有害事象（胆石症，胃炎）

被験者背景：53 歳，男性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 2 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（胆石症，胃炎）

本被験者は，2009 年 9 月 1 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 2 mg 群にランダム化された。2009 年 10 月 20 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 3 月 31 日（A2201 試験の Day 163）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 11 月 10 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 2 mg）の初回投与を受けた。2012 年 11 月 15 日（A2201E1 試験の Day 737）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2004 年 10 月 20 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 3.0 であった。2009 年 4 月 1 日（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 3.0 であった。以下に記載する重篤な有害事象（胃炎）の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2011 年 5 月 12 日（A2201E1 試験の Day 184）の 3.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，精巣摘除（2004 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，高血圧（2004 年），良性前立腺肥大症（2005 年），裂孔ヘルニア及び胆石症（いずれも 2008 年発症），色素沈着障害（2009 年）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，高血圧の予防を目的に ramipril を，前立腺肥大に対して doxazosin を，循環器系疾患の予防を目的に pentoxifylline を，MS 症状に対して betahistine を，咽頭炎に対して amoxicillin-clavulanic acid を，MS 再発に対して potassium を，胃保護を目的に omeprazole を，上気道感染に対して amoxicillin-clavulanic acid 及び amoxicillin を，ヘリコバクター・ピロリ感染に対して amoxicillin，clarithromycin，及び metronidazole を，気管支炎に対して amoxicillin を使用していた。胆石症及び胃炎の発現時の併用薬は，ramipril，doxazosin，及び pentoxifylline であった。

被験者は，2010 年 5 月 19 日（A2201 試験終了 49 日後，A2201E1 試験の Day 1 開始 175 日前）に胆石症を発現し，入院した。2010 年 5 月 20 日，被験者は胆嚢摘出術を受け，胆石症は消失したと判断された。2010 年 5 月 24 日，被験者は退院した。

本被験者は A2201E1 試験の用量盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2011 年 8 月 2 日（A2201E1 試験の Day 266）に急性腹痛を発現し，胃炎と診断されて入院した。治療薬として pantoprazole，drotaverine，及び hyoscine が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2011 年 8 月 3 日（A2201E1 試験の Day 267），腹部 X 線検査で異常は認められなかった。

2011 年 8 月 5 日（A2201E1 試験の Day 269），被験者は退院した。2011 年 8 月 22 日（A2201E1 試験の Day 286），胃内視鏡検査が実施された（検査結果の報告なし）。2011 年 8 月 29 日（A2201E1 試験の Day 293），胃炎は消失したと判断された。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 6 月 12 日（A2201E1 試験の Day 2042）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 9 月 27 日（A2201E1 試験の Day 2149）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，第一度房室ブロック（2010 年 10 月 13 日～継続中），近視（2010 年 9 月 28 日～継続中），静脈瘤（2010 年 9 月 28 日～継続中），咽頭炎（2011 年 1 月 5 日～15 日），色素沈着障害（2011 年 11 月 8 日～継続中），鼻咽頭炎（2012 年 2 月 11 日～20 日），気管支炎（2012 年 3 月 14 日～28 日），2 回目の気管支炎（2012 年 4 月 18 日～30 日），下痢及び嘔吐（いずれも 2012 年 4 月 4 日～11 日），上気道感染（2012 年 6 月 15 日～30 日），腎結石症（2013 年 1 月 10 日～18 日）があった。

治験担当医師は，胃炎と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，胆石症と治験薬との関連を否定した。

被験者 0901-001 – 重篤な有害事象（大腿骨骨折）

被験者背景：42 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（大腿骨骨折）

本被験者は，2009 年 9 月 3 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 2 mg 群にランダム化された。2009 年 10 月 13 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 4 月 11 日（A2201 試験の Day 181）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 11 月 16 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 2 mg）の初回投与を受けた。

本被験者は，2000 年 7 月に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 4.0 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，直近の再発は 2009 年 6 月 19 日であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1a が投与された。A2201 試験中に 2 回の再発があった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 4.0 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2011 年 1 月 5 日（A2201E1 試験の Day 51）の 4.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，水痘（1975 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，切迫性尿失禁（2007 年）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，免疫を目的に spagyrie phylak（生薬製剤）を，尿失禁に対して oxybutynin を，避妊を目的に esthinylestradiol-gestodene を，ビタミン補充として cyanocobalamin 及び folic acid を使用していた。大腿骨骨折の発現時，上記併用薬はいずれも投与を継続していた。

被験者は 2010 年 12 月 17 日（A2201E1 試験の Day 32）に治験薬の最終投与を受けた（治験薬投与の中止理由は不明）。2011 年 1 月 16 日［治験薬最終投与 30 日後（A2201E1 試験の用量盲検期）］，被験者は階段で転倒し救命救急室に搬送された。被験者は右大腿骨骨折と診断された。同日（2011 年 1 月 16 日），被験者は外科手術を受けた。治療薬として，enoxaparin，paracetamol，及び morphine が投与された。最終報告時点で，大腿骨骨折は持続していた。

2011 年 5 月 4 日，被験者は試験参加の同意を撤回し，追跡不能となった。

なお，試験期間中に非重篤な有害事象の報告はなかった。

治験担当医師は，大腿骨骨折と治験薬との関連を否定した。

5.6.3 BAF 1.25/2 mg 群

被験者 0403-015 – 重篤な有害事象（多発性硬化症再発），投与中止に至った有害事象（リンパ球数減少）

被験者背景：30 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 1.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：1. 重篤な有害事象（多発性硬化症再発），2. 投与中止に至った有害事象（リンパ球数減少）

本被験者は，2010 年 9 月 9 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 1.25 mg 群にランダム化された。2010 年 10 月 4 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2011 年 1 月 11 日（A2201 試験の Day 100）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 2 月 10 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 1.25 mg）の初回投与を受けた。2013 年 1 月 15 日（A2201E1 試験の Day 706）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，1999 年 7 月 9 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 1.5 であった。2010 年 5 月 7 日（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1a，IFN β-1b 及び natalizumab が投与された。A2201 試験中に 1 回の再発があった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。以下に記載する有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2013 年 7 月 29 日（A2201E1 試験の Day 901）の 3.5 であった。

A2201E1 試験のスクリーニング時（2011 年 1 月 20 日）のリンパ球絶対数は 0.85×10^9/L（基準範囲：1.02～3.36×10^9/L）及び白血球数は 5.1×10^9/L（基準範囲：4.1～12.3×10^9/L）であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，視神経炎（1998 年及び 1999 年），水痘免疫（2010 年），及び高コレステロール血症（診断年の報告なし）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，うつ病（2005 年）があった。

A2201E1 試験中の併用薬として，避妊を目的に chlormadinone-ethinylestradiol を，うつ病に対して citalopram を，高コレステロール血症の予防を目的に atorvastatin calcium を，頭痛に対して

amitriptyline を，コレステロール高値に対して simvastatin 及び cholestyramine を，口唇ヘルペスに対して acyclovir を，及び歯膿瘍に対して amoxicillin-clavulanic acid を使用していた。リンパ球数減少の発現時の併用薬は，chlormadinone-ethinylestradiol 及び cholestyramine であった。

2011 年 1 月 10 日（A2201 試験の Day 99）～2013 年 11 月 18 日（A2201E1 試験の Day 1013），間欠的なリンパ球数減少（いずれの発現も非重篤）が報告された。2012 年 5 月 9 日（A2201E1 試験の Day 455）～2013 年 11 月 18 日（A2201E1 試験の Day 1013），間欠的な白血球数減少（いずれの発現も非重篤）が報告された。

2013 年 2 月 15 日（A2201E1 試験の Day 737），医師の判断により治験薬の用量を 1 mg（1 日 1 回）に減量した。

2014 年 2 月 3 日（A2201E1 試験の Day 1090），本被験者は A2201E1 試験の非盲検期に BAF 1 mg/日を投与されていたが，リンパ球数減少（リンパ球絶対数は 0.18×10^9/L）及び白血球数減少（臨床検査値の報告なし，非重篤）を発現した（その他の臨床検査値及び基準範囲の詳細は下表を参照）。リンパ球数減少に対する治療の報告はなかった。リンパ球数減少のため治験薬投与は中止され，最終投与日は 2014 年 2 月 21 日（A2201E1 試験の Day 1108）であった。2014 年 3 月 12 日（A2201E1 試験の Day 1127），リンパ球数減少及び白血球数減少は消失したと判断された。

臨床検査パラメータ

Date (Study Day)	Absolute lymphocyte count (RR: 1.02 to 3.36 × 10^9/L)	WBC count (RR: 4.1 to 12.3 × 10^9/L)
20-Jan-2011 (Extension Scr.)	0.85	5.1
28-Jan-2011 (Extension Scr. Day 9)	1.40	4.1
23-Mar-2011 (Extension Day 42)	0.18	NR
08-Nov-2011 (Extension Day 272)	0.17	NR
17-Nov-2011 (Extension Day 281)	0.19	NR
23-Dec-2011 (Extension Day 317)	0.19	NR
09-May-2012 (Extension Day 455)	0.16	2.0
13-Jul-2012 (Extension Day 520)	0.17	NR
29-Jan-2013 (Extension Day 720)	0.15	NR
04-Feb-2013 (Extension Day 726)	0.18	NR
01-Mar-2013 (Extension Day 751)	0.14	NR

Date (Study Day)	Absolute lymphocyte count (RR: 1.02 to 3.36 × 10^9/L)	WBC count (RR: 4.1 to 12.3 × 10^9/L)
29-Jul-2013 (Extension Day 901)	0.17	NR
31-Oct-2013 (Extension Day 995)	0.16	NR
03-Feb-2014 (Extension Day 1090)	0.18	NR

Scr: スクリーニング，RR: 基準範囲，WBC: 白血球，NR: 報告せず

2014 年 5 月 10 日（治験薬最終投与 78 日後），被験者は多発性硬化症再発を発現した。2014 年 5 月 12 日，状態が悪化し被験者は入院した。治療として methylprednisolone 及び alemtuzumab の投与及びプラスマフェレシス（5 日間）を受けた。2014 年 5 月 22 日，被験者は退院した。2014 年 8 月 7 日，多発性硬化症再発は消失（後遺症あり）したと判断された。後遺症は歩行運動失調，軽度の不全対麻痺，腸骨稜から下の知覚過敏，足クローヌスを伴う反射亢進，及び両側伸展性足底反応と報告された。

被験者はリンパ球数減少のため試験を終了することなく，試験参加の同意を撤回した。2014 年 4 月 14 日に被験者は試験終了時の診察を受けた。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，頭痛（2011 年 5 月 24 日～8 月 3 日），血中コレステロール増加（2012 年 5 月 9 日～10 月 26 日），鼻咽頭炎（2012 年 10 月 3 日～27 日），口腔ヘルペス（2012 年 10 月 24 日～11 月 2 日），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2012 年 10 月 26 日～2013 年 1 月 31 日），咳嗽（2013 年 2 月 16 日～21 日），歯膿瘍（2013 年 2 月 28 日～3 月 5 日），うつ病（2013 年 6 月 29 日～9 月 30 日），インフルエンザ（2013 年 12 月 22 日～2014 年 12 月 25 日），脂質異常症（2014 年 2 月 3 日～3 月 12 日），霧視（2015 年 2 月 28 日～5 月 21 日），及び錯感覚（2016 年 7 月 22 日～8 月 31 日）があった。

治験担当医師は，リンパ球数減少と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，多発性硬化症再発と治験薬との関連を否定した。多発性硬化症再発の考えられる要因は適応症の増悪として報告され，治験担当医師は，高度の再発は治験薬の投与をやめたことによる可能性があることを確認した。治験担当医師の見解では，多発性硬化症再発は基礎疾患の進行によるものではないとした。

被験者 0405-011 – 重篤な有害事象［基底細胞癌（2 回）］，注目すべき有害事象［基底細胞癌（2 回，非重篤）］

被験者背景：40 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 1.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：1. 重篤な有害事象［基底細胞癌（2 回）］，注目すべき有害事象［基底細胞癌（2 回，非重篤）］

本被験者は，2010 年 10 月 5 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 1.25 mg 群にランダム化された。2010 年 11 月 11 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2011 年 2 月 16 日（A2201 試験の Day 98）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 5 月 2 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 1.25 mg）の初回投与を受けた。2013 年 1 月 29 日（A2201E1 試験の Day 639）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2006 年 1 月に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 2.0 であった。2010 年 2 月 21 日（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，glatiramer が投与された。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 治療薬として，別の治験薬（TEVA TRIAL GA9016）も投与されていた。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。以下に記載する重篤な有害事象及びその他の有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2012 年 5 月 7 日（A2201E1 試験の Day 372），2013 年 4 月 24 日（A2201E1 試験の Day 724），2013 年 10 月 28 日（A2201E1 試験の Day 911），及び 2016 年 3 月 16 日（A2201E1 試験の Day 1781）の 2.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，視神経炎（左眼，2010 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴は報告されなかった。

A2201E1 試験中の併用薬として，歯痛に対して amoxicillin-clavulanic acid を使用していた。事象（基底細胞癌，全 4 回）の発現時に継続していた併用薬はなかった。

2012 年 5 月 23 日（A2201E1 試験の Day 388，用量盲検期の BAF 1.25 mg/日投与中），右足底の真皮メラノサイトーシスが認められ，生検の結果，基底細胞癌（0.6 mm）の潰瘍浸潤が確認された。同日（2012 年 5 月 23 日），メラノサイトーシスは外科的に切除され（基底細胞癌の切除），事象（基底細胞癌）は消失したと判断された。切除縁に腫瘍の残存は認められなかったことが報告された。

2013 年 6 月 7 日（A2201E1 試験の Day 768，非盲検期の BAF 2 mg/日投与中），胸骨の皮膚の生検の結果，胸骨周囲の皮膚の基底細胞癌（2 回目）が認められた。同日（2013 年 6 月 7 日），胸骨周囲の皮膚の基底細胞癌が切除され，事象［基底細胞癌（2 回目）］は消失した。

2014 年 1 月 10 日（A2201E1 試験の Day 985，非盲検期の BAF 2 mg/日投与中），胸骨周囲の皮膚の基底細胞癌（3 回目）が発現した。同日（2014 年 1 月 10 日），胸骨周囲の皮膚の基底細胞癌が切除され，事象［基底細胞癌（3 回目）］は消失した。

2016 年 3 月 16 日（A2201E1 試験の Day 1781，非盲検期の BAF 2 mg/日投与中），胸骨周囲の皮膚の基底細胞癌（4 回目）と診断された。同日（2016 年 3 月 16 日），胸骨周囲の皮膚の基底細胞癌が切除され，事象［基底細胞癌（4 回目）］は消失した。

事象［基底細胞癌（全 4 回）］による治験薬投与の変更はなかった。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，光線角化症（2014 年 4 月 23 日～7 月 21 日）及び歯痛（2015 年 4 月 23 日～28 日）があった。

被験者は A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 6 月 13 日（A2201E1 試験の Day 1870）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 9 月 27 日（A2201E1 試験の Day 1976）］。

治験担当医師は，基底細胞癌（全 4 回）と治験薬との関連を否定した。

被験者 0405-016 – 重篤な有害事象（異常感覚）

被験者背景：37 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 1.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（異常感覚）

本被験者は，2010 年 10 月 6 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 1.25 mg 群にランダム化された。2010 年 11 月 8 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2011 年 2 月 9 日（A2201 試験の Day 94）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 3 月 14 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 1.25 mg）の初回投与を受けた。2013 年 2 月 8 日（A2201E1 試験の Day 698）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2005 年 7 月に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 0.0 であった。2010 年 5 月 25 日（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1a が投与された。A2201 試験中に 1 回の再発があった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2016 年 2 月 17 日（A2201E1 試験の Day 1802）の 1.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴及び現病歴の報告はなかった。A2201E1 試験中の併用薬として，MS に対して methylprednisolone 及び dexamethasone を，耳ヘルペス及び口唇ヘルペスに対して acyclovir を，右肩甲骨上部の神経障害性疼痛に対して pregabalin を，不眠症に対して lorazepam を，左腕の神経障害性疼痛に対して gabapentin，tramadol，及び etoricoxib を，MS 症状の無力症に対する栄養補助として acetylcarnitine を使用していた。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2016 年 3 月 18 日（A2201E1 試験の Day 1832）に左顔面に異常感覚が 3 時間持続し，入院となった。頭部 CT 検査，胸部 X 線検査，神経学的検査，及び MRI の結果は正常であった。臨床検査の結果は，リンパ球数 0.3［基準範囲：0.8～2.8（単位不明）］及び血中コレステロール 208（単位及び基準範囲は不明）であった。治療薬として methylprednisolone 及び bromazepam が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（2016 年 3 月 18 日），異常感覚は消失したと判断された。2016 年 3 月 24 日（A2201E1 試験の Day 1838），被験者は退院した。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 6 月 29 日（A2201E1 試験の Day 1935）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 9 月 5 日（A2201E1 試験の Day 2003）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，神経痛（左腕の神経障害性疼痛，2011 年 4 月 26 日～5 月 20 日），神経痛（右肩甲骨上部の神経障害性疼痛，2011 年 4 月 19 日～26 日），不眠症（2011 年 4 月 19 日～26 日），無力症（2014 年 3 月 1 日～7 日），片頭痛（2014 年 9 月 16 日～12 月 11 日），リンパ球数減少（2015 年 3 月 11 日～6 月 3 日），口腔ヘルペス（2016 年 8 月 29 日～継続中），2 回目の不眠症（2011 年 4 月 26 日～2015 年 10 月 21 日），神経痛（神経障害性疼痛，2014 年 3 月 6 日～2015 年 10 月 4 日），耳帯状疱疹（2016 年 9 月 5 日～継続中），及び 2 回目の神経痛（左腕の神経障害性疼痛，2011 年 11 月 1 日～30 日）があった。

治験担当医師は，異常感覚と治験薬との関連を否定した。

被験者 0453-002 – 重篤な有害事象（乳癌），投与中止に至った有害事象（乳癌）

被験者背景：42 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 1.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：1. 重篤な有害事象（乳癌），2. 投与中止に至った有害事象（乳癌）

本被験者は，2010 年 9 月 16 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 1.25 mg 群にランダム化された。2010 年 11 月 11 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2011 年 2 月 7 日（A2201 試験の Day 89）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 2 月 9 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 1.25 mg）の初回投与を受けた。2013 年 3 月 16 日（A2201E1 試験の Day 767）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2004 年 10 月 7 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 1.5 であった。A2201 試験の Day 1 前に 3 回の再発があり，直近の再発は 2010 年 3 月 1 日であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1b 及び glatiramer が投与された。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2014 年 9 月 18 日（A2201E1 試験の Day 1318）の 2.5 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴及び現病歴は報告されなかった。A2201E1 試験中の併用薬として，副鼻腔炎及び扁桃炎に対して doxycycline を使用していた。A2201E1 試験中に併用された手術として，扁桃炎のための扁桃摘出術及び腹膜膿瘍のデブリードマンがあった。事象（乳癌）の発現時に継続していた併用薬はなかった。

2014 年 12 月（日付不明）から，右胸に触知可能な腫瘍があると報告された。2014 年 12 月 15 日（A2201E1 試験の Day 1406，非盲検期の BAF 2 mg/日投与中），被験者は乳癌と診断された。マンモグラフィー検査で腫瘍が認められ，生検の結果，組織学的にグレード 2 の小葉癌［エストロゲン受容体陽性（>50%），プロゲステロン受容体陽性，ヒト上皮増殖因子受容体 2 スコアが 1（臨床的に陰性）］が確認された。転移のエビデンスは認められなかった。事象（乳癌）に対する治療の詳細は報告されなかった。2014 年 12 月 22 日（A2201E1 試験の Day 1413），事象（乳癌）のため，治験薬の投与は中止された。最終報告時点で，事象（乳癌）は持続していた。

治験薬の投与中止後，被験者は追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 3 月 11 日］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，副鼻腔炎（2011 年 1 月 5 日～2011 年 2 月 15 日），背部痛（2010 年 11 月 16 日～2011 年 11 月 25 日），インフルエンザ様疾患（2011 年 10 月 15 日～2011 年 10 月 22 日），筋緊張及び筋肉痛（いずれも 2012 年 2 月 15 日～継続中），扁桃炎（2013 年 2 月 23 日～3 月 4 日），鼻咽頭炎（2013 年 12 月 2 日～2013 年 12 月 16 日），及び脱毛症（2011 年 12 月 16 日～2012 年 4 月 30 日）があった。

治験担当医師は，乳癌と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 0603-006 – 重篤な有害事象（緑内障）

被験者背景：48 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 1.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（緑内障）

本被験者は，2010 年 7 月 29 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 1.25 mg 群にランダム化された。2010 年 10 月 11 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2011 年 1 月 4 日（A2201 試験の Day 86）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 1 月 26 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 1.25 mg）の初回投与を受けた。2013 年 1 月 14 日（A2201E1 試験の Day 720）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2009 年 4 月 29 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 3.5 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，直近の再発は 2010 年 4 月であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。

以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2013 年 7 月 11 日（A2201E1 試験の Day 898）の 3.5 であった。

2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，静脈瘤手術（2002 年），脊髄症（2008 年），及び視神経炎（2010 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴の報告はなかった。A2201E1 試験中の併用薬として，MS に対して methylprednisolone を，気管支炎に対して amoxicillin を，高血圧に対して telmisartan 及び bisoprolol を，多椎間の椎間板症に対して ketotifen 及び tramadol を，MS 再発（多椎間の椎間板症）時の疼痛に対して ketoprofen を，MS による痙直に対して tizanidine を，栄養補助を目的に pyridoxine-magnesium，colecalciferol，vitamins with other combinations，及び vinpocetine を，気分低下に対して clorazepate を，再発時の補充を目的に nicergoline を，胃腸の保護を目的に omeprazole 及び dihydroxyaluminum を，予防として potassium, vinpocetine，folic acid，nicergoline，及び pyridoxine-magnesium を，不眠症に対して estazolam を，MS 再発に対して ibuprofen を使用しており，MS 再発に対して再発後リハビリテーション療法を受けていた。緑内障の発現時の併用薬は，tizanidine，pyridoxine-magnesium，clorazepate，及び vinpocetine であった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2013 年 11 月 26 日（A2201E1 試験の Day 1036）に周期的な視力低下（右眼）が認められた。同日（2013 年 11 月 26 日），被験者は両眼単性緑内障及び右眼開放隅角緑内障（緑内障）と診断され入院した。治療薬として polyvinyl alcohol，brimonidine，telmisartan，folic acid，nicergoline，及び latanoprost が投与された。緑内障による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 11 月 28 日（A2201E1 試験の Day 1038），被験者は退院した。2014 年 4 月 4 日（A2201E1 試験の Day 1165），緑内障は消失したと判断された。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 6 月 12 日（A2201E1 試験の Day 1965）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 9 月 20 日（A2201E1 試験の Day 2065）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，気分変化（2010 年 7 月 29 日～継続中），不眠症（2012 年 2 月 20 日～27 日），回転性めまい（2013 年 8 月 1 日～12 月 10 日），高血圧（2014 年 7 月 21 日～継続中），椎間板変性症（2014 年 7 月 25 日～継続中），頭痛（2015 年 5 月 3 日～6 日），咳嗽（2014 年 9 月 17 日～10 月 8 日），及び気管支炎（2014 年 9 月 27 日～10 月 8 日）があった。

治験担当医師は，緑内障と治験薬との関連を否定した。

被験者 0701-004 – 重篤な有害事象（腹圧性尿失禁）

被験者背景：53 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 1.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（腹圧性尿失禁）

本被験者は，2010 年 9 月 29 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 1.25 mg 群にランダム化された。2010 年 11 月 15 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2011 年 2 月 20 日（A2201 試験の Day 98）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 4 月 28 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 1.25 mg）の初回投与を受けた。2013 年 2 月 19 日（A2201E1 試験の Day 664）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2010 年 2 月 18 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 4.0 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，直近の再発は 2010 年 2 月 14 日であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 4.0 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2014 年 6 月 9 日（A2201E1 試験の Day 1139）の 4.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，視神経炎（1996 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴の報告はなかった。A2201E1 試験中の併用薬として，本態性動脈性高血圧症に対して indapamide を使用していた。腹圧性尿失禁の発現時の併用薬は，indapamide であった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2014 年 9 月 15 日（A2201E1 試験の Day 1237）に腹圧性尿失禁と診断され入院した。翌日（2014 年 9 月 16 日），合成素材の尿道スリング留置術行われた。治療薬として heparin，centaurium erythraea-levisiticum officianale-rosmarinus officianalis，抗菌薬（詳細不明），及び estriol が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 9 月 25 日（A2201E1 試験の Day 1247），腹圧性尿失禁は消失したと判断され，被験者は退院した。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 6 月 8 日（A2201E1 試験の Day 1869）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 9 月 29 日（A2201E1 試験の Day 1982）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，本態性高血圧症（2014 年 11 月 20 日～継続中）があった。

治験担当医師は，腹圧性尿失禁と治験薬との関連を否定した。

5.6.4 BAF 0.5/2 mg 群

被験者 0202-002 – 重篤な有害事象（良性前立腺肥大症）

被験者背景：50 歳，男性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.5 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（良性前立腺肥大症）

本被験者は，2009 年 8 月 26 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.5 mg 群にランダム化された。2009 年 10 月 3 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 4 月 18 日（A2201 試験の Day 198）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 10 月 30 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.5 mg）の初回投与を受けた。2012 年 11 月 15 日（A2201E1 試験の Day 748）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，1989 年 8 月 10 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 4.0 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，直近の再発は 2009 年 3 月であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に 1 回の再発があった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 4.0 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2013 年 10 月 16 日（A2201E1 試験の Day 1083）の 4.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，両眼の視神経炎（1988 年），勃起不全（2003 年），及び四肢痛（2004 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴は報告されなかった。A2201E1 試験中の併用薬として，インポテンスに対して sildenafil citrate を，足部痛及び発熱に対して ibuprofen を，予防として vitamin B，ascorbic acid，vitamin D，magnesium，esomeprazole，及び zinc を，眼乾燥に対して carbomer 及び Bepanthen drops を，足部痛に対して paracetamol-codeine 及び naproxen を，インフルエンザ様症状に対して naproxen，ibuprofen，及び acetylsalicylic acid-caffeine を，歩行悪化に対して baclofen を，不眠症に対して zopiclone を，高血圧に対して candesartan を，皮疹に対して ketoconazole を使用していた。良性前立腺肥大症の発現時の併用薬は，baclofen 及び esomeprazole であった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2013 年 9 月 15 日（A2201E1 試験の Day 1052）に尿閉（非重篤）が報告された。2014 年 3 月 7 日（A2201E1 試験の Day 1225），被験者は尿閉の悪化により入院した。同日（2014 年 3 月 7 日），組織学的検査で良性前立腺肥大症が明らかとなり，前立腺の経尿道的切除術が行われた。良性前立腺肥大症による治験薬投与の変更はなかった。2014 年 3 月 10 日（A2201E1 試験の Day 1228），良性前立腺肥大症は消失したと判断され，被験者は退院した。最終報告時点で，尿閉は持続していた。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 6 月 13 日（A2201E1 試験の Day 2054）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 9 月 12 日（A2201E1 試験の Day 2145）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，眼乾燥（2010 年 6 月 1 日～継続中），インフルエンザ様疾患（2012 年 1 月 20 日～25 日），上腹部痛（2013 年 4 月 15 日），歩行障害（2013 年 5 月 7 日～継続中），下痢（2014 年 1 月 6 日～12 日），不眠症（2014 年 6 月 2 日～継続中），発疹（2014 年 7 月 14 日～10 月 14 日），2 回目のインフルエンザ様疾患（2014 年 10 月 16 日～22 日），高血圧（2015 年 10 月 19 日～2016 年 9 月 12 日），四肢痛（2015 年 7 月 1 日～継続中），発熱（2016 年 6 月 3 日～5 日），及び背部痛（2016 年 6 月 11 日～12 日）があった。

治験担当医師は，良性前立腺肥大症と治験薬との関連を否定した。

被験者 0303-005 – 重篤な有害事象（足関節部骨折）

被験者背景：31 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.5 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（足関節部骨折）

本被験者は，2009 年 8 月 27 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.5 mg 群にランダム化された。2009 年 10 月 7 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 4 月 5 日（A2201 試験の Day 181）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 1 月 5 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.5 mg）の初回投与を受けた。2012 年 12 月 19 日（A2201E1 試験の Day 715）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2002 年 6 月 13 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 2.0 であった。2009 年 5 月（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1a，IFN β-1b，及び glatiramer が投与された。A2201 試験中に再発はなかった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，A2201E1 試験に組み入れられたときの 2.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴の報告はなかった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，片頭痛があった。

A2201E1 試験中の併用薬として，避妊を目的に ethinyl-estradiol levonorgestrel を，片頭痛に対して sumatriptan 及び acetylsalicylic acid を，血栓症の予防を目的に enoxaparin を，MS に対して fingolimod を，疼痛の予防を目的に paracetamol 及び diclofenac を，インフルエンザ及び感冒に対して cefuroxime を，胃潰瘍及び汎胃炎の予防を目的に pantoprazole を，汎胃炎に対する胃内視鏡検査のために lidocaine を，汎胃炎に対して amoxicillin を使用していた。被験者は，汎胃炎に対して胃内視鏡検査を，甲状腺腫に対してシンチグラフィを，神経根炎に対して抜歯を受けていた。足関節部骨折の発現時の併用薬は，ethinyl estradiol-levonorgestrel 及び sumatriptan であった。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期に BAF 0.5 mg/日を投与されていたが，2011 年 2 月 2 日（A2201E1 試験の Day 29）に転倒し，左足関節を脱臼及び骨折した。放射線検査で腓骨粉砕骨折のエビデンスを認めた。同日（2011 年 2 月 2 日），被験者は入院した。最終診断は足関節両果脱臼骨折（閉鎖性高度脱臼，Weber 分類タイプ C）及び閉鎖性軟組織病変であった。同日（2011 年 2 月 2 日），被験者は骨接合術を受け，術後痛があると報告された。下肢背側を石膏包帯で固定し，移動の際には，平面では完全に荷重が軽減され，階段を昇るために用いるエルボークラッチを使用した。治療薬として calcium，pantoprazole，amikacin，enoxaparin，及び metamizole が投与された。被験者は理学療法も受けた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2011 年 2 月 10 日（A2201E1 試験の Day 37），被験者は退院した。2011 年 3 月 2 日（A2201E1 試験の Day 57），処置による疼痛は消失したと判断された。2012 年 1 月 9 日（A2201E1 試験の Day 370），被験者は器具（ねじ）を外す手術を受けた。2012 年 6 月 28 日（A2201E1 試験の Day 541），足関節部骨折は消失したと判断された。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 7 月 3 日（A2201E1 試験の Day 2007）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 8 月 16 日（A2201E1 試験の Day 2051）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，皮膚嚢腫（2011 年 10 月 7 日～2012 年 1 月 15 日），胃炎（2012 年 12 月 1 日～8 日），インフルエンザ（2013 年 2 月 4 日～17 日），甲状腺腫（2013 年 9 月 19 日～継続中），筋痙縮（2014 年 3 月 10 日～30 日），2 回目の胃炎（2014 年 4 月 1 日～2015 年 6 月 18 日），鼻咽頭炎（全 4 回，2014 年 12 月 2 日～2016 年 1 月 25 日），及び神経根障害（2015 年 4 月 1 日～2016 年 9 月 16 日）があった。

治験担当医師は，足関節部骨折と治験薬との関連を否定した。

被験者 0307-002 – 重篤な有害事象（耳硬化症，精神障害）

被験者背景：42 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.5 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（耳硬化症，精神障害）

本被験者は，2009 年 9 月 22 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.5 mg 群にランダム化された。2009 年 11 月 2 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 4 月 25 日（A2201 試験の Day 175）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 11 月 25 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.5 mg）の初回投与を受けた。2012 年 11 月 26 日（A2201E1 試験の Day 733）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，1990 年に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 4.0 であった。2008 年 9 月（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，glatiramer が投与された。A2201 試験中に再発はなかっ

た。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 3.0 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2011 年 12 月 5 日（A2201E1 試験の Day 376）及び 2015 年 4 月 29 日（A2201E1 試験の Day 1617）の 4.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，視神経炎（1990 年）及び耳硬化症（2002 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，睡眠障害（診断年の報告なし）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，MS に対して methylprednisolone を，生理痛，月経困難症，頭痛，及び頸部リンパ節腫脹に対して ibuprofen を，睡眠障害に対して zolpidem tartrate，zopiclone，及び trimipramine を，MS 再発の膀胱障害に対して tamsolusin を，ビタミン D 欠乏に対して vitamin D を使用しており，睡眠障害に対して統合エネルギー療法（Reself）及び MS 再発に対して理学療法を受けていた。耳硬化症及び精神障害の発現時の併用薬は，trimipramine 及び vitamin D であり，統合エネルギー療法（Reself）を受けていた。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期に BAF 0.5 mg/日を投与されていたが，2012 年 2 月 16 日（A2201E1 試験の Day 449）に両耳の耳硬化症を発現し入院した。同日（2012 年 2 月 16 日），右耳及び左耳のあぶみ骨摘出を受けた。耳硬化症の前治療薬として midazolam が，耳硬化症に対する治療薬として ciprofloxacin，cefotaxime，piritramide，zolpidem，metamizole，naloxone-tilidine，及び cefuroxime が投与された。耳硬化症による治験薬投与の変更はなかった。2012 年 2 月 19 日（A2201E1 試験の Day 452），被験者は退院した。2012 年 3 月 2 日（A2201E1 試験の Day 464），耳硬化症は消失したと判断された。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2015 年 7 月 31 日（A2201E1 試験の Day 1710），人間関係における個人的な問題が原因で精神障害を発現した。同日（2015 年 7 月 31 日），被験者はうつ病（非重篤）であると報告された。被験者に自殺念慮はないと報告された。精神障害に対する治療薬として midazolam が，うつ病に対する治療薬として mirtazapine が投与された。精神障害による治験薬投与の変更はなかった。被験者は経過観察のため一晩入院し，翌日，精神状態の改善が認められたため退院した。2015 年 8 月 1 日（A2201E1 試験の Day 1711），精神障害は消失したと判断された。2015 年 8 月 25 日（A2201E1 試験の Day 1735），うつ病は消失したと判断された。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 5 月 1 日（A2201E1 試験の Day 1985）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 8 月 1 日（A2201E1 試験の Day 2077）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，消化不良（2009 年 11 月 3 日～継続中），月経困難症（2010 年 10 月 26 日），睡眠障害（2010 年 10 月 27 日～2014 年 2 月 21 日），気道感染（2010 年 11 月 4 日～24 日），末梢性浮腫（2010 年 12 月 13 日～継続中），限局性浮腫（2010 年 12 月 13 日～継続中），上腹部痛（2011 年 1 月 15 日～継続中），筋骨格不快感（2012 年 11 月 20 日～12 月 10 日），視力低下（2012 年 11 月 27 日～継続中），疲労（2012 年 12 月 4 日～2013 年 5 月 15 日），リンパ節症（2013 年 4 月 22 日～29 日），リンパ球減少症（2013 年 5 月 15 日～継

続中），2 回目の疲労（2013 年 5 月 15 日～7 月 1 日），浮動性めまい（2013 年 5 月 15 日～7 月 1 日），無月経（2013 年 5 月 30 日～6 月 23 日），2 回目の月経困難症（2013 年 6 月 23 日），リンパ浮腫（2013 年 10 月 15 日～継続中），狭心症（2013 年 10 月 20 日～2015 年 9 月 10 日），頭痛（2014 年 1 月 18 日～3 月 15 日），2 回目の睡眠障害（2014 年 1 月 22 日～2 月 21 日），3 回目の睡眠障害（2014 年 6 月～継続中），ビタミン D 減少（2015 年 2 月 9 日～継続中），うつ病（2015 年 7 月 31 日～8 月 25 日），及び鼻咽頭炎（2015 年 11 月 10 日～17 日）があった。

治験担当医師は，耳硬化症及び精神障害と治験薬との関連を否定した。

被験者 0310-001 – 重篤な有害事象（悪心，食欲減退，薬物乱用，嘔吐，頭痛）

被験者背景：21 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.5 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（悪心，食欲減退，薬物乱用，嘔吐，頭痛）

本被験者は，2009 年 7 月 28 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.5 mg 群にランダム化された。2009 年 9 月 15 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 3 月 11 日（A2201 試験の Day 178）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 12 月 8 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.5 mg）の初回投与を受けた。2012 年 12 月 14 日（A2201E1 試験の Day 738）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2009 年 6 月 18 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 1.0 であった。A2201 試験の Day 1 前に 3 回の再発があり，直近の再発は 2009 年 6 月 15 日であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に 1 回の再発があった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 1.5 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2014 年 10 月 24 日（A2201E1 試験の Day 1417）の 0.0 及び 2015 年 5 月 5 日（A2201E1 試験の Day 1610）の 3.5 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，視神経炎（2008 年），大うつ病及び節足動物咬傷（いずれも 2009 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，胃炎（2008 年），慢性頭痛及びうつ病（診断年の報告なし）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，MS に対して methylprednisolone を，胃痛，胃炎，悪心，及び不調に対して metoclopramide を，悪心に対して *Saccharomyces boulardii* を，頭痛に対して acetylsalicylic acid-acteomonophen 及び ibuprofen を，右腕の疼痛及び感冒に対して ibuprofen を，不調を伴う持続性頭痛に対して metamizole を，胃腸炎に対して albumin tannate - ethacridine lactate monohydrate，pantoprazole，及び budesonide を，百日咳に対して clarithromycin 及び acetylcysteine を，咳嗽及び感冒に対して acetylcysteine を，細気管支喘息に対して budesonide を，大うつ病に対して escitalopram，agomelatine，venlafaxine，pipamperone，及び citalopram を，肘の真菌感染に対して clotrimazole を，

ステロイド治療に対する予防を目的に certoparin 及び pantoprazole を，高コレステリン値に対して simvastatin を，気管支炎に対して acetylcysteine，eucalyptol，及び amoxicillin を使用していた。また，歩行障害の予防を目的に足用装具を，右手の第 4 中手骨骨折に対して包帯を使用していた。悪心，食欲減退，薬物乱用，嘔吐，及び頭痛の発現時の併用薬は，agomelatine，simvastatin，pantoprazole，pipamperone，及び venlafaxine であった。

2013 年 6 月 14 日（A2201E1 試験の Day 920）～2014 年 1 月 11 日（A2201E1 試験の Day 1131），軽度から高度の間欠性頭痛（非重篤）が報告された。治療薬として ibuprofen が投与された。本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2014 年 2 月 10 日（A2201E1 試験の Day 1161）に中等度の頭痛（非重篤）を発現した。

2015 年 4 月 14 日（A2201E1 試験の Day 1589），悪心を発現した。治療の報告はなかった。2015 年 4 月 17 日（A2201E1 試験の Day 1592），被験者は食欲減退を発現し，鎮痛薬乱用と診断された。2015 年 5 月 5 日（A2201E1 試験の Day 1610），嘔吐及び頭痛増悪を発現し重篤（重症度は高度）となった。これらの有害事象に加えて，進行性頭痛，悪心，及び嘔吐（いずれも 3 週間持続）の症状があり，被験者は入院となった。同日（2015 年 5 月 5 日），脳脊髄液圧の緩やかな上昇が認められ，臨床検査結果（基準範囲は不明）は，ALT 59 U/L（CTCAE グレード 1），GGT 67 U/L（CTCAE グレード 1），及び白血球数 14350（単位不明）（CTCAE グレード 1）であり，被験者は pantoprazole の静脈内投与を受けた。治験担当医師は，臨床検査結果より感染症の可能性があると言及した。頭痛に対する治療薬として，ibuprofen，amitriptyline，paracetamol，及び metamizole が投与された。薬物乱用は頭痛，脳脊髄液圧の穏やかな上昇，及びうつ病と関連があったと報告された。薬物乱用により鎮痛薬の投与は中止され（年月日は不明），抗うつ薬が escitalopram から venlafaxine に変更された。2015 年 5 月 6 日（A2201E1 試験の Day 1611），脳脊髄液圧上昇（23.5 cm H_2O，CTCAE グレード 1）が認められ，頭痛に対して腰椎穿刺が行われた。腰椎穿刺により脳脊髄液圧低下が認められた。薬物乱用による治験薬投与の変更はなかった。同日（2015 年 5 月 6 日），薬物乱用は消失したと判断された。2015 年 5 月 12 日（A2201E1 試験の Day 1617），白血球数が 6590（単位不明）に改善した。悪心，食欲減退，嘔吐，及び頭痛による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 5 月 15 日（A2201E1 試験の Day 1620），悪心，食欲減退，嘔吐，及び頭痛は消失したと判断され，被験者は退院した。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 5 月 12 日（A2201E1 試験の Day 1983）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 8 月 18 日（A2201E1 試験の Day 2081）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，咳嗽（全 5 回，2010 年 12 月 15 日～2015 年 12 月 28 日），鼻出血（2011 年 3 月 1 日～2 日），鼻咽頭炎（全 4 回，2011 年 3 月 6 日～2016 年 4 月 29 日），ヘモグロビン減少（2011 年 3 月 8 日～11 日），上腹部痛（2011 年 11 月 1 日），靭帯捻挫（2012 年 1 月 5 日～3 月 19 日），四肢痛（2012 年 6 月 1 日），倦怠感（2013 年 2 月 7 日），錯感覚（2013 年 9 月 4 日～6 日），血腫（2013 年 9 月 5 日～9 日），胃腸炎（2013 年 10

月 21 日～24 日），2 回目の倦怠感（2013 年 11 月 10 日），百日咳（2013 年 12 月 16 日～2014 年 1 月 5 日），喘息（2014 年 3 月 12 日～7 月 1 日），血中コレステロール増加（2015 年 4 月 1 日～継続中），手骨折（2015 年 6 月 10 日～8 月 11 日），気管支炎（2015 年 7 月 26 日～8 月 6 日），背部痛（2016 年 1 月 1 日～3 月 10 日），真菌感染（2016 年 5 月 4 日～継続中），及び 2 回目の気管支炎（2016 年 7 月 17 日～31 日）があった。

治験担当医師は，悪心，食欲減退，薬物乱用，嘔吐，及び頭痛と治験薬との関連を否定したが，悪心，食欲減退，薬物乱用，嘔吐，及び頭痛と ibuprofen との関連は否定できないと判断した。頭痛の他の要因として，慢性頭痛及びうつ病等の合併症の進行が考えられた。

被験者 0901-002 – 重篤な有害事象（アナフィラキシー反応）

被験者背景：46 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.5 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（アナフィラキシー反応）

本被験者は，2009 年 9 月 4 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.5 mg 群にランダム化された。2009 年 10 月 13 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 4 月 12 日（A2201 試験の Day 182）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 11 月 2 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.5 mg）の初回投与を受けた。2012 年 10 月 22 日（A2201E1 試験の Day 721）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，1994 年 9 月に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 1.5 であった。2008 年 11 月（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1a が投与された。A2201 試験中に 1 回の再発があった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 2.0 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2011 年 5 月 3 日（A2201E1 試験の Day 183）の 2.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，樹木及び動物に対する過敏症（2008 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，口腔ヘルペス（1976 年），浮動性めまい及び回転性めまい（いずれも 2005 年以降），筋痙縮（2009 年）があった。

A2201E1 試験中の併用薬として，避妊を目的に drospirenone-ethinylestradiol を，脂漏性皮膚炎に対して ketoconazole を，免疫再構築を目的に evening primrose oil-vitamin E 及び folic acid を，浮動性めまい及び回転性めまいに対して prochlorperazine を，筋痙縮に対して baclofen を，睡眠障害及び筋痙縮に対して diazepam を，口唇単純ヘルペスに対して valaciclovir 及び aciclovir を，副腎皮質ステロイド療法時の胃痛に対して pantoprazole を，副腎皮質ステロイド療法時の不眠に対して zolpidem tartrate を，インフルエンザの予防を目的にインフルエンザワクチンを，頭痛及び感冒に対して paracetamol を，回転性めまいに対して domperidone を，筋痙縮に対して diclofenac を，

鼻アレルギーに対して mometasone furoate 及び levocetirizine を，破傷風の予防を目的に tetanus toxoid を，右手の術後疼痛に対して ibuprofen 及び mefenamic acid を，眼乾燥に対して polyvidone を，副鼻腔炎及び感冒に対して ibuprofen を，良性発作性回転性めまいに対して metoclopramide を，蕁麻疹に対して bilastine を，右手の損傷に対して lorazepam を，ステロイド投与時の予防として esomeprazole，zolpidem，及び calcium carbonate-colecalciferol を，歯科感染に対して amoxicillin 及び抗生物質の塗布剤を使用しており，歯科感染に対して歯根の手術を，右手の損傷に対して運動療法を受けていた。アナフィラキシー反応の発現時の併用薬は drospirenone-ethinylestradiol，ketoconazole，Naudicelle plus，prochlorperazine，baclofen，diazepam，aciclovir，mometasone furoate，levocetirizine，及び povidone であった。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期に BAF 0.5 mg/日を投与されていたが，2011 年 9 月 30 日（A2201E1 試験の Day 333），花粉又は虫除けキャンドルの成分（あるいは両方）の曝露を受けた。その後，被験者は両眼がかゆくなり，片眼に 1 滴ずつ povidone を点眼した。点眼から 5～10 分後に被験者の両眼が腫れ始め，咳嗽が発現した。被験者は prednisolone 及び levocetirizine の自己投薬を開始した。咳嗽，眼部腫脹，及び悪心は持続し，同日（2011 年 9 月 30），被験者は救命救急室に入院した。被験者はアナフィラキシー反応と診断された。治療薬として，methylprednisolone，clemastine，及び ranitidine が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2011 年 10 月 1 日（A2201E1 試験の Day 334），アナフィラキシー反応は消失したと判断され，被験者は退院した。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 4 月 17 日（A2201E1 試験の Day 1994）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 7 月 27 日（A2201E1 試験の Day 2095）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，脂漏性皮膚炎（2010 年 4 月 12 日～11 月 4 日），口腔ヘルペス（全 17 回，2010 年 10 月 6 日～2015 年 7 月 1 日），上腹部痛（2010 年 10 月 29 日），2 回目の上腹部痛（2010 年 11 月 18 日～20 日），不眠症（2010 年 11 月 18 日～20 日），頭痛（2011 年 3 月 21 日～26 日），眼乾燥（2011 年 4 月 1 日～継続中），硝子体出血（2011 年 4 月 28 日～継続中），副鼻腔炎（2011 年 12 月 27 日～30 日），2 回目の頭痛（2012 年 1 月 16 日～20 日），2 回目の副鼻腔炎（2013 年 1 月 19 日～25 日），歯感染（2014 年 1 月 2 日～2 月 15 日），鼻咽頭炎（2014 年 1 月 10 日～17 日），蕁麻疹（2014 年 11 月 20 日～12 月 15 日），頭位性めまい（2015 年 1 月 4 日～継続中），及び 2 回目の歯感染（2015 年 2 月 2 日～継続中）があった。

治験担当医師は，アナフィラキシー反応と治験薬との関連を否定したが，アナフィラキシー反応と povidone との関連は否定できないと判断した。

被験者 0906-001 – 重篤な有害事象（急性膵炎），投与中止に至った有害事象（急性膵炎）

被験者背景：51 歳，男性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.5 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：1. 重篤な有害事象（急性膵炎），2. 投与中止に至った有害事象（急性膵炎）

本被験者は，2009 年 5 月 8 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.5 mg 群にランダム化された。2009 年 6 月 15 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2009 年 12 月 21 日（A2201 試験の Day 190）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 12 月 22 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.5 mg）の初回投与を受けた。2012 年 12 月 20 日（A2201E1 試験の Day 730）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，1981 年に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 3.5 であった。2009 年 3 月（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 3.5 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2012 年 12 月 20 日（A2201E1 試験の Day 730）の 3.5 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，鼡径部ヘルニア修復（1995 年），胆嚢切除（診断年の報告なし），及び腎結石症（1999 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，勃起不全（1997 年），高コレステロール血症（1999 年），下痢（2002 年），及びうつ病（2004 年）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，高コレステロール血症に対して simvastatin を，うつ病に対して citalopram を，性的欠陥に対して sildenafil を，下痢に対して loperamide を，高血圧に対して amlodipine-perindopril，amlodipine-olmesartan medoxomil，及び hydrochlorothiazide を，痙直に対して tizanidine を使用していた。試験中に被験者は疣贅切除術も受けていた。急性膵炎の発現時，hydrochlorothiazide 及び amlodipine-perindopril を除き，上記併用薬はいずれも投与を継続していた。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2013 年 5 月 21 日（A2201E1 試験の Day 882），腹痛を発現し入院となった。腹痛は腹部全体に拡散した（放散痛なし）。被験者に発熱及び悪心はなく，排便は正常であった。同日（2013 年 5 月 21 日），臨床検査結果は，乳酸は 3.3 mmol/L（基準範囲：0.5～2.2 mmol/L），CRP は 30 mg/L（基準範囲：< 5 mg/L），AST は 28 U/L（基準範囲：< 41 U/L），ALT は 52 U/L（基準範囲：< 41 U/L），膵型アミラーゼは 1470 U/L（基準範囲：< 46 U/L），リパーゼは 1800 U/L（基準範囲：< 60 U/L），及び白血球数は 12.7×10^9/L であった。同日（2013 年 5 月 21 日），被験者は急性膵炎と診断された。急性膵炎のため治験薬の投与は中止され，最終投与日は 2013 年 5 月 21 日（A2201E1 試験の Day 882）であった。腹部超音波検査で膵臓のわずかな肥大が確認されたが，膵石は認められな

かった。翌日（2013 年 5 月 22 日），腹部 CT 検査で主膵管遠位部の結石症（慢性炎症による膵頭部石灰化を伴う中等度の上流膵管の拡張）の可能性があることが判明し，急性膵炎と確定診断された。また，肝内胆汁嚢胞も確認された。治療薬として paracetamol，抗生物質（詳細不明），pantoprazole，enoxaparin，althaea leaf and root を含有する口内洗浄液，mallow leaves，mint oil and salicylic acid（Malveol），glycerol，diclofenac，pethidine，paracetamol，及び metamizole が投与された。2013 年 5 月 28 日（A2201E1 試験の Day 889），急性膵炎は消失したと判断された。被験者は軽食及び禁酒を指導されて退院した。また，被験者は運動による回復を目的に理学療法（物理療法及び運動療法）を受けることも指導された。

2013 年 9 月 10 日，被験者は急性膵炎のため試験を中止し，試験終了時の診察を受けた。被験者が試験参加の同意を撤回したため，被験者は追跡調査期には移行しなかった。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，高血圧（2012 年 3 月 13 日～継続中），皮膚乳頭腫（2011 年 12 月 20 日～2012 年 1 月 25 日），咳嗽（2012 年 3 月 1 日～30 日），及び筋痙直（2011 年 9 月 21 日～2013 年 5 月 21 日）があった。

治験担当医師は，急性膵炎と治験薬との関連を否定できないと判断した。

5.6.5 BAF 0.25/2 mg 群

被験者 0102-007 – 重篤な有害事象（子宮頚部スミア異常，子宮頚部化生）

被験者背景：49 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（子宮頚部スミア異常，子宮頚部化生）

本被験者は，2010 年 9 月 23 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.25 mg 群にランダム化された。2010 年 10 月 27 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2011 年 1 月 25 日（A2201 試験の Day 91）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 2 月 1 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.25 mg）の初回投与を受けた。2012 年 10 月 31 日（A2201E1 試験の Day 639）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2006 年 5 月 18 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 2.5 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，直近の再発は 2010 年 9 月 9 日であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2012 年 7 月 16 日（A2201E1 試験の Day 532）の 2.5 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，気胸（1980 年），靭帯捻挫［頚部及び腰部（1986 年）］，大うつ病（2002 年），乳房生検［左側（2006 年）及び右側（2010 年）］，副鼻

腔炎（2008 年），子宮平滑筋腫の切除及び頭痛（いずれも 2009 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，脊柱損傷（1991 年）及び軽度のうつ病（2002 年）があった。

A2201E1 試験中の併用薬として，大うつ病に対して citalopram を，インフルエンザ症状及び間欠性頭痛に対して paracetamol 及び ibuprofen を，左足関節捻挫に対して paracetamol を，気管支炎及び副鼻腔炎に対して clarithromycin 及び moxifloxacin を，細菌性膣炎に対して metronidazole benzoate を，膣カンジダ症に対して clotrimazole を，顔面そう痒症に対して diphenhydramine を，尿路感染に対して sulfamethoxazole-trimethoprim を，下痢に対して loperamide 及び dimenhydrinate を，高血圧に対して amlodipine besilate 及び valsartan を，口腔感染症に対して nystatin を，MS に対して fingolimod を，間欠的不眠症に対して acetaminophen-chlorhydrate-diphenhydramine，oxazepam，及び lorazepam を使用しており，脂漏性角化症（左側頭部）及び足底疣贅に対して凍結療法を受けていた。子宮頚部スミア異常及び子宮頚部化生の発現時の併用薬は，citalopram，paracetamol，及び loperamide であった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2013 年 1 月 17 日（A2201E1 試験の Day 717）に重要な子宮頚部スミア異常（扁平上皮異常）が認められ，2013 年 1 月 22 日（A2201E1 試験の Day 722）に左乳房の母斑が切除された。2013 年 8 月 7 日（A2201E1 試験の Day 919）に再度生検評価を実施した結果，低悪性度の上皮内扁平上皮病変が認められた。同日（2013 年 8 月 7 日），子宮頚部化生と診断された。2013 年 10 月 23 日（A2201E1 試験の Day 996），定期的な PAP スミア検査及び子宮頚部スミア検査で異常が認められた。2013 年 11 月 6 日（A2201E1 試験の Day 1010），膣鏡検査で，複数の組織断片（全部で 0.1 cm 未満）から成る扁平上皮化生（1 時の方向）及び単一の組織断片（0.3 × 0.2 × 0.1 cm）から成る低悪性度の上皮内病変（6 時の方向）が認められた。治療の報告はなかった。子宮頚部スミア異常及び子宮頚部化生による治験薬投与の変更はなかった。2016 年 4 月 30 日（A2201E1 試験の Day 1916），子宮頚部スミア異常は消失したと判断された。最終報告時点で，子宮頚部化生は持続していた。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 6 月 21 日（A2201E1 試験の Day 1968）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 9 月 21 日（A2201E1 試験の Day 2060）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，間欠性下痢（2010 年 12 月 15 日～2011 年 6 月 1 日），口腔内潰瘍形成（2011 年 1 月 29 日～2 月 28 日），インフルエンザ（2011 年 1 月 31 日～2 月 7 日），発疹（2011 年 4 月 1 日～6 月 1 日），脂漏性角化症（2010 年 1 月 1 日～2011 年 4 月 5 日），丘疹（2010 年 1 月 1 日～2011 年 6 月 1 日），そう痒症（2011 年 4 月 1 日～6 月 1 日），咳嗽（2011 年 7 月 15 日～8 月 15 日），乳房痛（2011 年 10 月 7 日～継続中），乳房の良性新生物（2011 年 10 月 20 日～継続中），尿路感染（2011 年 10 月 1 日～24 日），回転性めまい（2011 年 10 月 1 日～継続中），間欠性頭痛（2012 年 10 月 15 日～継続中），皮膚乳頭腫（2012 年 1 月 23 日～2 月 29 日），感覚鈍麻（2012 年 1 月 18 日～19 日），直腸出血（2012 年 3 月 24 日～28 日），2 回目の間欠性下痢（2012 年 7 月 11 日～継続中），ほてり（2012 年 5 月 1 日～継続中），呼吸

困難（2012 年 5 月 1 日～8 月 15 日），C-反応性蛋白増加（2012 年 7 月 16 日～10 月 31 日），メラノサイト性母斑（2013 年 1 月 22 日），不眠症（2013 年 3 月 4 日～継続中），筋肉痛及び疲労（いずれも 2012 年 11 月 7 日～継続中），副鼻腔炎（2013 年 6 月 4 日～13 日），気管支炎（2013 年 6 月 4 日～19 日），細菌性膣炎（2013 年 8 月 2 日～10 日），2 回目の細菌性膣炎（2013 年 10 月 2 日～18 日），変形性関節症（2013 年 4 月 1 日～継続中），腱炎（2013 年 10 月 1 日～継続中），靭帯捻挫（2014 年 6 月 16 日～7 月 2 日），高血圧（2014 年 10 月 15 日～継続中），眼充血（2015 年 1 月 27 日～29 日），頭位性回転性めまい（2014 年 12 月 5 日～継続中），脂漏性角化症（2015 年 1 月 8 日～継続中），低血糖（2015 年 1 月 13 日～継続中），アレルギー性そう痒症及び薬疹（いずれも 2015 年 5 月 15 日～6 月 15 日），食中毒（2016 年 5 月 31 日～6 月 2 日），口腔感染（2016 年 8 月 19 日～29 日），外陰部腟カンジダ症（2016 年 8 月 25 日～28 日），脱毛症（2016 年 6 月 22 日～9 月 10 日），下腹部痛（2016 年 9 月 21 日～継続中）があった。

治験担当医師は，子宮頚部スミア異常及び子宮頚部化生と治験薬との関連を否定した。

被験者 0104-009 – 重篤な有害事象（遠隔転移を伴う結腸癌），投与中止に至った有害事象（遠隔転移を伴う結腸癌）

被験者背景：44 歳，男性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：1. 重篤な有害事象（遠隔転移を伴う結腸癌），2. 投与中止に至った有害事象（遠隔転移を伴う結腸癌）

本被験者は，2010 年 10 月 4 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.25 mg 群にランダム化された。2010 年 11 月 9 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2011 年 1 月 31 日（Day 84）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 2 月 1 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.25 mg）の初回投与を受けた。2013 年 1 月 16 日（A2201E1 試験の Day 716）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2006 年 12 月 19 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 3.0 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，直近の再発は 2009 年 9 月 21 日であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1a が投与された。A2201 試験中に 1 回の再発があった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2015 年 6 月 30 日（A2201E1 試験の Day 1611）の 4.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，背部痛（1995 年），脛骨骨折（2003 年），嚢胞切除（2004 年），及び血管形成（右頸静脈，2010 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，便秘（1980 年発症），頭痛，背部の湿疹及びざ瘡（いずれも 2007 年発症）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，良好な健康目的で生薬製剤（Malva-T，sterols

及び sterolins），Camellia sinensis，Silybum marianum，Ginkgo biloba，及び iron を，感冒に対して Oscillococcinum を，勃起不全に対して tadalafil 及び生薬製剤（maka，lepidium meyenii）を使用していた。事象（遠隔転移を伴う結腸癌）の発現時，生薬製剤（senna alexandrina 及び malva verticallata）及び anas barbariae を除き，上記併用薬はいずれも投与を継続していた。

2015 年 10 月 14 日（A2201E1 試験の Day 1717，非盲検期の BAF 2 mg/日投与中），呼吸時の心窩部痛が 2 週間認められ，疲労が増大していた。2015 年 10 月 23 日（A2201E1 試験の Day 1726），胸部及び腹部の CT 検査の結果，複数の肝腫瘤を伴う肝角部の横行結腸近位の肥厚が認められ，遠隔転移を伴う結腸癌（肝転移）と診断された。肺尖部の傍隔壁に肺気腫が認められた。肺実質の状態は良好で，結節及び腫瘤は認められなかった。病期 4 の癌と確定診断された。心窩部痛は自然に消失したが，報告が必要な体重減少が認められた。遠隔転移を伴う結腸癌に対する治療は報告されなかった。2015 年 10 月 27 日（A2201E1 試験の Day 1730），事象（遠隔転移を伴う結腸癌）により治験薬の投与は中止され，最終投与日は 2015 年 10 月 26 日（A2201E1 試験の Day 1729）であった。最終報告時点で，事象（遠隔転移を伴う結腸癌）は持続していた。

被験者は遠隔転移を伴う結腸癌のため試験を中止し，2015 年 12 月 7 日に最終の診察を受けた。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，浮動性めまい（2012 年 7 月 16 日），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2013 年 1 月 14 日～2014 年 1 月 13 日），断続的なリンパ球数減少（2013 年 1 月 30 日～継続中），高血圧（2013 年 4 月 22 日～2015 年 12 月 7 日），骨痛（2013 年 4 月 22 日～継続中），喘鳴（2013 年 10 月 21 日～継続中），圧痛（2013 年 4 月 22 日～継続中），鼻咽頭炎（2013 年 12 月 29 日～2014 年 2 月 9 日），筋骨格痛（2014 年 4 月 22 日～継続中），回転性めまい（2014 年 5 月 5 日～6 月 11 日），勃起不全（2014 年 7 月 14 日～継続中），及び関節痛（2015 年 6 月 30 日～継続中）があった。

治験担当医師は，遠隔転移を伴う結腸癌と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 0202-005 – 重篤な有害事象（急性腎盂腎炎，尿路感染 2 回，腎盂腎炎，上気道感染，気道感染）

被験者背景：34 歳，男性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（急性腎盂腎炎，尿路感染 2 回，腎盂腎炎，上気道感染，気道感染）

本被験者は，2010 年 8 月 16 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.25 mg 群にランダム化された。2010 年 9 月 11 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 12 月 10 日（A2201 試験の Day 91）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 12 月 11 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.25 mg）の初回投与を受けた。2012 年 12 月 5 日（A2201E1 試験の Day 726）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2003 年 12 月に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 4.5 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，直近の再発は 2010 年 3 月であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1a が投与された。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2011 年 6 月 8 日（A2201E1 試験の Day 180）の 4.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，視神経炎（1999 年），下痢（2003 年），股関節部骨折及び尿失禁（いずれも 2009 年），不眠症（2006 年），膀胱腫張（2013 年），急性腎盂腎炎及びラクトース不耐性（診断年の報告なし）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴は報告されなかった。A2201E1 試験中の併用薬として，尿失禁に対して darifenacin，amitriptyline，herbal preparation（Kentea），及び solifenacin succinate を，不眠症に対して zopiclone 及び doxepin を，気分変化に対して sertraline を，下痢に対して loperamide を，ラクトース不耐性に対して tilactase を，歩行困難に対して methylprednisolone を，予防として *Lactobacillus acidophilus*，pantoprazole，及び vitamin D を使用していた。被験者は，回転性めまいに対して理学療法も受けていた。急性腎盂腎炎の発現時の併用薬は，darifenacin，doxepin，loperamide，及び tilactase であった。尿路感染（1 回目）の発現時の併用薬は，doxepin，loperamide，tilactase，及び vitamin D であった。腎盂腎炎の発現時の併用薬は，doxepin，loperamide，tilactase，vitamin D，及び darifenacin であった。上気道感染の発現時の併用薬は，loperamide，tilactase，vitamin D，及び doxepin であった。尿路感染（2 回目）の発現時の併用薬は，loperamide，tilactase，vitamin D，darifenacin，及び doxepin であった。気道感染の発現時の併用薬は，loperamide，tilactase，vitamin D，mirabegron，及び doxepin であった。

本被験者は，A2201E1 試験の用量盲検期に BAF 0.25 mg/日を投与されていたが，2011 年 9 月 24 日（A2201E1 試験の Day 288）に急性腎盂腎炎を発現し，入院となった。臨床検査で白血球数増加［15.6×10^9/L（基準範囲：3.4～8.2×10^9/L，陽性）］が認められ，CRP は 35 mg/L（基準範囲：≤ 10 mg/L），尿中亜硝酸塩は陽性であった。治療薬として cefuroxime 及び ciprofloxacin が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2011 年 9 月 26 日（A2201E1 試験の Day 290），急性腎盂腎炎は消失したと判断され，被験者は退院した。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2013 年 1 月 7 日（A2201E1 試験の Day 759）に尿路感染（1 回目）と診断され，入院となった。臨床検査結果の詳細は報告されなかった。治療薬として tolterodine，amantadine，及び vitamin E が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 1 月 11 日（A2201E1 試験の Day 763），被験者は退院した。2013 年 1 月 18 日（A2201E1 試験の Day 770），尿路感染（1 回目）は消失したと判断された。

2013 年 4 月 3 日（A2201E1 試験の Day 845）に高体温，疲労，及び脱力を発現し，入院となった。同日（2013 年 4 月 3 日），尿検査で白血球数増加（9.8×10^9/L）及び C-反応性蛋白増加

（26 mg/L）が認められた。同日（2013 年 4 月 3 日），被験者は腎盂腎炎と診断された。入院中に CRP は 143 mg/L まで増加した。治療薬として cefuroxime が投与された。2013 年 4 月 9 日（A2201E1 試験の Day 851），CRP は 33 mg/L まで減少し，白血球数は正常値（5.7 × 10^9/L）に復した。同日（2013 年 4 月 9 日），被験者は退院した。被験者は尿路カテーテル留置の既往があり，本事象発現前の数年間，間欠導尿を行っていた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2013 年 4 月 14 日（A2201E1 試験の Day 856），腎盂腎炎は消失したと判断された。治験担当医師は，腎盂腎炎の原因は間欠導尿であったと報告した。

2015 年 1 月 26 日（A2201E1 試験の Day 1508）に上気道感染と診断された。2015 年 1 月 27 日（A2201E1 試験の Day 1509），血清検査で A 型インフルエンザウイルス陽性が認められ，被験者は入院した。治療薬として抗生物質（詳細不明）及び oseltamivir が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 1 月 30 日（A2201E1 試験の Day 1512），上気道感染は消失したと判断され，被験者は退院した。

2015 年 8 月 3 日（A2201E1 試験の Day 1697）に尿路感染（2 回目）と診断され，入院となった。全身健康状態の悪化を認め，治療薬として pivmecillinam 及び mirabegron が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 8 月 25 日（A2201E1 試験の Day 1719），尿路感染（2 回目）は消失したと判断された。被験者の退院に関する詳細は報告されなかった。

被験者は治験実施計画書の規定のとおり治験薬の最終投与を 2016 年 6 月 20 日（A2201E1 試験の Day 2019）に受けた。

2016 年 7 月 20 日（治験薬最終投与 30 日後），被験者は発熱を発現した。2016 年 7 月 23 日，被験者は気道感染と診断され，入院となった。治療薬として cefuroxime 及び sulfadiazine-trimethoprim が投与された。2016 年 7 月 25 日，気道感染は消失したと判断され，被験者は退院した。

被験者は A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し，追跡調査期に移行した（追跡調査の最終診察日は 2016 年 9 月 28 日）。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2010 年 9 月 17 日～2016 年 9 月 28 日），上腹部痛（2010 年 12 月 11 日～12 日），C-反応性蛋白増加（2010 年 12 月 17 日～2011 年 1 月 17 日），挫傷（2010 年 12 月 17 日～19 日），鼻咽頭炎（2011 年 2 月 26 日～3 月 11 日），2 回目の鼻咽頭炎（2012 年 11 月 1 日～11 日），気分変化（2013 年 1 月 8 日～2 月 15 日），インフルエンザ（2014 年 8 月 13 日～20 日），便秘（2015 年 10 月 23 日～2016 年 3 月 31 日），回転性めまい（2016 年 1 月 28 日～3 月 31 日），緑内障（2015 年 12 月 9 日～継続中），及び皮膚乳頭腫（2016 年 9 月 19 日～継続中）があった。

治験担当医師は，尿路感染（1 回目）と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，急性腎盂腎炎，腎盂腎炎，上気道感染，及び尿路感染（2 回目）と治験薬との関連を否定した。

被験者 0303-025 – 重篤な有害事象（腱断裂）

被験者背景：51 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（腱断裂）

本被験者は，2010 年 7 月 15 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.25 mg 群にランダム化された。2010 年 8 月 23 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 11 月 30 日（A2201 試験の Day 100）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 12 月 15 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.25 mg）の初回投与を受けた。2012 年 11 月 29 日（A2201E1 試験の Day 716）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，1988 年に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 3.0 であった。2010 年 1 月 27 日（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1a，IFN β-1b，glatiramer，及び natalizumab が投与された。A2201 試験中に 1 回の再発があった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2014 年 12 月 4 日（A2201E1 試験の Day 1451）の 2.5 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，扁桃摘出（1965 年），薬物過敏症［analgin（1973 年）］，流産（2000 年），椎間板突出（2004 年），喘息（2006 年），及び肝嚢胞（2008 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，うつ病（2008 年）及び肩回旋筋腱板症候群（2010 年）があった。被験者は 2009 年に右肩の肩回旋筋腱板症候群に対して手術を受けた。A2201E1 試験中の併用薬として，うつ病に対して escitalopram を，経口避妊薬として cyproterone-ethinyl estradiol を，背部痛に対して ibuprofen を，MS 関連の可動性向上を目的に fampridine を，子宮掻爬に対して doxycycline，ibuprofen，及び ascorbic acid を，左足の損傷（びらん）に対して fucidin ointment 及び corticosteroid を，肩の選択的関節鏡処置後の血栓症の予防を目的に certoparin を使用していた。被験者は，子宮内膜出血に対して子宮掻爬を，肩峰下滑液包炎及び棘上筋縫合のため肩の選択的関節鏡処置を受けていた。被験者は，椎間板脱出に対して脊柱運動も行っていた。腱断裂の発現時の併用薬は，cyproterone-ethinyl estradiol 及び fampridine であった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2015 年 3 月 12 日（A2201E1 試験の Day 1549）に左腕の腱断裂（二頭筋腱断裂）を発現した。2015 年 4 月 15 日（A2201E1 試験の Day 1583），被験者は入院し，棘上筋腱及び二頭筋腱は修復された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 4 月 15 日（A2201E1 試験の Day 1583），腱断裂は消失したと判断された。2015 年 4 月 18 日（A2201E1 試験の Day 1586），被験者は退院した。

被験者は A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 7 月 3 日（A2201E1 試験の Day 2028）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 10 月 5 日（A2201E1 試験の Day 2122）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，背部痛（2010 年 12 月 20 日～30 日），関節痛（2011 年 5 月 1 日～8 月 1 日），子宮出血（2011 年 6 月 1 日～2012 年 3 月 1 日），滑液包炎（2009 年～継続中），脂漏性角化症（2014 年 12 月 4 日～2015 年 12 月 2 日），鼻咽頭炎（2015 年 2 月 27 日），四肢損傷（2015 年 11 月 20 日～12 月 20 日），椎間板突出（2015 年 12 月 31 日～継続中）があった。

治験担当医師は，腱断裂と治験薬との関連を否定した。

被験者 0303-036 – 重篤な有害事象（多発性硬化症再発），投与中止に至った有害事象（多発性硬化症再発）

被験者背景：44 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：1. 重篤な有害事象（多発性硬化症再発），2. 投与中止に至った有害事象（多発性硬化症再発）

本被験者は，2010 年 9 月 23 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.25 mg 群にランダム化された。2010 年 11 月 15 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2011 年 2 月 13 日（A2201 試験の Day 91）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 2 月 28 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.25 mg）の初回投与を受けた。2012 年 11 月 12 日（A2201E1 試験の Day 624）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2010 年 3 月に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 2.0 であった。A2201 試験の Day 1 前に 2 回の再発があり，そのうち直近の再発は 2010 年 6 月 5 日であった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に 1 回の再発があった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2012 年 8 月 29 日（A2201E1 試験の Day 549）の 3.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，不妊手術（1998 年）及び慢性蕁麻疹（2004 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴は報告されなかった。A2201E1 試験中の併用薬として，尿路感染に対して trimethoprim-sulfamethoxazol を，胃潰瘍の予防を目的に pantoprazole を，血栓症の予防を目的に certoparin を使用していた。多発性硬化症再発の発現時に継続していた併用薬はなかった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2012 年 12 月 15 日（A2201E1 試験の Day 657）に歩行運動失調，腸及び膀胱の制御喪失を伴う高度の再発があり，

第 3 胸椎から右遠位優位の知覚性の横断性脊髄症候群，右側優位の痙性不全対麻痺，及び上肢下肢の運動失調を発現した。被験者は運動性失語症，便失禁，及び尿失禁も発現した。同日（2012 年 12 月 15 日），被験者は多発性硬化症再発と診断され入院し，膀胱カテーテル留置及び urbason パルス治療を受けた。また，被験者は亜硝酸塩陽性の尿路感染と診断された。尿路感染に対する治療薬として nitrofurantoin 系抗生物質（詳細不明）が 3 日間以上にわたり投与された。被験者の歩行機能及び協調運動機能は低下した。歩行機能及び協調運動機能は methylprednisolone による治療後，回復した。2012 年 12 月 17 日（A2201E1 試験の Day 659），全脊椎 MRI 検査で頚部髄質，上部胸髄，第 5 及び第 7 胸椎に複数の脱髄が認められた。2012 年 12 月 19 日（A2201E1 試験の Day 661），頭部 MRI 検査の結果，2012 年 8 月 29 日（A2201E1 試験の Day 549）に実施した前回の結果と比較して，テント上下に脱髄の進行が認められ，左側脳室三角部にわずかなバリア機能不全を伴っていた。多発性硬化症再発のため治験薬の投与は中止され，最終投与日は 2012 年 12 月 28 日（A2201E1 試験の Day 670）であった。2013 年 1 月 3 日，natalizumab による治療を開始した。2013 年 1 月 31 日の EDSS スコアは 6.0 であった。2013 年 2 月 6 日，多発性硬化症再発は消失したと判断された。追跡調査の診察日（2013 年 4 月 30 日）の EDSS スコアは 3.5 であった。

被験者は治験薬の投与中止後，追跡調査期に移行した（追跡調査の最終診察日は 2013 年 4 月 30 日）。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，鼻咽頭炎（2011 年 2 月 8 日～26 日），尿路感染（2011 年 1 月 31 日～2 月 4 日），肝酵素上昇（2012 年 5 月 29 日～7 月 2 日），耳鳴（2012 年 7 月 9 日～10 月 15 日），失語症（2012 年 8 月 14 日～15 日），及びざ瘡（2013 年 4 月 8 日～継続中）があった。

治験担当医師は，多発性硬化症再発と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 0602-006 – 重篤な有害事象（脾嚢胞）

被験者背景：44 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（脾嚢胞）

本被験者は，2010 年 7 月 22 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.25 mg 群にランダム化された。2010 年 8 月 12 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 11 月 2 日（A2201 試験の Day 83）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 12 月 13 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.25 mg）の初回投与を受けた。2012 年 12 月 17 日（A2201E1 試験の Day 736）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2009 年 12 月 19 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 2.5 であった。2009 年 12 月（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。

A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかった。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2012 年 12 月 17 日（A2201E1 試験の Day 736）の 3.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，視神経炎（1997 年），ビタミン B12 欠乏（2009 年），脾嚢胞及びヘリコバクター感染（いずれも 2010 年）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，避妊を目的に ethinylestradiol-gestodene 及び dienogest-estradiol を，ビタミン B12 欠乏に対して cyanocobalamin を，腸の蠕動運動促進を目的に trimebutine を，回転性めまいに対して betahistine を，上気道感染に対して clarithromycin を使用していた。脾嚢胞の発現時の併用薬は，dienogest-estradiol であった。

本被験者は，A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2013 年 6 月 4 日（A2201E1 試験の Day 905）に脾嚢胞の腫大［嚢胞腫大（91.8 × 77 × 91.1 mm^3）］が認められた。2013 年 10 月 22 日（A2201E1 試験の Day 1045），被験者は外科的嚢胞切除のため入院した。同日（2013 年 10 月 22 日），脾嚢胞のため治験薬の投与は中断された。2013 年 10 月 23 日（A2201E1 試験の Day 1046），被験者は脾嚢胞の一部を切除する腹腔鏡下切除術を受け，術後血栓塞栓症の予防を目的に nadroparin を投与された。同日（2013 年 10 月 23 日），脾嚢胞は消失したと判断された。2013 年 10 月 24 日（A2201E1 試験の Day 1047），治験薬の投与が再開された。2013 年 10 月 28 日（A2201E1 試験の Day 1051），被験者は退院した。

被験者は A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 6 月 5 日（A2201E1 試験の Day 2002）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 9 月 7 日（A2201E1 試験の Day 2096）］。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，上気道感染（2013 年 8 月 1 日～15 日）及び副鼻腔炎（2015 年 11 月 18 日～継続中）があった。

治験担当医師は，脾嚢胞と治験薬との関連を否定した。

被験者 0801-005 – 重篤な有害事象（乳癌），投与中止に至った有害事象（乳癌）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：1. 重篤な有害事象（乳癌），2. 投与中止に至った有害事象（乳癌）

本被験者は，2010 年 7 月 14 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.25 mg 群にランダム化された。2010 年 9 月 13 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。2010 年 12 月 15 日（A2201 試験の Day 94）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2010 年 12 月 20 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.25 mg）の初回投与を受けた。2012 年 12 月 11 日（A2201E1 試験の Day 723）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2004 年 3 月 13 日に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 3.5 であった。2010 年 3 月（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬は投与されていなかったが，被験者は MS 疾患修飾薬の治験薬（xaliproden）の臨床試験に参加していた。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは報告されなかった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2014 年 6 月 16 日（A2201E1 試験の Day 1275）の 4.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴は報告されなかった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，子宮平滑筋腫（2002 年），不眠症（2003 年），便秘（2005 年），筋拘縮（2006 年），及び高コレステロール血症（2009 年）があった。

A2201E1 試験中の併用薬として，不眠症に対して doxylamine を，頚部拘縮に対して tetrazepam, ibuprofen，dexketoprofen，aceclofenac，及び paracetamol を，感冒に対して acetylcysteine 及び acetaminophen-salicylamide を，MS 関連の便秘に対して magnesium 及び Plantago ovata を，月経困難症に対して metamizole を，インフルエンザ症状に対して paracetamol 及び acetylcysteine を，尿流測定時の予防として fosfomycin trometamol を，腎盂造影のため aceclofenac 及び sodium を，尿路感染に対して amoxicillin 及び fosfomycin trometamol を，MS 関連の尿意切迫に対して solifenacin 及び tamsulosin を使用していた。腎盂造影及び尿流測定は，泌尿器系の問題に対して行われた。事象（乳癌）発現時の併用薬は，magnesium，tamsulosin，paracetamol 及び solifenacin であった。

2014 年 12 月 1 日（A2201E1 試験の Day 1443，非盲検期の BAF 2 mg/日投与中），被験者は乳癌（CT2N1Mx，HER2 陽性，Ki-67 35%）と診断された。本事象に対する治療の詳細は報告されなかった。事象（乳癌）のため，治験薬の投与は中止された。治験薬の最終投与日は，2014 年 12 月 11 日（A2201E1 試験の Day 1453）であった。最終報告時点で，事象（乳癌）は持続していた。

治験薬の投与中止後，被験者は追跡不能となり，最終診察日は 2014 年 12 月 15 日であった。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，尿路感染（全 8 回，2011 年 7 月 26 日～2014 年 11 月 29 日），インフルエンザ（2012 年 12 月 18 日～22 日），鼻咽頭炎（2013 年 11 月 8 日～14 日），及び尿意切迫（2013 年 12 月 1 日～継続中）があった。

治験担当医師は，乳癌と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 0954-001 – 重篤な有害事象（口腔ヘルペス，多発性硬化症再発）

被験者背景：33 歳，女性，白人

投与群：用量盲検期に BAF 0.25 mg 投与後，非盲検期に BAF 2 mg 投与

事象：重篤な有害事象（口腔ヘルペス，多発性硬化症再発）

本被験者は，2010 年 10 月 6 日に A2201 試験に組み入れられ，BAF 0.25 mg 群にランダム化された。2010 年 11 月 4 日（A2201 試験の Day 1）に，A2201 試験の治験薬の初回投与を受けた。

2011 年 2 月 10 日（A2201 試験の Day 99）に，A2201 試験の治験薬の最終投与を受けた。その後，A2201E1 試験の用量盲検期に組み入れられ，2011 年 8 月 22 日（A2201E1 試験の Day 1）に治験薬（BAF 0.25 mg）の初回投与を受けた。2013 年 5 月 30 日（A2201E1 試験の Day 648）に非盲検期に移行し，BAF 2 mg を 1 日 1 回投与された。

本被験者は，2004 年 5 月に MS と診断された。A2201 試験に組み入れられたとき，EDSS スコアは 1.5 であった。2008 年 10 月（A2201 試験の Day 1 前）に 1 回の再発があった。A2201 試験に組み入れられる前に，MS 疾患修飾薬として，IFN β-1a が投与された。A2201 試験中に再発はなかった。A2201E1 試験に組み入れられたときの EDSS スコアは 2.0 であった。以下に記載する重篤な有害事象の発現前で最後にわかっている EDSS スコアは，2014 年 8 月 25 日（A2201E1 試験の Day 1100）の 1.0 であった。

A2201 試験のスクリーニング時の既往歴として，交通事故及び頚部痛（いずれも 1999 年），視神経炎（2010 年）があった。A2201 試験のスクリーニング時の現病歴として，頻脈（1982 年）及びアフタ性口内炎（2010 年）があった。A2201E1 試験中の併用薬として，月経時出血に対して paracetamol，medroxyprogesterone，及び multivitamins with minerals を，急性副鼻腔炎に対して cefuroxime，amoxicillin-clavulanic acid，paracetamol，及び xylometazoline を，避妊を目的に norethisterone enanthate-estradiol 及び drospirenone with ethinyl estradiol を，うつ病に対して escitalopram 及び sertraline を，発熱に対して paracetamol を，ヘルペスに対して mupirocin 及び valaciclovir を，中耳炎に対して amoxicillin-clavulanic acid を，尿路感染に対して nitrofurantoin 及び ciprofloxacin を，蟯虫の予防を目的に mebendazole を，インフルエンザ及び上部尿路感染に対して ibuprofen を使用していた。被験者は下肢の静脈瘤に対して包帯を使用していた。口腔ヘルペスの発現時に継続していた併用薬はなかった。多発性硬化症再発の発現時の併用薬は sertraline であった。

被験者は，2015 年 1 月 5 日（A2201E1 試験の Day 1233）～2015 年 1 月 28 日（A2201E1 試験の Day 1256）に鼻ヘルペスを発現した。被験者は A2201E1 試験の非盲検期に BAF 2 mg/日を投与されていたが，2015 年 2 月 10 日（A2201E1 試験の Day 1269），口腔ヘルペス再発と診断された。治療薬として valaciclovir 及び mupirocin が投与された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2015 年 2 月 16 日（A2201E1 試験の Day 1275），口腔ヘルペスは消失したと判断された。

被験者は A2201E1 試験の用量盲検期及び非盲検期を終了し［治験薬の最終投与は 2016 年 6 月 26 日（A2201E1 試験の Day 1771）］，追跡調査期に移行した［追跡調査の最終診察日は 2016 年 9 月 22 日（A2201E1 試験の Day 1859）］。

2016 年 9 月 18 日（治験薬最終投与 88 日後），多発性硬化症再発が報告された。被験者は霧視［右眼（視野の半分しかみえない）］を訴えた。そのため，治療薬として corticosteroid が 5 日間投与され，治療終了時に被験者の右眼は完治していた。その時点で，glatiramer 20 mg の投与が開始されていたことが報告された（開始年月日は不明）。被験者は glatiramer 投与開始 2 日後に片麻痺（右側の肩甲骨からつま先までのしびれ感）を発現し，症状は 8 日間継続した。被験者は相

次いでさまざまな発作を発現したと報告された。BAF の投与中に静脈瘤（臨床的に重要ではない）の発現もあったが，試験中の発作は一度もなかった。被験者はパルス治療を受けた。2016 年 12 月 14 日，多発性硬化症再発は消失したと判断された。

試験中に発現した他の非重篤な有害事象には，うつ病（2011 年 1 月 4 日～2012 年 1 月 1 日），血中コレステロール増加（2011 年 2 月 14 日～9 月 21 日），眼の感覚鈍麻（2011 年 6 月 1 日～2012 年 8 月 25 日），2 回目の血中コレステロール増加（2011 年 11 月 22 日～2012 年 2 月 20 日），尿路感染（2011 年 12 月 24 日～31 日），単純ヘルペス（2012 年 1 月 5 日～15 日），不正子宮出血（2012 年 2 月 13 日～3 月 13 日），3 回目の血中コレステロール増加（2012 年 5 月 22 日～継続中），発熱（2012 年 8 月 1 日），振戦（2012 年 8 月 25 日～2015 年 8 月 25 日），2 回目の発熱（2012 年 11 月 1 日），2 回目の尿路感染（2012 年 11 月 6 日～8 日），2 回目の単純ヘルペス（2013 年 2 月 11 日～13 日），急性副鼻腔炎（2013 年 5 月 13 日～31 日），上気道感染（2013 年 10 月 4 日～20 日），稗粒腫（2013 年 10 月 7 日～9 日），アンドロゲン性脱毛症（2013 年 11 月 8 日～10 日），中耳炎（2014 年 1 月 30 日～2 月 2 日），皮膚乳頭腫（2014 年 8 月 1 日～9 月 1 日），光視症（2014 年 8 月 25 日～2015 年 8 月 25 日），2 回目のうつ病（2015 年 4 月 22 日～継続中），2 回目の皮膚乳頭腫（2015 年 8 月 10 日～継続中），疲労（2015 年 9 月 15 日～2016 年 1 月 15 日），静脈瘤（2015 年 11 月 27 日～継続中），寝汗（2016 年 2 月 15 日～6 月 15 日），2 回目の不正子宮出血（2016 年 3 月 1 日～4 月 4 日），関節腫脹（2016 年 3 月 10 日～4 月 15 日），及び 3 回目の皮膚乳頭腫（2016 年 6 月 27 日～継続中）があった。

治験担当医師は，口腔ヘルペスと治験薬との関連を否定できないと判断した。