ジロキシメルフマラート

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

バイオジェン・ジャパン株式会社

1 生物薬剤学試験

1.1 ALK8700-A103 試験 モジュール 5.3.1.2.1

試験の表題

A Phase 1 Study to Determine the Relative Bioavailability of Monomethyl Fumarate Following Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Subjects

治験責任医師及び治験実施医療機関

米国の 1 施設で実施した。

試験期間

最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（初回投与：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康成人被験者を対象に ALKS 8700（ジロキシメルフマラート［DRF］）腸溶性（DR）製剤を単回経口投与したときと、フマル酸ジメチル（DMF）を単回経口投与したときでフマル酸モノメチル（MMF）の薬物動態（PK）を比較する。

副次目的

- 健康成人被験者を対象に、DRF DR 製剤を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、標準的な 2 投与順序 2 剤クロスオーバーデザインで投与したときの DRF DR 製剤及び DMF（Tecfidera®）の PK 及び安全性を評価する単施設、ランダム化、二重盲検試験であった。被験者は割り付けられた投与順序に従い、DRF DR 製剤 462 mg 又は DMF 240 mg の投与を受けた。DRF DR 製剤及び DMF を投与する順番は各投与順序で異なった。

両治験薬は 12 日間（Day −1～11）の入院期間中、Day 1 及び 8 に単回投与された。被験者のスクリーニングは、最長 28 日間のスクリーニング期間に実施された。被験者は Day −1（治験薬初

回投与前日）に入院し、2 投与順序のいずれかに 1：1 の比でランダム化された後、割り付けられた投与順序に従い DRF DR 製剤 462 mg 又は DMF 240 mg の単回投与を受けた。評価項目には身体検査、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）スコア、妊娠検査、血清学検査、尿中薬物スクリーニング、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）、尿中微量アルブミン及び尿中 β-2 ミクログロブリン、12 誘導心電図（ECG）、バイタルサイン、並びに PK が含まれた。2 回目投与の投与前評価は Day 7 に実施した。

被験者は各投与日の前日の夜（Day −1 及び 7）から絶食した。被験者は投与前に 10 時間以上絶食した後、Day 1 及び 8 に治験薬が投与され、投与後 4 時間まで絶食を継続した。治験薬投与前 1 時間及び治験薬投与後 2 時間を除き、自由に飲水可とした。

被験者は、治験薬投与後 72 時間の評価を完了した後、Day 11 に退院した。被験者は、安全性追跡調査のために Day 15（± 1 日）に実施医療機関に再来院した。

被験者数

目標症例数

36 例を 2 投与順序のいずれかに 1：1 の比でランダム化する（各投与順序に 18 例）。

実際の症例数

全体：35 例

投与順序 1（DRF DR 製剤 462 mg を投与後、DMF 240 mg を投与）：18 例

投与順序 2（DMF 240 mg を投与後、DRF DR 製剤 462 mg を投与）：17 例

解析対象例数

全 35 例が試験を完了し、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性
- 胃腸手術、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患（例：クローン病及び潰瘍性大腸炎）、若しくはその他の慢性消化管障害の病歴がない者、入院前 30 日以内に臨床的に重大な急性消化管症状が認められなかった者、スクリーニング時に基準値上限の 10%を超える甲状腺刺激ホルモン値が認められなかった者、又は DRF DR 製剤の臨床試験に参加したことがない者
- 不妊手術を受けた被験者及び閉経後の被験者を除き、本試験参加中及び治験薬の最終投与後 30 日間は避妊することに同意した者

被験薬/ロット番号

DRF DR 製剤は、腸溶コーティングされた pH 感受性の DR ミニタブレットをヒドロキシプロピ

ルメチルセルロースカプセルに充塡した経口用カプセル剤であった。

被験者は Day 1 及び 8 に DRF DR 製剤 462 mg 又は DMF 240 mg の経口投与を受けた。

対照薬/ロット番号

DMF は市販（Tecfidera：バイオジェン・アイデック社［Cambridge, MA］によって製造）のカプセル剤であり、治験薬の盲検性を確保するためにオーバーカプセル化された。

被験者は Day 1 及び 8 に DRF DR 製剤 462 mg 又は DMF 240 mg の経口投与を受けた。

投与期間

最長 28 日間のスクリーニング期間、Day −1～11 の入院期間、及び Day 15 の追跡調査来院を含む最長 44 日間を試験期間とした。

評価項目

PK

DRF DR 製剤を投与後、PK 評価用に収集した血漿検体中の DRF（RDC-5108 として報告されている場合もある）及びその代謝物（MMF、RDC-6567、及び RDC-8439）の濃度を測定した。DMF を投与後、PK 評価用に収集した血漿検体に関しては、MMF の濃度のみを測定した。各投与期、入院期間中に PK 検体は投与前、並びに投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36、48、60、及び 72 時間に収集した。

安全性

有害事象、バイタルサイン、臨床検査結果（血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）、ECG の結果、及び C-SSRS スコアに基づき安全性を評価した。

解析方法

PK

PK 解析対象集団を対象に PK を解析した。PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、規定されたいずれかの PK 評価時点で 1 時点以上測定可能な MMF 濃度が得られたすべての被験者と定義した。PK パラメータは、質量／体積の単位で表記した濃度データから算出した。

個々の血漿中濃度を図示し、記述統計量を用いて表形式で要約した。また、血漿中濃度の平均値の推移も図示した。PK パラメータは、投与薬剤ごとに記述統計量（観測値の数、算術平均、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、最大値、及び幾何平均）を用いて表形式で要約した。投与薬剤ごとに個々の PK パラメータを、被験者別に一覧に示した。薬物濃度データは採血時点ごとに要約した。PK パラメータはノンコンパートメント解析を用いて算出し、実際の投与後経過時間から推定値を求めた。

相対的バイオアベイラビリティを評価する際には、MMF の全身曝露パラメータ（最高血漿中濃度［C_{max}］、0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積［AUC_{last}］、及び 0 時間から無限大まで外挿された濃度-時間曲線下面積［AUC_{∞}］）を対数変換した。全身曝露パラメータについて、投与順序、投与薬剤、及び投与期を固定因子、投与順序内の被験者を変量因子とした分散分析モデルに基づき、対数尺度の最小二乗平均及び最小二乗平均の差を逆変換することにより幾何平均、幾何平均比（DRF DR 製剤／DMF）、及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性

安全性解析対象集団を対象に安全性を解析した。安全性解析対象集団は、ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。安全性評価項目には、有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン、ECG の結果、及び C-SSRS スコアが含まれた。安全性データは、記述統計量を用いて要約した。

症例数設定

症例数は、統計的にではなく臨床的に検討・設定した。

結果の要約

被験者の内訳及びベースライン時の特性

計 35 例のうち 18 例が投与順序 1（DRF DR 製剤 462 mg を投与後、DMF 240 mg を投与）、17 例が投与順序 2（DMF 240 mg を投与後、DRF DR 製剤 462 mg を投与）にランダム化された。全 35 例が試験を完了し、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。被験者の年齢の中央値は 33.0 歳（範囲：1[redacted]～5[redacted] 歳）であった。被験者の多くは白人（65.7%）であり、大多数が男性（71.4%）であった。

PK

MMF の平均濃度-時間プロファイルは、DRF DR 製剤及び DMF 投与時で類似しており、血漿中への MMF の吸収は遅く（両投与時の吸収ラグタイム［t_{lag}］の中央値はいずれも 1 時間）、最高濃度到達後の消失が速やかである（血漿中 MMF の終末相消失半減期［$t_{½}$］の中央値は、DRF DR 製剤及び DMF 投与時でそれぞれ 0.746 及び 0.679 時間）という特徴がみられた。両投与時において、MMF 濃度の平均値は、治験薬投与後 8 時間までに定量下限（LLOQ）未満となった。MMF の曝露量は DRF DR 製剤及び DMF 投与時で同程度であり、各投与時（DRF DR 製剤及び DMF、以下同順）の MMF の C_{max} の平均値は 1.697 及び 1.833 µg/mL、AUC_{last} の平均値は 3.524 及び 3.299 hr•µg/mL、AUC_{∞}の平均値は 3.813 及び 3.665 hr•µg/mL であった。各投与時の MMF の最高濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 2.50 及び 3.00 時間であった。

DRF DR 製剤及び DMF 投与時の共分散分析の結果、MMF の 3 つのパラメータ（C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{∞}）の幾何平均比はすべて 1 付近であり、それらの 90% CI（0.82，1.07、1.00，1.16、及

び 0.88，1.14）はいずれも生物学的同等性の評価に用いる標準的な許容範囲（0.80，1.25）内に完全に含まれていた。

RDC-6567 の平均濃度-時間プロファイルには、血漿中への吸収が遅い（t_{lag} の中央値は 1 時間）という特徴がみられた。RDC-6567 は、最高濃度到達後、MMF と比較して血漿中からの消失は遅く（$t_{½}$の平均値は 14.096 時間）、DRF DR 製剤投与後 72 時間でも血漿中で測定可能であった。RDC-6567 の C_{max} の平均値は 4.704 μg/mL、AUC_{last} の平均値は 104.886 hr•μg/mL、AUC_{∞}の平均値は 108.827 hr•μg/mL であった。

DRF DR 製剤投与後の DRF の濃度は全被験者で LLOQ（25.0 ng/mL）未満であったため、DRF の PK パラメータは算出しなかった。同様に RDC-8439 の測定可能な濃度は、被験者 [redacted] 及び [redacted] の治験薬投与後 1～3 時間でしか得られず、その他のすべての被験者では DRF DR 製剤投与後に LLOQ 未満であったため、RDC-8439 の PK パラメータは算出しなかった。

安全性

- 死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 有害事象の発現割合は、DRF DR 製剤の投与を受けた被験者で 45.7%、DMF の投与を受けた被験者で 54.3%であった。DMF の投与を受けた被験者の 1 例で認められた 3 件の中等度の有害事象を除き、すべての有害事象は軽度であった。
- 最もよくみられた有害事象は潮紅（DRF DR 製剤の投与を受けた被験者の 40.0%、DMF の投与を受けた被験者の 51.4%）であった。これらの事象はすべて治験薬と関連ありと判断された。DRF DR 製剤の投与を受けた被験者及び DMF の投与を受けた被験者の両方で、潮紅に次いで最もよくみられた有害事象は胃腸障害の器官別大分類（SOC）に該当する有害事象であった。胃腸障害の SOC に該当する有害事象の発現割合は、DRF DR 製剤の投与を受けた被験者と DMF の投与を受けた被験者で同じく 11.4%であったが、2 例以上に認められた胃腸障害の SOC に該当する有害事象は、DRF DR 製剤の投与を受けた被験者では便秘（2 例［5.7%］）、DMF の投与を受けた被験者では悪心及び下痢（各 2 例［5.7%］）であった。
- 浮動性めまいが DRF DR 製剤の投与を受けた被験者に 3 例（8.6%）及び DMF の投与を受けた被験者の 1 例（2.9%）で認められた。
- ほとんど（3/4）の浮動性めまい及び 1 例に発現した 2 件の体位性めまいは、いずれも潮紅の発現開始と同時又は発現開始後約 0.25～1.5 時間以内に発現し、このことは、浮動性めまい及び体位性めまいが潮紅と関連することを示唆している。
- 臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン、及び ECG のベースラインからの変化量に、臨床的に意義のある所見並びに傾向は認められなかった。

結論

本試験において血漿中で検出可能であった主な代謝物は MMF 及び RDC-6567 であった。DRF DR 製剤投与後、血漿中 DRF 濃度は検出されず、RDC-8439 濃度は常に測定できるわけではなかった。MMF の曝露量は DRF DR 製剤 462 mg と DMF 240 mg 投与時で同程度であった。MMF の 3 つのパラメータ（C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{∞}）の幾何平均比はすべて 1 付近であり、それらの 90% CI はいずれも生物学的同等性の評価に用いる標準的な許容範囲（0.8，1.25）内に完全に含まれて

いた。

死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

DRF DR 製剤の忍容性は概して良好であり、予測できない安全性シグナルは認められなかった。DRF DR 製剤及び DMF 投与を受けた被験者で最もよくみられた有害事象は、潮紅であった。DRF DR 製剤及び DMF 投与を受けた被験者の両方で、潮紅に次いで最もよくみられた有害事象は胃腸障害の SOC に該当する有害事象であった。DMF の投与を受けた被験者の 1 例で認められた 3 件の中等度の有害事象を除き、すべての有害事象は軽度であった。

結論として、空腹時に DRF DR 製剤 462 mg を単回経口投与したときの PK プロファイルは、DMF 240 mg を投与したときと類似しており、DMF に対して生物学的同等性の基準を満たした。

1.2 ALK8700-A104 試験 モジュール 5.3.1.2.2

試験の表題

A Phase I Study to Assess the Comparative Bioavailability of Monomethyl Fumarate Following Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Subjects Under Fed Conditions

治験責任医師及び治験実施医療機関

米国の 1 施設で実施した。

試験期間

最初の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康成人被験者を対象に食後に ALKS 8700（ジロキシメルフマラート［DRF］）腸溶性（DR）製剤を単回経口投与したときと、フマル酸ジメチル（DMF）を単回経口投与したときのフマル酸モノメチル（MMF）の相対的なバイオアベイラビリティを比較する。

副次目的

食後に DRF DR 製剤を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、標準的な 2 投与順序 2 剤クロスオーバーデザインで食後に DRF DR 製剤 462 mg（231 mg を 2 カプセル）を投与したときと、DMF（Tecfidera®）240 mg（240 mg を 1 カプセルとプラセボを 1 カプセル）を投与したときの相対的なバイオアベイラビリティを比較する、単施設、ランダム化、釣り合い型、クロスオーバー、二重盲検試験であった。被験者は割り付けられた投与順序に従い、DRF DR 製剤 462 mg 又は DMF 240 mg の投与を受けた。DRF DR 製剤と DMF を投与する順は各投与順序で異なった。

両治験薬は約 6 日間（Day −1～5）の入院期間中、Day 1 及び 3 に単回投与された。被験者のスクリーニングは、最長 28 日間のスクリーニング期間に実施された。

被験者は Day −1（治験薬の初回投与前日）に入院し、以下に示す 2 投与順序（各 21 例）のいずれかに 1：1 の比でランダム化された。

- Day 1 に DRF DR 製剤 462 mg を投与、Day 3 に DMF 240 mg を投与
- Day 1 に DMF 240 mg を投与、Day 3 に DRF DR 製剤 462 mg を投与

治験薬は Day 1 及び 3 に単回投与された。評価項目には身体検査、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）スコア、妊娠検査、血清学検査、尿中薬物スクリーニング、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）、12 誘導心電図（ECG）、バイタルサイン、及び薬物動態（PK）が含まれた。2 回目の投与前評価は Day 2 に実施した。

被験者は各投与日（Day 1 及び 3）の前日の夜から絶食し、Day 1 及び 3 の治験薬投与前に高脂肪（食事の総カロリーの約 50%）高カロリー（約 900～1000 カロリー）の朝食を 30 分かけて摂取した。治験薬投与前 1 時間から投与後 2 時間を除き、自由に飲水可とした。治験薬は 240 mL（8 オンス）の水とともに投与した。Day 1 及び 3 の朝食を除き、本試験を通して被験者はほぼ同時刻に標準的な食事を摂取した。

被験者は、2 回目の治験薬投与後 48 時間の評価を完了した後、Day 5 に退院した。被験者は、安全性追跡調査のために Day 10（+ 2 日）に実施医療機関に再来院した。

被験者数

目標症例数

42 例（21 例／各投与順序）

実際の症例数

42 例（21 例／各投与順序）

解析対象例数

全 42 例が試験を完了し、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上 55 歳以下で、体格指数が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な男性及び女性
- 胃腸手術、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）、若しくはその他の慢性消化管障害の病歴がない者、スクリーニング前 30 日間若しくは入院時に急性消化管症状が認められなかった者、又は DRF DR 製剤の臨床試験に参加したことがない者
- 不妊手術を受けた被験者及び閉経後の被験者を除き、本試験参加中及び治験薬の最終投与後 30 日間は避妊することに同意した者

被験薬/ロット番号

DRF DR 製剤（1 カプセルに 231 mg［ロット番号：[redacted]］）は、腸溶コーティングされた DR ミニタブレットをヒプロメロース（HPMC）カプセルに充填した経口用カプセル剤であった。

被験者は、割り付けられた投与順序に従い Day 1 又は 3 に DRF DR 製剤 462 mg（231 mg を 2 カプセル）の単回経口投与を受けた。

対照薬/ロット番号

DMF は市販のカプセル剤（Tecfidera®［ロット番号：[redacted]］バイオジェン・アイデック社［Cambridge, MA］によって製造）であり、経口投与の盲検性を確保するために DRF DR 製剤と同じサイズの HPMC カプセルでオーバーカプセル化された。DRF DR 製剤及び DMF と外観を一致させたプラセボ（ロット番号：[redacted]）はミニタブレットで構成されており、経口投与のため、DRF DR 製剤及びオーバーカプセル化された DMF と同じ HPMC カプセルに充填された。

被験者は、割り付けられた投与順序に従い Day 1 又は 3 に DMF（240 mg を 1 カプセルとプラセボを 1 カプセル）の単回経口投与を受けた。

投与期間

最長 28 日間のスクリーニング期間、Day −1～5 の入院期間、及び Day 10（+2 日）の追跡調査来院を含む約 40 日間を試験期間とした。

評価項目

PK

DRF DR 製剤を投与後、PK 評価用に収集した血漿検体から DRF（RDC-5108 として報告されている場合もある）及びその代謝物（MMF、RDC-6567、及び RDC-8439）の濃度を測定した。DMF を投与後、PK 評価用に収集した血漿検体では、MMF 濃度のみを測定した。各治験薬の投与期間中、被験者から PK 検体を投与前 1 時間以内、並びに投与後 1、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、24、36、及び 48 時間に収集した。ノンコンパートメント解析を実施し、以下の血漿中 PK パラメータを算出した。

- 最高濃度（C_{max}）
- 最高濃度到達時間（t_{max}）
- 吸収ラグタイム（t_{lag}）
- 終末相消失半減期（$t_{½}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（V_z/F）
- 0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0 時間から無限大まで外挿された濃度-時間曲線下面積（$AUC_{∞}$）

必要に応じて追加の PK パラメータを解析した。

安全性

以下の評価項目に基づき安全性を評価した。

- 有害事象
- 臨床検査結果（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）
- バイタルサイン（口腔体温、呼吸数、脈拍、並びに収縮期及び拡張期血圧）
- ECG パラメータ（心拍数、RR、QTcF、QTcB、PR、及び QRS 間隔）
- C-SSRS スコア

解析方法

PK

PK 解析対象集団を対象にすべての PK 解析を実施した。PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、規定されたいずれかの PK 評価時点で 1 時点以上測定可能な MMF 濃度が得られたすべての被験者と定義した。PK パラメータは、質量／体積の単位で表記した濃度データから算出した。個々の血漿中濃度を図示し、記述統計量を用いて表形式で要約した。また、血漿中濃度の平均値の推移も図示した。PK パラメータは、治験薬ごとに記述統計量（観測値の数、算術平均、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、最大値、及び幾何平均）を用いて表形式で要約した。治験薬ごとに個々の PK パラメータを、被験者別に一覧で示した。薬物濃度データを採血時点ごとに要約した。PK パラメータはノンコンパートメント解析を用いて算出し、実際の投与後経過時間から推定値を求めた。

相対的バイオアベイラビリティを評価する際には、MMF の全身曝露パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{∞}）を対数変換した。全身曝露パラメータについて、投与順序、治験薬、及び投与期を固定因子、投与順序内の被験者を変量因子とした分散分析モデルに基づき、対数尺度の最小二乗平均及び最小二乗平均の差を逆変換することにより幾何平均、幾何平均比（DRF DR 製剤／DMF）、及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性

安全性解析対象集団を対象に安全性を解析した。安全性解析対象集団は、ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。安全性データは、記述統計量を用いて要約した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 18.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）でコード化した。有害事象の発現割合を発現開始時点の治験薬ごとに要約した。治験薬投与時の有害事象とは、当該治験薬を投与中に発現した有害事象又はその治験薬の投与後から次の治験薬投与開始前までに発現した有害事象とした。有害事象が認められた被験者数及び割合を治験薬ごと及び全体で要約した。臨床検査結果、バイタルサイン、ECG パラメータ、及び C-SSRS スコア、並びにベースラインからの変化量を治験薬ごとに要約した。

症例数設定

症例数は臨床的に検討・設定した。

結果の要約

被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の特性

計 42 例のうち 21 例が投与順序 1（DRF DR 製剤 462 mg を投与後、DMF 240 mg を投与）、21 例が投与順序 2（DMF 240 mg を投与後、DRF DR 製剤 462 mg を投与）にランダム化された。全 42 例が試験を完了し、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。被験者の多くは男性（64.3%）であった。被験者の平均年齢は 35.9 歳（範囲：2[redacted]～5[redacted] 歳）であった。被験者の多くは白人（71.4%）であった。

PK

MMF の平均濃度-時間プロファイルは、DRF DR 製剤及び DMF 投与時で類似しており、血漿中での MMF の出現は遅く（t_{lag} の中央値は DRF DR 製剤投与時で 3.5 時間、DMF 投与時で 4 時間）、最高濃度到達後の消失が速やかである（血漿中 MMF の $t_{½}$ の中央値は DRF DR 製剤投与時で 0.766 時間、DMF 投与時で 0.679 時間）という特徴がみられた。両治験薬投与時において、MMF 濃度の平均値は、治験薬投与後 24 時間までに定量下限（LLOQ）未満となった。

各治験薬を経口投与後、MMF の出現は遅く、t_{lag} の中央値は DRF DR 製剤投与時で 3.5 時間、DMF 投与時で 4 時間であった。MMF の曝露量は DRF DR 製剤及び DMF 投与時で同程度であり、各治験薬投与時（DRF DR 製剤及び DMF、以下同順）の MMF の曝露量について、C_{max} の平均値は 0.990 及び 1.376 μg/mL、AUC_{last} の平均値は 2.796 及び 2.898 h•μg/mL、AUC_{∞} の平均値は 2.956 及び 3.159 h•μg/mL であった。各治験薬投与時における t_{max} の中央値はいずれも 7 時間であった。

DRF DR 製剤及び DMF 投与時の共分散分析の結果、MMF の AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均比はいずれも 1 付近であり、それらの 90% CI（0.89，1.03 及び 0.84，1.01）はいずれも生物学的同等性の評価に用いる標準的な許容範囲（0.80，1.25）内に完全に含まれていた。MMF の C_{max} の幾何平均は、DMF 投与時と比較して DRF DR 製剤投与時で 26%低かったが、t_{max} は同程度であった。DRF DR 製剤投与時の C_{max}（範囲：0.38～2.37 μg/mL）は DMF 投与時の C_{max}（範囲：0.39～4.80 μg/mL）の範囲内であった。

RDC-6567 の平均濃度-時間プロファイルには、血漿中への吸収が遅い（t_{lag} の中央値は 3.50 時間）という特徴がみられた。RDC-6567 の濃度は、最高濃度到達後、MMF と比較して血漿中からの消失が遅く（$t_{½}$ の平均値は 14.313 時間）、DRF DR 製剤投与後 48 時間でも RDC-6567 は血漿中に存在した。C_{max} の平均値は 3.859 μg/mL、AUC_{last} の平均値は 83.306 h•μg/mL、AUC_{∞} の平均値は 96.220 h•μg/mL であった。

DRF DR 製剤投与後の DRF の濃度は全被験者で LLOQ（25.0 ng/mL）未満であったため、DRF の PK パラメータは算出しなかった。同様に RDC-8439 濃度は、被験者 [redacted]、[redacted]、及び [redacted] の治験薬投与後 4～11 時間でしか測定出来ず、その他のすべての被験者では

DRF DR 製剤投与後に LLOQ 未満であったため、RDC-8439 の PK パラメータは算出しなかった。

安全性

- 死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 有害事象の発現割合は、DRF DR 製剤の投与を受けた被験者で 31.0%、DMF の投与を受けた被験者で 33.3%であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、DRF DR 製剤の投与を受けた被験者で 26.2%、DMF の投与を受けた被験者で 31.0%であった。DRF DR 製剤又は DMF の投与中に発現した有害事象はすべて軽度であると判断された。
- 最もよくみられた有害事象は潮紅（DRF DR 製剤の投与を受けた被験者の 23.8%、DMF の投与を受けた被験者の 31.0%）であった。これらの事象はすべて治験薬と関連ありと判断された。
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、又は尿検査）、バイタルサイン、又は ECG のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。臨床的に意義のある所見として有害事象が 2 件報告され、これらは治験薬と関連なしと判断された。
  - DRF DR 製剤の投与を受けた被験者 1 例で筋酵素上昇が 1 件認められた。その被験者は本試験前に激しい筋肉活動を行っていた。
  - DRF DR 製剤の投与を受けた被験者 1 例で、心室性期外収縮が 1 件認められ、本事象はこれまでに診断されていなかった既存の状態と判断された。

結論

本試験において、MMF 及び RDC-6567 は血漿中で検出された主な代謝物であった。DRF DR 製剤及び DMF を食後投与したとき、MMF の曝露量は同程度であった。DRF DR 製剤及び DMF を高脂肪高カロリー食摂取後に投与したとき、MMF の曝露量（C_{max}）のばらつきは大きくなった。食後条件下において、AUC について、DRF DR 製剤は DMF に対して生物学的同等性の基準を満たした。MMF の AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均比はいずれも 1 付近であり、それらの 90% CI はいずれも生物学的同等性の評価に用いる標準的な許容範囲（0.80，1.25）内に完全に含まれていた。

DRF DR 製剤の忍容性は概して良好であった。DRF DR 製剤投与時及び DMF 投与時で最もよくみられた有害事象は潮紅であった。

結論として、食後に DRF DR 製剤 462 mg を単回経口投与したときの PK プロファイルは、DMF 240 mg を投与したときと類似しており、AUC については、DRF DR 製剤は DMF に対して生物学的同等性の基準を満たした。

1.3 ALK8700-A109 試験 モジュール 5.3.1.2.3

試験の表題

A Phase 1 Study to Assess the Comparative Bioavailability, Safety and Tolerability of Monomethyl Fumarate Following Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Subjects When Taken with Meals of Varying Fat and Caloric Content

治験責任医師及び治験実施医療機関

[redacted], [redacted]

[redacted], [redacted]

試験期間

最初の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康成人を対象に、低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食摂取後に ALKS 8700（ジロキシメルフマラート［DRF］）を単回投与したときと空腹時にフマル酸ジメチル（DMF）を単回投与したときのフマル酸モノメチル（MMF）の薬物動態（PK）を比較する。

副次目的

- 健康成人を対象に、高脂肪高カロリー食摂取直後に DMF を単回投与したときと空腹時に DMF を単回投与したときの MMF の PK を評価する。
- 健康成人を対象に、食後及び空腹時に DRF 又は DMF を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、第 I 相、単施設、非盲検、ランダム化、4 期、4 投与順序クロスオーバー試験であった。健康成人を対象として、DRF を単回投与したとき、摂取する食事に含まれる脂肪及びカロリー量が MMF の PK に与える影響を、DMF を空腹時に単回投与したときと比較して評価する

ために計画した。本試験には 48 例の健康成人がランダム化された。

スクリーニング（Visit 1）は、Day 1 の投与前 4 週間以内に実施した。同意説明文書に署名し、すべての適格基準を満たした被験者は、Day −1（投与前日）に実施医療機関に入院し、4 つの投与順序のいずれかに 1：1：1：1 の比でランダム化された（各投与順序 n = 12）。各投与順序に関して、被験者を 4 つに分け（n = 12）、DMF 240 mg 空腹時単回投与（10 時間以上の絶食後：A 群）、DMF 240 mg 食後単回投与（高脂肪高カロリー食摂取後：B 群）、DRF 462 mg 食後単回投与（低脂肪低カロリー食摂取後：C 群）、又は DRF 462 mg 食後単回投与（中脂肪中カロリー食摂取後：D 群）の治験薬投与を受けた。4 つの投与順序は以下のとおりであった：投与順序 1 = ABDC、投与順序 2 = BCAD、投与順序 3 = CDBA、投与順序 4 = DACB。

割り当てられた投与順序に従い、Day 1、Day 4、Day 7、及び Day 10 のほぼ同時刻に、治験薬を空腹時又は食後単回経口投与した。各投与日の間には 3 日間の休薬期間を設けた。

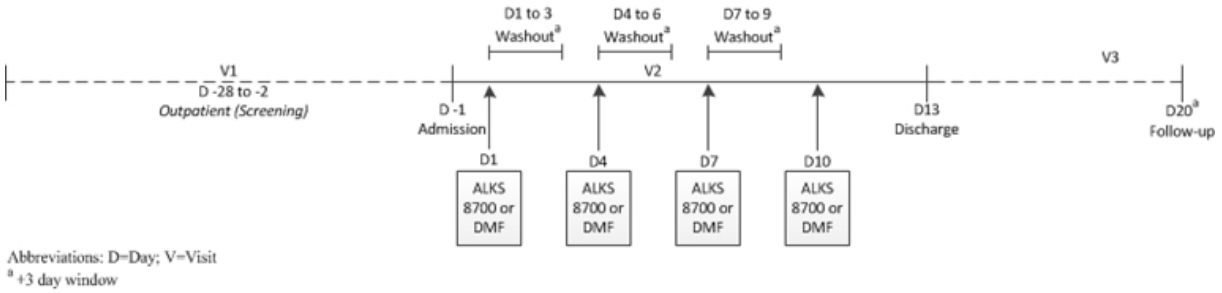
空腹時投与（A 群）では、被験者は一晩（10 時間以上）絶食した後、治験薬を 240 mL（8 オンス）の非炭酸水とともに投与された。投与後少なくとも 4 時間は絶食とした。食後投与（B 群、C 群、及び D 群）では、被験者は一晩（10 時間以上）絶食した後、治験薬投与 30 分前に割り当てられた食事を摂取した。実施医療機関は、高脂肪高カロリーの朝食（972 Kcal、脂肪分 52.8%）、中脂肪中カロリーの朝食（698 Kcal、脂肪分 38.0%）、及び低脂肪低カロリーの朝食（406 Kcal、脂肪分 27.3%）を提供した。被験者は 30 分以内に完食することとした。

治験薬は、食事開始から約 30 分後に 240 mL（8 オンス）の非炭酸水とともに投与された。投与後少なくとも 4 時間は絶食とした。空腹時投与及び食後投与のいずれにおいても、投与前後 1 時間以外は自由に飲水可とした（治験薬投与時に摂取する水を除く）。DRF 及び DMF の PK 解析のための血液検体は、試験デザインに従って投与前及び投与後に収集した。

被験者は、すべての評価を完了した後、Day 13 に実施医療機関から退院した。被験者は、外来での安全性追跡調査のため、Day 20（+ 3 日）に実施医療機関に再来院することとした。

全体的な試験デザインの概略を以下に示す：

試験デザインの概略



被験者数

目標症例数

約 48 例

実際の症例数

合計 48 例が本試験に登録された（同意説明文書に署名した 146 例のうち、98 例がスクリーニングで不適格となった）。

解析対象例数

全 48 例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上 55 歳以下で、体格指数（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な男性及び女性。
- 不妊手術を受けた被験者及び閉経後の被験者を除き、本試験参加中及び治験薬の最終投与後 30 日間は避妊することに同意した者。
- 消化管手術、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）、若しくはその他の慢性消化管障害の病歴がなく、入院前 30 日間に臨床的に重大な急性消化管症状が認められなかった者。

被験薬/ロット番号

被験者は、投与群及び投与順序に従い DRF 462 mg（231 mg を 2 カプセル［ロット番号：[redacted]］）の単回経口投与を受けた。

対照薬/ロット番号

被験者は、投与群及び投与順序に従い DMF 240 mg（240 mg を 1 カプセル）の単回経口投与を受けた。

投与期間

最長 4 週間のスクリーニング期間、2 週間の入院期間、及び Day 13 の退院後約 7 日の追跡調査来院を含む約 7 週間を試験期間とした。

評価項目

PK

DRF 投与後に PK 評価用に収集した血漿検体から、DRF（RDC-5108 として報告されている場合もある）及びその代謝物（MMF、RDC-6567、及び RDC-8439）の濃度を測定した。また、DMF 投与後の血漿検体から MMF の濃度を測定した。

ノンコンパートメント PK 解析を実施し、DRF 及びその代謝物について以下の PK パラメータを適宜算出した。

- 最高濃度（C_{max}）
- 最高濃度到達時間（t_{max}）
- 吸収ラグタイム（t_{lag}）
- 0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0 時間から無限大まで外挿された濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）
- 終末相消失半減期（$t_{½}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（V_z/F）

必要に応じて追加の PK パラメータを解析した。

安全性

有害事象、バイタルサイン（体温、呼吸数、脈拍、並びに収縮期及び拡張期血圧）、臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）、12 誘導心電図（ECG）パラメータ（心拍数、RR、QT、Fridericia 補正 QT 間隔［QTcF］、Bazett 補正 QT 間隔［QTcB］、PR、及び QRS 間隔）、及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）スコアの評価に基づき安全性及び忍容性を評価した。

解析方法

評価した変数の要約統計量（連続変数は、被験者数［n］、平均値、標準偏差［SD］、標準誤差［SE］、中央値、最小値、及び最大値。カテゴリー変数は、各カテゴリーにおける被験者の数と割合）を、投与群ごとに示した。要約表及び統計解析の元データを被験者ごとのデータ一覧で示した。本試験のすべての解析は、症例報告書の規定来院日及び／又は評価時点のデータを用いて行った。

PK

PK 解析対象集団には、正しく治験薬を 1 回以上投与され、PK に影響すると考えられる有害事象及び治験実施計画書からの逸脱がなく、PK パラメータの推定に十分な検体が収集されたすべての被験者を含めた。PK 解析には PK 解析対象集団を用いた。

各測定物質の濃度は、名目上の採血時点及び投与群ごと又は投与日ごとに記述統計量（すなわち、n、算術平均、SD、SE、変動係数%、中央値、最小値、最大値、及び幾何平均）を要約し、表に示した。

健康成人を対象に、低脂肪低カロリー食若しくは中脂肪中カロリー食摂取後に DRF を投与したとき、又は高脂肪高カロリー食摂取後に DMF を投与したときの MMF の相対的バイオアベイラビリティを、空腹時に DMF を単回投与した場合と比較して評価した。

MMF の PK パラメータの比は、以下の組合せで算出した。

- B 群 / A 群
- C 群 / A 群
- D 群 / A 群

A 群：DMF 240 mg 空腹時投与（10 時間以上の絶食後）

B 群：DMF 240 mg 食後投与（高脂肪高カロリー食摂取後）

C 群：DRF 462 mg 食後投与（低脂肪低カロリー食摂取後）

D 群：DRF 462 mg 食後投与（中脂肪中カロリー食摂取後）

相対的バイオアベイラビリティを評価するために、混合効果モデルをデータに当てはめた。MMF の対数変換した PK パラメータ（AUC_{∞}、AUC_{last}、及び C_{max}）のいずれかを従属変数とし、投与順序、投与期、及び投与群（すなわち、A 群、B 群、C 群、及び D 群）を固定効果とし、投与順序内の被験者をランダム効果とした。PK パラメータの幾何平均比（B 群 / A 群、C 群 / A 群、及び D 群 / A 群）及びその両側 90%信頼区間（CI）を算出するため、対数変換尺度に基づく投与群間の差の推定値及びその 90% CI を混合効果モデルから算出し、元の尺度に逆変換した。

安全性

安全性解析対象集団のデータを用いて安全性及び忍容性の解析を行った。

すべての安全性の変数は記述統計量を用いて要約し、統計学的検定は行わなかった。

安全性は、有害事象の発現率、重篤な有害事象の発現率、試験中止に至った有害事象、バイタルサイン測定、身体検査所見、体重及び BMI、臨床検査結果、ECG 所見、並びに C-SSRS スコアに基づき評価した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 19.0 を用いてコード化した。有害事象が認められた被験者の数及び割合を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別、SOC、PT 及び因果関係別、並びに SOC、PT 及び重症度別に要約した。

要約の同じレベル内で有害事象を 2 件以上発現した被験者は、当該レベルで最も重症度が高い事象又は最も関連性の高い事象を 1 回のみカウントした。併用薬は、世界保健機関（WHO）医薬品辞書（2016 年 6 月版）を用いて分類した。

症例数設定

症例数は臨床的な検討に基づき設定した。

結果の要約

被験者の内訳及びベースライン時の特性

同意書に署名し、スクリーニングを受けた被験者は合計 146 例であった。ランダム化され、4 つの投与順序のうちの 1 つで治験薬を投与された被験者は合計 48 例であった。治験薬を投与された 48 例の被験者のうち、試験を完了した被験者は 46 例（95.8%）、試験を中止した被験者は 2 例（4.2%）であった。1 例は有害事象の丘疹性皮疹により試験中止となり、もう 1 例は家族の緊急事態により試験中止となった。

PK

全 48 例が PK 解析対象集団に含まれた。

平均濃度-時間プロファイルは、食後投与時に血漿中への MMF の吸収が遅延する特徴があり、高脂肪高カロリー食摂取後に投与したときの t_{lag} が最も長かった。MMF 濃度は、ピーク値に達した後、時間経過とともに急速に低下した。

空腹時又は食後に DMF を経口投与したときの MMF の t_{lag} 中央値は、空腹時で投与後 0 時間、食後で投与後 4.0 時間であった。C_{max} の平均値は空腹時で 1.75 µg/mL、食後で 1.12 µg/mL であり、t_{max} の中央値は空腹時で 2.50 時間、食後で 7.0 時間であった。AUC_{last} の平均値は空腹時で 3.05 h•µg/mL、食後で 2.78 h•µg/mL であった。DMF を単回経口投与したときの血漿中 MMF の $t_{½}$ の平均値は、空腹時で 0.55 時間（n = 43）、食後で 0.65 時間（n = 23）であった。$AUC_{∞}$の平均値は、空腹時で 3.06 h•µg/mL（n = 43）、食後で 3.05 h•µg/mL（n = 23）であった。

低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食摂取後に DRF を経口投与したとき、MMF の吸収は遅延し、t_{lag} の中央値はいずれも 2.5 時間であった。C_{max} の平均値は、低脂肪低カロリー食摂取後で 1.53 µg/mL、中脂肪中カロリー食摂取後で 1.33 µg/mL であり、t_{max} の中央値はいずれも 4.50 時間であった。AUC_{last} の平均値は、低脂肪低カロリー食摂取後で 2.96 h•µg/mL、中脂肪中カロリー食摂取後で 2.83 h•µg/mL であった。DRF を投与したときの血漿中 MMF の $t_{½}$の平均値は、低脂肪低カロリー食摂取後で 0.76 時間、中脂肪中カロリー食摂取後で 0.75 時間であった。$AUC_{∞}$の平均値は、低脂肪低カロリー食摂取後で 3.10 h•µg/mL、中脂肪中カロリー食摂取後で 2.94 h•µg/mL であった。

RDC-6567 の平均濃度-時間プロファイルは両投与群で同様であり、吸収が遅延する特徴がみられた。RDC-6567 濃度は、低脂肪低カロリー食摂取後の DRF 投与後 6.03 時間（中央値）又は中脂肪中カロリー食摂取後の DRF 投与後 7.00 時間（中央値）でピーク値に達した後、時間経過とともに緩やかに低下した。

低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食摂取後に DRF を投与したとき、RDC-6567 の C_{max} の平均値はそれぞれ 4.61 µg/mL 及び 4.46 µg/mL であり、いずれの投与群も t_{lag} の中央値は投与後 2 時間であった。低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食摂取後に DRF を投与したとき、RDC-6567 の AUC_{last} の平均値はそれぞれ 95.06 h•µg/mL 及び 93.25 h•µg/mL、$AUC_{∞}$の平均値はそれぞれ 104.76 h•µg/mL 及び 103.87 h•µg/mL であった。

低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食摂取後に DRF を投与したとき、RDC-8439 の t_{lag} の中央値はそれぞれ投与後 3.50 時間及び 3.85 時間であった。RDC-8439 の C_{max} の平均値はいずれの投与群も 0.02 µg/mL であった。低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食摂取後に DRF

を投与したとき、RDC-8439 の AUC_{last} の平均値はいずれの投与群も 0.01 h•μg/mL であった。中脂肪中カロリー食摂取後に DRF を投与したとき、MMF の C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{∞}は、DMF を空腹時投与したときと比較してそれぞれ 27%、7%、及び 4%減少した。低脂肪低カロリー食摂取後に DRF を投与したとき、MMF の C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{∞}は、DMF を空腹時投与したときと比較してそれぞれ 15%、4%、及び 2%減少した。

高脂肪高カロリー食摂取後に DMF を投与したとき、中脂肪中カロリー食摂取後に DRF を投与したとき、又は低脂肪低カロリー食摂取後に DRF を投与したときの MMF の PK パラメータを、空腹時に DMF を投与した場合と比較した幾何平均比のフォレストプロットを作成した。このプロットにより、DMF 又は DRF の投与前に摂取する食事に含まれる脂肪及びカロリー量が MMF の吸収の遅延と相関していることが示され、食事に含まれる脂肪及びカロリー量が増加するに従い、MMF の吸収が遅延する結果となった。この遅延により、高脂肪高カロリー食摂取後に DMF を投与したときの C_{max} が最も大きく減少（41%）する結果となり、中脂肪中カロリー食摂取後に DRF を投与したときは中程度の減少（27%）、低脂肪低カロリー食摂取後に DRF を投与したときはそれほど大きくない減少（15%）を示した。AUC_{last} に対する食事の影響はそれほど重要ではなく、高脂肪高カロリー食摂取後に DMF を投与したときは 18%の減少、中脂肪中カロリー食摂取後に DRF を投与したときは 7%の減少、低脂肪低カロリー食摂取後に DRF を投与したときは 4%の減少であった。DRF を投与したときの AUC_{last} の幾何平均比は 1 付近であり、90% CI は 0.8 から 1.25 の範囲に含まれた。AUC_{∞}に対する影響は認められず、幾何平均比はいずれの投与群も 1 付近であり、90% CI は 0.8 から 1.25 の範囲に含まれた。

本試験の結果に基づき、PK について以下の結論が得られた。

- DRF 及び DMF の食後投与は、食事の内容にかかわらず AUC_{∞}に対して影響を及ぼさない。
- 低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食摂取後に DRF を投与したときの C_{max} の減少の程度は、高脂肪高カロリー食摂取後に DMF を投与したときの C_{max} の減少と比較して小さかった。
- 全体として、低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食摂取後に DRF を投与したときの MMF の曝露は、DMF（240 mg）で認められた MMF 曝露の C_{max} の許容範囲内であった。

安全性

本試験の結果に基づき、安全性について以下の結論が得られた。

- 本試験中に死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。
- 治験薬の投与を受けた 48 例の被験者のうち、有害事象を 1 件以上発現した被験者は 33 例（68.8%）であった。すべての有害事象の重症度は治験責任医師により軽度と判断された。
- DMF 240 mg を空腹時投与した被験者 1 例で、試験中止に至った有害事象（丘疹性皮疹）が 1 件認められた。本事象は軽度であり、治験薬と関連あるかもしれないと判断された。
- 全体的に、食後投与した被験者と比較して空腹時投与した被験者でより多くの有害事象が認められ、最も有害事象の発現率が低かったのは、高脂肪高カロリー食摂取後に DMF 240 mg を投与した被験者であった。
  - DMF を空腹時投与した被験者で最も多く有害事象が報告され（27/48 例［56.3%］）、次い

で DRF を食後投与（中脂肪中カロリー食）した被験者（20/48 例［41.7%］）、DRF を食後投与（低脂肪低カロリー食）した被験者（16/48 例［33.3%］）、DMF を食後投与（高脂肪高カロリー食）した被験者（13/48 例［27.1%］）の順に発現率が高かった。

- すべての投与群をとおして最もよく報告された有害事象は潮紅であった。潮紅は、DMF 240 mg を空腹時投与したときに最も発現率が高く（23 例［47.9%］）、DMF 240 mg を食後投与（高脂肪高カロリー食）したときに最も発現率が低かった（9 例［18.8%］）。DRF 462 mg を中脂肪中カロリー食摂取後、又は低脂肪低カロリー食摂取後に投与した被験者の潮紅の発現率は同程度であった（それぞれ 18 例［37.5%］及び 16 例［33.3%］）。
- 血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、又は ECG に関して、臨床的に意義のある傾向やベースラインからの変化量の平均値、個々の所見はいずれも認められなかった。これらの評価に関連する有害事象は報告されなかった。
- 血液生化学的検査に関して、臨床的に意義のあるベースラインからの変化量の平均値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、及びクレアチンキナーゼ（CK）にのみ観察された。これらの注目すべき変動はすべて追跡調査来院時に認められ、主に ALT 及び GGT に変動がみられた 1 例、並びに CK に変動がみられた 2 例の被験者の結果を反映したことによるものであった。
  - 1 例の被験者（[redacted]）は、Day 13 に ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び GGT の上昇を示し、追跡調査来院時に ALT と GGT が臨床的に重要な可能性のある（PCS）値まで上昇した。再検査の結果、ALT と AST は基準値まで低下したが、GGT はわずかに低下したものの基準範囲内ではなかった。これらの上昇は有害事象として報告され、ALT と AST の上昇はトランスアミナーゼ上昇、GGT の上昇はγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加として報告された。
  - 2 例の被験者（[redacted] 及び [redacted]）は、追跡調査来院時に CK の顕著な上昇を示した。実施医療機関からの報告によると、両被験者とも追跡調査来院前に激しい運動を行ったとのことであった。ベースラインからの CK の変動 1 件が PCS の基準を満たしたため有害事象として報告された。再検査の結果、両被験者の CK 値は基準範囲内に戻った。

結論

DRF 及び DMF の食後投与は、食事の内容にかかわらず AUC に影響を与えなかった。低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食の摂取後に DRF を投与したときの MMF の曝露は、DMF で認められた MMF の C_{max} の許容範囲内であった。また、いずれの投与方法もおおむね安全であり、忍容性が良好であることが示された。

1.4 272HV113 試験 モジュール 5.3.1.2.4

試験の表題

A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of Diroximel Fumarate (DRF, BIIB098) Manufactured at [redacted] in Healthy Adult Participants

治験責任医師／治験調整医師

[redacted]

試験期間

初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康被験者を対象にフマル酸モノメチル（MMF）の薬物動態（PK）プロファイルを比較し、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を MMF に基づき評価する。

副次目的

- ジロキシメルフマラート（DRF）の安全性及び忍容性を評価する。
- 最高濃度（C_{max}）及び 0 時間から無限大まで外挿された濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）について、試験製剤及び標準製剤の個体内変動係数（CV）を推定する。
- 試験製剤及び標準製剤投与時の MMF について追加の PK パラメータを推定する。

試験デザイン

272HV113 試験は、第 I 相、ランダム化、二重盲検、単回投与、2 投与順序、4 期完全繰り返しクロスオーバーデザイン（2×4）試験であり、新たな治験薬製造施設（[redacted] 社、試験中は [redacted] 社とも称された）から供給された DRF カプセル 462 mg と、既承認の標準製剤である Alkermes 社の製剤とを比較し、生物学的同等性、安全性、及び忍容性を評価するため単施設で実施された。

被験者は 2 投与順序のいずれかに 1：1 の比でランダム化された（各投与順序 15 例、合計 30

例)。再発型多発性硬化症（RMS）患者に対する DRF の承認用量は 462 mg（231 mg カプセル 2 カプセル）1 日 2 回経口投与であるが、本試験では、462 mg を単回経口投与した。

被験者数

目標症例数及び解析対象例数

本試験には 30 例の被験者が登録され、すべての被験者が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

主な選択基準

- 同意取得時点の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性
- 体格指数（BMI）が 18～32 kg/m^2 の者
- 病歴及びスクリーニング時の評価に基づき、健康状態が良好であると治験責任医師が判断した者

主な除外基準

- 臨床的に重大な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、感染、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患、又は他の重要な疾患の既往があると治験責任医師が判断した者
- 重度のアレルギー反応若しくはアナフィラキシー反応の既往がある者、又はアレルギー反応の既往があり、治験薬の成分により症状が悪化する可能性があると治験責任医師が判断した者
- 固形がん及び血液悪性腫瘍を含む悪性疾患の既往がある、又は進行中である者（ただし、Day −1 の 12 ヵ月以上前に完全切除し治癒したとみなされた基底細胞がんを除く）
- 臨床的に重大な（治験責任医師の判断による）12 誘導心電図（ECG）の異常を有する者
- 消化管手術（ただし、スクリーニングの 6 ヵ月以上前に実施された虫垂切除術又は胆嚢摘出術を除く）、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）、又は治験責任医師の判断による他の臨床的に重大な活動性の消化管症状の既往がある者
- スクリーニング時又は Day −1 に、臨床的に重大な臨床検査値異常があると治験責任医師が判断した者。臨床的に重大でない基準範囲外の臨床検査値があった場合、治験責任医師の判断により再検査を 1 回のみ実施できることとし、再検査結果が基準範囲内であった場合は登録可能とした。
- スクリーニング時又は Day −1 の総白血球数が基準範囲外で、治験責任医師が臨床的に重大であると判断した者
- スクリーニング時又は Day −1 のリンパ球数が $0.91 \times 10^3/\mu L$ 未満の者
- 他の薬剤、生物学的製剤、若しくは医療機器の臨床試験に現在登録中である、又は Day −1 前 30 日若しくは半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間以内に、治験薬の投与若しくは治験として既承認の治療を受けた者
- Day −1 前 28 日以内に処方薬（治験実施計画書で許可された避妊薬及びホルモン補充療法を

除く)、肝若しくは腎クリアランスを変化させることが知られている市販の経口薬（アセトアミノフェン／パラセタモール及び低用量［81 mg］アスピリンを除く)、又は栄養補助食品（例：セント・ジョーンズ・ワート、朝鮮人参、イチョウ葉）を使用した者、Day −1 前 14 日以内にその他の市販の経口薬、ビタミン剤、栄養補助食品、又は制酸剤を使用した者、並びに本試験参加中にこれらの使用を控える意思がない又は控えることができない者（治験実施計画書で特に許可されている場合を除く）

被験薬/ロット番号

被験者は Day 1、4、7、及び 10 に DRF 462 mg の単回経口投与を受けた。被験者は DRF 462 mg の単回投与前に一晩（10 時間以上）絶食し、投与後 4 時間まで絶食を継続した。各投与の間には少なくとも 3 日間の休薬期間を設けた。

投与期間及びフォローアップ期間

各被験者の合計試験期間は約 6 週間であった（来院日は、Day 1［初回投与日］を基準に算出した)。

- 最長 28 日間のスクリーニング期間
- 12 日間の入院期間

被験者の試験終了日は、最終来院日、電話による最終追跡日、治験実施計画書で規定した最終評価日、又は進行中の有害事象を追跡評価中の場合は有害事象の消失日であった。

評価項目

本試験で最初に予定されていたすべての PK 及び安全性評価項目を以下に示す。

PK

MMF のノンコンパートメント血漿中 PK パラメータは以下を含む。

- C_{max}
- AUC_{∞}
- 0 時間から 12 時間後までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-12}）
- 0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 最高濃度到達時間（t_{max}）
- 終末相消失半減期（$t_{½}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）

安全性

治験薬投与期間中の有害事象及び重篤な有害事象の発現率、並びに臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び ECG の変動。

解析方法

PK

主要評価項目

MMF の血漿中濃度を用いて、Day 1／1 期、Day 4／ 2 期、Day 7／ 3 期、及び Day 10／4 期における PK パラメータを [redacted] 以上を用いてノンコンパートメント解析法により算出した。

主要評価項目である C_{max} 及び AUC_{∞}は、投与薬剤間の生物学的同等性を評価するために用いられた（試験製剤［[redacted]社製］ vs 標準製剤［Alkermes 社製］）。

各投与薬剤について、主要評価項目の最小二乗平均値の推定値を得るため混合効果分散分析モデルを用いた。

C_{max} には混合スケーリング法を用いた。

個体内 CV%が 30%未満の場合、投与薬剤間の生物学的同等性を評価するため、完全繰り返し 2×4 クロスオーバーデザインから得られた観測データを用いて、従来の 0.8～1.25 の同等性限界を持つ 2 つの片側検定を行い、平均生物学的同等性（average bioequivalence）を検証した。C_{max} の個体内 CV%が 30%以上の場合、対数変換された初回投与時及び 2 回目投与時の C_{max} を用いた reference-scaled average bioequivalence approach により評価した。

AUC_{∞}については、従来の生物学的同等性の許容範囲である 0.8～1.25 のみを用いた。

副次評価項目

MMF の血漿中濃度は記述統計量（算術 CV%、幾何平均、幾何 CV%、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値）を用いて要約し、投与薬剤ごとに平均値と標準誤差を線形スケール及び片対数スケールの両方を用いて経時的にプロットした。

MMF の血漿中濃度を用いて、Day 1、4、7、及び 10 における以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析法により算出した。

- $AUC_{0\text{-}12}$
- AUC_{last}
- CL/F
- t_{max}
- $t_{½}$

安全性

有害事象及び重篤な有害事象の発現率、並びに臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び ECG の変動について、投与順序別又は投与薬剤別に要約した。

症例数設定

クロスオーバーデザインにおける同等性の検定手法として、自然対数変換した C_{max} のデータを用いて Schuirmann の 2 つの片側 t 検定を用いて、症例数を算出した。空腹時の MMF を評価した ALK8700-A103 試験では、MMF の C_{max} は個体内 CV%が 33.54%と変動が最も大きく、AUC_{∞} の個体内 CV%は 16.57%であった。したがって、評価可能な症例数が 24 例であれば、標準製剤に対する試験製剤の生物学的同等性を有意水準 0.05 で検証する検出力は、C_{max} 及び AUC_{∞}についてそれぞれ 90%及び 99%となる。すなわち、試験製剤及び標準製剤の真の C_{max} と AUC_{∞}の平均比を 1 と仮定した場合、C_{max} と AUC_{∞}の幾何平均比の 90%信頼区間（CI）が 80%～125%の範囲内となる。被験者の 20%が脱落する又は PK の主要評価項目が欠測となると仮定し、約 30 例の被験者を 1：1 の比で 2 つの投与順序にランダム化する計画とした。脱落率が 20%を超えた場合、評価可能な症例数を 24 例以上確保するため、必要に応じて追加の被験者を登録することとした。

結果の要約

被験者の内訳

本試験では、米国の 1 施設に合計 30 例の被験者が登録された。すべての被験者が治験薬の投与を受け、治験薬の投与及び試験を完了した。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性

本試験に登録された 30 例の被験者のうち、男性は 21 例（70%）、女性は 9 例（30%）であった。被験者の多くは白人であり（27 例、90%）、すべての被験者はヒスパニック又はラテン系であった。

標準製剤／試験製剤／標準製剤／試験製剤（Ref/Test/Ref/Test）の投与順序の被験者の年齢の中央値は 31.0 歳であり、範囲は 2[redacted]～5[redacted] 歳であった。特記すべき点として、Ref/Test/Ref/Test の投与順序では、男性被験者の方が多かった（男性 13 例、女性 2 例）。Ref/Test/Ref/Test の投与順序の被験者の体重の中央値は 76.70 kg であり、範囲は 53.9～107.0 kg であった。

試験製剤／標準製剤／試験製剤／標準製剤（Test/Ref/Test/Ref）の投与順序の被験者の年齢の中央値は 36.0 歳であり、範囲は 2[redacted]～5[redacted] 歳であった。被験者数は男性と女性で同程度であった（男性 8 例、女性 7 例）。Test/Ref/Test/Ref の投与順序の被験者の体重の中央値は 74.60 kg であり、範囲は 51.3～95.0 kg であった。

PK

本試験の主要目的は、健康成人被験者に DRF を単回投与し、DRF の活性代謝物である MMF の PK プロファイルを比較することにより、試験製剤（[redacted] 社製：[redacted] 社の原薬及び [redacted] 社の製剤を使用して製造された DRF）と標準製剤（Alkermes 社製：[redacted] 社の原薬及び Alkermes 社の製剤を使用して製造された DRF）の生物学的同等性を評価することであった。

生物学的同等性の評価には、主要 PK パラメータのばらつきが大きい場合は混合スケーリング法を計画した。しかしながら、標準製剤投与後の MMF の C_{max} の個体内変動（CV%により評価）が 30%未満であったことから、従来の平均的生物学的同等性評価法を用いた。C_{max} 及び AUC_{∞}の最小二乗幾何平均比の 90% CI があらかじめ規定した生物学的同等性の許容範囲である 0.8～1.25 に完全に含まれたことから、試験製剤（[redacted] 社製）と標準製剤（Alkermes 社製）は、C_{max} 及び AUC_{∞}の両方で生物学的に同等であると考えられた（C_{max} 及び AUC_{∞}の幾何平均比［90% CI］は、それぞれ 1.091［0.9725, 1.2233］及び 1.032 ［0.9807, 1.0851］であった）。

DRF 462 mg を単回投与したときの、DRF の活性代謝物である MMF の血漿中濃度-時間プロファイルは、試験製剤（[redacted] 社製）と標準製剤（Alkermes 社製）の投与時で同様であった。

安全性

標準製剤（Alkermes 社製）の投与後に有害事象を発現した被験者は 16 例であった。試験製剤（[redacted] 社製）の投与後に有害事象を発現した被験者は 21 例であった。本試験中に報告された有害事象の多くは、治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された。

両製剤の投与後によくみられた有害事象は、潮紅（標準製剤［Alkermes 社製］: 15 例［50.0%］、試験製剤［[redacted] 社製］: 20 例［66.7%］）及び斑状皮疹（標準製剤［Alkermes 社製］: 8 例［26.7%］、試験製剤［[redacted] 社製］: 15 例［50.0%］）であった。その他の有害事象で 3 例以上の被験者に認められたものはなかった。

試験期間中に死亡、重篤な有害事象、又はその他の重要な事象は認められなかった。臨床検査値評価、バイタルサイン、及び ECG に関して、治験薬に関連すると考えられる臨床的に重要な所見は認められなかった。

結論

- 標準製剤（Alkermes 社製）投与後の MMF の C_{max} の個体内変動が 30%未満であったことから、従来の生物学的同等性評価法を用いた。
- 統計解析の結果、C_{max} 及び AUC_{∞}の最小二乗幾何平均比の 90% CI があらかじめ規定した生物学的同等性の許容範囲である 0.8～1.25 の範囲内に完全に含まれたことから、標準製剤（Alkermes 社製）と試験製剤（[redacted] 社製）は生物学的に同等であった。
- 標準製剤（Alkermes 社製）及び試験製剤（[redacted] 社製）として DRF 462 mg を単回投与したときの MMF の曝露プロファイルは同様であった。
- 健康被験者に BIIB098（DRF）を単回投与したときの忍容性は良好であった。標準製剤（Alkermes 社製）と試験製剤（[redacted] 社製）の安全性プロファイルは、DRF の既知の安全性プロファイルと一致していた。新たな及び予測できない安全性所見は報告されなかった。

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 ALK8700-001 試験 モジュール 5.3.3.1.1

試験の表題

A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral ALKS 8700 in Healthy Adults

治験責任医師及び治験実施医療機関

[redacted], [redacted], [redacted]

[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

試験期間

最初の被験者の初回来院日：2014 年 7 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日：2014 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康成人被験者を対象に、ALKS 8700（ジロキシメルフマラート［DRF］）を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 腸溶性（DR）製剤として単回投与したときの DRF の薬物動態（PK）を評価する。
- 3 種類の各徐放性（ER）製剤を投与したときの DRF の PK を評価する。
- DRF の PK を市販製品である Tecfidera（フマル酸ジメチル［DMF］）と比較する。

探索的目的

- 探索的バイオマーカー解析により、DRF の潜在的な抗炎症細胞保護作用を評価する。
- DRF と心電図（ECG）パラメータ（QT 間隔）の変化との関連性に関する PK／薬力学モデルを評価する。

治験デザイン

本試験は、健康成人被験者を対象に治験薬である DRF の安全性、忍容性、及び PK を評価する、第 I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。DRF はフマル酸モノメチル（MMF）アミノエチルエステルであり、エステラーゼによる加水分解によって MMF となる。本試験は 3 つのパートで実施された。

<u>パート 1</u>

パート 1 は、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、連続コホート、単回投与による用量漸増デザインであった。パート 1 では DRF DR 製剤及びプラセボを用いた。計画時は最大で 10 コホートを設定し、各コホートの被験者数は 8 例（計 80 例）とした。スクリーニング来院後、被験者を各コホートに割り付けた。最初の 8 コホートの計画時の用量は、49 mg（コホート 1）、105 mg（コホート 2）、210 mg（コホート 3）、420 mg（コホート 4）、630 mg（コホート 5）、840 mg（コホート 6）、1120 mg（コホート 7）、及び 1470 mg（コホート 8）とした。コホート 9 及び 10 は、必要に応じてコホート 1～8 のデータを基に健康被験者で忍容性が良好でなかった用量（又は、全用量で忍容性が良好であった場合は 1470 mg）を超えない用量とした。コホート 1 のみ、DRF DR 製剤又はとプラセボに 1：1 の比で無作為割付された 2 例を入院でセンチネル投与行った。その 24 時間後に残り 6 例を 5：1 の比で DRF DR 製剤群とプラセボ群に無作為割付けした。その他の全コホートでは、被験者は実施医療機関に入院し、3：1 の比で DRF DR 製剤とプラセボに無作為割付けされ、各治験薬が単回投与された。

被験者は、投与時刻の一晩前（投与前 10 時間以上）から投与後 4 時間まで絶食することとした。投与前 1 時間から投与後 2 時間までは、自由に飲水可とした。1 コホートにつき各 DRF 用量を単回投与し、コホート間の投与を少なくとも 7 日間空けて、盲検下で安全性データをレビューすることとした（以下に示す Study Schematic を参照）。各被験者は入院時の Day 1 に治験薬（DRF DR 製剤又はプラセボ）の投与を受けた。連続ホルター心電図モニタリングに加えて、投与後の規定された時点で評価を完了した。投与後 24 時間の評価が完了した後、被験者は実施医療機関を退院した。

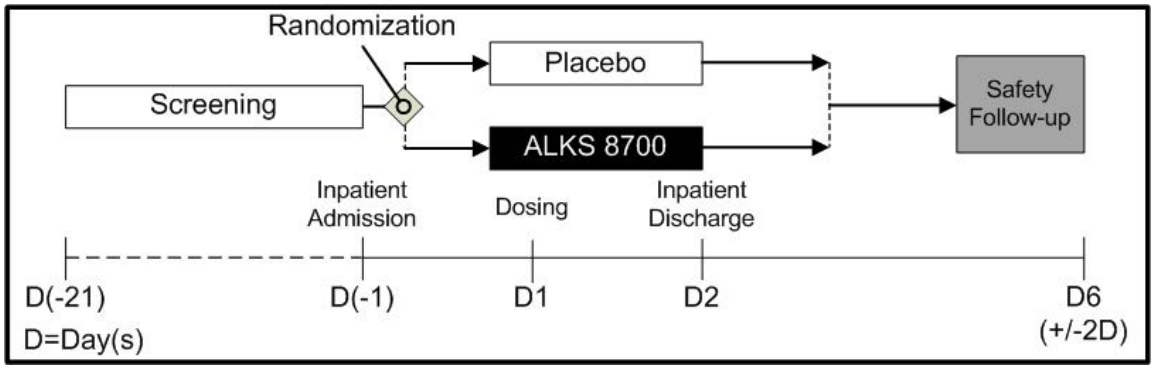
いずれのコホートで用量を漸増する前に、その前のコホートで得られた安全性データ（臨床検査結果、有害事象報告、ECG データ、及びバイタルサイン測定値を含む）を [redacted]（開発業務受託機関）のメディカルモニター及び Alkermes 社のメディカルモニター、治験責任医師、並びにその他の治験担当者（必要に応じて）が検討した。また、利用可能であれば PK データも検討した。

安全性の懸念により盲検解除が必要となる場合を除き、安全性データは盲検下で検討した。この場合、開発業務受託機関及び Alkermes 社のメディカルモニター、並びに治験責任医師はデータを検討する際に、必要に応じて 1 例以上の被験者の安全性データを非盲検化できることとした。

パート 1 では、コホート 6（840 mg）の 1 例（被験者 [redacted]）で認められた有害事象（起立性低血圧）を検討するために、Alkermes 社のメディカルモニターに非盲検化データ（投与群の割付け及び PK データ）が提供された。被験者 [redacted] では、治験薬投与から 2 時間 45 分後

に TEAE である潮紅が認められ、本事象の重症度は治験責任医師により中等度であると判断された。安全性を検討する際に、安全性所見を評価する目的でコホート内の被験者データを非盲検化することによって、他のコホートの盲検化及び本試験の完全性が影響を受けることはなかった（データレビュー手順の詳細は治験実施計画書 8.3.14 項を参照）。

パート 1：Study Schematic

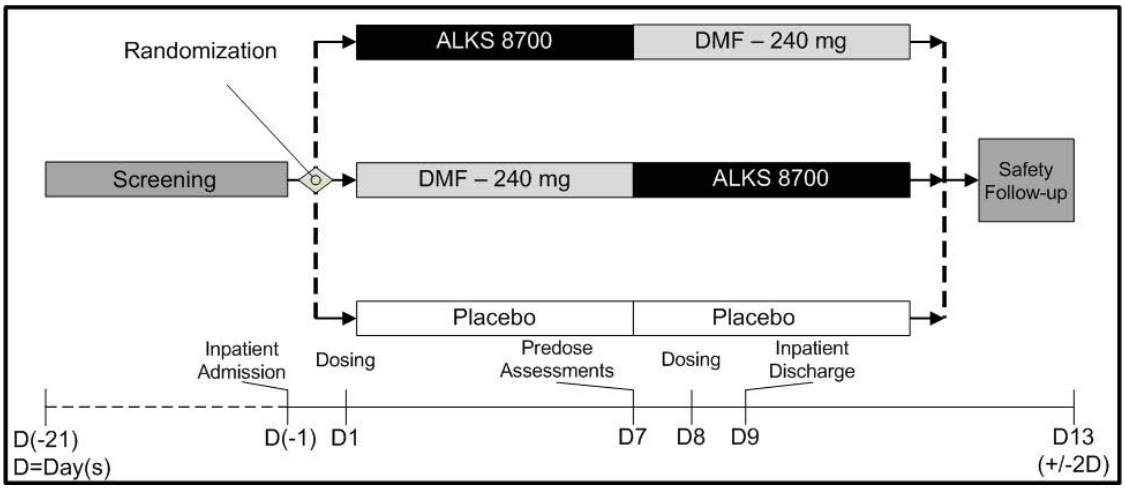


<u>パート 2</u>

パート 2 は、DRF DR 製剤及び DMF を投与する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。実薬投与について、投与順序は 2 剤 2 期クロスオーバーデザインで DRF DR 製剤又は DMF 240 mg（1 投与期につき 1 剤を投与）を投与した。また、プラセボ群も評価に含めた。DRF DR 製剤及び DMF の順番は各投与順序で異なった。パート 2 は、本パートで用いる用量を決定するのに十分な臨床データが得られた時点で開始可能とした。DRF DR 製剤の用量はパート 1 の結果に基づき決定し、健康被験者で忍容性に問題がある用量、又はそれを超えることはなかった。

スクリーニング来院後、16 例を 3:3:2 の比で、DRF DR 製剤の次に DMF、DMF の次に DRF DR 製剤、いずれもプラセボ投与する群のいずれかに無作為割付した。9 日間の入院期間中に各投与順序の治験薬投与を並行して実施した（入院で 1 日、1 回目の投与［DRF DR 製剤／DMF 又はプラセボ］及び休薬期間で 7 日、並びに 2 回目の投与［DMF／DRF DR 製剤又はプラセボ］で 1 日。以下に示す Study Schematic を参照）。被験者は、投与時刻の一晩前（投与前 10 時間以上）から投与後 4 時間まで絶食することとした。投与前 1 時間から投与後 2 時間までは、自由に飲水可とした。Day 4 から Day 6 まで試験評価の予定はないが、被験者は経過観察のために実施医療機関に入院し、有害事象が認められた場合、医学的に適切な処置を受けた。投与後 24 時間の評価が完了した後、被験者は実施医療機関を退院した。Day 13（± 2 日）に被験者は、安全性追跡調査来院のために実施医療機関へ再来院することとした。

パート 2：Study Schematic

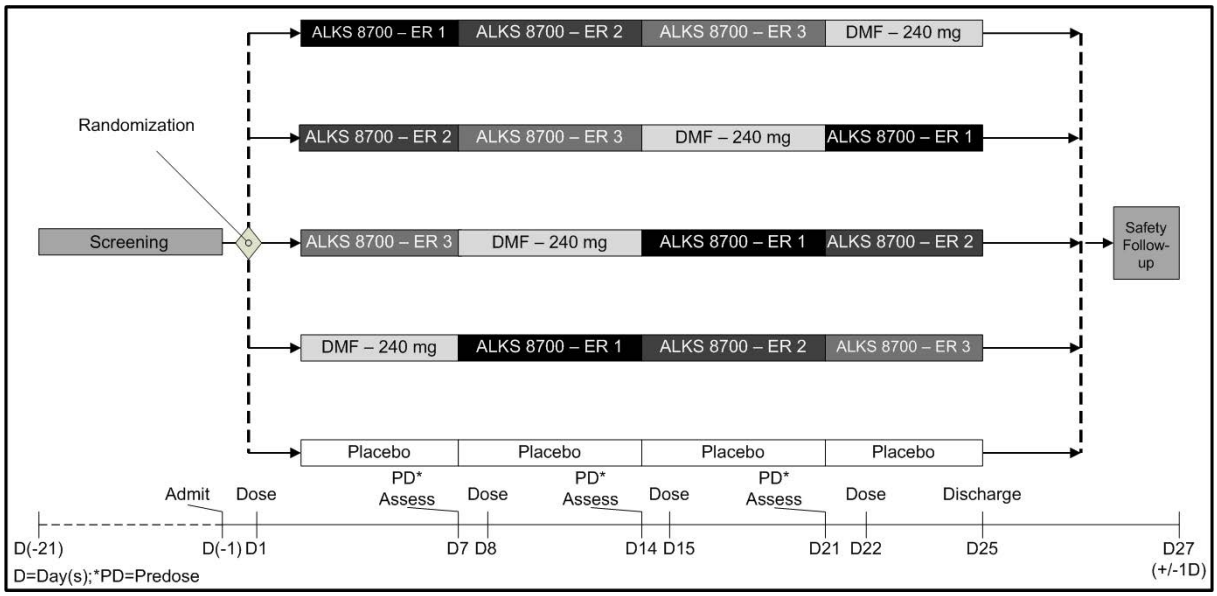


<u>パート 3</u>

パート 3 は、3 種類の DRF ER 製剤及び DMF を投与する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。パート 1 の最後のコホートの安全性のレビューが完了すれば、パート 3 は開始可能とした。実薬投与について、投与順序は 4 剤 4 期クロスオーバーデザインで 3 種類の DRF ER 製剤又は DMF 240 mg（1 投与期につき 1 剤を投与。以下に示す Study Schematic を参照）を投与した。プラセボ群も評価に含めた。DRF ER 製剤及び DMF の順番は各投与順序で異なった。DRF ER 製剤（3 種類の製剤すべて）の用量はパート 1 の結果に基づき決定した。

スクリーニング後、被験者は実施医療機関に 25 日間入院した。入院中、計 32 例を 3:3:3:3:4 の比で 5 つの投与順序に無作為割付けした。試験の評価は、DRF ER 製剤の予想曝露プロファイルを考慮して、投与後 72 時間を通じて実施するよう計画した。被験者は、投与時刻の一晩前の一晩前（投与前 10 時間以上）から投与後 4 時間まで絶食することとした。投与前 1 時間から投与後 2 時間までは、自由に飲水可とした。Day 5 及び Day 6、 Day 12 及び Day 13、並びに Day 19 及び Day 20 には試験評価の予定はないが、被験者は経過観察のために実施医療機関に入院し、有害事象が認められた場合、医学的に適切な処置をその期間に受けた。投与後 72 時間の最後の評価が完了した後、被験者は実施医療機関を退院した。Day 27（± 2 日）に被験者は、安全性追跡調査来院のために実施医療機関へ再来院することとした。

パート 3：Study Schematic



被験者数

目標症例数

全体（パート 1～3）で、最大 128 例を無作為割付けする：パート 1 で最大 80 例、パート 2 で 16 例、パート 3 で 32 例。

実際の症例数

計 104 例を無作為割付けした：パート 1 で 56 例［7 つのコホートのみで治験薬を投与。パート 2 で 16 例、パート 3 で 32 例。

解析対象例数

計 104 例：安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団はいずれもパート 1 で 56 例、パート 2 で 16 例、パート 3 で 32 例。

主な選択基準

- スクリーニング時及び入院時に Global Flushing Severity Score（GFSS）が 1 以下かつ Gastrointestinal Symptom Rating Scale（GSRS）の全項目のスコアが 1.5 以下で、年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性
- スクリーニング前 30 日間又は入院時に消化管手術、過敏性腸症候群、炎症性大腸炎（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）、若しくはその他の慢性消化管疾患の病歴、又は急性消化管症状がない者
- 外科的に不妊手術を受けているか、又は閉経後の被験者を除き、本試験参加中及び最後の治

験薬投与後 30 日間は避妊することに同意した者

被験薬

DRF 製剤は、腸溶性にコーティングされた pH 感受性の DR 又は ER ミニタブレットをヒドロキシプロピル・メチルセルロース（HPMC）カプセルに充填したカプセル剤であり、投与日に 1 回経口投与した。用量によって、投与前にカプセル剤を準備する必要があった。

対照薬

市販製品の DMF は、240 mg カプセル剤 1 個又は 120 mg カプセル剤 2 個を投与日に 1 回経口投与した。カプセル剤は、治療薬の盲検性を確保するためにオーバーカプセル化された。

プラセボは、腸溶性にコーティングされたプラセボミニタブレットを HPMC カプセルに充填したカプセル剤であり、投与日に 1 回経口投与した。

投与期間

各被験者の試験参加期間は、パート 1 で約 4 週間、パート 2 で約 5 週間、パート 3 で約 7 週間であった。入院期間は、パート 1 で約 48 日、パート 2 で約 9 日、パート 3 で約 25 日であった。

評価項目

有効性

該当なし

薬物動態

DRF、並びに DRF の代謝物である MMF 及び RDC-8439 のレベルを PK 評価用に採取した血漿試料を用いて測定した。以下に示す PK パラメータを算出した。

- 最高濃度（C_{max}）
- 最高濃度到達時間（t_{max}）
- 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}）
- 終末相消失半減期（$t_{1/2}$）

また、必要に応じて追加で PK パラメータを解析した。

安全性

臨床検査結果、有害事象報告、ECG データ、及びバイタルサインの測定値に基づき安全性を評価した。報告された有害事象の名称は、MedDRA バージョン 17.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）でコード化した。

忍容性

GFSS、GSRS、及び有害事象報告を指標に忍容性を評価した。

解析方法

PK

各パートで、PK 解析対象集団を対象に PK を解析した。PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、規定されたいずれかの評価時点で MMF 濃度が 1 時点以上測定可能であったすべての被験者と定義した。個々の血漿中濃度及び濃度-時間データを図示し、記述統計量を表に要約した。PK パラメータは、試験パート及び投与群ごとに記述統計量を表に要約した。各試験パート及び投与群の個々の PK パラメータを、被験者ごとに一覧に示した。濃度データを採血時点ごとに要約した。PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出し、パラメータは実際の投与後経過時間に基づき算出した。可能であれば、用量線形性及び用量比例性を MMF の曝露量に基づき評価した。

安全性

パート 1、2、及び 3 で、安全性解析対象集団を対象に安全性を解析した。安全性解析対象集団は、無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。安全性評価項目には、臨床検査結果、有害事象報告、ECG データ、及びバイタルサインの測定値が含まれた。

連続変数及びカテゴリー変数は記述統計量を要約し、被験者ごとに一覧に示した。

忍容性

安全性解析対象集団のデータを用いて忍容性を解析した。GFSS 及び GSRS のスコアの要約統計量、並びに有害事象報告を用いて、DRF 及び DMF の忍容性を要約した。

症例数設定

症例数は臨床的に検討・設定した。

結果の要約

被験者の内訳

パート 1：

無作為割付けされた全 56 例が、治験薬の投与を 1 回以上受け、試験を完了した。

パート 2：

無作為割付けされた全 16 例が、治験薬の投与を 1 回以上受け、第 1 期と第 2 期を完了した。

パート 3：

32 例が無作為割付けされた。実薬の投与を受けた全 24 例が試験を完了した。プラセボ群の 2 例が第 4 期の投与前に試験を中止し、中止理由は治験責任医師によるヘモグロビン値／ヘマトクリット値の低下（頻回採血のため）の懸念であった。これらは有害事象による中止とは判断されなかった。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性

パート 1：

全 56 例について、平均年齢は 31.5 歳、71.4%が女性、75.0%が白人、平均体重は 72.4 kg、平均体格指数（BMI）は 26.5 kg/m^2 であった。

パート 2：

全 16 例について、平均年齢は 28.0 歳、81.3%が女性、75.0%が白人、平均体重は 69.9 kg、平均 BMI は 25.8 kg/m^2 であった。

パート 3：

全 32 例について、平均年齢は 36.5 歳、59.4%が男性、50.0%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、平均体重は 78.8 kg、平均 BMI は 26.7 kg/m^2 であった。

PK

パート 1：

- 経口投与後、DRF DR 製剤は、全身循環前に血漿中で速やかに代謝物である MMF に加水分解された。
- MMF の血漿中ピーク値（C_{max}）及び総曝露量（0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積［AUC_{last}］）は、DRF DR 製剤 49～980 mg の用量範囲で用量依存的に増加した。
- MMF は血漿中から速やかに消失し、$t_{1/2}$ は 0.632～0.816 時間であった。
- MMF の曝露量は、本試験で検討した DRF DR 製剤の用量範囲 49～980 mg で用量に比例して増加した。
- RDC-8439 の曝露量から、RDC-8439 は主要な血漿中代謝物ではないことが示された。

パート 2：

- 血漿中 MMF の吸収ラグタイム（t_{lag}）の中央値は、DMF 投与時と比較して DRF DR 製剤投与時で長かった。
- MMF の曝露量のばらつきは、DMF 投与時と比較して DRF DR 製剤投与時で小さかった。
- MMF の AUC_{last} 及び C_{max} は、DMF 240 mg 投与時と比較して DRF DR 製剤 420 mg 投与時でそれぞれ 11%及び 31%低かった。

パート 3：

- MMF の血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）は、in vitro での溶出速度と相関しており、薬物の放出速度が速くなるほど曝露量が増加した。
- MMF の $t_{1/2}$ の中央値は、DMF 投与時（0.632 時間）と比較して DRF ER 製剤投与時（1.591～2.789 時間）で長かった。
- MMF の相対的バイオアベイラビリティは、DRF DR 製剤 420 mg 投与時と比較して、DRF ER 製剤投与時で低かった。

安全性

パート 1：

DRF DR 製剤を 49～980 mg の用量範囲で単回投与したときの忍容性は概して良好であった。

- 2 件の中等度の事象（840 mg 投与時の治験薬と関連あるかもしれないと判断された潮紅、及び 980 mg 投与時の治験薬と関連なしと判断された血管迷走神経症状）を除くすべての有害事象は軽度であった。
- 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- DRF DR 製剤群で最もよくみられた有害事象は潮紅であり、用量依存的に発現し、420 mg 以上の投与では被験者の 50%超に発現した。その他のよくみられた有害事象は、胃腸障害 SOC に分類される消化管関連事象（下痢、放屁、腹部不快感、腹痛、及び悪心）であり、概して（特に 980 mg）最も高い用量で認められた。
- DRF DR 製剤を 840 mg の投与を受けた 1 例で、併発した潮紅（中等度）により血行動態の変化を引き起こした可能性がある。バイタルサインにその他の臨床的に意義のある変化又は傾向は認められなかった。
- 血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査、及び ECG の結果に臨床的に意義のある変化又は傾向は認められなかった。

パート 2：

DRF DR 製剤 420 mg 投与及び DMF 240 mg 投与の忍容性は概して良好であった。

- 2 件の中等度の事象（DMF 240 mg 投与時に認められた潮紅及びレッチング）を除くすべての有害事象は軽度であった。

- 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 最もよくみられた有害事象は潮紅であり、その発現割合は DRF DR 製剤 840 mg 投与時と DMF 240 mg 投与時で同じ（66.7%）であった。
- 消化管関連事象の発現割合は、DMF 240 mg 投与時（41.7%）と比較して DRF DR 製剤 420 mg 投与時（8.1%）で低かった。1 件の便秘（消化管関連事象）が DRF DR 製剤 420 mg で Day 3 に認められ、本事象は治験薬と関連ないかもしれないと判断された。DMF 240 mg 投与時で、悪心は 25%の被験者で、下痢、放屁、おくび、及びレッチングはそれぞれ 8.3%の被験者で報告された。
- 血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査、バイタルサイン、及び ECG の結果に臨床的に意義のある変化又は傾向は認められなかった。

パート 3：

DRF ER1 製剤、ER2 製剤、及び ER3 製剤それぞれを 840 mg の用量で投与したときの忍容性は概して良好であった。

- すべての有害事象は軽度であった。
- 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。
  - プラセボ群の 2 例が第 4 期の投与前に試験を中止し、中止理由は治験責任医師によるヘモグロビン値／ヘマトクリット値の低下（頻回採血のため）の懸念であった。
- 最もよくみられた有害事象は潮紅であり、発現割合は各 DRF ER 製剤 840 mg 投与時と比較して DMF 240 mg 投与時（62.5%）で高かった。3 種類の DRF ER 製剤 840 mg 投与時の潮紅の発現割合はそれぞれ、ER1 製剤で 29.2%、ER2 製剤で 16.7%、ER3 製剤で 8.3%であった。DRF ER 製剤 840 mg 投与時に認められた潮紅の発現割合は、放出速度（及びこれに関連する曝露量）と相関しており、放出速度が低下するにつれ、潮紅の発現割合も低下した。
- 潮紅に次いでよくみられた有害事象は、消化管関連事象であった。消化管関連事象全体の発現割合は各製剤投与時でおおむね同程度であり、ER1 製剤で 16.7%、ER2 製剤で 16.7%、ER3 製剤で 8.3%、DMF 240 mg で 8.3%、プラセボで 12.5%であった。
- 血液生化学的検査値、尿検査結果、バイタルサイン、及び ECG の結果に臨床的に意義のある変化又は傾向は認められなかった。パート 3 で頻回採血に関連すると判断された有害事象として 2 例（実薬投与で 1 例、プラセボで 1 例）の貧血を除き、血液学的検査値に臨床的に意義のある変化又は傾向は認められなかった。

結論

- MMF の曝露量は、本試験で検討した DRF DR 製剤の用量範囲で用量に比例して増加した。
- 血漿中 MMF の曝露量は、DRF DR 製剤 420 mg 投与時と DMF 240 mg 投与時で同程度であり、その差は 15%未満であった。
- MMF の曝露量のばらつきは、DMF 投与時と比較して DRF DR 製剤投与時で小さかった。
- DRF DR 製剤を 980 mg までの用量範囲で単回経口投与したときの忍容性は概して良好であった。パート 1 では、高用量投与時に認められた 2 件の中等度の事象（潮紅及び血管迷走神

経症状）を除き、すべての有害事象は軽度であった。

- 3 つのパートで最もよくみられた有害事象は潮紅で、その次によくみられた事象は消化管関連事象であり、これらの事象の発現割合はいずれも用量依存的であった。
- パート 2（クロスオーバーデザイン）では、消化管関連事象の発現割合は、DMF 240 mg 投与時と比較して DRF DR 製剤 420 mg 投与時で低かった。

2.2 ALK8700-A102 試験 モジュール 5.3.3.1.2

試験の表題

A Phase 1 Study to Determine the Effect of Food on Single Doses of ALKS 8700 and to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ALKS 8700 in Healthy Volunteers

治験責任医師及び治験実施医療機関

米国の 1 施設で実施した。

試験期間

最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康成人被験者を対象に、ALKS 8700（ジロキシメルフマラート［DRF］）腸溶性（DR）製剤を単回投与したときの DRF 及びその代謝物であるフマル酸モノメチル（MMF）の薬物動態（PK）を食後投与（高脂肪高カロリー食）と空腹時投与で比較する。
- DRF DR 製剤を反復投与したときの DRF 及び MMF の PK を評価する。

副次目的

- 食後若しくは空腹時に単回投与したとき、又は反復投与したときの DRF DR 製剤の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康成人被験者を対象に DRF DR 製剤を投与する、第 I 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験は、パート A 及び B の 2 つのパートで実施された。パート A では、DRF DR 製剤及びその代謝物である MMF の PK に及ぼす食事の影響を評価した。パート B では、5 日間の投与期間で、順次用量漸増反復投与したときの DRF DR 製剤及び MMF の PK を評価した。パート A 及び B は並行して実施され、いずれかのパートに参加した被験者は他のパートには参加しなかった。

両パートは実施医療機関で入院により行われ、完了した。最長 21 日間のスクリーニング期間で被験者のスクリーニングを実施した。適格被験者はその後、パート A 又は B に割り付けられ、Day −1 に実施医療機関に入院した。

パート A

パート A は、Day 1 及び 4 に治験薬を投与する、非盲検、ランダム化、群間で均衡がとれた、2 条件（食後 vs 空腹時）のクロスオーバーデザインであった。計 16 例が 1 : 1 の比で 2 つの投与順序のいずれかにランダム化された（各投与順序につき 8 例）。

食後投与では、被験者は一晩（10 時間）絶食し、治験薬投与前に高脂肪（食事の総カロリーの約 50%）、高カロリー（約 900～1000 カロリー）の朝食を 30 分かけて摂取した。飲料も含め食事には、それぞれ約 150、250、及び 500～600 カロリーのタンパク質、炭水化物、及び脂肪が含まれていた。被験者は 30 分以内ですべての食事を摂取した。食事開始から約 30 分後に治験薬を投与した。

空腹時投与では、被験者は治験薬投与前に一晩（10 時間以上）絶食した。

両条件の投与で、治験薬投与前後の 1 時間を除き、自由に飲水可とした。治験薬は 240 mL（8 オンス）の水とともに投与した。高脂肪高カロリー食のほか、両条件（食後又は空腹時）とも、本パートを通して被験者はほぼ同時刻に標準化された食事を摂取した。パート A の被験者は、Day 6 に試験の評価をすべて完了し、退院した。被験者は、1 週間後の Day 13（± 2 日）に、安全性追跡調査のために実施医療機関へ再来院するよう求められた。

パート B

パート B は、5 日間の投与期間で反復投与したときの DRF DR 製剤（1 日 2 回投与）の PK をランダム化、二重盲検で評価するようデザインされた。計 60 例が 3 つの投与グループにランダム化され、各グループで 20 例が 3:1 の比でランダム化された（DRF DR 製剤 15 例、プラセボ 5 例）。治験薬は順次投与された。各グループの用量は、その前のグループで得られた安全性及び忍容性データを基に調整したが、検討した最大用量が 630 mg を超えることはなかった。1 つの投与グループでは治験薬が同時に投与され、安全性データを盲検下で評価するために、前のグループの投与終了から次のグループの投与開始まで少なくとも 7 日間の間隔を設けた。

各投与グループで、被験者は 5 日間（Day 1～5）、治験薬の投与を受けた。5 日間の間、被験者はほぼ午前 9 時（朝）及び午後 7 時（夜）に治験薬の投与を受け、朝と夜の投与間隔を 10 時間（± 5 分）とした。最初の 2 つの投与グループ（DRF DR 製剤 210 mg 又はプラセボ、及び DRF DR 製剤 420 mg 又はプラセボ）では、被験者は Day 7 に試験の評価が完了するまで実施医療機関に入院した。3 つ目の投与グループ（DRF DR 製剤 630 mg 又はプラセボ）では、被験者は Day 8 に試験の評価が完了するまで実施医療機関に入院した。すべての投与後の評価完了後に被験者は退院し、その約 1 週間後の Day 14（± 2 日）に安全性追跡調査のために再来院するよう求められた。

用量漸増

いずれの投与グループでも用量漸増を実施する前に、その前のグループで得られた安全性データ（少なくとも臨床検査結果、有害事象の報告、心電図［ECG］データ、及びバイタルサイン測定値を含む）を [redacted] 社及び Alkermes 社のメディカルモニター、治験責任医師、並びにその他の治験担当者（必要に応じて）が評価した。また、利用可能であれば PK データも評価した。安全性の懸念により非盲検化が必要となる場合を除き、安全性データは盲検下で評価することとした。安全性データを評価中に非盲検化が必要となることはなかった。

被験者数

目標症例数

全体で約 76 例：パート A で 16 例、パート B で 60 例。

実際の症例数

パート A で 16 例、パート B で 60 例。

解析対象例数

PK 解析対象集団：パート A で 16 例、パート B で 45 例。

安全性解析対象集団：パート A で 16 例、パート B で 60 例。

主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性
- 胃腸手術、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）、若しくはその他の慢性消化管障害の病歴がない者、又はスクリーニング前 30 日間若しくは入院時に急性消化管症状がない者
- 不妊手術を受けた被験者及び閉経後の被験者を除き、本試験参加中及び治験薬の最終投与後 30 日間は避妊することに同意した者

被験薬/ロット番号

DRF DR 製剤は、腸溶コーティングされた pH 感受性の DR ミニタブレットをヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルに充填した経口用カプセル剤であった。

パート A では、Day 1 及び 4 に 1 回、DRF DR 製剤 420 mg を投与した。

パート B では、各 DRF DR 製剤群の被験者に DRF DR 製剤 210、420、又は 630 mg を 1 日 2 回、5 日間投与した。各投与グループの用量は、その前のグループで得られた安全性及び忍容性データを基に調整したが、検討した最大用量が 630 mg を超えることはなかった。

対照薬/ロット番号

プラセボは、腸溶コーティングされたプラセボミニタブレットをヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルに充填した経口用カプセル剤であった。

パート A ではプラセボは用いなかった。パート B では、プラセボ群の被験者に 1 日 2 回、5 日間投与した。

投与期間

パート A の試験期間は、最長 3 週間のスクリーニング期間、Day −1～6 の入院期間、及び 1 週間の追跡調査期間を含む最長 5 週間とした。

パート B の試験期間は、最長 3 週間のスクリーニング期間、Day −1～Day 7 又は 8 の入院期間、及びその約 1 週間後の Day 14（± 2 日）の追跡調査来院を含む最長 5 週間とした。

評価項目

PK

パート A では、Day 1 及び 4 の投与前 1 時間以内、並びに投与後 0.25、0.50、1.00、1.50、2.00、2.50、3、4、6、8、10、及び 12 時間に収集した血漿検体中の DRF（RDC-5108 として報告されている場合もある）、並びにその代謝物である MMF、RDC-6567、及び RDC-8439 の濃度を測定した。

パート B では、各投与日の投与前及び投与後に収集した血漿検体中の DRF、MMF、RDC-6567、及び RDC-8439 の濃度を測定した。Day 1 及び 5 では、朝の投与前 1 時間以内、朝の投与後 0.25、0.50、1.00、1.50、2.00、2.50、3、4、6、8、及び 10 時間、並びに夜の投与後 0.25、0.50、1.00、1.50、2.00、2.50、3、4、6、8、及び 10 時間に血漿検体を収集した。Day 2～4 では、朝と夜の投与後 10 時間に血漿検体を収集した。

DRF DR 製剤 630 mg 又はプラセボを投与する投与グループのみで、Day 5 の夜の投与後 12、16、24、36、48、及び 60 時間に追加の血漿検体を収集した。

安全性

パート A 及び B では、有害事象、臨床検査結果（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン、ECG の結果、及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）に基づき安全性及び忍容性を評価した。また、パート A では、Global Flushing Severity Score（GFSS）に基づく忍容性も評価した。

解析方法

PK

各パートで、PK 解析対象集団を対象に PK を解析した。PK 解析対象集団は、安全性解析対象

集団のうち、規定されたいずれかの評価時点で 1 時点以上測定可能な MMF 濃度が得られたすべての被験者と定義した。個々の血漿中濃度及び濃度-時間データを図示し、記述統計量（被験者数［n］、算術平均、標準偏差［SD］、変動係数［CV%］、中央値、最小値、最大値、及び幾何平均）を表形式で要約した。PK パラメータは、パート A では投与条件（食後又は空腹時）ごと、パート B では投与グループごとに記述統計量（n、算術平均、SD、CV%、中央値、最小値、最大値、及び幾何平均）を用いて要約した。パート A では投与条件（食後又は空腹時）ごと、パート B では投与グループごとに個々の PK パラメータを、被験者別に一覧に示した。薬物濃度データは名目上の（治験実施計画書で規定した）採血時点ごとに要約した。PK パラメータを算出する際にはノンコンパートメント解析を用い、実際の投与後経過時間から推定値を求めた。

パート A で実施した食事の影響の解析では、全身曝露パラメータ（最高血漿中濃度［C_{max}］、0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積［AUC_{last}］、及び 0 時間から無限大まで外挿された濃度-時間曲線下面積［AUC_{∞}］）の測定値を対数変換した。全身曝露パラメータについて、幾何平均比（食後／空腹時）及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。食事条件を比較したときの幾何平均比の 90% CI が 80%～125%の同等性の範囲内であれば、食事の影響はないと判断した。

安全性

各パートで、安全性解析対象集団を対象に安全性を解析した。安全性解析対象集団は、ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。安全性評価項目には、臨床検査データ、有害事象、ECG データ、バイタルサイン、及び C-SSRS のスコアが含まれた。安全性データは、記述統計量を用いて要約した。

各パートで、安全性解析対象集団を対象に忍容性を解析した。忍容性データとして GFSS（パート A のみ）及び併用薬について、記述統計量を用いて要約した。

症例数設定

症例数は、統計的にではなく臨床的に検討・設定した。

結果の要約

被験者の内訳及びベースライン時の特性

<u>パート A</u>

計 16 例が食後／空腹時投与の投与順序（8 例）又は空腹時／食後投与の投与順序（8 例）にランダム化され、DRF DR 製剤の投与を受けた。全 16 例が治験薬の投与を受け（安全性解析対象集団）、試験を完了した。被験者の半数（50.0%）は女性であった。被験者の年齢の中央値は 30.0 歳（範囲：2[redacted]～5[redacted] 歳）であった。被験者の多くは白人（68.8%）であった。

パートB

60 例が 3 : 1 の比で DRF DR 製剤（210、420、又は 630 mg）又はプラセボにランダム化された。全 60 例が治験薬の投与を受け（安全性解析対象集団）、59 例（98.3%）が試験を完了した。DRF DR 製剤 630 mg 群の 1 例（被験者 [redacted]）は、有害事象である心室性期外収縮が理由で投与を中止した。被験者の多くは女性（60.0%）であった。被験者の年齢の中央値は 32.0 歳（範囲：2[redacted]～5[redacted] 歳）であった。被験者の多くは白人（61.7%）であった。

PK

パートA

- 食後及び空腹時投与いずれにおいても DRF DR 製剤 420 mg を単回経口投与したとき、血漿中 DRF 濃度は検出されなかったため、PK パラメータは算出できなかった。
- RDC-8439 の血漿中濃度は、1 例の投与後 2 及び 2.5 時間のみで測定可能であり、濃度はそれぞれ 0.094 μg/mL 及び 0.032 μg/mL であった。
- MMF 及び RDC-6567 は血漿中で検出された主要な代謝物であった。
- 血漿中 MMF について、C_{max} の平均値は空腹時で 1.625 μg/mL、食後で 0.955 μg/mL であり、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は空腹時で 2.50 時間、食後で 7.03 時間であった。AUC_{last} の平均値は空腹時で 2.962 hr•μg/mL、食後で 2.763 hr•μg/mL であった。
- 血漿中 MMF の見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は空腹時で 1.002 時間（12 例）、食後で 1.775 時間（1 例）であった。
- 高脂肪高カロリー食により、MMF の吸収は遅れ、C_{max} は有意に低下（44%）し、AUC_{last} はわずかな減少（11%）のみを示した。
- 血漿中 RDC-6567 について、C_{max} の平均値は空腹時で 4.163 μg/mL、食後で 3.626 μg/mL であり、t_{max} の中央値は空腹時で 4.00 時間、食後で 10.00 時間であった。AUC_{last} の平均値は空腹時で 33.875 hr•μg/mL、食後で 20.417 hr•μg/mL であった。
- RDC-6567 について、DRF 投与後 12 時間までの採血時点では、終末消失相及びそれに依存するパラメータ（例：$t_{1/2}$ 及び AUC_{∞}）の特徴を十分に明らかにすることはできなかった。
- 高脂肪高カロリー食により、RDC-6567 の吸収は遅れ、C_{max} はわずかに低下（15%）し、AUC_{last} は有意に減少（42%）した。

パートB

- DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与したとき、45 例中 4 例のみで DRF が検出され、検出された採血時点は 1 又は 2 時点で散発的であった。他のすべての被験者では、DRF 濃度は定量下限未満（BLQ）であったため、DRF の PK パラメータは算出されなかった。
- 同様に、DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与したとき、45 例中 8 例のみで RDC-8439 が検出され、検出された採血時点は 1～3 時点で散発的であった。他のすべての被験者では、RDC-8439 濃度は BLQ であったため、RDC-8439 の PK パラメータは算出されなかった。

- Day 1 の朝に DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を投与したとき、血漿中 MMF の曝露量（AUC_∞）の平均値はそれぞれ、1.703、3.697、及び 4.413 hr•μg/mL であった。Day 5 の朝に DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を投与したとき、MMF の投与間隔における濃度-時間曲線下面積（AUC_τ）の平均値はそれぞれ、1.917、3.722、及び 4.613 hr•μg/mL であった。
- Day 1 に DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を投与したとき、血漿中 MMF の $t_{1/2}$ の平均値は各用量で同程度であり、0.815～1.277 時間であった。
- DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を投与したとき、Day 1 の血漿中 MMF の総曝露量（朝及び夜に投与したときの濃度-時間総曲線下面積［AUC_{all}］）の平均値はそれぞれ、3.580、6.963、及び 9.091 hr•μg/mL であった。DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を投与したとき、Day 5 の血漿中 MMF の AUC_{all} の平均値はそれぞれ、3.941、7.201、及び 9.817 hr•μg/mL であった。
- DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を投与したとき、Day 5 の朝の MMF の投与間隔における平均濃度（C_{avg}）の平均値はそれぞれ、0.192、0.372、及び 0.461 μg/mL であった。
- MMF の曝露量は、本試験で検討した DRF DR 製剤の用量範囲で、用量に比例して増加すると考えられた。
- 朝に投与したときと比較して夜に投与したとき、MMF の C_{max} は低下し、t_{max} は遅れた。これは、夜の投与前に絶食の必要がなかったことが原因である可能性が高い。
- DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を 1 日 2 回投与したとき、MMF の蓄積は最小レベルであり、蓄積比〔AUC_τ の比（Day 5/Day 1）〕の範囲は 0.894～1.188 であった。
- DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を投与したとき、Day 1 の朝の血漿中 RDC-6567 の曝露量（AUC_{last}）の平均値はそれぞれ、14.331、31.125、及び 41.342 hr•μg/mL であった。DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を投与したとき、Day 5 の朝の血漿中 RDC-6567 の AUC_τ の平均値はそれぞれ、45.250、83.366、及び 136.644 hr•μg/mL であった。
- DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を投与したとき、血漿中 RDC-6567 の Day 1 の $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ、21.581、12.078、及び 19.374 時間であった。
- DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を投与したとき、血漿中 RDC-6567 の Day 1 の総曝露量（AUC_{all}）の平均値はそれぞれ、34.761、77.905、及び 105.016 hr•μg/mL であった。DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を投与したとき、血漿中 RDC-6567 の Day 5 の AUC_{all} の平均値はそれぞれ、83.342、165.986、及び 468.851 hr•μg/mL であった。Day 5 の 630 mg 投与時に、AUC_{all} が用量比を上回って増加したのは、本用量投与時の検体収集時点が長かったためである。
- DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を投与したとき、血漿中 RDC-6567 の Day 5 の朝の C_{avg} の平均値はそれぞれ、4.525、8.337、及び 13.664 μg/mL であった。
- DRF DR 製剤 210、420、及び 630 mg を反復投与したとき、RDC-6567 は、Day 3 付近で定常状態に達するまで蓄積し、蓄積比〔AUC_τ の比（Day 5/Day 1）〕の範囲は 2.125～2.497 であった。
- DRF DR 製剤を反復投与したときの RDC-6567 の曝露量は、MMF の曝露量の約 10～13 倍であった。

安全性

パートA

- 本パートでは 16 例が DRF DR 製剤 420 mg の投与を 1 回以上受けた。
- 死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 本パートに参加した 16 例のうち、有害事象が報告された被験者数は、食後で 9 例（56.3%）、空腹時で 10 例（62.5%）であった。全有害事象の重症度は軽度であった。最もよくみられた有害事象は潮紅（発現割合は食後で 37.5%、空腹時で 50.0%）であり、その他の有害事象はいずれも 1 例で報告された。胃腸障害の器官別大分類（SOC）に分類される有害事象が報告された被験者数は、食後と空腹時で同じ（各 2 例［12.5%］）であった。
- 血液生化学的検査値、血液学的検査値、尿検査値、バイタルサイン、及び ECG に臨床的に意義のある所見並びに傾向は認められなかった。

パートB

- 60 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。60 例のうち、45 例は DRF DR 製剤の投与を 1 日 2 回、5 日間、投与計 10 回（投与を 9 回受けた被験者 [redacted] 以外）を受けた。
- 死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。
- 有害事象が報告された被験者の割合は、DRF DR 製剤 630 mg 群で 73.3%、DRF DR 製剤 210 mg 群で 66.7%、DRF DR 製剤 420 mg 群で 53.3%であり、3 つの DRF DR 製剤群で同程度であった。なお、プラセボ群では 20.0%であった。最もよくみられた有害事象は潮紅であり、その発現割合は 3 つの DRF DR 製剤群で同程度（DRF DR 製剤群全体で 51.1%）であった。その他のすべての有害事象は各投与群において 2 例（13.3%）以下であった。胃腸障害の SOC に分類される有害事象の発現割合は、DRF DR 製剤 210 mg 群及び DRF DR 製剤 420 mg 群では 20.0%であったのに対し、DRF DR 製剤 630 mg 群及びプラセボ群では 6.7%であった。
- DRF DR 製剤 630 mg 群の 1 例で試験中止に至った有害事象（心室性期外収縮）が認められ、投与前の ECG モニタリングデータを調べたところ、本事象は基礎疾患によるものと判断された。
- 血液生化学的検査値、血液学的検査値、尿検査値、バイタルサイン、及び ECG に臨床的に意義のある所見並びに傾向は認められなかった。

結論

パート A では、食後及び空腹時に DRF DR 製剤 420 mg を単回経口投与したとき、血漿中 DRF は検出されなかった。RDC-8439 の血漿中濃度は常に測定可能ではなく、血漿中で検出された主要な代謝物は MMF 及び RDC-6567 であった。高脂肪高カロリー食により、MMF の吸収は遅れ、C_{max} は有意に低下し、AUC_{last} はわずかな減少のみを示した。高脂肪高カロリー食により、RDC-6567 の曝露量は減少した。

パート B では、DRF DR 製剤を反復投与したとき、血漿中で検出された主要な代謝物は MMF 及び RDC-6567 であり、DRF 及び RDC-8439 の血漿中濃度は常に測定可能ではなかった。

血漿中 MMF の蓄積は最小レベル（AUC_{τ} の比［Day 5/Day 1］は 1.2 未満）であり、曝露量は速やかに定常状態に達した。MMF の曝露量は、用量に比例して増加すると考えられた。DRF DR 製剤を 1 日 2 回投与したとき、血漿中 RDC-6567 の $t_{1/2}$ は投与間隔よりも長く、その結果として RDC-6567 の蓄積（AUC_{τ} の比［Day 5/Day 1］は 2 を超えた）が認められた。RDC-6567 の曝露量は MMF の曝露量の約 10～13 倍であった。

DRF DR 製剤を投与したとき、忍容性は概して良好で、予想外の有害事象シグナルは認められなかった。本試験の両パートで、DRF DR 製剤の投与を受けた被験者で最もよくみられた有害事象は潮紅であった。パート A では、潮紅の発現割合は、食後（37.5%）と比較して空腹時（50.0%）でわずかに高かった。全体として、潮紅に次いでよくみられた有害事象は消化管関連事象であり、いずれの事象も重症度は軽度であった。消化管関連事象の発現割合は、パート A では食後と空腹時で同程度であり、パート B では用量が最も高い DRF DR 製剤 630 mg 群及びプラセボ群で最も低かった。

パート A 及び B では、臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、又は尿検査）、バイタルサイン、及び ECG のベースラインからの変化量に投与群内及び投与群間で臨床的に意義のある所見並びに傾向は認められなかった。

結論として、DRF 及び RDC-8439 の血漿中濃度は常に測定可能というわけではなく、血漿中で検出された主要な代謝物は MMF 及び RDC-6567 であった。高脂肪高カロリー食により、MMF 及び RDC-6567 の吸収は遅れた。DRF DR 製剤を 1 日 2 回投与したとき、MMF の蓄積は最小レベル（AUC_{τ} の比［Day 5/Day 1］は 1.2 未満）であった一方で、RDC-6567 では蓄積（AUC_{τ} の比［Day 5/Day 1］は 2.5 未満）が認められた。MMF の曝露量は、用量に比例して増加すると考えられた。RDC-6567 の曝露量は、MMF の曝露量の 10～13 倍であった。DRF DR 製剤を投与したとき、忍容性は概して良好で、予想外の有害事象シグナルは認められなかった。パート A 及び B では、DRF DR 製剤が投与された被験者で最もよくみられた有害事象は潮紅であった。パート A では、潮紅の発現割合は、食後（37.5%）と比較して空腹時（50.0%）でわずかに高かった。全体として、潮紅に次いでよくみられた有害事象は消化管関連事象であり、いずれの事象も重症度は軽度であった。消化管関連事象の発現割合は、パート A では食後と空腹時で同程度であり、パート B では用量と関連がなかった（最も高い用量で発現割合が最も低かった）。

2.3 ALK8700-A105 試験 モジュール 5.3.3.1.3

試験の表題

A Single-Center, Open-Label, Fixed-Sequence, 2-Period Study to Evaluate the Absorption, Metabolism, and Excretion of Single Doses of Unlabeled ALKS 8700 With and Without Promoiety-Labeled [^{14}C]-ALKS 8700 in Healthy Male Subjects

治験責任医師及び治験実施医療機関

[redacted]

[redacted]

試験期間

最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康男性被験者を対象に、ALKS 8700（ジロキシメルフマラート［DRF］）腸溶性（DR）製剤、又は promoiety を ^{14}C 標識した DRF（以下、^{14}C-DRF）を含む DRF 製剤を単回経口投与したときの DRF 及びその代謝物の薬物動態（PK）を検討する。
- 健康男性被験者を対象に、約 100 μCi の ^{14}C-DRF を含む DRF 製剤 462 mg を単回経口投与したときの ^{14}C-DRF の吸収、代謝、及び排泄を評価する。

副次目的

- 健康男性被験者を対象に、DRF 製剤の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、固定投与順序、2 投与期、[^{14}C] 放射性標識体投与（投与期 2 のみ）試験であった。スクリーニング来院（Visit 1）後、健康男性被験者 14 例が実施医療機関に入院した。入院（Day –1）後に適格と判断された被験者のうち、10 例が組み入れられ、投与期 1 に非標識 DRF DR ミニタブレット製剤 462 mg、投与期 2 に非標識

DRF と ^{14}C-DRF（約 100 μCi）の混合粉末を標準的なヒプロメロースカプセルに充塡した DRF 製剤 462 mg の単回投与をそれぞれ受けた。投与期 1（Visit 2）では非標識 DRF DR ミニタブレット製剤を治験薬として使用し、投与期 2（Visit 3）では非標識 DRF 及びコハク酸（promoiety）部分を[^{14}C]標識した DRF を治験薬として使用した。各治験薬投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。

投与期 1 は約 6 日間、投与期 2 は約 10 日間であり、各投与期間中に治験薬を投与し、DRF 及びその代謝物の PK プロファイルを液体クロマトグラフィー質量分析法により検討するための血漿検体及び尿検体（両投与期）、並びに投与期 2 のみ、液体シンチレーションカウンターにより、投与後の ^{14}C の回収率を測定するため、全血検体、血漿検体、尿検体、及び便検体を採取した。

本試験は、スクリーニング期間（Day –28～Day –2）、入院（Day –1）、投与期間（Day 1～18）、及び外来被験者の追跡調査来院（Day 22 ± 2 日）で構成された。被験者は PK 用検体の採取、並びに安全性及び忍容性のモニタリングを実施するために、2 回目の治験薬投与から約 240 時間後（Day 18）まで実施医療機関に入院した。各治験薬投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。

被験者は以下の行動を控えることが求められた。

- 治験薬投与前 24 時間から治験薬投与後 48 時間までカフェイン又はキサンチンを含む製品（コーヒー、茶、チョコレート、及びカフェイン含有ソフトドリンクなど）の摂取を控える。
- スクリーニング又は入院（Day –1）前 24 時間から試験終了時までアルコール摂取を控える。
- 治験薬初回投与前 90 日から試験終了時まで喫煙、又はその他のタバコ若しくはニコチンを含む製品の使用を控える。
- スクリーニング前 4 週間から試験終了時まで嗜好性薬物の使用を控え、スクリーニング時及び入院時（Day –1）の薬物尿検査の結果が陰性である。
- 入院（Day –1）前 7 日から試験終了時まで激しい運動を控える。
- 入院（Day –1）前 14 日から試験終了時まで以下の食品を控える：グレープフルーツ、ザクロ、ザボン、又はスターフルーツを含むジュース／製品、これらに加え、ケシの実を含む食品、ダイダイ、及び／又はキニーネを含む食品若しくは飲料。

被験者数

目標症例数

合計約 10 例

実際の症例数

10 例

主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性
- 胃腸手術、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）、胃潰瘍、若

しくはその他の慢性消化管障害（スクリーニングの 6 ヵ月以上前に実施した胆嚢摘出術及び虫垂切除術は除く）の病歴がない者、又はスクリーニング前 30 日間若しくは入院時（Day –1）に臨床的に重要な急性消化管症状（例：悪心、嘔吐、腹痛、及び下痢）がない者

- 本試験参加中及び治験薬の最終投与後 30 日間は許容可能な方法（治験責任医師が指示する）で避妊することに同意した者

被験薬/ロット番号

治験薬 A： 腸溶コーティングされた pH 感受性遅延放出性の DRF DR ミニタブレットをヒプロメロースカプセルに充填した非標識 DRF DR 製剤（ロット番号：[redacted]）462 mg（2 カプセル）の単回経口投与

治験薬 B： 非標識 DRF 粉末（ロット番号：[redacted]）及び ^{14}C-DRF（約 100 μCi）（ロット番号：[redacted]）の混合粉末を標準的なヒプロメロースカプセルに充填した DRF 製剤 462 mg の単回経口投与

対照薬/ロット番号

該当なし

投与期間

最長 28 日間のスクリーニング期間（Visit 1）、2 つの投与期（Visit 2 及び 3）から成る少なくとも 18 日間の入院期間、2 回目の治験薬投与後 14 日（± 2 日）に実施する試験終了／追跡調査来院（Visit 4）を含む約 52 日間を全試験期間とした。各治験薬投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。

評価項目

PK

- 投与期 2 の全血中及び血漿中の総放射能（TRA）について、以下の PK パラメータを標準的なノンコンパートメント解析により算出した：0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC［AUC_{last}］）、最高濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（t_{max}）、吸収ラグタイム（t_{lag}）、見かけの終末消失速度定数（λ_z）、見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、0 時間から無限大まで外挿された AUC（AUC_{∞}）、AUC 外挿部分が無限大までの AUC に占める割合（$AUC\%_{Extrap.}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）、AUC に基づく TRA の全血中/血漿中濃度比（B/P_{AUC}）、及び C_{max} に基づく TRA の全血中/血漿中濃度比（B/P_{Cmax}）。TRA 濃度は ng-equivalent/mL で示した。
- 両投与期において、非標識 DRF、フマル酸モノメチル（MMF）、RDC-6567、及び RDC-8439 の血漿中濃度の利用可能なデータを用いて以下の PK パラメータを標準的なノンコンパートメント解析により算出した：0 時間から 24 時間後までの AUC（$AUC_{0\text{-}24}$）、AUC_{last}、C_{max}、t_{max}、t_{lag}、λ_z、$t_{1/2}$、AUC_{∞}、$AUC\%_{Extrap.}$、CL/F（MMF のみ）、V/F（MMF のみ）、及び AUC に基づ

く代謝物／MMF 比（R_{AUC}）。その他の測定可能な代謝物がある場合、RDC-6567 及び MMF と同じ標準的なノンコンパートメント解析を実施することとした。

- 両投与期において、非標識の MMF 及び RDC-6567 の尿中濃度を用いて以下の PK パラメータを算出した：各検体収集間隔における尿中総排泄量（$X_{t1\text{-}t2,urine}$）、0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの尿中総排泄量（$X_{last,urine}$）、各検体収集間隔における尿中排泄率（$Fe\%_{t1\text{-}t2,urine}$）、0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの尿中排泄率（$Fe\%_{last,urine}$）、及び腎クリアランス（CL_r）。
- 投与期 2 の尿中 TRA から、以下の PK パラメータを算出した：$X_{t1\text{-}t2,urine}$、$X_{last,urine}$、$Fe\%_{t1\text{-}t2,urine}$、$Fe\%_{last,urine}$、及び CL_r。TRA 濃度は ng-equivalent/mL で示した。
- 投与期 2 の糞中 TRA から、以下の PK パラメータを算出した：各検体収集間隔における糞中総排泄量（$X_{t1\text{-}t2,feces}$）、0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの糞中総排泄量（$X_{last,feces}$）、各検体収集間隔における糞中排泄率（$Fe\%_{t1\text{-}t2,feces}$）、及び 0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの糞中排泄率（$Fe\%_{last,feces}$）。TRA 濃度は ng-equivalent/g で示した。

安全性

身体検査、臨床検査、バイタルサインの測定、12 誘導心電図（ECG）、及び有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

解析方法

PK

全血中、血漿中、尿中、及び糞中 TRA を、該当する場合検体採取時点、又は検体収集間隔及び投与期ごとに一覧に示し、要約した。尿中及び糞中に排泄された累積放射能、及び総排泄率と検体収集間隔の関係を一覧に示し、要約し、収集間隔の開始時点を利用して図示した。

DRF、MMF、RDC-6567、及び RDC-8439 の血漿中濃度、MMF 及び RDC-6567 の尿中濃度、並びに TRA の全血中、血漿中、尿中、及び糞中濃度を、該当する場合検体採取時点、又は検体収集間隔及び投与期ごとに一覧に示し、記述統計量（被験者数［n］、算術平均、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、最大値、及び幾何平均）を用いて表形式で要約した。全血中及び血漿中濃度の個別値及び平均値の濃度-時間プロファイルを線形尺度及び片対数尺度の両方で図示した。

全血中、血漿中、尿中、及び糞中の TRA、血漿中の DRF、MMF、RDC-6567、及び RDC-8439、並びに尿中の MMF 及び RDC-6567 の PK パラメータを一覧に示し、要約した。PK パラメータの記述統計量は、n、算術平均、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、及び最大値とした。また、C_{max}、AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}24}$、AUC_{∞}、CL/F、V/F、及び CL_r は幾何平均も示した。

安全性

有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 18.1 を用いてコード化した。有害事象が認められた被験者数及び発現割合も治験薬、器官別大分類（SOC）及び基本語、重症度、並びに関連性ごとに要約した。臨床検査結果、バイタルサインの測定値、及び 12 誘導 ECG の測

定値については、実測値及びベースラインからの変化量を治験薬及び評価時点ごとに要約した。

症例数設定

症例数は臨床的に検討・設定した。

結果の要約

被験者の内訳及びベースライン時の特性

合計 10 例が組み入れられ、10 例全例が試験を完了し、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。全被験者が男性であり、年齢の中央値は 30.5 歳（範囲：1[redacted]～4[redacted] 歳）であった。被験者の多くが黒人又はアフリカ系アメリカ人（60.0%）であった。

PK

非標識 DRF DR ミニタブレット製剤 462 mg（治験薬 A）、又は非標識 DRF と ^{14}C-DRF（約 100 μCi）の混合粉末 462 mg（治験薬 B）を単回経口投与したとき、すべての被験者で、いずれの検体採取時点においても DRF は検出可能な濃度は認められなかった。

MMF について、C_{max} の平均値は治験薬 A で 1493 ng/mL、治験薬 B で 1905 ng/mL、t_{max} の中央値は治験薬 A で 2.75 時間、治験薬 B で 1.75 時間、t_{lag} の中央値は治験薬 A で 1.50 時間、治験薬 B で 0.50 時間、血漿中曝露量（AUC_{∞}）の平均値は治験薬 A で 3288 h･ng/mL、治験薬 B で 4409 h･ng/mL であった。治験薬 A では t_{max} 及び t_{lag} が遅れ、治験薬 B では曝露量の平均値がわずかに高く、これらの原因は、治験薬 A では DRF の剤形が DR（ミニタブレット）で、治験薬 B では DRF が標準的なカプセルに充填されていたことから、剤形の違いである可能性がある。血漿中 MMF について、$t_{1/2}$ の平均値は治験薬 A で 0.859 時間、治験薬 B で 0.696 時間であり、両投与で同程度であった。

RDC-6567 について、C_{max} の平均値は治験薬 A で 3539 ng/mL、治験薬 B で 4598 ng/mL、t_{max} の中央値は治験薬 A で 6.0 時間、治験薬 B で 4.0 時間、t_{lag} の中央値は治験薬 A で 1.50 時間、治験薬 B で 0.50 時間、血漿中曝露量（AUC_{∞}）の平均値は治験薬 A で 90773 h･ng/mL、治験薬 B で 113533 h･ng/mL であった。治験薬 A では t_{max} 及び t_{lag} が遅れ、治験薬 B では曝露量の平均値がわずかに高く、これらの原因は剤形の違いである可能性がある。RDC-6567 は MMF に比べ緩やかに消失することに留意すべきであり、RDC-6567 の $t_{1/2}$ の平均値は治験薬 A で 15.3 時間、治験薬 B で 16.4 時間であった。また、MMF に対する RDC-6567 の R_{AUC} の平均値は両治験薬で同程度であった（治験薬 A で 25.3、治験薬 B で 24.9）。

RDC-8439 について、治験薬 A では濃度が極めて低く、治験薬 B では C_{max} の平均値は 43.2 ng/mL、t_{max} の中央値は 1.50 時間であった。

TRA について、治験薬 B では全血中 AUC_{last} の平均値（110857 h･ng-equivalent/mL）は血漿中 AUC_{last} の平均値（182916 h･ng-equivalent/mL）よりも低かった。

非標識 DRF DR ミニタブレット製剤 462 mg（治験薬 A）、又は非標識 DRF と ^{14}C-DRF（約 100 μCi）

の混合粉末 462 mg（治験薬 B）を単回経口投与したとき、MMF の尿中排泄率はごくわずか（DRF 投与量の 0.3%未満）であった。それに対し、RDC-6567 の DRF 投与量に対する尿中排泄率は、治験薬 A で 58.1%、治験薬 B で 63.4%であった。また、RDC-6567 の CL_r の平均値は、治験薬 A で 1.76 L/h、治験薬与 B で 1.54 L/h であった。

治験薬 B では、^{14}C-DRF の経口投与後 288 時間までの合計排泄率の平均値は 86.4%であった。経口投与後 288 時間までの尿中排泄率の平均値は 85.7%（範囲：66.725%～96.046%）、 264 時間までの糞中排泄率の平均値は 0.620%（範囲：0.033%～1.592%）であった。

代謝物のプロファイリングによると、血漿中の主要な代謝物は RDC-6567 であり、被験者 10 例において血漿中 TRA の約 86.3%を占めた。2 つの微量代謝物も血漿中で確認され、血漿中 TRA のそれぞれ約 1.22%及び 3.57%を占めた。RDC-6567 は尿中でも主要な代謝物であり、被験者 10 例において尿中 TRA の約 67.0%を占めた。血漿中で検出された 2 つの微量代謝物は、尿中 TRA のそれぞれ約 3.82%及び 6.03%を占めた。

安全性

健康男性被験者に対する DRF DR 製剤、又は ^{14}C-DRF を含む DRF 製剤の単回経口投与は安全であり、良好な忍容性を示した。治験薬 A と治験薬 B でみられた有害事象に臨床的に意義のある差異は認められなかった。胃腸障害の SOC に該当するすべての有害事象（腹部不快感、腹痛、及び便秘）は、治験薬 B の投与後に報告されたが、それらの事象はすべて投与後約 5～10 日に発現したことから、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、又は尿検査）、バイタルサイン測定値、12 誘導 ECG 結果､又は身体検査結果のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある傾向又は治験薬投与に関連する所見は認められなかった。

結論

- MMF 及び RDC-6567 について、PK パラメータは両治験薬でおおむね同様であったが、治験薬 A では t_{max} が遅れ、これは DRF の剤形が DR（ミニタブレット）であったことに起因し、治験薬 B では曝露量の平均値がわずかに高く、これは剤形の違い（治験薬 B では DRF がカプセルに充填されている）に起因する可能性がある。MMF に対する RDC-6567 の R_{AUC} の平均値は両治験薬で約 25 であった。
- 健康被験者を対象に経口投与したときの ^{14}C-DRF の総排泄率の平均値は 86.4%であった。投与された放射能の大部分（85.7%）は尿中に排泄され、糞中に排泄された放射能はわずか（0.620%）であった。尿中では RDC-6567（DRF 投与量の約 58%～63%）が主要な代謝物であり、MMF の尿中排泄率はごくわずか（DRF 投与量の 0.3%未満）であった。また、代謝物の同定解析及びプロファイリング解析（別途報告された）によると、微量代謝物は尿中 TRA の約 10%を占めた。
- 本試験では、健康男性被験者に対する DRF DR 製剤、又は ^{14}C-DRF を含む DRF 製剤の単回経口投与は安全であり、忍容性は良好であった。

2.4 ALK8700-A108 試験 モジュール 5.3.3.3.1

試験の表題

A Phase 1 Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Subjects with Renal Impairment

治験責任医師及び治験実施医療機関

米国の 3 施設で実施した。

試験期間

最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相

第 I 相

目的

単回投与したときの ALKS 8700（ジロキシメルフマラート［DRF］）腸溶性（DR）製剤の薬物動態（PK）、安全性、及び忍容性を、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害を有する被験者（以下、腎機能障害被験者）と健康対照被験者で比較する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者並びに軽度、中等度、及び重度の腎機能障害被験者を対象に、DRF DR 製剤を単回投与する第 I 相、多施設共同、非盲検試験であった。本試験には、1：1：1：1 の比で 4 コホートあり、各コホート 8 例の被験者であった。3 コホートは、軽度、中等度、及び重度腎機能障害被験者であり、腎機能障害被験者集団の年齢の中央値（± 10 歳）及び体格指数（BMI）（± 15%）と合わせた健康対照被験者が 1 コホートであった。重度腎機能障害被験者コホートの被験者は、軽度及び中等度腎機能障害被験者コホートの安全性データを評価した後に組み入れられた。腎機能障害被験者の腎機能は Modification of Diet in Renal Disease 式から算出した推算糸球体濾過量（eGFR）、健康被験者の腎機能は Cockcroft-Gault 式から算出したクレアチニンクリアランス（CrCl）によりそれぞれ評価した。

同意書に署名し、すべての適格基準を満たした被験者は、Day −1 から Day 10 まで実施医療機関に入院した。一晩（少なくとも 8 時間）絶食した後、Day 1 に DRF DR 製剤 462 mg（231 mg を 2 カプセル）を 240 mL の水とともに服用した。被験者は検査のために Day 10 まで入院を継続し、Day 10 の評価が終わった後に退院した。その後、被験者は Day 17（± 3 日）に追跡調査のために実施医療機関へ再来院することとした。

Day 1 の治験薬投与前に身体検査、呼気アルコール濃度検査、薬物検査、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、血清検査、及び妊娠検査の評価が計画された。DRF の PK 解析用血漿検体を、投与前 1 時間以内、並びに投与後 1、2、3、4、6、8、10、12、18、24、36、48、60、72、96、120、144、168、192、及び 216 時間に収集した。尿検体は、投与前は血漿検体を収集する前に、投与後は投与後 216 時間まで異なる間隔で収集した。安全性パラメータとして有害事象、併用薬、及びバイタルサインを入院中の 10 日間毎日及び追跡調査来院時にモニタリングした。12 誘導心電図（ECG）も投与前 1 時間以内、投与後は Day 1、2、3、及び 10、並びに追跡調査来院時に測定した。

被験者数

目標症例数

32 例

実際の症例数

32 例

解析対象例数

32 例

主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上 79 歳以下、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下、体重が 50 kg を超える者
- 健康被験者の場合、CrCl が 90 mL/min 以上の者
- 軽度、中等度、及び重度の腎機能障害被験者の場合、スクリーニング時の eGFR がそれぞれ 60～89 mL/min/1.73 m^2、30～59 mL/min/1.73 m^2、及び 30 mL/min/1.73 m^2 未満である者

被験薬/ロット番号

一晩（少なくとも 8 時間）絶食し、標準化された軽食を摂取（投与 2 時間以上前）した後、DRF DR 製剤 462 mg（231 mg を 2 カプセル［ロット番号：[redacted]］）を 240 mL（8 オンス）の無炭酸水とともに単回経口投与した。投与前 1 時間及び投与後 2 時間は飲水不可とした。

対照薬/ロット番号

該当なし

投与期間

最長 28 日間のスクリーニング期間、10 日間の入院期間（投与は 1 日）、及び退院から約 7 日後

の追跡調査来院（1 日）を含む約 6 週間を試験期間とした。

評価項目

PK

DRF DR 製剤を単回投与後、PK 評価用に収集した血漿検体及び尿検体から DRF 及びその代謝物（フマル酸モノメチル［MMF］、RDC-6567、及び RDC-8439）の濃度を測定した。以下の PK パラメータを可能であれば算出した。

- 最高濃度（C_{max}）
- 最高濃度到達時間（t_{max}）
- 0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0 時間から無限大まで外挿された濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）
- 吸収ラグタイム（t_{lag}）
- 終末相消失半減期（$t_{½}$）
- 見かけの経口クリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（V_z/F）
- 累積尿中排泄量（A_e）
- 腎クリアランス（CL_r）
- 尿中排泄率（Fe）

必要に応じて注目すべき代謝物及び／又は PK パラメータを追加解析した。

DRF の PK に及ぼす腎機能障害の影響を評価するために、MMF 及びその他の DRF の代謝物の全身曝露パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{∞}）を各腎機能障害カテゴリーで比較解析した。

安全性

被験者の組入れ時から安全性追跡調査来院まで有害事象を評価した。当該期間中に発現したすべての有害事象を、回復するまで、治験責任医師が安定したと判断するまで、又は治験責任医師が追跡不能と判断するまで追跡することとした。安全性追跡調査来院後に発現した有害事象又は重篤な有害事象は、治験責任医師が治験薬と関連する可能性があると判断した場合を除き、有害事象として収集又は報告されなかった。追加の安全性パラメータとして、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン、及び ECG 所見を評価した。

解析方法

実施が計画された統計解析の詳細は、統計解析計画書に記載した。

全般的に、要約統計量（連続変数については、被験者数、算術平均及び／又は幾何平均［必要に応じて］、標準偏差［SD］、変動係数［%CV］、中央値、最小値、並びに最大値、カテゴリー変数については、各カテゴリーにおける被験者の数と割合）は、評価した変数のコホートごとに示した。要約表及び統計解析の元データは、被験者ごとのデータ一覧として示される。

安全性解析対象集団を少なくとも 1 回の DRF DR 製剤の投与を受けたすべての被験者と定義し、安全性の解析に用いた。

PK 解析対象集団を少なくとも 1 回の DRF DR 製剤の投与を受け、PK に影響すると思われる有害事象又は治験実施計画書からの逸脱が認められず、PK パラメータ解析用の検体が十分に収集されたすべての被験者と定義し、PK の解析に用いた。本定義に基づき PK 解析対象集団から除外された被験者はいなかったため、全被験者が PK 解析対象集団に含まれた。

PK 及び／又は薬力学

血漿中濃度は、名目上の採血時点及びコホートごとに記述統計量を用いて要約した。血漿中濃度の平均値を線形尺度及び片対数尺度の両方で図示した。個々の尿量及び尿中濃度は、実際の検体収集間隔及び名目上の検体収集間隔ごとに一覧に示した。DRF、MMF、RDC-6567、及び RDC-8439 の濃度データから PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。PK パラメータはコホートごとに記述統計量を用いて要約した。健康被験者コホートと腎機能障害被験者コホートの間で曝露量を比較するために共分散分析（ANCOVA）を実施し、線形回帰モデルで代謝物の曝露量と腎機能障害の相関を評価した。

安全性

安全性は、有害事象、及び試験中止に至った有害事象の発現割合、バイタルサイン測定値、身体検査所見、臨床検査結果、ECG 所見、並びに併用薬を基に評価した。すべての変数は、統計学的検定は行わず、記述統計量を用いて要約した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。

有害事象、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象を要約し、比較した。有害事象とは、治験薬初回投与後に発現又は悪化した事象と定義した。有害事象の発現割合をコホートごとに、器官別大分類及び基本語別、重症度別、並びに治験薬との関連性別に要約した。重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者についても要約した。

症例数設定

症例数は Food and Drug Administration Guidance（Center for Drug Evaluation and Research 2010）に基づき決定した。本試験に最大 32 例（各コホート 8 例）を登録することとした。各コホートは男女それぞれ 3 例以上を含むこととした。

結果の要約

被験者の内訳及びベースライン時の特性

全体として 32 例が本試験に組み入れられ､32 例全例が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。試験を中止した被験者はおらず、32 例全例が試験を完了した。本試験では死亡は認められなかった。被験者の平均年齢（SD）は 65.1（8.05）歳であった。被験者の男女比は同じ（各 50.0%）であり、被験者の多くは（78.1%）白人であった。腎機能の平均値（SD）（健康被験者は CrCl、軽

度、中等度、及び重度の腎機能障害被験者は eGFR で評価）は、健康被験者で 98.9（10.95）mL/min/1.73 m^2、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害被験者でそれぞれ 78.3（6.20）、43.8（7.29）、及び 21.5（4.41）mL/min/1.73 m^2 であった。

PK

DRF の血漿中濃度は測定不能で、RDC-8439 の血漿中濃度は断続的にのみ測定可能であったため、DRF 及び RDC-8439 の血漿中及び尿中 PK パラメータは算出しなかった。そのため、DRF 及び RDC-8439 の尿中濃度は測定しなかった。

血漿中 MMF の平均濃度-時間プロファイルは、すべてのコホートで同様であった。血漿中 MMF は、すべてのコホートにおいて治験薬投与後約 2～3 時間で C_{max} に達し、その後 24 時間以内に速やかに消失した。MMF の PK 値は各コホート内でばらつきが大きかったが、コホート間ではおおむね同程度であった。曝露量（AUC_{∞}及び AUC_{last}）はすべてのコホートで同程度であり、AUC_{∞} 及び AUC_{last} の平均値はそれぞれ 3.336～4.939 及び 2.843～4.945 h•μg/mL であった。血漿中 MMF の CL/F 及び C_{max} の平均値はそれぞれ 56.387～78.098 L/h 及び 1.445～2.492 μg/mL であった。各コホートの値の範囲はコホート間で重なっており、腎機能障害の重症度について傾向は認められなかった。

約 16 時間後に、MMF のさらなる尿中排泄がごくわずかに認められた。CL_r の平均値はすべてのコホートで同程度であった。

健康被験者コホートと腎機能障害被験者コホートとの間で MMF の相対的な曝露量を比較するために ANCOVA を実施した。曝露量はコホート間で大きく重なり、被験者間のばらつきが大きく、腎機能障害と MMF の曝露量に相関がないことが示された。AUC_{∞}、AUC_{last}、及び C_{max} からは、MMF に及ぼす腎機能障害の臨床的に意義のある影響は認められず、これらのパラメータは腎機能障害と相関しなかった。これらの結果は、曝露量と腎機能の相関関係を評価する線形単回帰分析モデルによってさらに裏付けられ、このことは腎機能障害が MMF の PK パラメータに影響しないことを示している。

血漿中 RDC-6567 の平均濃度-時間プロファイルはすべてのコホートで異なり、RDC-6567 のクリアランスの平均値は腎機能障害の重症度が上がるにつれて低下した。すべてのコホートで、RDC-6567 が血漿中から消失するまでに数日かかり、このことは本代謝物の半減期が長いことと一致している。RDC-6567 の C_{max} 及び t_{max} はすべてのコホートで同程度であったのに対し、AUC は腎機能障害被験者コホートで上昇した。RDC-6567 の AUC_{∞}及び AUC_{last} は腎機能障害レベルと関連する明らかな傾向を示した。RDC-6567 の AUC_{∞}の平均値（SD）は、健康被験者コホートでは 111.146（26.487）h•μg/mL であったが、重度腎機能障害被験者コホートでは 295.025（80.143）h•μg/mL に上昇した。これと同様の傾向が AUC_{last} の平均値（SD）でもみられ、健康被験者コホートでは 109.28（26.774）h•μg/mL であったが、重度腎機能障害被験者コホートでは 284.25（68.012）h•μg/mL に上昇した。CL/F の平均値（SD）は腎機能障害の程度と負の相関を示し、健康被験者コホートでは 2.417（0.420）L/h であったが、重度腎機能障害被験者コホートでは 0.937（0.256）L/h に低下した。これらの曝露量及びクリアランスに関する結果は、RDC-6567 の消失経路が腎排泄であることと一致している。

尿中 RDC-6567 濃度は、健康被験者、軽度、並びに中等度及び重度腎機能障害被験者コホートでそれぞれ、治験薬投与後 132～144 時間、156～168 時間、及び 204～216 時間で測定可能なレベルを下回った。RDC-6567 の CL_r の平均値（SD）は腎機能障害の重症度が上がるにつれて低下し、健康被験者、軽度、中等度、及び重度腎機能障害被験者コホートでそれぞれ 1.436（0.254）、1.359（0.252）、0.810（0.253）、及び 0.389（0.158）L/h であった。

ANCOVA 解析の結果、RDC-6567 の AUC_{last} 及び AUC_{∞}のコホート間の幾何平均比は腎機能障害の重症度が上がるにつれて上昇し、健康被験者コホートに対する軽度、中等度、及び重度腎機能障害被験者コホートの幾何平均比はそれぞれ約 1.25、1.7、及び 2.6 であった。しかし、C_{max} の健康被験者コホートに対するすべての腎機能障害被験者コホートの幾何平均比は約 1 であり、腎機能障害は C_{max} に影響しないことを示している。AUC の幾何平均比で最も大きかったのは、健康被験者コホートに対する重度腎機能障害被験者コホートの比であった（AUC_{last}：2.588［90%信頼区間（2.117～3.165）］、AUC_{∞}：2.623［90%信頼区間（2.124～3.239）］）。

AUC_{last} 及び AUC_{∞}に関して、RDC-6567 の曝露量と腎機能との間に強い負の相関が認められた。AUC_{last} 及び AUC_{∞}の傾きの推定値の標準誤差（SE）はそれぞれ−2.669（0.303）及び−2.803（0.333）であった。しかし、RDC-6567 の C_{max} と腎機能との間には相関は認められず、傾きの推定値（SE）は−0.000（0.010）であり、腎機能障害は C_{max} に影響しないことを示した。これらの結果は、各コホートの PK パラメータで認められた傾向と一致している。

本試験の結果に基づき、PK 解析結果について以下のように結論付けることができる。

- MMF の曝露量（AUC_{∞}、AUC_{last}、及び C_{max}）はすべてのコホートで同程度であり、腎機能障害との相関は認められなかった。
- RDC-6567 の AUC は腎機能障害の重症度と直接的な相関を示したのに対し、C_{max} は腎機能障害の影響を受けなかった。AUC の平均値は腎機能障害の重症度が上がるにつれて上昇し、このことは RDC-6567 の曝露量が腎機能障害により上昇することを示している。
- RDC-6567 の CL_r の平均値は腎機能障害の重症度が上がるにつれて低下し、このことは腎機能障害被験者では RDC-6567 の消失により長い時間を要することを示している。

安全性

本試験の結果に基づき、安全性解析結果について以下のように結論付けることができる。

- 健康被験者、並びに軽度、中等度、及び重症腎機能障害被験者を対象に DRF DR 製剤を単回投与したときの忍容性は良好であり、コホート間に安全性又は忍容性に関連する臨床的に意義のある差は認められなかった。新たな安全性上の懸念は認められず、安全性又は忍容性に関して健康被験者と腎機能障害被験者の間に、又は腎機能障害の程度に関連した重要な差は認められなかった。
- 本試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。
- 有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。
- ほとんどの有害事象は各コホートで 1 例のみに認められた。新たな安全性上の懸念は認められなかった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、大多数が軽度であった。有害事象が認められた被験者の割合は、健康被験者コホートで 75.0%、軽度及び重度腎機能

障害被験者コホートで 62.5%、中等度腎機能障害被験者コホートで 25.0%であった。腎機能障害被験者コホートで 2 例以上に認められ、健康被験者コホートで認められなかった有害事象は、下痢（重度腎機能障害被験者コホートで 2 例［25.0%］）及び接触性皮膚炎（軽度腎機能障害被験者コホートで 2 例［25.0%］）であった。全体として、最も発現割合が高かった有害事象は潮紅（11 例［34.4%］）であり、健康被験者コホートでは 4 例（50.0%）、軽度腎機能障害被験者コホートでは 3 例（37.5%）、重度腎機能障害被験者コホートでは 4 例（50.0%）で認められた。また、潮紅は最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象（10 例［31.3%］）でもあった。中等度腎機能障害被験者コホートでは、潮紅及び治験薬と関連ありと判断された有害事象は認められなかった。

- DRF と関連ありと判断された有害事象は 13 例（40.6%）で認められ、その内訳は潮紅（10 件）、下痢及び鼓腸（各 2 件）、並びに嘔吐、頭痛、及び紅斑（各 1 件）であった。
- 血液生化学的検査値、血液学的検査値、尿検査値、バイタルサイン測定値、又は 12 誘導 ECG の結果のベースラインからの変化に臨床的に意義のある所見又は傾向は認められなかった。

結論

DRF DR 製剤 462 mg を単回経口投与したとき、健康被験者コホートと軽度、中等度、及び重度腎機能障害被験者コホートとの間で、MMF の曝露量に差は認められなかったが、RDC-6567 の曝露量に有意差が認められた。腎機能障害の重症度と MMF の曝露量に相関は認められなかった。一方、血漿中 RDC-6567 の AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値は腎機能障害の重症度が上がるにつれて上昇したが、腎機能障害と C_{max} の関連性は認められなかった。AUC とクリアランスでみる RDC-6567 の曝露量の変化は、RDC-6567 の既知の消失経路と一致する。そのため、腎機能障害によって RDC-6567 の総曝露量は上昇し、MMF の総曝露量は変化しないと予想される。DRF の血漿中濃度は測定不能で、RDC-8439 の血漿中濃度は断続的にのみ測定可能であったため、DRF 及び RDC-8439 の PK パラメータを算出するのに十分な濃度データが得られなかった。

DRF DR 製剤を単回投与したときの忍容性は良好であり、コホート間で臨床的に意義のある差は認められなかった。コホート間で安全性又は忍容性に関連した臨床的に意義のある差も認められなかった。代謝物の曝露量上昇による安全性への影響及び新たな安全性上の懸念は認められず、安全性又は忍容性に関して健康被験者と腎機能障害被験者の間に、又は腎機能障害の程度に関連した重要な差は認められなかった。全体として、最も発現割合が高かった有害事象は潮紅であり、本事象は最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象でもあった。腎機能障害の重症度が上がるにつれて上昇した RDC-6567 の総曝露量と、有害事象の顕著な増加又は安全性に関する測定値若しくは所見の有意な変化に相関はなかった。DRF DR 製剤の全体的な安全性プロファイルは、様々な重症度の腎機能障害を有する被験者間で有意差は認められず許容可能であり、DRF DR 製剤の臨床開発をさらに支持するものであった。

2.5 ALK8700-A106 試験 モジュール 5.3.3.4.1

試験の表題

A Phase 1 Study to Determine the Influence of Co-Ingestion of Alcohol on the Pharmacokinetics of ALKS 8700 in Healthy Subjects

治験責任医師及び治験実施医療機関

[redacted], [redacted]

[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], Canada [redacted]

試験期間

最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康成人被験者を対象に、ALKS 8700（ジロキシメルフマラートル［DRF］）の薬物動態（PK）にアルコールとの同時摂取の及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 健康成人被験者を対象に、アルコールとの同時摂取の有無における DRF の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康成人被験者を対象に実施した第 I 相、単施設、非盲検、ランダム化、3 投与期、6 投与順序クロスオーバー試験であった。同意書に署名し、すべての適格基準を満たした被験者は入院した実施医療機関で 3 日間にわたりアルコール耐性検査を受けた。被験者は一晩絶食後、約 240 mL（8 オンス）の 40%（v/v）エタノール溶液（ウォッカ）を 10 分間かけて摂取した。被験者は、その後 24 時間モニタリングされ、摂取した溶液に対する耐性を評価された。溶液に対する耐性を示した被験者が本試験を継続した。

Day −1（投与期 1 の投与前日）に、その他すべての適格基準を満たしていた被験者は実施医療

機関に入院し、6 とおりの投与順序のいずれかに 1：1：1：1：1：1 の比でランダム化（各投与順序につき 5 例）された。Day 1、Day 8 及び Day 15 の朝、ほぼ同時刻に各投与順序で定められたとおり、それぞれ 240 mL（8 オンス）の蒸留水、蒸留水で希釈した 5%（v/v）エタノール溶液、又は 40%（v/v）エタノール溶液と共に DRF 腸溶性（DR）製剤として 462 mg を単回経口投与した。被験者は、治験薬投与の少なくとも 10 時間前から投与後 4 時間まで絶食することとした。被験者は、Day 4 に退院、Day 7 に再入院、Day 11 に退院、Day 14 に再入院、Day 18 に退院した。各投与期の治験薬投与前及び投与後に PK 解析及び安全性評価用の血液検体を収集した。被験者は、安全性追跡調査のために Day 25（+2 日）に実施医療機関へ再来院した。

被験者数

目標症例数

約 30 例をランダム化する（各投与順序に 5 例）。

実際の症例数

31 例がランダム化され、治験薬の投与を受けた。

解析対象例数

31 例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

主な選択基準

- スクリーニング時に年齢が 19 歳以上 55 歳以下、体格指数（BMI）が 22.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下、体重が 50 kg 以上で、同意書に署名する意思及び能力のある健康な男性及び女性
- スクリーニング前 6 ヵ月間で平均して週に基準飲酒量 7～21 単位分のアルコールを摂取し、かつスクリーニング前 30 日間に基準飲酒量 5 単位分以上のアルコールを 1 回以上摂取した者
- アルコール耐性検査にて、40%（v/v）エタノール溶液 240 mL の 10 分間での摂取に耐性があると評価された者

被験薬/ロット番号

DRF DR 製剤は 462 mg の DRF（231 mg を 2 カプセル）であり、各投与期に 240 mL（8 オンス）の（A）蒸留水、（B）蒸留水で希釈した 5%（v/v）エタノール溶液、又は（C）40%（v/v）エタノール溶液と共に経口投与した。エタノールは市販の Ciroc™ vodka, 40% ethanol（ロット番号：[redacted]）であった。

DRF DR 製剤：231 mg の DRF を充填した DR カプセル剤（ロット番号：[redacted]）。

対照薬/ロット番号

該当なし

投与期間

最長 28 日間のスクリーニング期間及びアルコール耐性検査、15 日間の投与期（実施医療機関での 3 投与期、投与日の間に 7 日間［+3 日］の休薬期間を設けた)、並びに 1 日の追跡調査（投与期 3 の約 7 日［+2 日］後）を含む約 7～8 週間を各被験者の試験期間とした。

評価項目

PK

DRF DR 製剤を投与後に収集した血漿検体中の DRF 及びその代謝物の濃度を測定した。PK パラメータは、質量／体積の単位で表記した濃度データから推定した。アルコールとの同時摂取の有無における DRF 及びその代謝物の以下の PK パラメータを算出した。

- 最高濃度（C_{max}）
- 最高濃度到達時間（t_{max}）
- 0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0 時間から無限大まで外挿された濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）
- 吸収ラグタイム（t_{lag}）
- 終末相消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（V_Z/F）

安全性

有害事象の発現割合、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合、バイタルサイン測定値、身体所見、臨床検査結果、及び心電図（ECG）所見に基づき安全性を評価した。

解析方法

PK

個々の血漿中濃度及び濃度-時間データを提示することとし、図及び記述統計量を用いて表形式で要約した。濃度データは名目上の（治験実施計画書で規定した）採血時点ごとに要約した。PK パラメータは、[redacted]（バージョン [redacted]）を用いたノンコンパートメント解析により、実際の投与後経過時間から推定値を求めた。t_{max} 及び t_{lag} を除くすべての PK パラメータは、投与条件ごとに記述統計量を用いて要約した。t_{max} 及び t_{lag} については、被験者数、中央値、最小値、及び最大値のみ示した。各投与条件の個々の PK パラメータは被験者別に一覧に示した。

エタノールと薬物の相互作用を評価するために、フマル酸モノメチル（MMF）の全身曝露パラ

メータ（C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{∞}）を対数変換した。MMF の曝露パラメータの幾何平均比（エタノールあり［各エタノール濃度］／エタノールなし）及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性

安全性解析対象集団から得られたデータを用いて安全性及び忍容性を解析した。すべての安全性データは記述統計量を用いて要約したが、統計学的検定は行わなかった。

報告された有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 19.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）でコード化し、すべての有害事象を一覧に示した。有害事象の定義は、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象とした。有害事象の発現割合は、SOC 別、PT 別、重症度別、及び治験薬との関連の有無別に要約した。重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者について要約した。

臨床検査、バイタルサイン、及び ECG パラメータについては、測定値及びベースラインからの変化量を要約し、臨床的に重要な可能性がある測定値が認められた被験者数及び被験者の割合も要約した。コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）のデータは一覧に示した。

症例数設定

症例数は臨床的に検討・設定した。少なくとも 24 例が試験を完了するように、約 30 例をランダム化（各投与順序につき 5 例）するよう計画した。

結果の要約

被験者の内訳及びベースライン時の特性

計 31 例がランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。30 例（96.8%）が試験を完了し、1 例（3.2%）が有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加及び血中クレアチニン増加）の発現を理由として投与期 2 の早期に試験を中止した。

被験者の多くは男性（80.6%）及び白人（61.3%）であった。被験者全体の年齢の範囲は 2[redacted]～5[redacted]歳で平均値（標準偏差［SD］）は 42.4（9.40）歳であった。被験者全体の BMI の範囲は 22.5～31.6 kg/m^2 で平均値（SD）は 26.18（2.615）kg/m^2 であった。

PK

治験薬経口投与後、MMF の平均血漿中濃度は速やかに上昇し、すべての投与条件（DRF DR 製剤 + 蒸留水、DRF DR 製剤 + 5%エタノール、及び DRF DR 製剤 + 40%エタノール）で t_{max} は約 2.5～3.0 時間であった。MMF の平均血漿中濃度は、DRF DR 製剤 + 蒸留水と DRF DR 製剤 + 5%エタノールで同程度であった。これら 2 つの投与条件では、同程度の最高血漿中濃度（約 0.9～1.0 μg/mL）に達した後、MMF 濃度は同程度の速さで低下し、投与後 6 時間では全被験者で検出され、投与後 12 時間では数名で検出された。一方、DRF DR 製剤 + 40%エタノールでは、MMF の平均最高血漿中濃度はやや低く（約 0.6 μg/mL）、その後、MMF 濃度は緩やかに低下したが、他の 2 つの

投与条件と同様に、MMF は投与後 6 時間では全被験者で検出され、投与後 12 時間では数名で検出された。

MMF の C_{max} の平均値は、DRF DR 製剤 + 蒸留水（1.359 μg/mL）と比較して DRF DR 製剤 + 5%エタノール（1.267 μg/mL）で同程度であったがわずかに低く、DRF DR 製剤 + 40%エタノール（1.128 μg/mL）ではさらに低かった。C_{max} の幾何平均値は、DRF DR 製剤 + 蒸留水、DRF DR 製剤 + 5%エタノール、及び DRF DR 製剤 + 40%エタノールでは、それぞれ 1.233 μg/mL、1.123 μg/mL、及び 0.982 μg/mL であった。AUC_{last} は 3 つの投与条件で同程度であり、幾何平均値は、DRF DR 製剤 + 蒸留水、DRF DR 製剤 + 5%エタノール、及び DRF DR 製剤 + 40%エタノールでは、それぞれ 2.533 h•μg/mL、2.561 h•μg/mL、及び 2.522 h•μg/mL であった。t_{max} の範囲はすべての投与条件で 0.25～6.00 時間であり、中央値は、DRF DR 製剤 + 蒸留水で 2.750 時間、DRF DR 製剤 + 5%エタノール及び DRF DR 製剤 + 40%エタノールで 3.000 時間であった。AUC_{∞}の幾何平均値は、DRF DR 製剤 + 蒸留水で 2.946 h•μg/mL（18 例の推定値）、DRF DR 製剤 + 5%エタノールで 3.129 h•μg/mL（11 例の推定値）、DRF DR 製剤 + 40%エタノールで 2.827 h•μg/mL（11 例の推定値）であった。

治験薬経口投与後、RDC-6567 の平均血漿中濃度は徐々に上昇し、すべての投与条件で t_{max} は約 6.0～7.0 時間であった。RDC-6567 の濃度は、すべての投与条件で同程度の最高血漿中濃度（約 4.1～4.2 μg/mL）に達した後、同程度の速さで低下し、RDC-6567 は投与後 72 時間まで全被験者で検出された。このことから、DRF の代謝物である RDC-6567 の平均濃度プロファイルは、アルコールと DRF の同時摂取による影響は受けないと考えられた。

RDC-6567 の AUC_{∞}、AUC_{last}、及び C_{max} は、DRF DR 製剤 + 蒸留水と DRF DR 製剤 + 5%エタノールで同程度であり、DRF DR 製剤 + 40%エタノールではわずかに高かった。C_{max} の幾何平均値は、DRF DR 製剤 + 蒸留水、DRF DR 製剤 + 5%エタノール、及び DRF DR 製剤 + 40%エタノールでは、それぞれ 4.307 μg/mL、4.249 μg/mL、及び 4.372 μg/mL であった。t_{max} の範囲はすべての投与条件で 2.00～12.00 時間であり、中央値はすべての投与条件で 6.000 時間であった。AUC_{last} の幾何平均値は、DRF DR 製剤 + 蒸留水、DRF DR 製剤 + 5%エタノールで、DRF DR 製剤 + 40%エタノールでは、それぞれ 88.895 h•μg/mL、89.776 h•μg/mL、及び 95.409 h•μg/mL であり、AUC_{∞} の幾何平均値は、DRF DR 製剤 + 蒸留水、DRF DR 製剤 + 5%エタノール、及び DRF DR 製剤 + 40%エタノールで 91.248 h•μg/mL、92.161 h•μg/mL、及び 97.969 h•μg/mL であった。MMF の C_{max} について、DRF DR 製剤 + 蒸留水に対する DRF DR 製剤 + 5%エタノール及び DRF DR 製剤 + 40%エタノールの幾何平均比は、それぞれ 0.9110 及び 0.7865 であり、このことは、DRF DR 製剤を蒸留水のみで投与したときと比較して、5%エタノール又は 40%エタノールで投与したことにより C_{max} が約 9%又は約 21%低下したことを示している。AUC_{last} 及び AUC_{∞}について、すべての投与条件比較の幾何平均比は 1 付近であり、90% CI は 1 を含んでいた。要約すると、分散分析の結果から、エタノールとの同時摂取により MMF の曝露量が大きな影響を受けることはなく、したがって、DRF の PK に影響を及ぼさないことが示された。

- MMF の C_{max} は、蒸留水のみで投与したときと比較して、5%エタノール又は 40%エタノールで投与したことにより約 9%又は約 21%低下した。
- AUC_{last} 及び AUC_{∞}に基づく MMF の曝露量は、蒸留水のみで投与したときと比較して、5%エタノール又は 40%エタノールで投与しても変わらなかった。
- DRF の代謝物である RDC-6567 の平均濃度プロファイルは、エタノールで投与したことによ

る影響は受けなかった。

- 健康被験者では、5%エタノール又は 40%エタノールで投与しても DRF の dose dumping が引き起こされることはなかった。

安全性

- 死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。1 例で試験中止に至った有害事象（血中 CPK 増加及び血中クレアチニン増加）が認められた。
- 全体として最もよくみられた有害事象は潮紅及び熱感であり、これらの事象の発現割合はすべての投与条件で同程度であった。すべての投与条件で、潮紅の発現割合の範囲は 36%～37%、熱感の発現割合の範囲は 23%～30%であった。
- いずれかの投与条件で最も発現割合が高かった有害事象は中毒（報告者の用語は"intoxication" ：酔った状態）で、エタノールで投与したときのみ認められ、発現割合はエタノール濃度に比例した（予想どおり）。中毒の発現割合は、DRF DR 製剤 + 蒸留水、DRF DR 製剤 + 5%エタノール、及び DRF DR 製剤 + 40%エタノールでは、それぞれ 0%、3.2%、及び 43.3%であった。
- DRF DR 製剤 + 40%エタノールの 1 例（3.3%）で発現した 1 件の中等度の浮動性めまいを除き、すべての有害事象の重症度は軽度であった。
- 各投与条件で認められた多くの有害事象は、治験薬と関連する可能性あり又は恐らく関連ありと判断された。治験薬と明らかに関連ありと判断された有害事象は認められなかった。全体として、治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち最も発現割合が高かった事象は、潮紅及び熱感であった。治験薬と関連ありと判断された中毒は認められなかった。
- 中毒、浮動性めまい、及び頭痛は、エタノール同時摂取との間に用量依存的な相関関係が認められた。中毒はエタノールで投与したときにのみ認められた。その他いくつかの有害事象（洞性頻脈、知覚過敏、多幸気分、及び多汗症）も同様の傾向を示したが、発現割合が低く、エタノール同時摂取との関連性は明らかではなかった。
- 血液学的検査値の平均値に臨床的に意義のある所見は認められず、血液学的パラメータに関連した有害事象は認められなかった。
- 血液生化学的検査において、CPK のベースラインからの変化量の平均値に顕著な変化（179.1 U/L 上昇）が DRF DR 製剤 + 蒸留水の追跡調査来院時に認められた。この変化は主に 1 例での CPK 高値（5769 U/L）に起因した。CPK を除き、血液生化学的検査パラメータの平均値に臨床的に意義のある所見は認められなかった。同一被験者で 2 件の血液生化学的検査パラメータに関連する有害事象（血中 CPK 増加及び血中クレアチニン増加）が発現し、報告された。
- 尿検査結果に臨床的に意義のある所見は認められず、尿検査パラメータに関連した有害事象は認められなかった。
- 座位／仰臥位バイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められなかった。低血圧及び頻脈は、エタノール摂取による末梢血管拡張の結果として起こる可能性があり、本試験でも同様の影響がみられた可能性が高い。治験薬投与後にすべての投与条件で、血圧の平均値の低下、及び心拍数の平均値の上昇が認められ、これらの変化量は、わずかであったがエタノール濃度が高いほど大きかった。変化量の平均値が最も大きかったのは、収縮期血圧では治験

薬投与後 3 及び 6 時間、拡張期血圧及び心拍数では治験薬投与後 6 時間であった。DRF DR 製剤 + 5%エタノールの 1 例で、有害事象として軽度の頻脈が認められた。

- アルコールの血管拡張作用の可能性から予想されたとおり、起立時におけるバイタルサインの変化は DRF DR 製剤 + 40%エタノールで最も顕著であった。起立時の血圧について、ベースライン時では低下が認められなかったが、治験薬投与後はすべての投与条件でわずかな低下が認められ、DRF DR 製剤 + 40%エタノールの投与後 6 時間で最も大きな低下がみられた。起立時の心拍数について、ベースラインからの上昇が最も顕著であったのは DRF DR 製剤 + 40%エタノールであり、治験薬投与後 6 時間で最も大きな上昇がみられた。起立時のバイタルサイン評価時に、軽度の洞性頻脈が有害事象として 2 例で認められた。DRF DR 製剤 + 40%エタノールの 1 例で治験薬投与後約 6 時間に有害事象である起立性低血圧が認められ、本事象に対し生理食塩水の静脈内投与が行われた。本事象は軽度で、治験薬と恐らく関連ありと判断された。
- ECG データに臨床的に意義のある異常は認められなかった。すべての投与条件で Bazett 補正 QT 間隔（QTcB）の平均値の延長が治験薬投与後 6 時間及び 12 時間で認められ、心拍数で最も大きな上昇がみられた評価時点（特に治験薬投与後 6 時間）と一致した。QTcB の平均値について、ベースラインからの変化が最も顕著であったのは DRF DR 製剤 + 40%エタノールの投与後 6 時間であり、本投与条件では心拍数についても、治験薬投与後 6 時間で上昇が最も大きかった。Fridericia 補正 QT 間隔に顕著な変化は認められなかった。有害事象である軽度の心室性期外収縮が 1 例で認められた。
- 本試験期間中、C-SSRS による評価で自殺念慮又は自殺行動が認められた被験者はいなかった。

結論

健康被験者では、アルコールとの同時摂取が DRF の PK に重大な影響を及ぼすことはなかった。*In vitro* 試験とは異なって、DRF の dose dumping は認められなかった。全体として、エタノールとの同時摂取の有無にかかわらず、DRF の忍容性は良好であった。過去の臨床試験と同じく、潮紅が最もよくみられた有害事象であり、その発現割合はエタノールの同時摂取とは無関係であった。いくつかの有害事象（中毒［報告者の用語は"intoxication"：酔った状態］、浮動性めまい、及び頭痛）とエタノール同時摂取との間に用量依存的な相関関係が認められた。血圧（低下）及び心拍数（上昇）に及ぼすエタノールに関連した影響が、特に DRF DR 製剤 + 40%エタノール摂取で認められた可能性が高かった。全体として、バイタルサイン、臨床検査パラメータ、及び ECG に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.6 ALK8700-A107 試験 モジュール 5.3.3.4.2

試験の表題

A Phase 1 Study to Investigate the Effect of ALKS 8700 on the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects

治験責任医師及び治験実施医療機関

[redacted], [redacted], [redacted]

[redacted], [redacted]

試験期間

最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康成人被験者を対象に、ジゴキシンの薬物動態（PK）に及ぼす ALKS 8700（ジロキシメルフマラート［DRF］）腸溶性（DR）製剤の影響を評価する。

副次目的

- 健康成人被験者を対象に DRF の PK を評価する。
- 健康成人被験者を対象に DRF 及びジゴキシンの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康成人被験者を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、逐次試験であった。本試験の目的は、健康成人被験者を対象にジゴキシンの PK に及ぼす DRF DR 製剤の影響を評価することであった。本試験に約 24 例の健康成人被験者を組み入れるよう計画した。

同意書に署名し、すべての適格基準を満たした被験者は、Day −1（投与前日）に実施医療機関に入院した。Day 1 にジゴキシン 0.25 mg を経口投与した後、次の投与まで 10 日間の休薬期間を設けた。Day 1 のジゴキシン投与前から投与後 192 時間まで、ジゴキシンの PK 解析用血液検体を採取した（投与期 1）。

Day 11 の朝、DRF DR 製剤 462 mg（231 mg を 2 カプセル経口投与）を投与した。DRF DR 製剤投与の約 30 分後にジゴキシン 0.25 mg を経口投与した。Day 11 の夜、2 回目の DRF DR 製剤 462 mg を投与した。Day 12～15 は DRF DR 製剤 462 mg を 1 日 2 回投与した（ジゴキシンの濃度推移を検討する間、DRF の曝露を維持するため）。

Day 11 のジゴキシン投与前から投与後 192 時間（最後の検体採取日は Day 19）まで、ジゴキシンの PK 解析用血液検体を採取した。これとは別に DRF の PK 解析用血液検体は、Day 11 及び 15 の DRF DR 製剤投与前から投与後 12 時間にかけて採取した（投与期 2）。

各評価は治験薬投与前後の規定した時点で完了した。被験者は、Day 19 の全評価を完了後、Day 19 に退院した。被験者は、Day 26 に安全性追跡調査のために実施医療機関に再来院することとした。

ジゴキシン（Day 1 及び 11）及び DRF DR 製剤（Day 11 及び 15 の朝）は一晩（10 時間以上）絶食した後、経口投与した。治験薬投与後 4 時間以上は絶食し、投与前後の 1 時間を除き、自由に飲水可とした。他の DRF DR 製剤投与時には食事及び飲水に関する制限はなかったが、入院期間を通して被験者は同じ時刻に標準化された食事を摂取した。ジゴキシン及び DRF DR 製剤は約 240 mL（8 オンス）の炭酸ではない水とともに経口投与した。DRF DR 製剤は、全投与日の朝及び夜、ほぼ同じ時刻に投与した。

被験者数

目標症例数

約 24 例

実際の症例数

24 例が組み入れられた。

解析対象例数

全 24 例が安全性解析対象集団に含まれた。1 例は有害事象である歯痛が理由で試験を中止したため、投与期 2 の PK 解析から除外した。

主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上 55 歳以下で、体格指数（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な男性及び女性
- 不妊手術を受けた被験者及び閉経後の被験者を除き、本試験参加中及び治験薬の最終投与後 30 日間は避妊することに同意した者
- 治験実施計画書に示された除外基準の観点からも適格である者

被験薬/ロット番号

DRF DR 製剤 462 mg（231 mg を 2 カプセル［ロット番号：[redacted]］）を 1 日 2 回（約 12

時間ごと)、5 日間連続で経口投与した。

対照薬/ロット番号

ジゴキシン 0.25 mg（Lanoxin® 0.25 mg を 1 錠）を Day 1 及び Day 11 に経口投与した。

投与期間

最長 4 週間のスクリーニング期間、20 日間の入院期間、及び退院から約 7 日後の追跡調査来院を含む約 8 週間を試験期間とした。

評価項目

PK

ジゴキシン投与後、PK 評価用に採取した血漿検体からジゴキシン濃度を測定した。DRF DR 製剤を投与後、PK 評価用に採取した血漿検体から DRF（RDC-5108 として報告されている場合もある）及びその代謝物（MMF、RDC-6567、及び RDC-8439）の濃度を測定した。

ジゴキシン、並びに DRF 及びその代謝物について、以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。

- 最高濃度（C_{max}）
- 反復投与期間中の投与直前の血漿中濃度（C_{trough}）
- 最高濃度到達時間（t_{max}）
- 吸収ラグタイム（t_{lag}）
- 0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0 時間から無限大まで外挿された濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）
- 終末相消失半減期（$t_{½}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（V_z/F）

必要に応じて追加の PK パラメータを算出した。

安全性

以下の評価項目に基づき安全性及び忍容性を評価した。

- 有害事象
- バイタルサイン（体温、呼吸数、脈拍、並びに収縮期及び拡張期血圧）
- 臨床検査パラメータ（血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）
- 12 誘導心電図（ECG）パラメータ（心拍数、並びに RR、QT、QTcF、QTcB、PR、及び QRS 間隔）
- 体重及び BMI
- 身体所見

- コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）スコア

解析方法

評価した変数の要約統計量（連続変数は、被験者数［n］、平均値、標準偏差［SD］、標準誤差［SE］、中央値、最小値、及び最大値、カテゴリー変数は、各カテゴリーにおける被験者の数と割合）を投与薬剤（投与期）ごとに示した。要約表及び統計解析の元データを被験者ごとのデータ一覧で示した。すべての統計学的手法及び信頼区間（CI）は、特に断りのない限り両側とし、有意水準 α は 0.05 とした。

本試験では中間解析の計画はなかった。本試験では、すべての解析は症例報告書からの来院日及び／又は評価時点で実施した。

PK

すべての PK 解析は PK 解析対象集団を対象に実施した。ジゴキシン、並びに DRF 及びその代謝物（MMF、RDC-6567、及び RDC-8439）の個々の血漿中濃度を、実際の採血時点（投与時から実際に経過した時間）、名目上の採血時点、及び実際の採血時点と名目上の採血時点の差と共に、投与薬剤（投与期）ごとに一覧に示した。

DRF DR 製剤投与の 30 分後にジゴキシンを投与したことから、この 30 分の差を調整するために、DRF の名目上の投与後採血時点は、治験実施計画書で規定した採血時点 + 30 分とした。各測定物質の濃度は、名目上の採血時点及び投与薬剤ごと、又は投与日ごとに記述統計量（n、算術平均、SD、SE、変動係数［CV%］、中央値、最小値、最大値、及び幾何平均）を用いて要約し、表で示した。

ジゴキシンの全身曝露量を被験者ごとに DRF DR 製剤投与の有無で比較した。全身曝露量の比は以下のように算出した。

- AUC_{last}：DRF DR 製剤との併用投与時（以下、DRF 併用投与時）／ジゴキシン単独投与時
- AUC_{∞}：DRF 併用投与時／ジゴキシン単独投与時
- C_{max}：DRF 併用投与時／ジゴキシン単独投与時

ジゴキシンの全身曝露パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{∞}）は対数変換した。ジゴキシンの全身曝露パラメータの幾何平均比（DRF 併用投与時／ジゴキシン単独投与時）及びその 90% CI を算出した。

安全性

安全性及び忍容性は、安全性解析対象集団のデータを用いて解析した。すべての安全性データは記述統計量を用いて要約した（統計的検定は行わず）。

安全性は、有害事象、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象の発現割合、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見、体重及び BMI、ECG 所見、並びに C-SSRS スコアを基に評価した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 19.0 を用いてコード化した。有害事象が認められた被験者の数及び割合を基本語（PT）別及び器官別大分類（SOC）別に要約し、有害事象の治験薬との関連性の有無及び重症度も PT 別及び SOC 別に要約した。要約の際に、2 件以上の同じ有害事象が 1 例に発現した場合、当該事象は 1 件とカウントし、重症度別に要約する際には最も重症度が高い事象、治験薬との関連性別に要約する際には最も関連性が高い事象をカウントした。併用薬は世界保健機関（WHO）-解剖治療化学分類法（ATC）を用いて分類した。

症例数設定

症例数は臨床的に検討・設定した。

結果の要約

被験者の内訳及びベースライン時の特性

69 例が同意書に署名し、スクリーニングを受けた。69 例のうち 24 例が本試験に組み入れられた。24 例中 23 例（95.8%）が試験を完了した。1 例は有害事象（軽度で治験薬と関連なしと判断された歯痛）により試験を中止した。男女の参加数は同じであった。被験者の平均年齢は 32.4 歳（範囲：1[redacted]～5[redacted] 歳）であった。被験者の大部分（62.5%）が白人であった。

PK

ジゴキシンの平均濃度-時間プロファイルは、ジゴキシン単独投与時と DRF 併用投与時で同様であった。ジゴキシンの濃度-時間プロファイルには吸収が速やかで、二相性の消失過程を示すという特徴がみられた。血漿中ジゴキシン濃度について、各投与時（ジゴキシン単独投与時及び DRF 併用投与時、以下同順）の C_{max} の平均値はそれぞれ 1.009 及び 0.918 ng/mL であり、t_{max} の中央値は両投与時で変わらず、AUC_{last} の平均値はそれぞれ 14.998 及び 13.294 h•ng/mL、AUC_{∞}の平均値はそれぞれ 16.090 及び 13.922 h•ng/mL、$t_{½}$の中央値はそれぞれ 41.716 及び 34.053 時間であった。

ジゴキシンについて、ジゴキシン単独投与時と DRF 併用投与時との相対的なバイオアベイラビリティを、C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{∞}の共分散分析（ANCOVA）により評価した。ジゴキシンの C_{max} の幾何平均比（DRF 併用投与時／ジゴキシン単独投与時、以下同様）は 0.900 であり、その 90% CI は 1 を含んでいたが、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均比はそれぞれ 0.883 及び 0.868 であり、その 90% CI はいずれも 1 を含まなかった。ジゴキシン単独投与時と比較して、DRF 併用投与時にジゴキシンの曝露量が約 10%低下した原因は、投与 72 時間以降のジゴキシンの濃度低下である可能性がある。ジゴキシンの曝露量低下の原因は不明であるものの、両投与時で C_{max} は同程度であり、投与後 72 時間までの濃度-時間プロファイルは同様であったという結果は、DRF は *in vivo* で P 糖蛋白を阻害しないため、血漿中ジゴキシン濃度を上昇させることはないことを示している。

MMF の平均濃度-時間プロファイルは、DRF DR 製剤単回投与時（以下、DRF 単回投与時）（Day 11）と DRF DR 製剤反復投与時（以下、DRF 反復投与時）（Day 15）で同様であり、C_{max} に達した後速やかに消失するという特徴がみられた。Day 11 及び Day 15 のいずれでも投与後 12 時間までに、平均 MMF 濃度は定量下限（LLOQ）未満となった。DRF 単回投与時では MMF の出現は遅く、t_{lag}

の中央値は 1 時間であった。このラグタイムは DRF 反復投与時ではみられなかった。血漿中 MMF について、各投与時（DRF 単回投与時及び DRF 反復投与時、以下同順）の C_{max} の平均値はそれぞれ 1.623 及び 1.617 μg/mL、t_{max} の中央値はそれぞれ 3 及び 2.5 時間、AUC_{last} の平均値はそれぞれ 2.950 及び 3.233 h•μg/mL、AUC_{∞}の平均値はそれぞれ 3.323 及び 3.560 h•μg/mL、$t_{½}$の中央値はそれぞれ 0.647 及び 0.658 時間であった。MMF の曝露量（AUC 及び C_{max}）のばらつき（CV%に基づく）は、Day 11 と Day 15 で同程度であった。予想どおり、DRF DR 製剤の 1 日 2 回の反復投与によって MMF の蓄積はみられなかった。

C_{max} に達した後、RDC-6567 濃度の血漿中からの消失は MMF と比較して遅く、投与後 12 時間でも血漿中に存在しており、これが Day 15 での RDC-6567 の蓄積につながった。ジゴキシン併用 DRF 単回投与時では、RDC-6567 は 1 時間（中央値）の t_{lag} で吸収された。このラグタイムは、RDC-6567 の消失半減期により DRF 反復投与時にはみられず、RDC-6567 の $t_{½}$は DRF 単回投与時で 10.594 時間、DRF 反復投与時で 12.095 時間と算出された。RDC-6567 の C_{max} の平均値は、DRF 単回投与時の 4.744 μg/mL が、DRF 反復投与時には 11.014 μg/mL に上昇した。同様に DRF DR 製剤の 1 日 2 回、反復投与時の $t_{½}$から予想したとおり、AUC_{last} の平均値も DRF 単回投与時の 38.978 h•μg/mL が、DRF 反復投与時には 113.685 h•μg/mL に増加した。

DRF DR 製剤投与後、すべての被験者で DRF 濃度は LLOQ 未満（0.01 μg/mL 未満）であり、DRF の PK パラメータは算出しなかった。

ジゴキシン併用 DRF 単回投与時及び反復投与時のいずれでも、RDC-8439 の t_{lag} の中央値は 1.5 時間で、血漿中で定量可能な時間は短く、定量可能最終時点（t_{last}）の中央値は 3.0 時間であった。RDC-8439 の C_{max} の平均値は、単回投与時と反復投与時で同じであり、Day 11 及び 15 でいずれも 0.018 μg/mL であった。同様に、AUC_{last} の平均値は単回投与時及び反復投与時で、それぞれ 0.016 及び 0.017 h•μg/mL であった。

本試験の結果に基づく PK の結論を以下に示す。

- ジゴキシン単独投与時と比較して、DRF 併用投与時にジゴキシンの曝露量（C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{∞}）が約 10%低下した。ジゴキシンの曝露量低下の原因は不明であるものの、投与後 72 時間までの濃度-時間プロファイルは両投与時で同様であったという結果は、DRF は *in vivo* で P 糖蛋白を阻害しないため、及び血漿中ジゴキシン濃度を上昇させることはないことを示している。
- ジゴキシン併用 DRF 単回投与時及び反復投与時のいずれでも、MMF、RDC-6567、及び RDC-8439 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は、DRF DR 製剤の既知の PK プロファイルと同じであった。

安全性

本試験の結果に基づく安全性の結論を以下に示す。

- 本試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。
- 投与期 1 で 1 例が有害事象である歯痛が理由で試験を中止した。本事象は、軽度で治験薬と関連なしと判断され、回復しなかった。

- ジゴキシン 0.25 mg のみを単回投与した投与期 1 と比較して、ジゴキシン 0.25 mg 単回投与に加え、DRF DR 製剤 462 mg を 1 日 2 回、5 日間投与した投与期 2 において有害事象が認められた被験者数は多かった。有害事象を報告した被験者数は、投与期 1 で 4 例（16.7%）であったのに対し、投与期 2 では 14 例（60.9%）であった。本試験で報告されたすべての有害事象は、軽度と判断された。
- 最もよくみられた有害事象（各投与期で 2 例以上に発現）は、投与期 1 では接触性皮膚炎（12.5%）、投与期 2 では潮紅（56.5%）、頭痛（13.0%）、並びに腹部不快感、腹痛、筋肉痛、及び尿意切迫（各 8.7%）であった。
- 血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、及び 12 誘導 ECG の結果に臨床的に意義のある所見、又はベースラインからの変化の傾向は認められなかった。

結論

本試験では、ジゴキシン単独投与時と比較して、DRF との併用投与時にジゴキシンの曝露量が約 10%低下した。この結果は、DRF は *in vivo* で P 糖蛋白を阻害しないことを示している。

DRF 単回投与時及び反復投与時のいずれでも、MMF、RDC-6567、及び RDC-8439 の曝露量は、DRF DR 製剤の既知の PK プロファイルと同じであった。

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 ALK8700-A110 試験 モジュール 5.3.4.1.1

試験の表題

A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of ALKS 8700 on the QTc Interval in Healthy Volunteers

治験責任医師及び治験実施医療機関

米国の 1 施設で実施した。

試験期間

最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

ALKS 8700（ジロキシメルフマラート［DRF］）を臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量で反復経口投与したときの、Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）に対する影響を評価する。

副次目的

- 他の心電図（ECG）パラメータ（心拍数［HR］、PR 間隔及び QRS 間隔、並びに T 波の形状及び U 波の有無）に対する DRF の影響を評価する。
- モキシフロキサシンを陽性対照として用いて、QT に対するわずかな影響を検出することができる試験の感度を立証する。
- DRF の安全性及び忍容性を評価する。
- 代謝物のフマル酸モノメチル（MMF）及び RDC-6567 の血漿中濃度と ECG パラメータの薬物動態／薬力学（PK/PD）関係を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康な男性及び女性被験者を対象に DRF を投与した、単施設、第 I 相、ランダム化、二重盲検試験であった。陽性対照のモキシフロキサシンとプラセボとの比較を行うためネステッ

ドクロスオーバーデザインを用い、陽性対照及びプラセボ対照、反復投与、並行群間比較試験として実施した。試験終了までの試験期間は、スクリーニング 28 日間、入院 15 日間、及び安全性追跡調査 12 日間（± 2 日）を含む約 8 週間であった。

同意説明文書に署名し、スクリーニングですべての適格基準を満たした被験者は、Day −2 に実施医療機関に入院した。

約 56 例の評価可能な被験者を確保するため、約 64 例の被験者をグループ 1、グループ 2A、及びグループ 2B のいずれかに 2：1：1 の比でランダム化することとした。

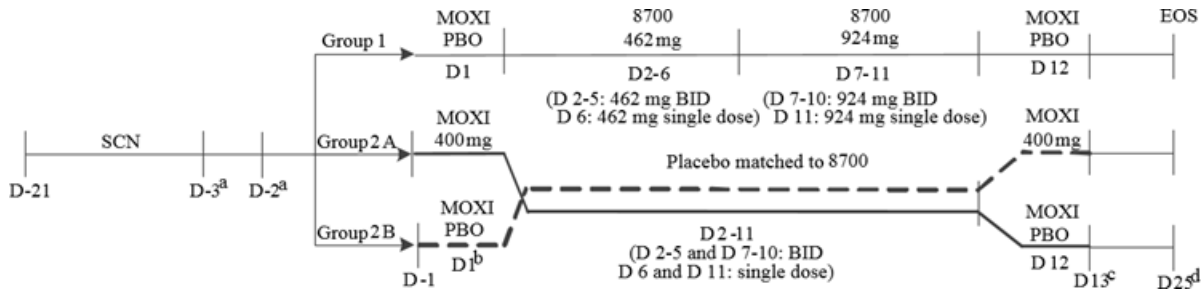
グループ 1：Day 1 及び 12 にモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与した。DRF は 10 日間連続（Day 2～11）で経口投与した。Day 2～6 は臨床用量とし、Day 2～5 は 462 mg を 1 日 2 回（BID）投与、Day 6 は 462 mg を単回投与した。Day 7～11 は臨床用量を大幅に超える用量とし、Day 7～10 は 924 mg を BID 投与、Day 11 は 924 mg を単回投与した。

グループ 2：グループ 2 の被験者は、グループ 2A（モキシフロキサシン／プラセボ）及びグループ 2B（プラセボ／モキシフロキサシン）のいずれかに 1：1 の比でランダム化された。

- グループ 2A：Day 1 にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与し、Day 12 にモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与した。DRF のプラセボを 10 日間連続で経口投与した（Day 2～5 及び Day 7～10 は BID 投与、Day 6 及び 11 は単回投与）。
- グループ 2B：Day 1 にモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与し、Day 12 にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した。DRF のプラセボを 10 日間連続で経口投与した（Day 2～5 及び Day 7～10 は BID 投与、Day 6 及び 11 は単回投与）。

全体的な試験デザインの概略を Figure 1 に示す：

Figure 1　Study Design Schematic



Abbreviations: 8700=ALKS8700 (DRF); BID=twice daily; D=Day; EOS=end of study; MOXI=moxifloxacin; MOXI PBO=moxifloxacin-matching placebo; SCN=Screening (D -28 [D-21 was misprint]).
a. Clinic admission
b. Randomization
c. Clinic discharge
d. ± 2 day window

被験者数

目標症例数

女性を 21 例以上含む約 64 例の被験者をグループ 1、グループ 2A、及びグループ 2B のいずれかに 2：1：1 の比でランダム化することとした。

実際の症例数

女性 27 例を含む 65 例（グループ 1：31 例、グループ 2A：17 例、及びグループ 2B：17 例）

解析対象例数

- 安全性解析対象集団：65 例
- PK 解析対象集団：61 例
- QT/QTc 解析対象集団：64 例
- PK/QT 解析対象集団：64 例

主な選択基準

- スクリーニング時（Visit 1）及び入院時（Day −2）に、臨床的に重要な病歴又は臨床的に重要な ECG 所見がないと治験責任医師が判断した者。
- スクリーニング時（Visit 1）に年齢が 18 歳以上 45 歳以下の成人男性又は女性。

被験薬/ロット番号

被験薬：遅延放出性 DRF 231 mg 経口カプセル

投与量及び投与方法：

- Day 2～5 は DRF 231 mg を 4 カプセル投与（すなわち、2 カプセルを BID 投与）、Day 6 は DRF 231 mg を 2 カプセル単回投与。
- Day 7～10 は DRF 231 mg を 8 カプセル投与（すなわち、4 カプセルを BID 投与）、Day 11 は DRF 231 mg を 4 カプセル単回投与。
- 割り付けられたグループに応じて、DRF のプラセボを Day 2～11 に経口投与。
- BID 投与が予定された被験者には、午前 9 時頃（朝の投与）と午後 7 時頃（夜の投与）に治験薬を投与した。朝と夜の投与の間は合計 10 時間（± 15 分）空けることとした。

ロット番号：

- DRF 231 mg カプセル
  - [redacted]
- プラセボカプセル
  - [redacted]

対照薬/ロット番号

対照薬：モキシフロキサシン 400 mg 錠（Torrent Pharmaceuticals）

投与量及び投与方法：

グループ 2A（モキシフロキサシン／プラセボ）又はグループ 2B（プラセボ／モキシフロキサシン）に割り付けられた被験者に、以下の用量を経口投与した。

- 割り付けられたグループに応じて、市販のモキシフロキサシン 400 mg を Day 1（グループ 2A）又は Day 12（グループ 2B）に経口投与。
- 割り付けられたグループに応じて、モキシフロキサシンのプラセボを Day 1（グループ 2B）又は Day 12（グループ 2A）に経口投与。

ロット番号：

- モキシフロキサシン 400 mg 錠（投与の際は盲検性を保つためカプセルに入れて投与）
  - [redacted]
- プラセボカプセル
  - モキシフロキサシンに対応するプラセボ：メチルセルロース：[redacted]
  - Coni-snap サイズ 1 カプセル：[redacted]
  - Capsugel サイズ AAel-DB カプセル：[redacted]

投与期間

試験期間は、スクリーニング 28 日間、入院 15 日間、及び安全性追跡調査 12 日間（± 2 日）を含む約 8 週間であった。

評価項目

PD

主要評価項目

- プラセボで補正した QTcF のベースライン時からの変化量（ΔΔQTcF）

副次評価項目

- HR、PR、QRS、RR、及び QT のベースラインからの変化量
- プラセボで補正した HR、PR、QRS、RR、及び QT のベースラインからの変化量
- QTcF、HR、PR、及び QRS のカテゴリーの外れ値
- T 波の形状及び U 波の有無の変化の頻度

PK

モキシフロキサシン、MMF、及び RDC-6567 について、以下の PK パラメータを適宜算出した。

- 最高濃度（C_{max}）
- 最高濃度到達時間（t_{max}）
- 濃度-時間曲線下面積（AUC）

安全性

安全性は以下の項目に基づき評価した。

- 有害事象
- バイタルサイン（口腔体温、仰臥位での脈拍、呼吸数、及び血圧）
- 臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）
- 12 誘導 ECG 結果
- コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）スコア

解析方法

一般的事項 : 全般的に、すべてのパラメータについて要約統計量（連続変数は、被験者数［n］、平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値、及び最大値。カテゴリー変数は、各カテゴリーにおける被験者の数と割合）を示した。

身長、体重、及び体格指数（BMI）は、すべての要約統計量を小数第 1 位まで示した。

すべての解析は観測データに基づいており、欠測値の補完は行わなかった。規定外来院時の測定値又は重複して収集された測定値は、臨床的に重要な可能性のある（PCS）所見の要約や C-SSRS の要約表を除いて要約表及び図には含めなかったが、これらの値は被験者ごとのデータ一覧に含めた。要約表及び統計解析の原データは、被験者ごとのデータ一覧として提示した。

特に断りのない限り、安全性解析のベースライン値は、治験薬初回投与前の欠測でない直近の値と定義した。身長、体重、及び BMI のベースライン値はスクリーニング時の値とした。

PD である ECG のベースライン値は個々の解析によって決定した。PD である ECG は、24 時間連続 12 誘導デジタル ECG 記録（ホルターECG）から抽出した。

すべての統計的検定及び信頼区間（CI）は、特に断りのない限り両側検定とし、有意水準は 0.05 とした。

解析対象集団

以下の解析対象集団を用いて解析を行った。

- 安全性解析対象集団 : 少なくとも 1 回、治験薬（DRF、モキシフロキサシン、又はプラセボ）の投与を受けたすべての被験者。安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。
- PK 解析対象集団 : 少なくとも 1 回、治験薬の投与を受け、測定対象物質（モキシフロキサシン、MMF、又は RDC-6567）のいずれかの濃度が 1 時点以上測定可能であったすべての被験者。
- QT/QTc 解析対象集団 : 安全性解析対象集団の被験者のうち、ベースライン時及び投与中の

測定値を有し、投与後の 1 時点以上で QTcF のベースライン時からの変化（ΔQTcF）が有効な値であったすべての被験者。

- PK/QT 解析対象集団 : QT/QTc 解析対象集団及び PK 解析対象集団の被験者のうち、投与後の同じ時点で得られた PK データと QTcF データを 1 組以上有するすべての被験者。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性

人口統計学的特性及びベースライン時の特性（性別、年齢、人種、民族、身長、体重、及び BMI を含むがこれらに限定されない）は、安全性解析対象集団のすべての被験者を対象として要約した。

既往歴は、各カテゴリーで報告されている観測数と被験者の割合を用いて、安全性解析対象集団のすべての被験者を対象として要約した。

PD

ECG は、Day −1（治験薬投与前）、Day 1（モキシフロキサシン又はプラセボ）、Day 6（DRF 462 mg 又はプラセボ）、Day 11（DRF 924 mg 又はプラセボ）、及び Day 12（モキシフロキサシン又はプラセボ）の以下の時点において、ECG 中央検査機関（iCardiac Technologies、ロチェスター、ニューヨーク）が連続記録から抽出した : 治験薬投与前（−30 分）、治験薬投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、及び 24 時間。

以下の ECG パラメータの測定、算出、及び要約を行った：HR、RR、PR、QTcF、QRS、T 波の形状、及び U 波の有無。

主要解析は、臨床的に意味のある MMF（又は RDC-6567）の血漿中濃度において ΔQTcF に 10 msec を超える影響を及ぼすことを否定する目的で、主要代謝物である MMF 及び RDC-6567 の血漿中濃度と ΔQTcF の関係について濃度-反応モデリングに基づき実施した。さらに、DRF が ΔΔQTcF に及ぼす影響を、Intersection-Union Test を用いて投与後の時点ごとに評価した（時点別解析）。ΔΔQTcF は、Day 6 及び 11 の各時点におけるプラセボと DRF の ΔQTcF の差の平均値とした。HR、RR、PR、QRS、QTcF、T 波の形状、及び U 波の有無の変動について、カテゴリーの外れ値の解析を行った。

ECG に対する DRF の影響をプラセボと比較して評価するため、ベースライン値は Day −1 の値と時間を一致させた。

各拍動の QT 及び RR 値を HR 補正に用いた。ECG は、治験実施計画書で規定した名目上の各時点から最大 10 回まで繰り返し抽出した。

MMF 及び RDC-6567 の血漿中濃度と ΔQTcF の関係は、MMF と RDC-6567 の両方を要因とし、それらの交互作用項を含むフルモデルを用いた線形混合効果モデルにより定量化した。

モデル比較から選択されたモデルに MMF と RDC-6567 の両方の濃度が含まれていた場合、QT への影響を予測するために両方の濃度を用いた。両方の測定対象物質（MMF 及び RDC-6567）及びそれらの交互作用の可能性があるモデルについて、これらの濃度ペアにおける ΔΔQTcF 間隔の

点推定値及びその両側 90% CI を算出した。この影響の推定については、上述の濃度を固定値として扱い、ランダム性は無視した。これらの血漿中濃度における主要な濃度-反応モデルを用いた、QTc に対する影響（ΔΔQTcF）の推定値の両側 90% CI の上限（片側 95% CI の上限に相当）が 10 msec 未満である場合、MMF 及び RDC-6567 のどちらも、検討した用量範囲では臨床的に重要な QT 延長を引き起こさないと結論付けた。

ヒステリシスの検討も実施した。

線形モデルの妥当性を評価するため、残差の正規 Q-Q プロット、並びに重み付き残差対濃度及び対予測値のプロットを作成した。さらに、MMF と RDC-6567 の元の濃度のモデルを二次項と交互作用項と共にフィッティングし、その二次項と交互作用項を両側 5%で検定した。

分析感度は、Day 1 及び 12 の投与後の時点におけるモキシフロキサシンデータを用いた同様の濃度-反応解析によって立証した。モキシフロキサシンの濃度反応の傾き（ΔQTcF）の両側検定が 10%水準で統計学的に有意であり、予測された影響の両側 90% CI の下限がモキシフロキサシンの C_{max} の幾何平均値において 5 msec を超える場合、分析感度が立証されたとみなした。

QTcF の解析は、ΔQTcF を従属変数、時間（Day 6 及び 11 の投与前及び投与後の各時点：カテゴリー別）、投与（DRF の各投与量及び対応するプラセボ）及び時間-投与間交互作用を固定効果とする線形混合効果モデルに基づき実施した。非構造化共分散行列を、被験者内の時点における反復測定に規定した。HR、PR、QRS、RR、及び QT 間隔の解析は、投与後のベースライン値からの変化量（ΔHR、ΔPR、ΔQRS、ΔRR、及び ΔQT）に基づき実施した。QTcF で述べたモデルと同様のモデルを用いた。

カテゴリーの外れ値、T 波の形状、及び U 波の有無に関する解析結果は、被験者数と時点数の両方の数と割合を頻度表に要約した。すべての外れ値は発現率に基づいて各投与群別に要約した。被験者に特定の事象の外れ値が 2 件以上認められた場合、当該事象について 1 回のみカウントした。投与群内のすべての被験者の総時点数は、観察された時点数に基づくものとした。

PK

個々の血漿中 PK パラメータを推定するため、投与からの実際の経過時間を用いたノンコンパートメント解析によって PK パラメータを算出した。t_{max} 以外の PK パラメータは、記述統計量（n、算術平均、SD、変動係数、中央値、最小値、最大値、及び幾何平均）を用いて要約した。t_{max} は、記述統計量（n、中央値、最小値、及び最大値）を用いて要約した。すべての測定対象物質の全 PK パラメータを一覧に示した。

安全性

すべての安全性解析は、安全性解析対象集団を用いて実施した。安全性評価は記述統計量を用いて要約し、裏付けとして観測値に基づく一覧表と共に示した。

症例数設定

評価可能な症例数を 56 例（各投与群約 28 例）確保するため、約 64 例の被験者をランダム化す

ることとした。Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development and the Cardiac Safety Research Consortium の研究での経験、小規模な試験の検出力を評価するシミュレーションと濃度-反応解析、及び濃度-反応解析を用いた最近の 2 つの thorough QT/QTc（TQT）試験の知見に基づき、症例数が 28 例であれば、本試験で観察された DRF の C_{max} の幾何平均値で QTc に及ぼす影響（ΔΔQTcF）を予測するモデルの両側 90% CI の上限によって示されるとおり、臨床的に意味のある血漿中濃度において DRF が QTc に 10 msec を超える影響を及ぼすことを否定する検出力が 95%超得られる。

モデリング及びシミュレーションによる評価に加え、同等性の 2 標本 t 検定を用いておよその症例数を推定した。QTcF に及ぼす影響が DRF で 3 msec、プラセボで 0 msec であり、ΔQTcF の SD は各投与で 8 msec、プラセボで補正した ΔQTcF の 90% CI が 10 msec より低ければ「作用なし」と判定又は結論付けられると仮定した場合、各投与群の症例数が 28 例であれば、2 標本 t 検定において片側有意水準 5%で 95%を超える検出力が得られる。本推定は、バージョン 3.2.5 の R を用いて、平均値の同等性の 2 標本 t 検定により実施した。

濃度-反応解析の分析感度を明らかにするためには、モキシフロキサシン 400 mg の単回投与による ΔΔQTcF が 5 msec を超えること（すなわち、QTc に対する予測された影響〔ΔΔQTcF〕の両側 90% CI の下限が 5 msec を超えること）を示さなければならなかった。同様にデザインされた、24 例の健康被験者を対象とした最近のクロスオーバー試験では、曝露-反応解析に基づく、モキシフロキサシンが QTc に及ぼす影響の予測値の標準誤差（SE）は 1.24 msec であった。参照した試験における ΔQTcF の被験者内 SD は 5.4 msec であった。モキシフロキサシンが及ぼす影響を 10 msec と仮定すると、1.24 msec の SE は、(10-5)/(1.24×sqrt[24]) = 0.82 の影響量（対立仮説の下で仮定した影響を検定変数の SD で除したもの）に相当する。症例数 24 例の 1 標本 t 検定では、この影響量は 98.8%の検出力となった。この値は、症例数 28 例の 1 標本 t 検定で、90%以上の検出力を保証するのに必要な影響量 0.57 と比較されるべきである。つまり、この計算に基づくと、SD で測定される ΔQTcF の変動が 7.8 msec（すなわち、参照した試験で観察された 5.4 msec の 144%）を超えない限り、90%以上の検出力が得られることとなる。

結果の要約

被験者の内訳及びベースライン時の特性

ランダム化された被験者は合計 65 例であった。ランダム化された 65 例の全被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた（安全性解析対象集団）。PK 解析対象集団から除外された被験者は 4 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 65 例の被験者のうち、治験薬の投与を完了した被験者は 53 例（81.5%）、試験を完了した被験者は 52 例（80.0%）であった。試験の中止理由は、追跡不能（5 例、7.7%）、その他（4 例、6.2%）、同意撤回（3 例、4.6%）、及び有害事象による中止（1 例、1.5%）であった。

被験者の多くは男性（38 例、58.5%）、ヒスパニック又はラテン系以外（61 例、93.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（46 例、70.8%）であった。被験者の内訳及びベースライン時の特性

の平均値は各投与群間でおおむね類似していた。グループ 2A の被験者は 9 例（52.9%）と多くが女性であったのに対し、グループ 1 では 11 例（35.5%）、グループ 2B では 7 例（41.2%）であった。多発性硬化症患者（すなわち対象集団）の多くが女性であることから、治験実施計画書では、21 例以上の女性被験者を試験にランダム化することを目標とした。本試験には 27 例の女性がランダム化されたため、この目標は達成された。

主要評価項目：ΔΔQTcF

本試験は、QT に対する DRF の影響が陰性である定義を満たした。健康被験者を対象とした本 TQT 試験では、濃度-QTc モデリングを用いた主要解析及び時点別解析のいずれにおいても、DRF の臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量の反復経口投与後の QT に対する影響が 10 msec を超えることは否定された。

PD 及び PK

- DRF を臨床用量を大幅に超える最大 924 mg（予定される臨床用量の 2 倍）で投与したとき、QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。
- DRF を最大 924 mg で BID 投与したとき、HR に影響を及ぼさなかったことから、主要解析で QT 間隔の補正に Fridericia 法を用いたことの妥当性が示された。
- モキシフロキサシン 400 mg を単回投与したとき QTcF 間隔が有意に延長したことから、本試験の分析感度は適切であったことが示された。
- DRF を臨床用量を大幅に超える最大 924 mg で BID 投与したとき、PR 及び QRS 間隔に影響を及ぼさないことが時点別解析及びカテゴリカル解析により示された。
- DRF を最大 924 mg で BID 投与したとき、T 波の形状に対する影響は認められず、U 波の出現はみられなかった。
- DRF を最大 924 mg で BID 投与したとき、MMF 及び RDC-6567 の血漿中曝露量はいずれも用量比例的に増加し、曝露量はこれらの用量レベルで予測される範囲内であった。

安全性

- 本試験中に死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。DRF 群の 1 例が、試験中止に至った有害事象の過敏症を発現した（治験担当医師により、中等度かつ明らかに関連ありと評価された）。
- モキシフロキサシンのプラセボ、DRF のプラセボ、モキシフロキサシン 400 mg、及び DRF を投与した後の有害事象の発現率は、それぞれ 15.9%、23.5%、9.4%、及び 45.2%であった。なお、各投与群の投与期間は異なっており、それに伴い有害事象の収集期間も異なっている点に注意すべきである。DRF 及び DRF のプラセボの投与期間はいずれも 10 日間であったが、モキシフロキサシン及びモキシフロキサシンのプラセボの投与期間はいずれも 1 日であった。さらに、DRF の用量は 10 日間の投与期間中に漸増されており、Day 2～5 は 462 mg BID、Day 6 は 462 mg 1 日 1 回（QD）、Day 7～10 は 924 mg BID、Day 11 は 924 mg QD であった。
- すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度と評価された有害事象は認められなかった。

- いずれかの投与群で 10%を超える被験者に認められた有害事象は潮紅のみであり、DRF 群の 22.6%の被験者に認められた。
- DRF の投与を受けた被験者の血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、バイタルサインパラメータ、及び ECG 結果に関して、臨床的に意味のあるベースラインからの変化量の平均値は認められなかった。
- ベースライン時及びベースライン後に C-SSRS による自殺念慮又は自殺行動を示した被験者は認められなかった。
- 全体として、本試験で検討した投与量の条件下で DRF の忍容性はおおむね良好であった。本試験から得られた結果は、DRF の全体的な安全性プロファイルを変更するようなものではなかった。

結論

- DRF を臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量で反復経口投与したとき、懸念される QT への影響は認められなかった。
- DRF はいずれの用量レベルにおいても HR に影響を及ぼさなかったことから、本試験で QT 間隔の補正に Fridericia 法を用いたことが裏付けられた。
- DRF を臨床用量を大幅に超える最大 924 mg で BID 投与したとき、PR、QRS、T 波の形状、及び U 波の有無に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- DRF を 462 mg BID から 924 mg BID までの用量で投与したとき、MMF 及び RDC-6567 の血漿中曝露量はいずれも用量比例的に増加し、定常状態の曝露量はこれらの用量レベルで予測される範囲内であった。
- 本試験の条件下で評価された用量レベルにおいて、DRF はおおむね良好な忍容性を示し、新たな又は予期せぬ安全性所見は認められなかった。

4 有効性及び安全性試験報告書

4.1 ALK8700-A302 試験 モジュール 5.3.5.1.1

試験の表題

A Phase 3 Study in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis to Evaluate the Tolerability of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate

治験実施医療機関

本試験は 70 施設で実施された（米国 59 施設、ドイツ 5 施設、ポーランド 6 施設）。そのうちパート A の被験者が登録された施設は 59 施設であった（米国 53 施設、ドイツ 0 施設、ポーランド 6 施設）。

公表文献

治験総括報告書作成日時点で本試験のデータは公表されていない。

試験期間

最初の被験者の初回来院日：2017 年 3 月 15 日

最後の被験者の最終来院日：2019 年 6 月 27 日

開発の相

第 III 相

目的

本試験の目的は以下のとおりであった：

- パート A において、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）の成人患者を対象に ALKS 8700（ジロキシメルフマラート［DRF］）又はフマル酸ジメチル（DMF）を投与したときの、2 つの消化管症状スケール（Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale［IGISIS］及び Global Gastrointestinal Symptom and Impact Scale［GGISIS］）の有用性及び 2 つのスケールより得られた消化管忍容性の評価項目について検討する。
- RRMS の成人患者を対象に、2 つの消化管症状スケール（IGISIS 及び GGISIS）を用いて、DRF 及び DMF の消化管忍容性をパート A で得られた評価項目と比較する。
- パート A 及びパート B において、RRMS の成人患者に DRF を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、RRMS の成人患者を対象としたランダム化二重盲検多施設共同第 III 相試験であり、2 つのパート（パート A 及びパート B）で実施された。

本試験はアダプティブデザインを採用しており、パート A で得られたデータを用いて本試験の消化管忍容性に関する評価項目及び症例数を変更することが可能であった。パート A が完了した後、試験全体の評価項目の選択について情報を得るため、パート A の消化管忍容性及び安全性データに対して事前に計画した盲検解除の探索的解析を実施した。統計解析計画書は、パート A のデータのレビュー後に更新された。本試験の評価項目は、初めて使用される探索的な消化管症状スケールに基づくものであることから、パート B の症例数及び試験全体の解析に関してより良い情報を得るため、本アダプティブアプローチを採用した。本概要では、パート A とパート B の最終結果を統合して示す。

パート A 及びパート B の試験デザインは同一であり、2 つの投与群（DRF 投与群及び DMF 投与群）による 5 週間の二重盲検投与期間を設定した。パート A は探索的であった。

本試験に最初に登録された 120 例を、パート A の 2 つの投与群のいずれかにランダム化した（各群 60 例）。パート A への登録が完了すると、次に適格となった 300 例の被験者をパート B の 2 つの投与群のいずれかにランダム化する計画であった（各群 150 例）。パート A が完了した後、パート A の消化管忍容性及び安全性データの盲検解除した解析を計画どおり実施した。パート A の盲検解除した解析実施中、パート B は盲検性を維持した。パート A の解析結果に基づき、パート B の症例数を 380 例（各群 190 例）に増やし、本試験の合計症例数は 420 例から 500 例に増加した。パート A に登録された被験者は、パート B に参加することはできないものとした。

パート A 及びパート B のすべての来院は外来で実施した。パート A 及びパート B のスクリーニング期間は、ランダム化前 1 週間の導入期間を含めて最大 4 週間とした。スクリーニング期間中に被験者は電子患者日誌を用いて 2 つの消化管症状スケールを毎日自分で記入した。

適格基準を満たした被験者は、以下の 2 つの盲検下投与群のいずれかに 1 : 1 の割合でランダム化された：

- DRF 投与群：DRF 462 mg を 1 日 2 回投与（1 週間の漸増期間あり）
- DMF 投与群：DMF 240 mg を 1 日 2 回投与（1 週間の漸増期間あり）

各群の被験者には DRF 462 mg 又は DMF 240 mg を盲検下で 1 日 2 回経口投与し、いずれも最初に 1 週間の用量漸増期間が設定された。被験者には、食事の有無にかかわらず治験薬を服用するよう指示したが、高脂肪高カロリー食とは一緒に治験薬を服用しないよう指示した。

本試験中の減量は認められなかった。最初の 1 週間の用量漸増期間中又は用量漸増期間後に治験薬の投与に忍容性がなかった場合、当該被験者は試験を中止することとした。

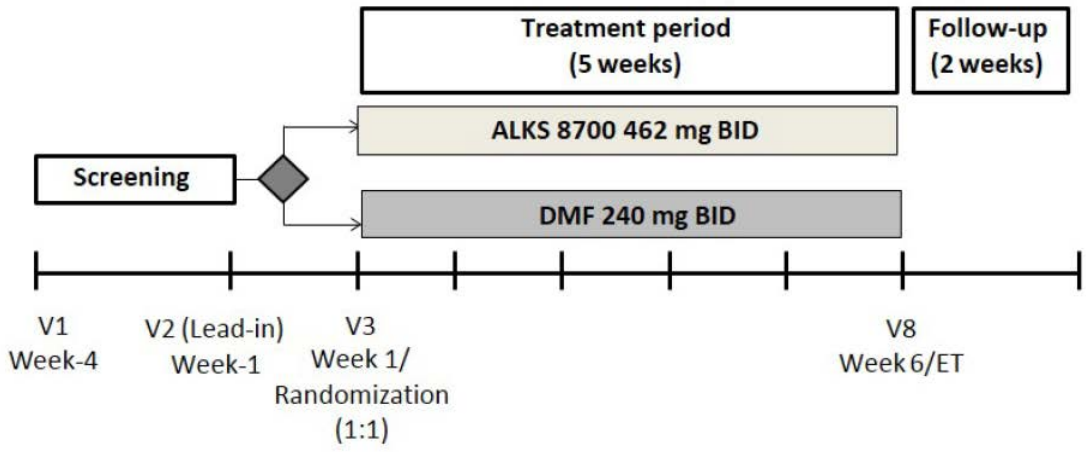
パート A 及びパート B の試験期間は、米国の被験者では約 11 週間、ポーランド及びドイツの被験者では男性が約 11 週間、女性が約 13 週間であった。試験期間には、最大 4 週間のスク

リーニング期間（ランダム化前 1 週間の導入期間を含む）及び 5 週間の二重盲検投与期間（1 週間の漸増期間を含む）、並びに長期安全性試験（ALK8700-A301 試験）に移行しない被験者でのフォローアップ期間（来院は最大 2 回：投与後 2 週間［被験者全員］及び投与後 4 週間［ポーランド及びドイツの女性被験者のみ］）を含んだ。5 週間の投与期間中（Visit 3～8）、被験者は毎週決まった来院日に治験実施医療機関に来院し、安全性、忍容性、薬物動態（PK：特定の医療機関で登録されたパート A の一部の被験者のみ）、及び臨床状態の評価を受けた（Figure 1）。試験中止した被験者は、中止及びフォローアップのために来院した（それぞれ Visit 8 及び Visit 9）。

パート A 又はパート B で 5 週間の二重盲検投与を完了した被験者は、長期安全性非盲検試験（ALK8700-A301 試験）に移行し、DRF の投与を最大 96 週間受けることが可能であった。長期安全性試験に移行しなかった被験者は、フォローアップのために Visit 8 の 2 週間後（Visit 9）に来院した。

各パート（パート A とパート B は同一）の試験デザインの概略を Figure 1 に示す。

Figure 1: Study Design Schematic (Parts A and B)



Abbreviations: BID=twice daily; DMF=dimethyl fumarate; ET=early termination; V=visit.
Subjects completing the 5-week Treatment Period will either continue into the ALK8700-A301 long-term safety study or enter the safety follow-up period and return to Visit 9.

被験者数

目標症例数

500 例：パート A で 120 例（各群 60 例）、パート B で 380 例（各群 190 例）

登録例数

506 例：パート A で 120 例（各群 60 例）、パート B で 386 例（DRF 投与群 194 例、DMF 投与群 192 例）

解析対象例数

- 安全性解析対象集団：504 例
- 最大の解析対象集団（FAS）：502 例
- PK 解析対象集団：4 例

主な選択基準

ランダム化（Visit 3）前 30 日以内に再発の兆候が認められず、神経学的に安定している RRMS の成人患者。スクリーニング（Visit 1）時に 18 歳以上 65 歳以下の成人男性又は女性。McDonald の診断基準 2010 年改訂版に従い RRMS と確定診断されており、スクリーニング（Visit 1）時及びランダム化（Visit 3）時の総合障害度スケール（EDSS）スコアが 0.0 以上 6.0 以下である患者。

被験薬及び対照薬（用量、投与方法、及びロット番号）

被験薬：DRF 231 mg 腸溶性経口カプセル

被験薬の用量及び投与方法：462 mg を 1 日 2 回経口投与（1 週間の漸増期間あり）

対照薬：DMF 120 mg 又は 240 mg 経口カプセル

対照薬の用量及び投与方法：240 mg を 1 日 2 回経口投与（1 週間の漸増期間あり）

治験薬	ロット番号	
	パート A	パート B
DRF 231 mg 腸溶性カプセル	[redacted]	[redacted]
DMF 120 mg カプセル	[redacted]	[redacted]
DMF 240 mg カプセル	[redacted]	[redacted]

治験薬	ロット番号	
	パート A	パート B
プラセボカプセル	[redacted]	[redacted]

投与期間（パート A 及びパート B）

約 11～13 週間

評価項目

安全性

本試験の安全性は以下の評価項目により評価した。

- 有害事象
- バイタルサイン（口腔温、呼吸数、心拍数、及び血圧）
- 臨床検査パラメータ（血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査［尿アルブミン、尿β2-ミクログロブリン、及び尿クレアチニンを含む］）
- 心電図（ECG）パラメータ（未補正 QT、Fridericia 補正 QT 間隔、Bazett 補正 QT 間隔、PR、RR、及び QRS 間隔）
- コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

消化管忍容性

本試験の消化管忍容性は以下の指標を用いて評価した。

- IGISIS（1 日 2 回実施）
- GGISIS（1 日 1 回実施）

IGISIS は、5 つの消化管症状（悪心、嘔吐、上腹部痛、下腹部痛、及び下痢）の発現率、程度、発現時期、持続時間、及び機能的影響を評価するように設計されている。被験者は、各症状の程度を「0（なし）」から「10（極度）」までの 11 段階の数値評価スケールで評価した。また、各症状が日常生活の遂行にどの程度支障をきたすかを、5 段階のリッカート尺度（「全くない」<「わずかにある」<「ややある」<「かなりある」<「非常にある」）を用いて評価した（支障の程度スコア）。症状の程度スケールが「0」の場合又は症状が継続している場合には支障の程度スコアは報告されなかった。

GGISIS は、過去 24 時間の消化管症状（悪心、嘔吐、上腹部痛、下腹部痛、及び下痢）の全体的な程度、煩わしさ、機能的影響を評価するグローバルスケールである。被験者は、消化管症状の程度及び煩わしさを「0（なし）」から「10（極度）」までの 11 段階の数値評価スケールで評価した。また、各症状が日常生活の遂行、就労している場合は仕事の生産性にどの程度支障をきたすかを、5 段階のリッカート尺度（「全くない」<「わずかにある」<「ややある」<「か

なりある」<「非常にある」）を用いて評価した。さらに、GGISIS 記入時点で就労していたかどうか、就労していた場合は過去 24 時間に消化管症状が原因で仕事ができなかった時間を記入した。

IGISIS 及び GGISIS は、被験者が電子患者日誌を用いて記入した。被験者は、スケールに慣れるため及び除外基準に該当する消化管症状を評価するため、ランダム化（Visit 3）前 1 週間の導入期間に電子患者日誌を用いて各スケールに毎日記入した。

他の評価項目

DRF の経時的な治療効果は以下の評価項目を用いて探索的に評価した。

- Kurtzke EDSS：本スケールは、多発性硬化症（MS）患者の機能レベルを測定及び評価するために用いられた。カテゴリーには、歩行能力及び機能システムスコア（錐体［運動機能］、小脳、脳幹、感覚、腸及び膀胱、視覚、脳又は精神、その他）が含まれる。機能システムは、臨床的に観察される障害のレベルを最もよく反映するよう、「0（問題のレベルが低い）」から「5（問題のレベルが高い）」のスケールで評価した。
- MS の再発：治験実施計画書で規定した再発
- 25 フィート歩行試験（T25-FW）：T25-FW は、25 フィートの歩行時間に基づく信頼性が高く定量的な移動能力及び下肢機能の検査である。
- 健康関連生活の質（QOL）質問票 SF-12（SF-12）：QOL は SF-12 Version 2 を用いて評価した。
- EuroQoL Group Health Outcome Measure 5-Level Version（EQ-5D-5L）：この測定法は、5 つの項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、及び不安/ふさぎ込み）で健康状態を定義する質問票に基づき、健康状態の低下を評価するよう設計されている。

本試験は試験期間が短かったにもかかわらず、評価項目に EDSS、T25-FW、SF-12、及び EQ-5D-5L を含めた主な理由は、本試験から長期安全性試験（ALK8700-A301 試験）に移行する被験者の治験薬投与前のベースライン値を得ることであった。

PK

PK 検体は、特定の医療機関で登録されたパート A の被験者の部分集団から規定の時点にのみ収集した。目標症例数は 20 例であったが、最終的に PK 検体の収集に同意した 13 例の被験者のうち、4 例のみが DRF 投与群に割り付けられた。DRF 投与後に PK 評価のために収集した血漿検体で、臨床試験でさらなる評価を行うことが適切と考えられる分析対象物質の濃度（例：フマル酸モノメチル［MMF］及び 2-ヒドロキシエチルスクシンイミド［HES：DRF 代謝物、別名 RDC-6567］）を定量した。可能であれば、PK パラメータを推定するためノンコンパートメント解析を行った。

解析方法

全般的に、評価した変数の要約統計量（連続変数については、被験者数、平均値、標準偏差

［SD］、中央値、最小値、及び最大値、カテゴリー変数については、各カテゴリーにおける被験者の数と割合）は、投与群ごとに示した。すべての要約表は観測データに基づいており、特に断りのない限り、欠測値の補完は行わなかった。規定外来院時の測定値又は重複して収集された測定値は時期別の要約表や図には含めなかったが、臨床的に重要な投与後の値の解析や被験者ごとの一覧には含めることとした。要約表及び統計解析の原データは、被験者ごとのデータ一覧として提示した。

ベースライン値は、治験薬初回投与前の、欠測でない直近の値と定義した。

すべての統計学的手法及び信頼区間（CI）は、特に断りのない限り両側とし、有意水準は 0.05 とした。

すべての有効性解析は割り付けられた投与群ごとに要約し、すべての安全性解析は実際に投与された治験薬ごとに要約した。

データは必要に応じて以下の 2 つの試験期間について要約した。

- 投与期間：ランダム化後の初回投与日から最終投与日+1 日までの期間と定義した。
- フォローアップ期間：最終投与日+2 日から試験終了日までの期間と定義した。

解析対象集団は以下のとおりとした。

- 安全性解析対象集団：登録された被験者のうち、治験薬（DRF 又は DMF）の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。
- FAS：登録された被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後の消化管忍容性評価（GGISIS 又は IGISIS）を 1 回以上実施したすべての被験者。FAS は有効性解析対象集団であり、有効性及び消化管忍容性の解析に用いた。
- PK 解析対象集団：特定の医療機関で登録されたパート A の被験者のうち、DRF を投与され、規定の PK 測定時点のいずれかにおいて MMF 濃度が 1 時点以上測定可能であった（1 つ以上の PK パラメータが正確に算出できる）被験者の集団

人口統計学的特性及びベースライン時の特性

性別、年齢、人種、地域（米国及び米国以外）、民族、体重、及び体格指数（BMI）などの人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、安全性解析対象集団について投与群ごと及び全被験者で要約した。

ベースライン時の特性は、記述統計を用いて投与群ごと及び全被験者で要約した。これらには、MS 発症からの年数、MS 診断からの年数、過去 12 ヵ月の MS 再発回数、疾患修飾療法（DMT）の治療歴、ベースライン時の EDSS スコア、EDSS スコアカテゴリー（0、1～1.5、2～2.5、3～3.5、4～4.5、及び 5 以上）が含まれた。

ベースライン時の核磁気共鳴画像法（MRI）パラメータ（ガドリニウム［Gd］造影病巣数、Gd 造影病巣数カテゴリー［0、1～4、5～8、9 以上］、T2 高信号病巣容積、標準化された脳容積）は、投与群ごと及び全被験者で要約した。

既往歴及び DMT 治療歴は、観測数と各カテゴリーを報告した被験者の割合を用いて、安全性解析対象集団について投与群ごと及び全被験者で要約した。

すべての薬剤は、WHO-Anatomical Therapeutic Chemical drug dictionary herbal enhanced version（2016 年第 1 四半期）を用いてコーディングした。前治療薬及び併用薬は、薬剤分類別に投与群ごと及び全被験者で要約した。

消化管忍容性

消化管忍容性の評価項目の有用性は、様々な統計学的手法を用いて評価した。多重比較の補正は適用しなかった。統計学的検定はすべて両側検定とし、特に断りのない限り、第 1 種の過誤率は 5%とした。すべての CI は両側 95%であった。消化管忍容性の評価は FAS について実施した。

消化管忍容性の評価項目は、パート A の中間解析の結果に基づき修正した。中間解析結果に基づき、主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目は以下のとおりとした。

- 主要評価項目
  - パート A 及びパート B の投与日数に対する、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上であった日数
- 副次評価項目
  - パート B の投与日数に対する、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上であった日数
  - パート A 及びパート B の投与日数に対する、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 1 以上であった日数
  - パート A 及びパート B の投与日数に対する、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 3 以上であった日数
  - パート A 及びパート B の投与日数に対する、GGISIS の症状程度スコアが 1 以上であった日数
  - パート A 及びパート B の投与日数に対する、GGISIS の症状程度スコアが 2 以上であった日数
  - パート A 及びパート B の投与日数に対する、GGISIS の症状程度スコアが 3 以上であった日数
  - パート A 及びパート B における 5 週間の投与期間中にみられた週ごとの IGISIS の個々の症状程度の最悪スコア
- 探索的評価項目
  - パート B の投与日数に対する、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 1 以上であった日数
  - パート B の投与日数に対する、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 3 以上であった日数
  - パート B の投与日数に対する、GGISIS の症状程度スコアが 1 以上であった日数
  - パート B の投与日数に対する、GGISIS の症状程度スコアが 2 以上であった日数

- パート B の投与日数に対する、GGISIS の症状程度スコアが 3 以上であった日数
- パート B における 5 週間の投与期間中にみられた週ごとの IGISIS の個々の症状程度の最悪スコア

評価可能と判断された IGISIS 日誌と評価不能と判断された IGISIS 日誌の部分集団を用いて、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが一定の値以上（例：1 以上、2 以上、又は 3 以上）であった評価可能日数について感度解析を実施した。評価可能日とは、評価可能な日誌が 1 つ以上存在する日と定義した。評価可能な IGISIS 日誌とは、被験者が日誌を記入する前に治験薬を服用し、その後推奨される報告期間内（投与後 2～9 時間）にすべての項目を記入した日誌と定義した。評価不能日とは、評価可能な日誌が存在しない日と定義した。投与期間中の日誌がない日も評価不能日とした。

安全性

安全性解析は、パート A 及びパート B の安全性解析対象集団のデータを用いて実施した。安全性に関するすべての変数は、記述統計を用いて要約し、統計学的検定は実施しなかった。

PK

PK パラメータは、記述統計（被験者数、算術平均、SD、変動係数（CV）%、中央値、最小値、最大値、及び幾何平均）を用いて投与時点別に要約した。

症例数設定

パート A の中間データレビュー後に症例数を変更した。症例数は、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上であった平均日数という評価項目に基づいて算出した。いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上の平均日数を DMF 投与群が 3.5 日、DRF 投与群が 2.0 日であると仮定すると、症例数が 500 例（パート A が各群 60 例の計 120 例、パート B が各群 190 例の計 380 例）の場合、DRF 投与群のいずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上となる日数が DMF 投与群に対して約 42%減少することを、負の二項回帰モデルにより有意水準 0.05（両側）、検出力 80%以上で検出することが可能であった。症例数の算出では、パート A 及びパート B の DMF 投与群の投与日数に対する、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上の日数の SD を 5.9 と仮定した。

いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上の平均日数を、DMF 投与群が 3.5 日、DRF 投与群が 2.0 日であると仮定すると、パート B の症例数が 380 例（各群 190 例）の場合、DRF 投与群のいずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上となる日数が DMF 投与群に対して約 42%減少することを、負の二項回帰モデルにより有意水準 0.05（両側）、検出力 80%以上で検出することが可能であった。症例数の算出では、パート B の DMF 投与群の投与日数に対する、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上の日数の SD を 5.9 と仮定した。

結果の要約

被験者の内訳及びベースライン時の特性

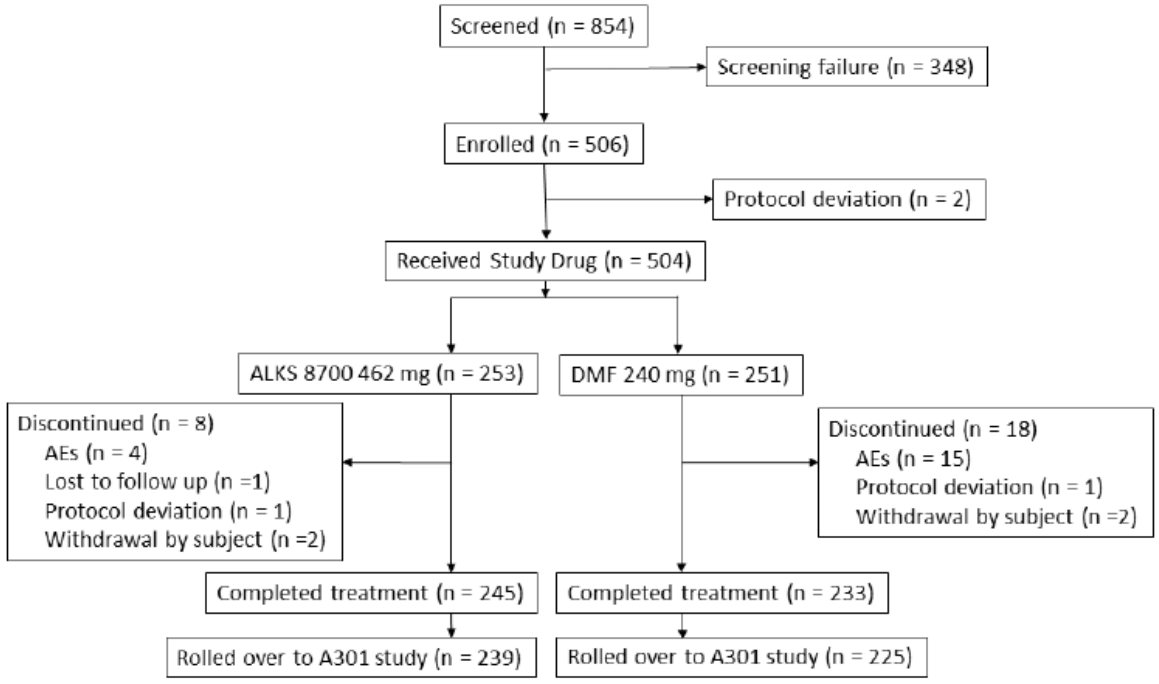
本試験での被験者の内訳を Figure 2 に、人口統計学的特性及びベースライン時の特性を Table 1 に、ベースライン時の疾患特性を Table 2 に示す。

本試験でスクリーニングを受けた被験者は計 854 例、登録された被験者は 506 例、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者は 504 例であった。本試験に登録された被験者の内訳は、パート A が 120 例、パート B が 386 例であった。安全性解析対象集団に含まれた被験者は 504 例であった。そのうち FAS に含まれた被験者は、治験薬投与後から最終投与日前（最終投与日を含む）の消化管忍容性評価（GGISIS 又は IGISIS）を 1 回以上有する 502 例であった。

パート A 及びパート B で治験薬を 1 回以上投与された 504 例の被験者のうち、計画された投与期間を完了した被験者は 94.8%（478/504 例）、計画された投与期間中に試験中止となった被験者は 5.2%（26/504 例）であった。計画された投与期間中に試験中止となった主な理由は、有害事象であった（3.8%［19/504 例］: DRF 投与群 1.6%［4/253 例］、DMF 投与群 6.0%［15/251 例］）。2 番目に多かった理由は同意撤回であった（0.8%［4/504 例］、各群 2 例）。その他の中止理由は、追跡不能（0.2%［1/504 例］、DRF 投与群）及び計画された投与期間中における治験実施計画書逸脱（0.4%［2/504 例］、各群 1 例）であった。

長期安全性試験（ALK8700-A301 試験）に移行した被験者は、パート A 及びパート B で計 92.1%（464/504 例）であった。

Figure 2: Subject Disposition (Parts A and B)



Abbreviations: AE=adverse event; DMF=dimethyl fumarate; n=number of subjects.
Source: Table 14.1.1.1ab

全被験者の平均年齢は 43.7 歳であり、多くの被験者（64.7%）は 40 歳以上であった。被験者の大部分は女性（72.8%）、白人（91.1%）、及びヒスパニック又はラテン系以外（97.0%）であった。本試験に登録された被験者の約半数は米国で登録された（55.2%［278/504 例］）。BMI の平均値（SD）は 27.4（6.0）kg/m^2（範囲：17.1～54.3 kg/m^2）であった。人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、2 つの投与群間で均衡がとれていた。

Table 1 Summary of Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population, Parts A and B)（1/2）

Category	Treatment Groups		All Subjects (N=504)
	ALKS 8700 (N=253)	DMF (N=251)	
Age (years)			
n	253	251	504
Mean (SD)	43.7 (10.96)	43.7 (9.90)	43.7 (10.44)
Median	44.0	44.0	44.0
Min, Max	18, 65	20, 64	18, 65
Age Category, n (%)			
≥40	162 (64.0)	164 (65.3)	326 (64.7)
<40	91 (36.0)	87 (34.7)	178 (35.3)
Gender, n (%)			
Female	177 (70.0)	190 (75.7)	367 (72.8)
Male	76 (30.0)	61 (24.3)	137 (27.2)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	248 (98.0)	241 (96.0)	489 (97.0)
Hispanic or Latino	5 (2.0)	10 (4.0)	15 (3.0)
Primary Race, n (%)			
White	232 (91.7)	227 (90.4)	459 (91.1)
Black or African American	20 (7.9)	20 (8.0)	40 (7.9)
Other	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Asian	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Multiple races[a]	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.4)	1 (0.2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Region, n (%)			
US	135 (53.4)	143 (57.0)	278 (55.2)
Non-US	118 (46.6)	108 (43.0)	226 (44.8)

Abbreviations: DMF=dimethyl fumarate; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=number of subjects; SD=standard deviation; US=United States.

[a] Subjects who reported multiple races including White were included in the White subgroup. Subjects who reported multiple races not including White were included in the Multiple Races category.

Note: Baseline is defined as the last nonmissing value on or before the first dose of study drug. Percentages are based on the number of subjects in the Safety population in each column (N).

Source: Table 14.1.3.1ab.

Table 1 Summary of Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population, Parts A and B)（2/2）

Category	Treatment Groups		All Subjects (N=504)
	ALKS 8700 (N=253)	DMF (N=251)	
Weight (kg)			
n	253	251	504
Mean (SD)	78.0 (18.7)	78.2 (19.6)	78.1 (19.1)
Median	76.1	75.5	75.9
Min, Max	43.0, 153.1	47.0, 147.9	43.0, 153.1
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	253	251	504
Mean (SD)	27.2 (5.9)	27.5 (6.1)	27.4 (6.0)
Median	26.1	26.5	26.3
Min, Max	17.7, 47.1	17.1, 54.3	17.1, 54.3

Abbreviations: DMF=dimethyl fumarate; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=number of subjects; SD=standard deviation; US=United States.
[a] Subjects who reported multiple races including White were included in the White subgroup. Subjects who reported multiple races not including White were included in the Multiple Races category.
Note: Baseline is defined as the last nonmissing value on or before the first dose of study drug. Percentages are based on the number of subjects in the Safety population in each column (N).
Source: Table 14.1.3.1ab.

ベースライン時の疾患特性は 2 つの投与群間で類似していた。ベースライン時における罹患期間の平均値は、MS 診断からの平均年数（SD）が 7.7（7.58）年、MS 発症からの平均年数（SD）が 9.8（8.76）年であった。DMT の前治療数は平均 1.3 回であった。スクリーニング前 12 ヵ月間の MS 再発回数の平均値（SD）は 0.6（0.72）回であった。

パート A 及びパート B の被験者で DMT 治療歴のある被験者の割合は、2 つの投与群で同程度であった。最も多くの被験者が使用した薬剤は、グラチラマー酢酸塩、インターフェロン（IFN）-β-1b、及び IFN-β-1a であった。

Table 2 Summary of Baseline Disease Characteristics (Safety Population, Parts A and B)
（1/2）

Category	Treatment Groups		All Subjects
	ALKS 8700 (N=253)	DMF (N=251)	(N=504)
Time Since MS Diagnosis (years)			
n	253	251	504
Mean (SD)	7.4 (7.80)	7.9 (7.37)	7.7 (7.58)
Median	6.0	7.0	6.0
Min, Max	0, 44	0, 31	0, 44
Time Since MS Onset (years)			
n	253	251	504
Mean (SD)	9.6 (8.96)	10.1 (8.55)	9.8 (8.76)
Median	8.0	9.0	8.0
Min, Max	0, 44	0, 40	0, 44
Number of Prior DMT(s)[a]			
n	253	251	504
Mean (SD)	1.3 (1.22)	1.3 (1.24)	1.3 (1.23)
Median	1.0	1.0	1.0
Min, Max	0, 6	0, 5	0, 6
Number of Prior DMT(s), n (%)			
0	84 (33.2)	85 (33.9)	169 (33.5)
1	73 (28.9)	72 (28.7)	145 (28.8)
2	60 (23.7)	43 (17.1)	103 (20.4)
≥3	36 (14.2)	51 (20.3)	87 (17.3)
Relapses in Previous 12 Months			
n	253	251	504
Mean (SD)	0.6 (0.72)	0.6 (0.72)	0.6 (0.72)
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 3	0, 5	0, 5
EDSS Score			
n	253	251	504
Mean (SD)	2.70 (1.407)	2.72 (1.380)	2.71 (1.392)
Median	2.50	2.50	2.50

Abbreviations: DMF=dimethyl fumarate; DMT=disease-modifying treatment; eCRF=electronic case report form; EDSS=Expanded Disability Status Scale; GdE=gadolinium-enhancing; Max=maximum; Min=minimum; MRI=magnetic resonance imaging; MS=multiple sclerosis; N=total number of subjects; n=number of subjects; SD=standard deviation.
[a] If multiple DMTs were reported with different verbatim drug names on the eCRFs for a given subject, they were counted as different individual DMTs.
Note: A non-DMT of “Medrol” was mistakenly reported for Subject [redacted] enrolled in the ALKS 8700 group during Part A.
Note: One subject in the ALKS 8700 group did not have a baseline MRI due to an error at the MRI facility, and another subject in the ALKS 8700 group did not have baseline GdE lesion information due to unanalyzable results.
Source: Table 14.1.3.2ab

Table 2 Summary of Baseline Disease Characteristics (Safety Population, Parts A and B) （2/2）

Category	Treatment Groups		All Subjects
	ALKS 8700 (N=253)	DMF (N=251)	(N=504)
Min, Max	0.0, 6.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0
EDSS Score, n (%)			
0	7 (2.8)	8 (3.2)	15 (3.0)
1.0 or 1.5	56 (22.1)	51 (20.3)	107 (21.2)
2.0 or 2.5	79 (31.2)	80 (31.9)	159 (31.5)
3.0 or 3.5	60 (23.7)	63 (25.1)	123 (24.4)
4.0 or 4.5	26 (10.3)	24 (9.6)	50 (9.9)
≥5.0	25 (9.9)	25 (10.0)	50 (9.9)
Number of GdE Lesions			
n	251	251	502
Mean (SD)	0.9 (2.22)	1.1 (2.76)	1.0 (2.50)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 17	0, 18	0, 18
Number of GdE Lesions, n (%)			
0 lesions	180 (71.1)	175 (69.7)	355 (70.4)
1-4 lesions	52 (20.6)	55 (21.9)	107 (21.2)
5-8 lesions	13 (5.1)	11 (4.4)	24 (4.8)
≥9 lesions	6 (2.4)	10 (4.0)	16 (3.2)
Unknown	2 (0.8)	0	2 (0.4)
T2 Lesion Volume (cc)			
n	252	251	503
Mean (SD)	13.168 (13.847)	12.132 (13.410)	12.651 (13.627)
Median	8.420	6.807	7.322
25th, 75th percentile	2.836, 18.833	2.976, 16.226	2.933, 17.637
Min, Max	0.38, 63.37	0.24, 71.03	0.24, 71.03
Normalized Brain Volume (L)			
n	252	251	503
Mean (SD)	1.437 (0.084)	1.438 (0.077)	1.438 (0.080)
Median	1.436	1.439	1.438
25th, 75th percentile	1.385, 1.497	1.393, 1.489	1.386, 1.492
Min, Max	1.22, 1.66	1.22, 1.67	1.22, 1.67

Abbreviations: DMF=dimethyl fumarate; DMT=disease-modifying treatment; eCRF=electronic case report form; EDSS=Expanded Disability Status Scale; GdE=gadolinium-enhancing; Max=maximum; Min=minimum; MRI=magnetic

resonance imaging; MS=multiple sclerosis; N=total number of subjects; n=number of subjects; SD=standard deviation.
[a] If multiple DMTs were reported with different verbatim drug names on the eCRFs for a given subject, they were counted as different individual DMTs.
Note: A non-DMT of “Medrol” was mistakenly reported for Subject [redacted] enrolled in the ALKS 8700 group during Part A.
Note: One subject in the ALKS 8700 group did not have a baseline MRI due to an error at the MRI facility, and another subject in the ALKS 8700 group did not have baseline GdE lesion information due to unanalyzable results.
Source: Table 14.1.3.2ab

消化管忍容性及び他の評価項目

いずれかの IGISIS 症状程度スコアが 2 以上であった日数の要約を Table 3（パート A 及びパート B）及び Table 4（パート B のみ）、いずれかの IGISIS 症状程度スコアが 1 以上又は 3 以上であった日数の要約を Table 5、GGISIS の症状程度スコアが 1 以上、2 以上、又は 3 以上であった日数の要約を Table 6、5 週間の投与期間中における IGISIS の個々の症状程度の最悪スコアの要約を Table 7 に示す。

DRF 又は DMF による 5 週間の二重盲検投与期間（パート A 及びパート B）において、以下の結果が示された。

- 本試験はパート A のデータを盲検解除して解析するアダプティブデザインを採用しており、症例数並びに初めて使用される消化管症状スケール（IGISIS 及び GGISIS）を用いた主要評価項目及び副次評価項目の選択など、試験全体の統計計画に関する情報を得ることが可能であった。
- 主要評価項目において投与群間で統計学的に有意な差が認められた。パート A 及びパート B の投与日数に対する、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上であった平均日数（SD）（欠測値を補完していない収集されたすべての患者日誌）は、DRF 投与群が 1.5（2.85）日、DMF 投与群が 2.5（4.68）日であり、DMF 投与群と比較して DRF 投与群で有意に少なかった。評価可能な日誌を用いた感度解析によっても同様の結果が示された。

Table 3 Summary of Number of Days With Any IGISIS Symptom Intensity Score ≥2 (FAS Population, Parts A and B)

Category	Treatment Groups	
	ALKS 8700 (N=253)	**DMF (N=249)**
Number of Days With Any IGISIS Symptom Intensity Score ≥2, Observed Diaries		
N	253	249
Mean (SD)	1.5 (2.85)	2.5 (4.68)
Median	0.0	1.0
Min, Max	0, 19	0, 34
Number of Days of Exposure, Treatment Duration[a]		
N	253	249
Mean (SD)	35.2 (4.16)	34.2 (5.93)
Median	36.0	35.0
Min, Max	3, 45	1, 42
Analysis Results		
Rate (95% CI)	0.041 (0.032, 0.053)	0.076 (0.059, 0.097)
Rate ratio (95% CI)	0.542 (0.390, 0.754)	
P-value	0.0003	

Abbreviations: BMI=body mass index; CI=confidence interval; DMF=dimethyl fumarate; FAS=Full Analysis Set; IGISIS=Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=number of subjects; SD=standard deviation; US=United States.
[a] Treatment Duration=last dose date – first dose date +1.
Note: Number of event days is analyzed by a negative binomial regression model, with the logarithmic transformation of the number of exposure days as the “offset” parameter and treatment group as a factor and adjusting for study part, region (US and non-US), age, and BMI. DMF is used as a reference group.
Source: Table 14.2.1.1ab

- パート B のみの結果は、パート A とパート B を統合した結果をおおむね裏付けるものであり、副次評価項目の「パート B の投与日数に対する、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上であった日数」についても投与群間で統計学的に有意な差が認められた。

Table 4 Summary of Number of Days With Any IGISIS Symptom Intensity Score ≥2 (FAS Population, Part B)

Category	Treatment Groups	
	ALKS 8700 (N=253)	**DMF (N=249)**
Number of Days With Any IGISIS Symptom Intensity Score ≥2, Observed Diaries		
n	194	191
Mean (SD)	1.3 (2.70)	2.2 (4.22)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 19	0, 34
Number of Days of Exposure, Treatment Duration[a]		
n	194	191
Mean (SD)	35.2 (3.80)	33.7 (6.31)
Median	36.0	35.0
Min, Max	3, 43	1, 42
Analysis Results[b]		
Rate (95% CI)	0.033 (0.025, 0.043)	0.063 (0.049, 0.082)
Rate ratio (95% CI)	0.520 (0.356, 0.760)	
P-value	0.0007	

Abbreviations: BMI=body mass index; CI=confidence interval; DMF=dimethyl fumarate; FAS=Full Analysis Set; IGISIS=Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=number of subjects; SD=standard deviation; US=United States.
[a] Treatment Duration=last dose date – first dose date +1.
[b] Number of event days is analyzed by a negative binomial regression model, with the logarithmic transformation of the number of exposure days as the “offset” parameter and treatment group as a factor and adjusting for study part, region (US and non-US), age, and BMI. DMF is used as a reference group.
Source: Table 14.2.1.1b

- 欠測値を補完していない収集されたすべての患者日誌に基づき、副次評価項目の「パート A 及びパート B の投与日数に対する、いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 1 以上又は 3 以上であった日数」に投与群間で統計学的に有意な差が認められた。評価可能な日誌を用いた感度解析によっても同様の結果が示された。

Table 5 Summary of the Number of Days With Any IGISIS Symptom Intensity Score ≥1 or ≥3 (FAS Population, Parts A and B)

Category	Treatment Groups	
	ALKS 8700 (N=253)	**DMF (N=249)**
Number of Days With Any IGISIS Symptom Intensity Score ≥1, Observed Diaries		
n	253	249
Mean (SD)	2.9 (4.46)	3.9 (5.84)
Median	1.0	2.0
Min, Max	0, 26	0, 37
Number of Days of Exposure, Treatment Duration		
n	253	249
Mean (SD)	35.2 (4.16)	34.2 (5.93)
Median	36.0	35.0
Min, Max	3, 45	1, 42
Analysis Results[a]		
Rate (95% CI)	0.085 (0.070, 0.104)	0.120 (0.098, 0.146)
Rate ratio (95% CI)	0.714 (0.554, 0.921)	
P-value	0.009	
Number of Days With Any IGISIS Symptom Intensity Score ≥3, Observed Diaries		
n	253	249
Mean (SD)	0.9 (2.25)	1.5 (3.85)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 19	0, 30
Number of Days of Exposure, Treatment Duration		
n	253	249
Mean (SD)	35.2 (4.16)	34.2 (5.93)
Median	36.0	35.0
Min, Max	3, 45	1, 42
Analysis Results[a]		
Rate (95% CI)	0.025 (0.018, 0.035)	0.045 (0.032, 0.062)
Rate ratio (95% CI)	0.555 (0.357, 0.862)	
P-value	0.009	

Abbreviations: BMI=body mass index; CI=confidence interval; DMF=dimethyl fumarate; FAS=Full Analysis Set; IGISIS=Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=number of subjects; SD=standard deviation; US=United States.

[a] Number of event days is analyzed by a negative binomial regression model, with the logarithmic transformation of the number of exposure days as the “offset” parameter and treatment group as a factor and adjusting for study part, region (US and non-US), age, and BMI. DMF is used as a reference group.

Sources: Table 14.2.2.1ab and Table 14.2.2.2ab

- 副次評価項目の「パート A 及びパート B の投与日数に対する、GGISIS の症状程度スコアが 1 以上であった日数」に投与群間で統計学的に有意な差が認められた。「パート A 及びパート B の投与日数に対する、GGISIS の症状程度スコアが 2 以上又は 3 以上であった日数」については、DRF 投与群の方が数値的に少なかった。

Table 6 Summary of Number of Days With a GGISIS Symptom Intensity Score ≥1, ≥2, or ≥3 (FAS Population, Parts A and B)（1/2）

Category	Treatment Groups	
	ALKS 8700 (N=253)	**DMF (N=249)**
Number of Days With GGISIS Symptom Intensity Score ≥1		
n	252	247
Mean (SD)	2.1 (4.43)	2.8 (5.19)
Median	0.0	1.0
Min, Max	0, 35	0, 34
Number of Exposure Days[a]		
N	252	247
Mean (SD)	34.2 (4.08)	33.4 (5.14)
Median	35.0	34.0
Min, Max	2, 44	9, 41
Analysis Results[b]		
Rate (95% CI)	0.061 (0.047, 0.079)	0.088 (0.068, 0.114)
Rate ratio (95% CI)	0.696 (0.499, 0.972)	
P-value	0.033	
Number of Days With GGISIS Symptom Intensity Score ≥2		
n	252	247
Mean (SD)	1.1 (3.25)	1.5 (3.53)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 28	0, 27
Number of Exposure Days[a]		
n	252	247
Mean (SD)	34.2 (4.08)	33.4 (5.14)

Abbreviations: BMI=body mass index; CI=confidence interval; DMF=dimethyl fumarate; FAS=Full Analysis Set; GGISIS=Global Gastrointestinal Symptom and Impact Scale; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=number of subjects; SD=standard deviation; US=United States.

[a] Exposure days are the number of days between a subject's first dose date plus 1 and the last dose date during the Treatment Period, inclusive.

[b] Number of event days is analyzed by a negative binomial regression model, with the logarithmic transformation of the number of exposure days with at least one diary available as the "offset" parameter and treatment group as a factor and adjusting for study part, region (US and non-US), age, and BMI. DMF is used as a reference group.

Sources: Table 14.2.2.3ab, Table 14.2.2.4ab, and Table 14.2.2.5ab

Table 6 Summary of Number of Days With a GGISIS Symptom Intensity Score ≥1, ≥2, or ≥3 (FAS Population, Parts A and B)（2/2）

Category	Treatment Groups	
	ALKS 8700 (N=253)	**DMF (N=249)**
Median	35.0	34.0
Min, Max	2, 44	9, 41
Analysis Results[b]		
Rate (95% CI)	0.031 (0.022, 0.044)	0.047 (0.034, 0.067)
Rate ratio (95% CI)	0.662 (0.425, 1.031)	
P-value	0.068	
Number of Days With GGISIS Symptom Intensity Score ≥3		
n	252	247
Mean (SD)	0.7 (2.26)	0.9 (2.57)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 20	0, 25
Number of Exposure Days[a]		
n	252	247
Mean (SD)	34.2 (4.08)	33.4 (5.14)
Median	35.0	34.0
Min, Max	2, 44	9, 41
Analysis Results[b]		
Rate (95% CI)	0.019 (0.013, 0.028)	0.027 (0.018, 0.040)
Rate ratio (95% CI)	0.713 (0.417, 1.217)	
P-value	0.215	

Abbreviations: BMI=body mass index; CI=confidence interval; DMF=dimethyl fumarate; FAS=Full Analysis Set; GGISIS=Global Gastrointestinal Symptom and Impact Scale; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=number of subjects; SD=standard deviation; US=United States.
[a] Exposure days are the number of days between a subject's first dose date plus 1 and the last dose date during the Treatment Period, inclusive.
[b] Number of event days is analyzed by a negative binomial regression model, with the logarithmic transformation of the number of exposure days with at least one diary available as the "offset" parameter and treatment group as a factor and adjusting for study part, region (US and non-US), age, and BMI. DMF is used as a reference group.
Sources: Table 14.2.2.3ab, Table 14.2.2.4ab, and Table 14.2.2.5ab

- 副次評価項目である「パート A 及びパート B における 5 週間の投与期間中にみられた週ごとの IGISIS の個々の症状程度の最悪スコア」について、全症状での最悪スコア及び消化管症状ごとの最悪スコアの結果を、5 週間の投与期間全体及び週ごとに示した。
  投与期間全体における全症状での最悪スコア及び消化管症状ごとの最悪スコアの最小二乗平均値（LSM）の差は、上部消化管症状（悪心、嘔吐、及び上腹部痛）に関して DRF 投与群で統計学的に有意であった。一方、全症状及び下部消化管症状（下腹部痛及び下痢）に関しては DRF 投与群で数値的に低かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

週ごとの結果では、全症状での最悪スコアの LSM の差は、Week 2～3 及び Week 3～4 において DRF 投与群で統計学的に有意であった。悪心、嘔吐、上腹部痛、下腹部痛、及び下痢の各症状については、最悪スコアの LSM の差が DRF 投与群で統計学的に有意であったのは以下の時点であった：Week 1～2（上腹部痛）、Week 2～3（悪心、嘔吐、上腹部痛、下腹部痛、下痢）、Week 3～4（悪心、上腹部痛）、Week 4～5（嘔吐）。

Table 7 Summary of the Worst IGISIS Individual Symptom Intensity Score During the 5-Week Treatment Period (FAS Population, Parts A and B)（1/3）

Category	Treatment Groups	
	ALKS 8700 (N=253)	**DMF (N=249)**
Worst Overall Intensity Score		
n	253	249
Mean (SD)	1.9 (2.31)	2.3 (2.61)
Median	1.0	2.0
Min, Max	0, 10	0, 10
ANCOVA Model (Overall)[a]		
LS mean (SE)	2.0 (0.17)	2.4 (0.17)
LSMD (SE)	-0.4 (0.21)	
95% CI	-0.8, 0.0	
P-value	0.069	
Worst Nausea Intensity Score		
n	253	249
Mean (SD)	0.9 (1.55)	1.2 (1.98)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 8	0, 9
ANCOVA Model (Nausea)[a]		
LS mean (SE)	1.0 (0.12)	1.3 (0.12)
LSMD (SE)	-0.3 (0.16)	
95% CI	-0.6, -0.0	
P-value	0.043	

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; BMI=body mass index; CI=confidence interval; DMF=dimethyl fumarate; FAS=Full Analysis Set; IGISIS=Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale; LS=least squares; LSMD=least squares mean difference; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=number of subjects; SD=standard deviation; SE=standard error; US=United States.
[a] DMF is used as reference group in the model, adjusting for study parts, region (US and non-US), age, and BMI.
Sources: Table 14.2.2.6ab and Table 14.2.2.7ab

Table 7 Summary of the Worst IGISIS Individual Symptom Intensity Score During the 5-Week Treatment Period (FAS Population, Parts A and B)（2/3）

Category	Treatment Groups	
	ALKS 8700 (N=253)	**DMF (N=249)**
Worst Vomiting Intensity Score		
N	253	249
Mean (SD)	0.2 (0.74)	0.6 (1.84)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 5	0, 10
ANCOVA Model (Vomiting)[a]		
LS mean (SE)	0.2 (0.10)	0.7 (0.10)
LSMD (SE)	-0.4 (0.12)	
95% CI	-0.7, -0.2	
P-value	<0.001	
Worst Upper Abdominal Pain Intensity Score		
n	253	249
Mean (SD)	0.8 (1.58)	1.3 (2.06)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 10	0, 10
ANCOVA Model (Upper Abdominal Pain)[a]		
LS mean (SE)	0.8 (0.13)	1.3 (0.13)
LSMD (SE)	-0.5 (0.16)	
95% CI	-0.9, -0.2	
P-value	0.001	
Worst Lower Abdominal Pain Intensity Score		
N	253	249
Mean (SD)	0.8 (1.60)	1.0 (1.84)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 10	0, 10
ANCOVA Model (Lower Abdominal Pain)[a]		
LS mean (SE)	0.9 (0.12)	1.0 (0.12)
LSMD (SE)	-0.1 (0.15)	
95% CI	-0.4, 0.2	
P-value	0.403	

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; BMI=body mass index; CI=confidence interval; DMF=dimethyl fumarate; FAS=Full Analysis Set; IGISIS=Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale; LS=least squares; LSMD=least squares mean difference; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=number of subjects; SD=standard deviation; SE=standard error; US=United States.

[a] DMF is used as reference group in the model, adjusting for study parts, region (US and non-US), age, and BMI.

Sources: Table 14.2.2.6ab and Table 14.2.2.7ab

Table 7 Summary of the Worst IGISIS Individual Symptom Intensity Score During the 5-Week Treatment Period (FAS Population, Parts A and B)（3/3）

Category	Treatment Groups	
	ALKS 8700 (N=253)	**DMF (N=249)**
Worst Diarrhea Intensity Score		
N	253	249
Mean (SD)	1.1 (2.09)	1.3 (2.19)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 10	0, 10
ANCOVA Model (Diarrhea)[a]		
LS mean (SE)	1.1 (0.14)	1.4 (0.15)
LSMD (SE)	-0.2 (0.19)	
95% CI	-0.6, 0.2	
P-value	0.261	

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; BMI=body mass index; CI=confidence interval; DMF=dimethyl fumarate; FAS=Full Analysis Set; IGISIS=Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale; LS=least squares; LSMD=least squares mean difference; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=number of subjects; SD=standard deviation; SE=standard error; US=United States.
[a] DMF is used as reference group in the model, adjusting for study parts, region (US and non-US), age, and BMI.
Sources: Table 14.2.2.6ab and Table 14.2.2.7ab

- パート B のデータのみを用いた探索的評価項目の結果は、パート A とパート B を統合した副次評価項目の結果と同様であった。
- IGISIS（日常生活の遂行に対する支障）で測定された機能的影響の差はわずかであったが、おおむね DRF 投与群を支持する結果であった。いずれの投与群においても大部分の被験者で支障を示すスコアの報告はなかった。各群とも割合は低かったが、支障の程度が最も高い 2 つのカテゴリー「かなりある」又は「非常にある」を報告した被験者は、DMF 投与群と比較して DRF 投与群でわずかに少なかった。
- 消化管症状の煩わしさに関する GGISIS の結果は、各群でおおむね同程度であった。日常生活の遂行に支障をきたす程度を「かなりある」又は「非常にある」と評価した被験者の割合は、DMF 投与群と比較して DRF 投与群でわずかに低く、消化管症状の仕事の生産性に対する支障を「全くない」と評価した被験者の割合は、DMF 投与群と比較して DRF 投与群でわずかに高かった。消化管症状が原因で仕事ができなかった時間を報告した被験者における、仕事ができなかった最大時間数は、DMF 投与群と比較して DRF 投与群でわずかに少なかった。
- パート A の結果及びパート A とパート B を統合した結果から、GGISIS と比較して IGISIS の方が投与群間の差を検出する感度がより高いスケールであることが示された。本試験で用いた症状程度スコアのカットオフ値（1 以上、2 以上、又は 3 以上）では、投与群間の数値的及び統計学的な差は GGISIS と比較して IGISIS で全体的に大きかった。

- 試験期間中に治験実施計画書で規定した MS の再発はほとんど認められず、各群の発現率は同程度であった。EDSS、T25-FW、SF-12、及び EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変動について投与群間で顕著な差は認められなかった。さらに、試験期間が短い本試験においては、各群のベースライン値と投与終了時の値は同程度であった。

PK

本試験での MMF の PK パラメータの要約を Table 8、HES の PK パラメータの要約を Table 9 に示す。

- 最高濃度（C_{max}）及び 0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）から推定した MMF の曝露量はほぼ用量比例的であり、時間が経過しても変わらなかった。
- C_{max} 及び AUC_{last} から推定した HES の曝露量から、蓄積が認められた。
- 本試験で観察された MMF 及び HES の PK は、過去の試験及びこれらの代謝物に関する既知の吸収と消失のメカニズムと一致していた。

Table 8 Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters for MMF at Week 1 and Week 5 (PK Population, Part A)

Parameter **Statistic**	**Week 1**	**Week 5**
C_{max} (µg/mL)		
N	4	3
Arithmetic Mean (SD)	0.846 (0.687)	2.013 (2.105)
CV%	81.294	104.551
Median	0.647	1.030
Min – Max	0.269 – 1.820	0.580 – 4.430
Geometric Mean	0.661	1.383
t_{max} (h)		
N	4	3
Median	4.033	3.017
Min – Max	1.000 – 8.000	1.017 – 4.550
AUC_{last} (h•µg/mL)		
N	4	3
Arithmetic Mean (SD)	1.534 (0.627)	3.692 (2.607)
CV%	40.884	70.616
Median	1.563	3.110
Min – Max	0.926 – 2.083	1.426 – 6.542
Geometric Mean	1.434	3.072

AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve calculated using the trapezoidal method from time zero to the

last observed concentration above the lower limit of quantification ; C_{max}=maximum observed concentration; CV%=percent coefficient of variation; HES=2-hydroxyethyl succinimide; Max=maximum; Min=minimum; MMF=monomethyl fumarate; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; t_{max}=time to maximum observed plasma concentration.
Source: Table 14.3.5.7

Table 9 Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters for HES at Week 1 and Week 5 (PK Population, Part A)

Parameter **Statistic**	**Week 1**	**Week 5**
C_{max} (µg/mL)		
N	4	4
Arithmetic Mean (SD)	2.574 (1.616)	11.938 (4.091)
CV%	62.756	34.273
Median	2.605	12.750
Min – Max	0.657 – 4.430	6.250 – 16.000
Geometric Mean	2.080	11.291
t_{max} (h)		
N	4	4
Median	6.042	3.008
Min – Max	2.000 – 8.000	3.000 – 4.550
AUC_{last} (h•µg/mL)		
N	4	4
Arithmetic Mean (SD)	11.535 (9.126)	79.791 (24.935)
CV%	79.116	31.250
Median	9.483	86.320
Min – Max	2.941 – 24.230	45.649 – 100.875
Geometric Mean	8.867	76.316

AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve calculated using the trapezoidal method from time zero to the last observed concentration above the lower limit of quantification ; C_{max}=maximum observed concentration; CV%=percent coefficient of variation; HES=2-hydroxyethyl succinimide Max=maximum; Min=minimum; MMF=monomethyl fumarate; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; t_{max}=time to maximum observed plasma concentration.
Source: Table 14.3.5.7

安全性

本試験での有害事象の概要を Table 10 に示す。

DRF 又は DMF による 5 週間の二重盲検投与期間（パート A 及びパート B）において、以下の結果が示された。

- RRMS の被験者に DRF 231 mg を 1 日 2 回 1 週間投与した後、DRF 462 mg を 1 日 2 回 4 週

間投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

- DRF 投与群と DMF 投与群の安全性の結果は同様であり、投与群間で顕著な違いは認められなかった。試験中止となった被験者の割合（主に胃腸障害の器官別大分類［SOC］に該当する有害事象のため）は DMF 投与群の方が高かった。
- 本試験中に死亡した被験者はいなかった。
- いずれの投与群においても大部分の被験者が有害事象を 1 回以上発現した（DRF 投与群 78.3%、DMF 投与群 83.7%）。大部分の有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり（DRF 投与群 76.3%、DMF 投与群 78.1%）、治験薬と関連ありと判断された（DRF 投与群 65.2%、DMF 投与群 72.1%）。

Table 10 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population, Parts A and B)

Category	Treatment Groups		All Subjects (N=504) n (%)
	ALKS 8700 (N=253) n (%)	DMF (N=251) n (%)	
Any AE	198 (78.3)	210 (83.7)	408 (81.0)
AE by Highest Severity			
Mild	125 (49.4)	121 (48.2)	246 (48.8)
Moderate	68 (26.9)	75 (29.9)	143 (28.4)
Severe	5 (2.0)	14 (5.6)	19 (3.8)
AE by Highest Relationship[a]			
Not related	33 (13.0)	29 (11.6)	62 (12.3)
Related	165 (65.2)	181 (72.1)	346 (68.7)
AE Leading to Study Discontinuation During the Entire Study[b]	4 (1.6)	15 (6.0)	19 (3.8)
GI AEs leading to study discontinuation during the Treatment Period	2 (0.8)	12 (4.8)	14 (2.8)
Any SAE	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
SAE by Highest Severity			
Mild	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Moderate	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)
Severe	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
SAE by Highest Relationship[a]			
Not related	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
Related	0	0	0
SAE Leading to Death	0	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; DMF=dimethyl fumarate; GI=gastrointestinal; N=total number of subjects; n=number of subjects with AEs in a group; SAE=serious adverse event.

[a] Not related=probably not related or definitely not related; Related=definitely related, probably related, or possibly related.
[b] One subject in the DMF group reported an AE after the last study dose date (post Treatment Period), which led to discontinuation of the study. This subject is counted in during the entire study but not in during Treatment Period.
Note: If a subject experiences more than one AE in a category, the subject is counted only once in that category.
Sources: Table 14.3.1.1ab, Table 14.3.2.2ab, and Listing 16.2.7.3ab

本試験で比較的よくみられた有害事象（発現率 5%以上）を Table 11 に示す。本試験でのすべての有害事象を付録 5.1 Table 1 に、すべての治験薬と関連のある有害事象を付録 5.2 Table 2 に示す。

- 最もよくみられた有害事象は潮紅であり（全体で 36.7%）、次いで下痢（18.8%）及び悪心（17.7%）の発現率が高かった。
- 胃腸障害の SOC に該当する有害事象の発現率は、DRF 投与群 34.8%（88/253 例）、DMF 投与群 49.0%（123/251 例）であり、DRF 投与群の方が低かった。

Table 11 Treatment-Emergent Adverse Events Experienced in ≥5% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period (Safety Population, Parts A and B)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Groups ALKS 8700 (N=253) n (%)	Treatment Groups DMF (N=251) n (%)	All Subjects (N=504) n (%)
Any AE	198 (78.3)	210 (83.7)	408 (81.0)
胃腸障害	88 (34.8)	123 (49.0)	211 (41.9)
下痢	39 (15.4)	56 (22.3)	95 (18.8)
悪心	37 (14.6)	52 (20.7)	89 (17.7)
上腹部痛	17 (6.7)	39 (15.5)	56 (11.1)
腹痛	16 (6.3)	24 (9.6)	40 (7.9)
下腹部痛	15 (5.9)	17 (6.8)	32 (6.3)
嘔吐	9 (3.6)	22 (8.8)	31 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (6.3)	30 (12.0)	46 (9.1)
疲労	6 (2.4)	13 (5.2)	19 (3.8)
感染症および寄生虫症	43 (17.0)	35 (13.9)	78 (15.5)
上咽頭炎	15 (5.9)	11 (4.4)	26 (5.2)
臨床検査	27 (10.7)	24 (9.6)	51 (10.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.5)	9 (3.6)	23 (4.6)
神経系障害	37 (14.6)	34 (13.5)	71 (14.1)
頭痛	10 (4.0)	14 (5.6)	24 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	49 (19.4)	58 (23.1)	107 (21.2)
紅斑	20 (7.9)	21 (8.4)	41 (8.1)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Groups ALKS 8700 (N=253) n (%)	Treatment Groups DMF (N=251) n (%)	All Subjects (N=504) n (%)
そう痒症	18 (7.1)	18 (7.2)	36 (7.1)
血管障害	88 (34.8)	107 (42.6)	195 (38.7)
潮紅	83 (32.8)	102 (40.6)	185 (36.7)

Abbreviations: AE=adverse event; DMF=dimethyl fumarate; N=total number of subjects; n=number of subjects with AEs in a group; SOC=system organ class.
Note: If a subject experiences more than one AE in a category, the subject is counted only once in that category. Only categories (defined by preferred term) with ≥5% AEs in any group are displayed along with their corresponding SOC categories.
Note: Under a SOC category, there may be some preferred term subcategories that did not meet the frequency criteria and consequently are not displayed. Thus, the sum of AEs within the displayed preferred term subcategories may be less than the AEs indicated within the corresponding SOC category.
Source: Table 14.3.1.3ab

- 重篤な有害事象を発現した被験者は少なく、全体で 7 例であった（DRF 投与群 1.6%［4/253 例］、DMF 投与群 1.2%［3/251 例］）。すべての重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復又は後遺症を伴う回復であった。重篤な有害事象により試験中止となった被験者はいなかった。本試験での重篤な有害事象の叙述は ALK8700-A302 試験 CSR section 14.3.3 に示す。
- 投与期間中に、試験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は低く（全体で 3.6%）、DRF 投与群が 1.6%、DMF 投与群が 5.6%であり、DRF 投与群の方が低かった。試験中止に至った有害事象の大部分は胃腸障害の SOC に該当する有害事象に関連するものであった。最もよくみられたのは上腹部痛であり、DMF 投与群の 5 例に発現した。試験中止に至った胃腸障害の SOC に該当する有害事象の割合は、DRF 投与群 0.8%（2/253 例）、DMF 投与群 4.8%（12/251 例）であり、DRF 投与群の方が低かった。
- 血液学的検査では臨床的に重要な所見は認められなかった。ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）は小さく、各群で同程度であった。好酸球のベースラインからの平均値の増加は両投与群で認められ、その程度は DMF 投与群でわずかに大きかったが、これは投与後の値が顕著に増加した被験者が複数例いたことが原因と考えられる。リンパ球数の経時的にわずかな減少が両投与群で同程度認められた。
- 血液生化学的検査では臨床的に重要な所見は認められなかった。肝トランスアミナーゼのわずかな増加が認められたが、両投与群で同程度であった。Hy’s Law の基準に該当する被験者はみられなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの値が低値／正常値から高値に変動した被験者の割合は、DMF 投与群と比較して DRF 投与群で数値的にわずかに高かったものの、臨床的に重要である可能性がある値を示した被験者の割合は、両投与群で同程度に低かった。
- 尿検査では臨床的に重要な所見は認められなかった。蛋白尿及びケトン尿の異常所見がよくみられたが、臨床的に重要ではなく、両投与群で同程度であった。
- バイタルサイン、12 誘導 ECG、及び C-SSRS では臨床的に重要な所見は認められなかった。

- パート B の安全性の結果は、パート A とパート B を統合した結果と同様であった。

結論

本試験は、RRMS の被験者の消化管忍容性を評価するための、DRF と DMF の 5 週間比較投与試験であった。被験者が報告した消化管症状の持続期間及び重症度（すなわち発現日数及び程度）は、主要評価項目を含む多くの評価項目において、DMF 投与群と比較して DRF 投与群で有意に低かった。重要な点として、胃腸障害の SOC に該当する有害事象及び試験中止に至った胃腸障害の SOC に該当する有害事象の発現率は DMF 投与群の被験者と比較して DRF 投与群の被験者で低く、これは事前に規定された評価項目で認められた差と一貫性があった。

以上より、DMF と比較して DRF では消化管忍容性が改善されていることが示された。

4.2 C-1900 試験 モジュール 5.3.5.1.2

試験の表題

Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

治験調整医師

[redacted]

[redacted], Switzerland.

試験期間

初回登録日：2004 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験終了日：2006 年 3 月 31 日

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者において、核磁気共鳴画像法（MRI）で測定した脳の病巣活性に対する BG00012（フマル酸ジメチル［DMF］）の 3 つの用量レベルの有効性を、プラセボと比較して検討する。

主要評価項目は、Week 12、16、20、及び 24 の 4 回の MRI 検査による新規ガドリニウム（Gd）造影病巣の合計数（これら 4 回の MRI 検査の合計値）とした。

MRI の副次評価項目としては、以下の項目が含まれた。

- ベースラインから Week 24 までの新規 Gd 造影病巣の累積数
- ベースラインと比較した Week 24 における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数

追加目的

- Week 24 における新規 T1 低信号病巣数のベースラインとの比較
- 多発性硬化症（MS）患者における DMF の安全性及び忍容性
- MS 患者における、総合障害度スケール（EDSS）で評価した障害進行に対する DMF の有効性

- 年間再発率（ARR）に基づく再発回数の減少及び無再発患者の割合に対する DMF の有効性

試験デザイン

本試験は、多施設共同プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験であり、2つのパートで構成された。パート 1 は、24 週間の二重盲検プラセボ対照安全性及び有効性試験であり、パート 2 は、それに続く 24 週間の二重盲検安全性継続試験であった。パート 1 では、被験者は DMF の 3 用量（120 mg 1 日 1 回［QD］、120 mg 1 日 3 回［TID］、又は 240 mg TID）又はプラセボのいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダム化され、24 週間の投与を受けた。パート 2 では、パート 1 でプラセボを投与された被験者は DMF 240 mg TID に切り替えられ、残りの被験者はパート 1 と同じ DMF 投与レジメンを継続した。被験者が最初に割り当てられた治験薬は、試験期間全体をとおして盲検性が維持されたが、治験依頼者の盲検性が解除されたチームに属する 5 名は、有効性を評価するため Week 24 に個々の結果に対する盲検が解除され、その後は実施中の二重盲検安全性継続期間の管理には関与しなかった。グループ化された有効性及び安全性データのみがメディカルディレクターに提示された。

被験者数（計画時及び解析時）

目標症例数は 260 例、登録された被験者は 257 例であった。治験薬を 1 回以上投与され、解析に用いられた被験者は 256 例であった。

試験対象集団

主な選択基準

18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性で、同意文書に署名し、以下の基準を満たした者

- McDonald 診断基準の 1～4 に従って RRMS と確定診断された者
- ベースライン時の EDSS が 0.0 以上 5.0 以下であった者
- 以下の 2 つの基準のうち 1 つを満たした者
  a) ランダム化前 12 ヵ月以内に再発が 1 回以上認められ、事前の頭部 MRI 検査において MS に該当する病巣があった者
  b) ランダム化前 6 週間以内の頭部 MRI 検査において Gd 造影病巣が認められた者

治験薬/ロット番号

DMF は腸溶性ミニタブレットを青色と白色のゼラチンカプセルに充填した経口製剤として供給された。各カプセルは DMF 120 mg 及び賦形剤（微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、タルク、無水コロイド状シリカ、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー［1 : 1］、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー［1 : 1］、及びシメチコン）を含有する。本試験で使用されたロット番号は [redacted] であった。

プラセボ製剤は、有効成分（DMF）を除いた同じ賦形剤、乳糖一水和物、及び微粉化タルクを

含む。本試験で使用されたロット番号は [redacted] であった。

治験薬（DMF 又はプラセボ）は経口で投与された。

- プラセボ対照期間（パート 1）では、被験者に DMF 120 mg QD（120 mg）、DMF 120 mg TID（360 mg）、DMF 240 mg TID（720 mg）、又はプラセボのいずれかを投与した。DMF 240 mg TID 群では、最初の 1 週間はすべての被験者に DMF120 mg TID を投与し、その後 DMF 240 mg TID に増量した。
- 用量盲検化安全性継続期間（パート 2）では、パート 1 で DMF を投与されたすべての被験者は同じ投与レジメンを継続し、パート 1 でプラセボを投与された被験者は、DMF 120 mg TID に切り替え、1 週間後に DMF 240 mg TID に増量した。

投与期間

合計投与期間は 48 週間であった。スクリーニング後、被験者は 24 週間の投与期間（パート 1）に組み入れられ、その後は 24 週間の用量盲検化安全性継続期間（パート 2）に移行した。

評価項目

有効性

臨床的再発の評価、EDSS スコア、及び頭部 MRI パラメータ（新規 Gd 造影病巣、Gd 造影病巣の累積数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣、及び新規 T1 低信号病巣）

安全性

身体検査（バイタルサインを含む）、12 誘導心電図（ECG）、有害事象モニタリング、血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査

解析方法

MRI 評価項目については有効性評価対象集団（有効性評価対象データセット：Week 12、16、20、及び 24 の MRI 検査で欠測がなく、MRI 検査が治験実施計画書どおりに実施され、禁止されている代替 MS 治療薬を使用していない被験者と定義）における比較を行い、臨床評価項目については intent-to-treat（ITT）解析対象集団における比較を行った。各 DMF 群をプラセボ群と比較した。以下の解析を実施した：Wilcoxon 順位和検定による MRI 評価項目、ポアソン回帰による再発率、フィッシャーの正確確率検定による無再発患者の割合。

結果の要約

人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性（ITT 解析対象集団）

本試験には 42 施設でランダム化された 256 例の被験者が参加した。被験者の年齢は 18 歳から 54 歳であり（中央値：36 歳）、女性が 164 例（64%）、白人が 250 例（98%）であった。4 つの投

与群の人口統計学的特性は類似していたが、男性被験者の割合は、DMF 群（DMF 120 mg QD 群：22 例［34%］、DMF 120 mg TID 群：20 例［31%］、DMF 240 mg TID 群：21 例［33%］）と比較してプラセボ群（29 例［45%］）で高かった。また、4 つの群の年齢の中央値についても若干の差が認められた。

- 被験者集団は疾患活動性が認められる MS コホートに典型的なものであった。登録前の 12 ヵ月間に、大部分の被験者が再発を 1 回（63%）又は 2 回（30%）報告した。
- ベースライン時の MRI で Gd 造影病巣が認められた被験者は、他の群の被験者と比較して DMF 240 mg TID 群の被験者で少なかった（DMF 240 mg TID 群では 35%であったのに対し、プラセボ群では 42%、DMF 120 mg QD 群及び DMF 120 mg TID 群ではいずれも 53%）。
- 直近の再発からの期間の中央値は、プラセボ群では 7 ヵ月であったのに対し、DMF 群では約 5 ヵ月であった。
- 以前に MS 治療薬を使用していた被験者は、全 DMF 群（75 例［39%］: DMF 120 mg QD 群；24 例［38%］、DMF 120 mg TID 群；24 例［38%］、DMF 240 mg TID 群；27 例［43%］）と比較してプラセボ群（17 例［26%］）がより少なかった。

有効性の結果

MRI 評価項目（有効性評価対象集団）

- 最高用量の DMF 240 mg TID 群において、Week 12 から 24 の 4 回の MRI 検査による新規 Gd 造影病巣の合計数はプラセボ群と比較して 69%減少し（$p < 0.001$）、すべての MRI の副次評価項目（プラセボ対照期間における新規 Gd 造影病巣の累積数の平均値［$p = 0.002$］、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数［$p < 0.001$］、及び新規 T1 低信号病巣数［$p = 0.014$］）について、プラセボ群と比較して有意な効果が示された。
- DMF の 120 mg QD 及び 120 mg TID の用量は、いずれの MRI 評価項目においてもプラセボと比較して有意な効果が認められなかった。

臨床評価項目（ITT 解析対象集団）

本試験は、再発又は EDSS の臨床評価項目に対する DMF の有効性を評価するための検出力はなかったものの、以下の結果が得られた。

- プラセボ対照期間の ARR は DMF 240 mg TID 群で低下傾向を示し、プラセボ群と比較して 32%低下した（DMF 240 mg TID 群 vs プラセボ群：0.44 vs 0.65、$p = 0.272$）。
- DMF 群の ARR は、パート 1 と比較してパート 2 で低く、治療効果の継続と一致した。各群のパート 1 及びパート 2 の ARR は、プラセボ/DMF 240 mg TID 群で 0.65 及び 0.29、DMF 120 mg QD 群で 0.42 及び 0.26、DMF 120 mg TID 群で 0.79 及び 0.46、DMF 240 mg TID 群で 0.44 及び 0.17 であった。
- いずれの投与群においても、EDSS スコアは安定し、すべての時点でベースライン値と同様であった（平均値：約 2.5）。

安全性の結果

安全性データは、パート 1（プラセボ対照期間、スクリーニングから Week 24 まで）及び DMF 総投与期間において投与群別に要約した。適切な場合、プラセボ対照期間では全 DMF 群（DMF の 3 つの用量群の安全性データの合計）対プラセボ群のデータを示した。DMF 総投与期間における解析では、DMF 群にランダム化された被験者では試験期間全体（スクリーニングから試験終了まで）のデータを含め、パート 1 でプラセボ群にランダム化され、パート 2 で DMF の 240 mg TID 投与を受けた被験者では、パート 2（用量盲検下安全性継続期間）のデータを含めた。

- パート 1 で有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、プラセボ群が 75%、全 DMF 群が 88%であった。発現率は DMF 120 mg QD 群（86%）及び DMF 240 mg TID 群（87%）と比較して DMF 120 mg TID 群（92%）がより高く、発現率は DMF の用量に依存するものではなかった。
- DMF 総投与期間で有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、DMF 120 mg QD 群が 92%、DMF 120 mg TID 群が 97%、DMF 240 mg TID 群が 95%であった。パート 2 でプラセボから DMF 240 mg TID に切り替えた 59 例の被験者のうち、DMF の投与期間中に有害事象を 1 件以上発現した被験者は 52 例（88%）であり、これはパート 1 で DMF 240 mg TID 群の被験者が有害事象を 1 件以上発現した割合（55 例［87%］）と同程度であった。
- パート 1 において、全 DMF 群に最もよくみられた有害事象（発現率 5%超）は、発現率の高い順に、潮紅、多発性硬化症再発、頭痛、鼻咽頭炎、悪心、上腹部痛、下痢、そう痒症、ほてり、及び疲労であった。パート 1 で重度の有害事象を発現した被験者は、プラセボ群が 3 例（5%）であったのに対し、全 DMF 群では 17 例（9%）であった。重度の有害事象の発現率には用量依存的な上昇が認められた（DMF 120 mg QD 群：3 例［5%］、DMF 120 mg TID 群：6 例［9%］、DMF 240 mg TID 群：8 例［13%］）。3 例以上の被験者に発現した重度の有害事象はなかった。
- パート 2 の有害事象の発現率と種類は、パート 1 で認められたものと類似していた。重度の有害事象は、DMF 群で合計 5 例（3%）、プラセボ/DMF 240 mg TID 群で 2 例（3%）に認められた。3 例以上の被験者に発現した重度の有害事象はなかった。
- パート 1 において、治験責任医師により治験薬と恐らく関連あり又は明らかに関連ありと判断された有害事象を発現した被験者は、全 DMF 群が 133 例（70%）、プラセボ群が 20 例（31%）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた事象は、潮紅、悪心、そう痒症、下痢、頭痛、及びほてりであった。
- DMF を投与された被験者（DMF 120 mg QD 群）で悪性新生物（乳癌）が 1 例報告された。当該被験者は、乳癌と診断される 10 ヵ月前から治験薬を投与されていた。本事象は治験責任医師により治験薬と恐らく関連なしと判断された。
- パート 1 及びパート 2 のいずれにおいても死亡例は認められなかった。
- パート 1 で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、DMF 群がより低かった（プラセボ群、DMF 120 mg QD 群、DMF 120 mg TID 群、及び DMF 240 mg TID 群でそれぞれ 12%、6%、11%、及び 11%）。最もよくみられた重篤な有害事象は多発性硬化症再発であり、全 DMF 群（14 例、7%）と比較してプラセボ群（5 例、8%）の発現率が高かった。
- パート 1 でプライマリー器官別大分類（SOC）の「感染症および寄生虫症」に該当する有害

事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と全DMF群で同程度であった（いずれも34%）。重篤な感染を報告した被験者は試験期間全体をとおして2例のみであった（DMF 120 mg TID群：骨盤内炎症性疾患、DMF 120 mg QD群：上気道感染）。

- 試験期間中にDMF群で5例に心臓関連の有害事象が発現した（DMF 120 mg TID群：動悸、頻脈、及び徐脈、DMF 240 mg TID群：洞性頻脈、プラセボ/DMF 240 mg TID群：頻脈）であった。プラセボ/DMF 240 mg TID群の頻脈以外の事象は、治験責任医師により治験薬と恐らく関連なし又は関連なしと判断された。DMF 120 mg TID群の徐脈は中等度であったが、それ以外の事象の重症度は軽度であった。DMF総投与期間において、虚血性心疾患系事象、心臓関連の重篤な有害事象、又は臨床的に重要なベースラインからのECGの変化は認められなかった。
- パート1における肝機能関連の有害事象の発現率は、プラセボを投与された被験者で6%であったのに対し、DMFを投与された被験者では7%であった。DMF総投与期間に肝機能関連の有害事象を発現した被験者の割合は用量依存的に増加し（DMF 120 mg QD群、DMF 120 mg TID群、及びDMF 240 mg TID群でそれぞれ2%、9%、及び11%）、最もよくみられた有害事象はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった（DMF 120 mg QD群、DMF 120 mg TID群、及びDMF 240 mg TID群でそれぞれ2%、3%、及び6%）。肝臓関連の重篤な有害事象は認められなかった。
- 投与期間中に肝トランスアミナーゼが基準値上限（ULN）の3倍以上に上昇した被験者は、DMFを投与された被験者では13例であったのに対し（DMFの総曝露量204人年のうちの発現率：0.064）、プラセボを投与された被験者では1例であった（プラセボの総曝露量29人年のうちの発現率：0.034）。DMFを投与され、トランスアミナーゼがULNの3倍以上に上昇した被験者で、ビリルビンのULNの2倍以上への上昇が同時又は遅れて認められた被験者はいなかった。これらの変動は可逆的と思われ、DMFの一時的な投与中断又は投与中止後に改善又は消失した。
- パート1における消化管関連事象の発現率は、プラセボ群が25%、全DMF群が37%であった。最もよくみられた消化管関連事象（基本語）は、悪心（プラセボ群8%、全DMF群10%、以下同順）、上腹部痛（3%、9%）、及び下痢（5%、9%）であり、すべての消化管関連事象の発現率は明らかな用量依存性を示した（DMF 120 mg QD群、DMF 120 mg TID群、及びDMF 240 mg TID群でそれぞれ30%、39%、及び41%）。消化管関連事象の発現率は比較的高かったが、重篤な消化管関連事象を発現した被験者は、DMF 240 mg TID群の1例のみであった（腹痛）。消化管関連の有害事象の発現率は時間経過とともに大きく低下し、投与開始後30日間で132件発現したが、次の月からは毎月8件（3.2%）から15件（6.0%）の範囲を推移した。
- パート1で有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は、プラセボ群では1例（2%）であったが、全DMF群では20例（10%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は明らかな用量依存性を示した（DMF 120 mg QD群、DMF 120 mg TID群、及びDMF 240 mg TID群でそれぞれ5例［8%］、7例［11%］、及び8例［13%］）。パート2では、さらに9例の被験者が有害事象のため治験薬の投与を中止した（DMF 120 mg TID群、DMF 240 mg TID群、及びプラセボ/DMF 240 mg TID群でそれぞれ2例、1例、及び6例）。
- パート1で最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、消化管関連事象（全

DMF 群：8 例［4%］）、肝酵素上昇（全 DMF 群：4 例［2%］）、及び潮紅（全 DMF 群：2 例［1%］）であった。DMF 総投与期間では、DMF を投与された 250 例のうち有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は 29 例（12%）であり、最もよくみられた事象は、消化管関連事象（10 例、4%）、肝酵素上昇（6 例、2%）、潮紅（2 例、1%）、及び SOC の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に該当する有害事象（2 例、1%）であった。

- パート 1 では、白血球数の低値への変動は、プラセボを投与された被験者と比較して DMF を投与された被験者で多くみられ、用量依存的と考えられた（プラセボ群、DMF 120 mg QD 群、DMF 120 mg TID 群、及び DMF 240 mg TID 群でそれぞれ 11%、15%、16%、及び 20%）。赤血球数及びヘモグロビンの低値への変動は、プラセボを投与された被験者と比較して DMF を投与された被験者で多くみられたが用量依存的ではなかった。これらの血液学的な変動は臨床的に重要な有害事象とは相関しておらず、DMF の投与に対する影響はなかった。
- 尿検査では、尿中ケトン体が高値／陽性へ変動した割合に用量依存的な影響が認められたが、これらの変動の大部分は軽微で一過性であり、臨床的な相関は認められなかった。
- バイタルサイン異常の発現率は低かった。2 例の被験者で収縮期血圧の低下が認められ、注目すべき異常値の基準（90 mmHg 未満かつベースラインから 30 mmHg 超低下）に合致した。1 例はパート 1 でプラセボを投与された被験者であり、低値を 1 回示した。もう 1 例は DMF 120 mg TID 群の被験者であり、投与期間全体をとおして低値を 2 回示した。

結論

RRMS 患者を対象に DMF 240 mg を TID 投与した結果、MRI の有効性評価項目で有益な効果が認められ、有効性の臨床評価項目である ARR でも有益な効果が得られる傾向があった。また、48 週間の投与で蓄積毒性は認められず、安全性プロファイルはおおむね許容可能であった。

これらのデータから、DMF は良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し、再発型 MS の新たな経口治療薬として有望であり、検証試験である第 III 相臨床試験における今後の臨床評価により支持される。

4.3 109MS301 試験 モジュール 5.3.5.1.3

試験の表題

A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

治験調整医師

[redacted], [redacted]

[redacted], [redacted], [redacted], Germany

試験期間

初回投与日：2007 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験終了日：2011 年 2 月 [redacted] 日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

- 投与 2 年時の再発被験者の割合が、プラセボ群と比較して BG00012（フマル酸ジメチル［DMF］）群で低下するか検討する。

副次目的

以下の項目について、プラセボ群と比較して DMF 群で効果が認められるか検討する。

- 投与 2 年時の頭部核磁気共鳴画像法（MRI）検査における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の減少
- 投与 2 年時の頭部 MRI 検査におけるガドリニウム（Gd）造影病巣数の減少
- 投与 2 年時の年間再発率（ARR）の低下
- ベースライン時の総合障害度スケール（EDSS）スコアが 1.0 以上の場合、1.0 以上の上昇の 12 週間にわたる持続、又はベースライン時の EDSS スコアが 0.0 の場合、1.5 以上の上昇の 12 週間にわたる持続を測定することによる、投与 2 年時の障害進行に対する抑制

三次目的

DMF の安全性及び忍容性を検討し、頭部 MRI 検査における疾患活動性に関する上記以外の測

定値、再発に関する上記以外の測定値、Multiple Sclerosis Functional Composite（MSFC）により測定された障害進行速度の抑制、認知機能（3-Second Paced Auditory Serial Addition Test［PASAT 3］）、視覚機能（低コントラスト Sloan letter チャート）、及び患者報告アウトカム（PRO）（視覚的評価［VAS］、健康関連 QOL 質問票 SF-36［SF-36］、EuroQoL 健康関連尺度［EQ-5D］）に関する DMF の効果を評価する。

試験デザイン

本試験は、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）の被験者を対象としたランダム化多施設共同二重盲検プラセボ対照用量比較試験であった。被験者を、プラセボ群、DMF 240 mg を 1 日 2 回（BID）投与する群（DMF 240 mg BID 群）、DMF 240 mg を 1 日 3 回（TID）投与する群（DMF 240 mg TID 群）のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化した。ランダム化は、実施医療機関ごとに層別化した。各群の被験者には、最初の週に盲検化した治験薬 1 カプセルを経口で TID 投与し、以降は盲検化した治験薬 2 カプセルを経口で TID 投与した。投与期間は 96 週間であった。投与期間を完了し、延長投与試験（109MS303 試験）に移行しなかった被験者は、4 週間後（Week 100）に最終来院を行った。

試験デザインには、再発又は障害進行が確認された被験者のレスキュー治療オプションが定義されていた。Week 24 以降にみられた再発が独立神経評価委員会（INEC）により確定され（評価項目の項を参照）、治験薬を 48 週間以上投与されていた場合、又は試験期間中の任意の時点において 12 週間持続する障害進行が確定された場合、被験者には、盲検治療を続けるか、盲検治療の代替として既承認の多発性硬化症（MS）治療薬に切り替えたうえで試験での追跡を継続するか、盲検治療も代替の既承認 MS 治療も行わずに試験での追跡を継続するかの選択肢が与えられた。

被験者数（計画時及び解析時）

目標症例数は 1011 例、ランダム化された被験者は 1237 例、治験薬の投与を受けた被験者は 1234 例であった。Intent-to-treat（ITT）解析対象集団及び安全性解析対象集団には、ランダム化され治験薬の投与を受けた 1234 例が含まれた。MRI コホートには、MRI 読影センターにより MRI の性能が妥当であることが確認された実施医療機関に登録された全被験者の約 95%である 540 例が含まれた。Per-protocol 解析対象集団には、治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 1090 例が含まれた。

試験対象集団

18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性で、同意文書に署名し、McDonald 診断基準の 1～4 に従って RRMS と確定診断され、ベースライン時の EDSS スコアが 0.0 以上 5.0 以下であり、ランダム化前 12 ヵ月以内に再発が 1 回以上認められ、事前の頭部 MRI 検査において MS に該当する病巣がある又はランダム化前 6 週間以内の頭部 MRI 検査において Gd 造影病巣が認められた者。

進行型の MS 患者は除外された。被験者の安全性や試験データの解釈に影響を及ぼす可能性のある病状や臨床検査異常値などのほかの重大な疾患がある場合も除外された。以下のいずれかの治療歴のある患者は除外した：Fumaderm、DMF、全リンパ節照射、クラドリビン、T 細胞若しく

はT細胞受容体ワクチン接種、又はナタリズマブを除くモノクローナル抗体治療薬。他の薬剤（ナタリズマブを含む）による前治療は、ランダム化前に適切なウォッシュアウトを行っている場合に限り認めた。

被験薬/ロット番号

DMF は腸溶性ミニタブレットを青色と白色のゼラチンカプセルに充填した経口製剤であった。各カプセルの DMF 含量は 120 mg であった。

・ロット番号：[redacted]

対照薬/ロット番号

本試験の対応するプラセボは、腸溶性ミニタブレットを青色と白色のゼラチンカプセルに充填した経口製剤であった。DMF の代わりに乳糖一水和物を充填して総重量を被験薬と合わせた。

・ロット番号：[redacted]

投与期間及びフォローアップ期間

二重盲検の投与期間は 96 週間であった。109MS303 試験に移行しなかった被験者については、最終来院を Week 100 に行った。

評価項目

有効性

再発評価、MRI 検査、EDSS、静注ステロイド療法を要した再発、MS に関連した入院、MSFC、視覚機能試験、VAS、SF-36、EQ-5D、及び磁化移動比（MTR）。再発評価の際は、盲検化された検査担当神経科医の所見を基に、盲検化された治療担当神経科医が実施医療機関にて潜在的再発を評価した。治験実施計画書に規定された客観的な基準に適合したと判定された再発（客観的再発）は、その後 INEC により評価された。

薬力学

探索的解析として、HO-1 及び NQO-1 の mRNA の発現を評価した。本試験に参加し（及び RNA 解析のための試料の提供に同意し）、48 週以上の治験薬投与を完了した被験者の部分集団から得られた全血の RNA 試料から調製した相補的 DNA を用いて 2 つの定量 PCR 解析で評価した。

安全性

有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、β2 ミクログロブリン、微量アルブミン、尿細胞診、脂質プロファイル、副甲状腺ホルモン、及びビタミン D）、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、並びに身体検査

解析方法

有効性の主要評価項目は、投与 2 年時の再発被験者の割合とした。主解析は、INEC により確定された再発に基づき実施し、ITT 解析対象集団のすべての被験者が本試験を完了するまで、代替 MS 治療薬に切り替えるまで、又は本試験を中止するまでのデータを含めた。この主要評価項目に対しては、まず、Kaplan-Meier 法により再発の確率を推定した。それから試験組入れ前 1 年間の再発回数、ベースライン時の年齢（40 歳未満対 40 歳以上）、EDSS スコア（2.0 以下対 2.0 超）、及び地域に対して調整して、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。再発の異なる定義（客観的再発など）又は異なる集団（per-protocol 解析対象集団など）を用いて、若しくは被験者が代替 MS 治療薬に切り替えた後のデータを含めて、上記の方法を用いて感度分析を実施した。追加の感度分析としては、ロジスティック回帰を行った。

副次評価項目に関する解析法には、負の二項回帰（投与 2 年時の T2 高信号病巣数、投与 2 年時の ARR）、順序ロジスティック回帰（投与 2 年時の Gd 造影病巣数）、Cox 比例ハザードモデル、及び Kaplan-Meier 推定量（EDSS スコアの上昇により評価した投与 2 年時の障害進行）を含めた。MRI 副次評価項目及び ARR の主解析では、被験者が代替 MS 治療薬に切り替えた後のデータは除外した。主要評価項目及び副次評価項目に関して感度分析を実施した。多重性を回避するため、閉検定手順を用いた。

結果の要約

被験者の内訳、投与状況、試験期間

- 本試験には 28 ヵ国 198 施設が参加し、1237 例の被験者が無作為に割り付けられた。治験薬を投与された被験者は 1234 例であり、その内訳は、プラセボ群が 408 例、DMF 240 mg BID 群が 410 例、DMF 240 mg TID 群が 416 例であった。
- 治験薬の投与を中止した被験者の割合は各群で同程度であり、プラセボ群で 35%、DMF 240 mg BID 群で 31%、DMF 240 mg TID 群で 31%であった。治験薬の投与を中止した理由のうち、プラセボ群で最も多かった理由は、同意撤回（プラセボ群：8%、DMF 240 mg BID 群：4%、DMF 240 mg TID 群：4%、以下同順）及び MS の再発（それぞれ 8%、1%未満、2%）であった。DMF 群（DMF 240 mg BID 群又は DMF 240 mg TID 群）で最も多かった理由は有害事象であった（それぞれ 5%、15%、13%）。
- DMF 群での投与中止は、投与期間の初期、特に最初の 3 ヵ月間に最も多くみられた。治験薬の総曝露量（人年）は各群で同程度であり、プラセボ群及び DMF 240 mg BID 群が約 595 人年、DMF 240 mg TID 群が約 604 人年であった。
- 試験中止した被験者の割合は各群で同程度であり、プラセボ群で 22%、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群でいずれも 23%であった。試験期間（人年）は各群で同程度であり、

プラセボ群で約 667 例人年、DMF 240 mg BID 群で約 657 人年、DMF 240 mg TID 群で約 661 人年であった。

人口統計学的特性、MS の病歴及び再発歴、MRI パラメータ、MS 治療薬の使用状況

- ITT 解析対象集団において、女性は 74%であった。年齢の範囲は 18～56 歳（平均値：38.5 歳）で、40 歳未満は 52%であった。被験者の大半（79%）が白人であった。
- ITT 解析対象集団において、ベースライン時の EDSS スコアの平均値（中央値）は 2.42（2.0）であり、ベースライン時の EDSS スコアが 2.0 を超えていた被験者は 48%であった。試験組入れ前 12 ヵ月の平均再発回数は 1.3 回であり、再発が 2 回みられた被験者は 24%、再発が 3 回以上みられた被験者は 5%であった。
- MRI コホートにおいて、ベースライン時の Gd 造影病巣数の平均値（中央値）は 1.4 個（0.0 個）であった。ベースライン時の T2 高信号病巣数の平均値（中央値）は 50.9 個（41.0 個）であった。
- ITT 解析対象集団において、試験組入れ前に既承認の疾患修飾療薬であるインターフェロン β（IFN-β）、グラチラマー酢酸塩、又はナタリズマブの前治療を受けていた被験者は 41%であり、何らかの MS 治療を 1 回以上受けていた被験者は 55%であった。
- 代替 MS 治療薬に切り替えた被験者は全体で 8%であった（プラセボ群：13%、DMF 240 mg BID 群：6%、DMF 240 mg TID 群：5%）。
- ITT 解析対象集団及び MRI コホートにおいて、人口統計学的特性、ベースライン時の MS の疾患特性、及び MS 治療歴は各群で類似していた。MRI コホートの MRI パラメータは各群で同程度であった。MRI コホートにおける主要な人口統計学的特性及びベースライン時の特性、並びに試験中止した被験者の割合及び治験薬の投与を中止した被験者の割合は、MRI コホート以外の被験者とおおむね同程度であり、ITT 解析対象集団を代表していた。

有効性の結果

DMF を用いた治療により、有効性の主要及び副次評価項目においてプラセボ投与時と比較して以下の効果がもたらされた。初めに投与 2 年時のデータを記載し、その他の時点の解析結果を続いて記載する。

- 投与 2 年時における再発被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群が 46.1%、DMF 240 mg BID 群が 27.0%、DMF 240 mg TID 群が 26.0%であった。再発リスクは、DMF 240 mg BID 群で 49%、DMF 240 mg TID 群で 50%低下した（いずれも $p < 0.0001$）。投与 1 年時の再発リスクは、DMF 240 mg BID 群で 51%、DMF 240 mg TID 群で 46%低下した（いずれも $p < 0.0001$）。
- 投与 2 年時の ARR は、DMF 240 mg BID 群で 53%、DMF 240 mg TID 群で 48%低下した（いずれも $p < 0.0001$）。いずれの DMF 群においても、投与 1 年目及び投与 2 年目の ARR は、プラセボ群と比較して同程度かつ統計学的に有意な低下を示した（DMF 240 mg BID 群では、いずれも $p < 0.0001$。DMF 240 mg TID 群では、いずれも $p \leq 0.0002$）。プラセボ群と比較した ARR の低下は投与 6 ヵ月時ですでに明らかであり、投与 6 ヵ月時の ARR は、プラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群で 43%（$p = 0.0027$）、DMF 240 mg TID 群で 32%（$p = 0.0340$）低下した。

- 投与 2 年時の障害進行（12 週間持続）確定リスクは、DMF 240 mg BID 群で 38%（p = 0.0050）、DMF 240 mg TID 群で 34%（p = 0.0128）低下した。
- 投与 2 年時の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、DMF 240 mg BID 群で 85%、DMF 240 mg TID 群で 74%減少した（いずれも p < 0.0001）。いずれの DMF 群においても、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、投与 6 ヵ月、投与 1 年、及び投与 1 年から投与 2 年までの 1 年間のすべての期間で同程度の減少を示した（すべての比較で p < 0.0001）。
- 投与 2 年時の Gd 造影病巣活性がより高くなるオッズ比は、DMF 240 mg BID 群で 90%、DMF 240 mg TID 群で 73%低下した（いずれも p < 0.0001）。いずれの DMF 群においても、投与 6 ヵ月時及び投与 1 年時の Gd 造影病巣活性は、同程度抑制された（すべての比較で p < 0.0001）。
- 上記の評価項目の感度分析はすべて主要な結果と一貫性があった。24 週間持続する障害進行を確定するための感度分析において、投与 2 年時の障害進行確定リスクは、DMF 240 mg BID 群で 23%（p = 0.1893）、DMF 240 mg TID 群で 31%（p = 0.0760）低下した。
- 再発及び障害進行（12 週間持続）の評価項目、並びに投与 2 年時の T2 高信号病巣及び Gd 造影病巣に対する DMF の BID 投与及び TID 投与の効果は、人口統計学的特性及び MS の疾患特性によって定義された部分集団間でおおむね類似していた。再発及び障害進行の評価項目では、40 歳未満、MS 治療歴なし、又はベースライン時の EDSS スコアが 2.0 以下の被験者の集団でより高い有効性が示された。

プラセボと比較した臨床評価項目に対するその他の効果は以下のとおりであった。

- 投与 2 年時の静注ステロイド療法を要した再発の ARR は、DMF 240 mg BID 群で 52%、DMF 240 mg TID 群で 51%低下した（いずれも p < 0.0001）。
- 投与 2 年時の MS に関連した年間入院率は、DMF 240 mg BID 群で 35%（p = 0.0708）、DMF 240 mg TID 群で 45%（p = 0.0125）低下した。投与 1 年時の MS に関連した年間入院率も同程度低下した。
- 投与 2 年時の MSFC の z-スコアは、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいても改善した（それぞれ p = 0.0006、及び p = 0.0004）。投与 2 年時の PASAT 3 の z-スコア及び 9-Hole Peg 検査の z-スコアは、いずれの DMF 群においても有意な改善を示し、Timed 25-foot Walk 検査では DMF 群を支持する傾向が認められた。認知障害の進行が確認された被験者はいずれの群も 10%未満であった（認知障害の進行は、投与 12 週間後に確認された PASAT 3 において標準偏差の 0.5 倍の悪化がみられた場合と事前に規定）。
- 低コントラスト Sloan letter チャートの変化量から測定した視覚機能に対する治療効果は認められなかった。

プラセボと比較した MRI 評価項目に対するその他の効果は以下のとおりであった。

- 投与 2 年時の新規 T1 低信号病巣数は、DMF 240 mg BID 群で 72%、DMF 240 mg TID 群で 63%減少した（いずれも p < 0.0001）。いずれの DMF 群においても、新規 T1 低信号病巣の発生は、投与 1 年目及び投与 2 年目で同程度減少した（すべての比較で p < 0.0001）。
- 投与 1 年時及び投与 2 年時の T2 高信号病巣容積は、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいても減少した（すべての比較で p < 0.0001）。投与 1 年時及び投与 2 年時の Gd 造影病巣容積は、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいても減少した（投与 1 年時：それぞれ p = 0.0063、及び p = 0.0019、投与 2 年時：いずれも p < 0.0001）。

投与 2 年時の T1 低信号病巣容積の増加量は、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意に少なかった（それぞれ p = 0.0003、及び p = 0.0286）。投与 1 年時の T1 低信号病巣容積の増加量は、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して少ない傾向であった。

- 投与 6 ヵ月から投与 2 年までの脳容積変化率は、プラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群では 30%（p = 0.0214）、DMF 240 mg TID 群では 17%（p = 0.2478）小さかった。
- 投与 2 年時の全脳の MTR は、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいても増加した（それぞれ p = 0.0027、及び p = 0.0051）。投与 2 年時の外観が正常な脳組織の MTR は、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいても増加した（それぞれ p = 0.0006、及び p = 0.0029）。投与 1 年時の結果についても同様であった。

PRO の結果

- PRO の結果から、DMF 群の被験者ではプラセボ群の被験者と比較して身体機能及び健康状態が改善したことが示された。

薬力学の結果

- 本試験に参加した被験者の部分集団（各群 100 例）で実施した探索的解析において、規定の時点（Week 12 及び 48）における NQO-1 値は、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意に増加し、DMF により nuclear factor（erythroid-derived 2）-like 2（NRf-2）経路が活性化されることが示された。

安全性の結果

- 有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に関して、プラセボ群と全 DMF 群の間に意味のある違いは認められなかった。DMF 240 mg を BID 投与又は TID 投与したときの安全性プロファイルは同様であった。
- 大部分の被験者（プラセボ群 95%、全 DMF 群 96%）は、試験期間中に有害事象を 1 件以上発現した。
- 全 DMF 群に最もよくみられた有害事象（発現率 5%以上）で、プラセボ群と比較して発現率が 3%以上高かった有害事象は、潮紅、ほてり、消化管関連事象（下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、及び消化不良）、皮膚関連事象（そう痒症、発疹、及び紅斑）、蛋白尿、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及び尿中アルブミン陽性であった。
- 全 DMF 群で発現したほとんどの有害事象の発現率は、時間経過とともに低下するか試験期間を通して一定であった。潮紅及び消化管関連事象の発現率は、投与開始後 1 ヵ月が最も高く、2 ヵ月目に低下し、その後の試験期間中は低いままであった（潮紅は 5%未満、消化管関連事象はいずれも 1%以下）。
- 重度の有害事象の発現率はプラセボ群及び全 DMF 群ともに 17%であった。全 DMF 群でより発現率が高かった重度の有害事象には潮紅（潮紅及びほてり）及び消化管関連事象（上腹部痛、下痢、腹痛、嘔吐、胃腸障害、及び悪心）も含まれていたが、各事象の発現率は低かった（1%以下）。

- 治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、プラセボ群では50%であったのに対し、全 DMF 群では 73%と多かった。全 DMF 群にみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象のパターンは、有害事象全体のパターンと類似していた。全 DMF 群に最もよくみられ、治験薬と関連ありと判断された有害事象（発現率 5%以上）で、プラセボ群と比較して発現率が 3%以上高かった有害事象は、潮紅、ほてり、消化管関連事象（下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、及び嘔吐）、皮膚関連事象（そう痒症及び紅斑）、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。
- 治験薬の投与を中止したすべての被験者における投与中止後の有害事象発現率は、プラセボ群と全 DMF 群で同程度であった（それぞれ 48%、44%）。代替 MS 治療薬に切り替えた後の有害事象発現率にも顕著な差は認められなかった。報告された有害事象は、IFN-β 及び他の MS 治療を受けている MS の被験者集団で予測されるものと同様であった。
- 試験期間中に発現した交通事故による 2 例の死亡が全 DMF 群で報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- 重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群と全 DMF 群で同程度であった（それぞれ 21%、17%）。最もよくみられた重篤な有害事象は多発性硬化症再発であり（それぞれ 15%、9%）、その他の重篤な有害事象の発現率はいずれも各群 1%未満であった。消化管関連事象は全 DMF 群でよくみられた重篤な有害事象であった。全 DMF 群の 3 例以上に発現した重篤な消化管関連事象は、胃炎（それぞれ 0%、1%未満）及び胃腸炎（それぞれ 0%、1%未満）であった。その他の重篤な消化管関連事象は、嘔吐、下腹部痛、胃腸障害、及び便秘であり、いずれも 2 例以下の発現（1%未満）であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群と全 DMF 群で同程度であった（それぞれ 13%、16%）。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち最もよくみられたのは多発性硬化症再発であった（それぞれ 8%、2%）。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、潮紅及び胃腸障害の器官別大分類に分類される有害事象の発現率は、プラセボを投与された被験者と比較して DMF を投与された被験者で高かったが、これらの有害事象の発現率はいずれの群も 2%以下であった。
- 感染関連事象の発現率は、プラセボ群と全 DMF 群で同程度であった（それぞれ 65%、66%）。重篤な感染関連事象の発現率はいずれの群も 2%と低かった。DMF を投与された被験者に日和見感染は報告されなかった。
- 潜在的な虚血性心血管関連事象の発現率は低く、プラセボ群と全 DMF 群で同程度であった（それぞれ 1%未満、1%）。治験薬と関連ありと判断された重篤な心臓事象は報告されなかった。
- 悪性新生物の発現率は、プラセボ群及び全 DMF 群のいずれも 1%未満であった。プラセボ又は DMF を投与された被験者でみられた悪性新生物の種類は、本試験の被験者集団で予測される悪性新生物と同様であった。
- DMF を投与された被験者では、プラセボを投与された被験者と比較して白血球及びリンパ球の経時的な減少が認められた。これらの減少は Week 8 と Week 48 の間に観察され、その後は一定となった。白血球数及びリンパ球数の平均値及び中央値は正常範囲内であった。白血球数が 3.0×10^9/L 未満となった被験者の割合は、プラセボ群が 1%、全 DMF 群が 4%であった。リンパ球数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者の割合は、プラセボ群が 1%未満、全 DMF 群が 4%であった。

- DMF を投与された被験者では、プラセボを投与された被験者と比較して肝トランスアミナーゼ上昇の発現率の増加が認められた。この増加は、主に投与初期（Month 1 と Month 6 の間）に発現するという違いによるものであった。DMF を投与された被験者の大部分において、ベースライン後の肝トランスアミナーゼ値は最大でも軽度（基準値上限［ULN］の 3 倍未満）であり、それに呼応する総ビリルビンの増加を伴うものではなかった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の ULN の 3 倍以上の増加の発現率は、プラセボ群でそれぞれ 3%及び 2%、全 DMF 群でそれぞれ 6%及び 2%であった。ALT 及び AST の ULN の 5 倍超の増加の発現率は、プラセボ群と全 DMF 群のいずれにおいてもそれぞれ 2%及び 1%未満であった。Hy's law の基準を満たす被験者はみられず、肝不全を示す被験者も認められなかった。
- DMF を投与された被験者において、腎又は尿関連事象へのリスクの上昇は認められなかった。蛋白尿（プラセボ群：8%、全 DMF 群：11%）、ミクロアルブミン尿（プラセボ群：3%、全 DMF 群：5%）、及び尿中アルブミン陽性（プラセボ群：3%、全 DMF 群：6%）の発現率がプラセボ群と比較して全 DMF 群で若干高かったものの、それらのほとんどが軽度で回復し、治験薬の投与中止に至るものではなかった。血中尿素窒素及びクレアチニンなどの腎機能検査において、プラセボ群と全 DMF 群の間に顕著な差は認められず、腎不全の重篤な有害事象もみられなかった。初期腎障害の潜在的バイオマーカーである尿中 β2 ミクログロブリン及びミクロアルブミンの評価では、プラセボ群と全 DMF 群の間に経時的な差は認められず、進行性のエビデンスを示すものはなかった。
- バイタルサイン又は体重において、プラセボ群と全 DMF 群の間に臨床的に意義のある差はみられなかった。
- QTc 間隔又はその他の ECG パラメータにおいて、プラセボ群と全 DMF 群の間に臨床的に重要な変動はみられなかった。

結論

以上より、2 年間にわたる DMF 240 mg BID 及び TID 投与により、プラセボ群と比較して臨床評価項目での悪化が有意に低下、12 週間持続する障害進行のリスクが低下し、疾患活動性に関するほぼすべての MRI 評価項目に頑健な有効性がみられた。DMF は、あらかじめ規定されたすべての部分集団に対して効果を示した。さらに投与 6 ヵ月という早い時期から効果がみられ、試験期間を通じて維持された。いずれの DMF 投与量においても良好な安全性プロファイルが示され、本試験期間中に感染又は悪性新生物のリスクの上昇はみられなかった。潮紅及び消化管関連事象を含む一般的な有害事象の発現率は、時間経過とともに低下した。これより、本試験の結果から、MS 患者に強力な有効性並びに良好な忍容性及び安全性プロファイルを有し、投与が簡便な経口投与での治療の選択肢が提供されることが示唆された。

4.4 109MS302 試験 モジュール 5.3.5.1.4

試験の表題

A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

治験責任医師／治験調整医師

[redacted]

[redacted], USA

試験期間

初回投与日：2007 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験終了日：2011 年 8 月 [redacted] 日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

投与 2 年時の臨床的再発率の低下に関して BG00012（フマル酸ジメチル［DMF］）が有効であるか検討する。

副次目的

以下の項目について、投与 2 年時の DMF の有効性をプラセボ投与時と比較する。

- 頭部核磁気共鳴画像法（MRI）検査における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の減少
- 頭部 MRI 検査における新規 T1 低信号病巣数の減少
- 再発被験者の割合の低下
- ベースライン時の総合障害度スケール（EDSS）スコアが 1.0 以上の場合、1.0 以上の上昇の 12 週間にわたる持続、又はベースライン時の EDSS スコアが 0 の場合、1.5 以上の上昇の 12 週間にわたる持続を測定することによる、障害進行に対する抑制効果

三次目的

DMF の安全性及び忍容性を検討し、投与 2 年時における DMF 対プラセボの相対的ベネフィット・リスクを、グラチラマー酢酸塩（GA）対プラセボと比較して評価する。さらに、再発、頭部 MRI、Multiple Sclerosis Functional Composite（MSFC）により測定した障害、3-Second Paced Auditory Serial Addition Test（PASAT 3）により測定した認知機能障害、視覚機能、及び患者報告アウトカム（PRO）などの疾患活動性のほかの指標に対する DMF の効果を評価する。

試験デザイン

本試験は、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）の患者を対象とした、第 III 相ランダム化多施設共同並行群間プラセボ対照実薬比較二重盲検（DMF 対プラセボのみ）評価者盲検試験であった。組入れ基準に該当した被験者を、DMF 240 mg を 1 日 2 回（BID）投与する群（DMF 240 mg BID 群）、DMF 240 mg を 1 日 3 回（TID）投与する群（DMF 240 mg TID 群）、プラセボ群、及び GA 20 mg を 1 日 1 回皮下投与する群（GA 群）のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。ランダム化は、実施医療機関ごとに層別化した。DMF 240 mg BID 群、DMF 240 mg TID 群、及びプラセボ群の被験者には、最初の週に盲検化した治験薬 1 カプセルを経口で TID 投与し、以降は盲検化した治験薬 2 カプセルを経口で TID 投与した。投与期間は 96 週間であった。投与期間を完了し、延長投与試験（109MS303 試験）に移行しなかった被験者は、4 週間後（Week 100）に最終来院を行った。

試験デザインには、再発又は障害進行が確認された被験者のレスキュー治療オプションが定義されていた。独立神経評価委員会（INEC）により確定された再発が本試験中に 2 回認められ（評価項目の項を参照）、治験薬を 48 週間以上投与されていた場合、又は本試験中に障害進行が確認された場合は、変更されたスケジュールで試験を継続する間に、代替として既承認多発性硬化症（MS）治療薬に切り替えるか、若しくはそれらの治療を行わないか、ランダム化試験を継続する選択があった。どちらを選択するかにかかわらず、被験者の元々の割付け（DMF 又はプラセボ）については盲検性を維持した。

被験者数（計画時及び解析時）

目標症例数は 1232 例、ランダム化された被験者は 1430 例、治験薬の投与を受けた被験者は 1417 例であった。Intent-to-treat（ITT）解析対象集団及び安全性解析対象集団には、ランダム化され治験薬の投与を受けた 1417 例が含まれた。MRI コホートには、MRI 読影センターにより MRI の性能が妥当であることが確認された実施医療機関に登録された 681 例が含まれた（プラセボ群 : 167 例、DMF 240 mg BID 群 : 169 例、DMF 240 mg TID 群 : 170 例、GA 群 : 175 例）。Per-protocol（PP）解析対象集団には、治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 1323 例が含まれた。

試験対象集団

主な選択基準

18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性で、同意文書に署名し、McDonald 診断基準の 1～4 に従って RRMS と確定診断され、ベースライン時の EDSS スコアが 0.0 以上 5.0 以下であった者。ラン

ダム化前 12 ヵ月以内に再発が 1 回以上認められ、事前の頭部 MRI 検査において MS に該当する病巣が認められた、又はランダム化前 6 週間以内の頭部 MRI 検査においてガドリニウム（Gd）造影病巣が認められた者。

主な除外基準

進行型の MS 患者は除外された。被験者の安全性や試験データの解釈に影響を及ぼす可能性のある病状や臨床検査異常値などのほかの重大な疾患がある場合も除外された。以下のいずれかの治療歴のある患者は除外した：Fumaderm^{TM}、DMF、GA、全リンパ節照射、クラドリビン、T 細胞若しくは T 細胞受容体ワクチン接種、又はナタリズマブを除くモノクローナル抗体治療薬。他の薬剤（ナタリズマブを含む）による前治療は、ランダム化前に適切なウォッシュアウトを行っている場合に限り認めた。試験期間中に妊娠を検討している女性、又は現在妊娠中若しくは授乳中の女性は除外した。

被験薬/ロット番号

DMF は腸溶性ミニタブレットを青色と白色のゼラチンカプセルに充填した経口製剤であった。各カプセルの DMF 含量は 120 mg であった。

ロット番号：[redacted]、及び [redacted]

対照薬/ロット番号

本試験の対応するプラセボは、腸溶性ミニタブレットを青色と白色のゼラチンカプセルに充填した経口製剤であった。DMF の代わりに乳糖一水和物を充填して総重量を被験薬と合わせた。

ロット番号：[redacted]、及び [redacted]

GA は、GA 20 mg 及びマンニトール 40 mg を含む無色から微黄色かつ澄明の滅菌非発熱性の溶液 1.0 mL を充填した単回使用のプレフィルドシリンジであった。GA 群にランダム化された被験者は非盲検下で GA を投与された。

ロット番号：[redacted]、及び [redacted]

投与期間及びフォローアップ期間

二重盲検の投与期間は 96 週間であった。109MS303 試験に移行しなかった被験者は、最終来院を Week 100 に行った。治験薬の投与を中止した被験者については、代替 MS 治療薬に切り替えたかどうかにかかわらず、試験に残り追跡調査を行った。

評価項目

有効性

再発評価、MRI 検査、EDSS、MS に関連した入院、MSFC、視覚機能試験（VFT）、視覚的評価（VAS）、健康関連 QOL 質問票 SF-36（SF-36）、及び EuroQol 健康関連尺度（EQ-5D）。再発評価は、検査担当神経科医の所見を基に、治療担当神経科医が実施医療機関にて潜在的再発を評価した。治験実施計画書に規定された客観的な基準に適合したと判断された再発（客観的再発）は、その後 INEC により評価された。

薬力学

DMF の薬力学特性検討のため mRNA のマイクロアレイ解析を行う目的で全血検体が収集されたが、これらの検体は解析されなかった。

安全性

有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、β2 ミクログロブリン、微量アルブミン、尿細胞診、脂質プロファイル、副甲状腺ホルモン、及びビタミン D）、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、並びに身体検査

解析方法

有効性の主要評価項目は、投与 2 年目の年間再発率（ARR）とした。主解析には、ITT 解析対象集団における INEC により確定された再発のみを含め、代替 MS 治療薬に切り替えた後の再発は除外した。各群における未調整の ARR は、各群における総再発回数を 2 年間の総曝露量（人年、代替 MS 治療薬に切り替えた後の期間を除く）で除して算出した。この評価項目に対しては、ベースライン時の EDSS スコア（2.0 以下対 2.0 超）、ベースライン時の年齢（40 歳未満対 40 歳以上）、地域、及び試験組入れ前 1 年間における再発回数に対して調整した負の二項回帰モデルを用いて解析した。対数変換した試験参加期間を「オフセット」パラメータとしてモデルに含めた。以下の 4 種類の感度分析を実施した：(1) PP 解析対象集団における INEC により確定された再発、（2）規定外の再発評価を記録した症例報告書（CRF）に記録された ITT 解析対象集団における客観的再発（治験実施計画書で規定された客観的再発の基準を満たした再発）、(3) ITT 解析対象集団におけるすべての再発（客観的再発の基準を満たした再発であるか又は INEC により確定された再発であるかを問わず、規定外の再発評価を記録した CRF に記録されたすべての再発）、(4) 被験者が代替 MS 治療薬に切り替える前及び切り替えた後に認められた INEC により確定された再発。これらの解析では主解析と同じ解析法（負の二項回帰）を用いた。

副次評価項目に関する解析法には、負の二項回帰（投与 2 年時の新規又は新規に拡大した T2

高信号病巣数、投与 2 年時の新規 T1 低信号病巣数）、Cox 比例ハザードモデル、及び Kaplan-Meier 法（EDSS スコアの上昇から判断した投与 2 年時の再発被験者の割合及び投与 2 年時の障害進行が認められた被験者の割合）を含めた。MRI 副次評価項目及び ARR の主解析では、被験者が代替 MS 治療薬に切り替えた後のデータは除外した。主要評価項目及び副次評価項目に関して感度分析を実施した。多重性（DMF 対プラセボ、及び GA 対プラセボ）を回避するため、閉検定手順を用いた。

GA 投与と比較した DMF の有効性は、主要評価項目及び副次評価項目の割合の低下に関する点推定値及び 95%信頼区間（CI）を用いて評価した。

結果の要約

被験者の内訳、投与状況、試験期間

- 本試験には 28 ヵ国 200 施設が参加し、1430 例の被験者がランダムに割り付けられた。治験薬を投与された被験者は 1417 例であった。（ITT 解析対象集団：プラセボ群：363 例、DMF 240 mg BID 群：359 例、DMF 240 mg TID 群：345 例、GA 群：350 例）。
- 治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群が 36%であったのに対し、DMF 240 mg BID 群が 30%、DMF 240 mg TID 群が 28%、GA 群が 25%であった。最も多かった投与中止理由は「その他」（プラセボ群：13%、DMF 240 mg BID 群：9%、DMF 240 mg TID 群：8%、GA 群：6%、以下同順）及び有害事象（それぞれ 6%、10%、11%、8%）であった。MS の再発のために治験薬の投与を中止した被験者は全体で 33 例（2%）であった（それぞれ 5%、2%、1%未満、2%）。
- 本試験を中止した被験者の割合はプラセボ群と DMF 群で同程度であり（プラセボ群：23%、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群：いずれも 21%）、GA 群でわずかに低かった（17%）。最も多かった試験中止理由は、DMF 群では有害事象（DMF 240 mg BID 群：6%、DMF 240 mg TID 群：8%）、プラセボ群では「その他」（9%）、GA 群では同意撤回（5%）であった。

人口統計学的特性、MS の病歴及び再発歴、MRI パラメータ、MS 治療薬の使用状況

- ITT 解析対象集団において、女性は 70%であった。年齢の範囲は 18～56 歳（平均値：37.3 歳）で、40 歳未満は 59%であった。被験者の大半が白人であった。
- ITT 解析対象集団において、ベースライン時の EDSS スコアの平均値（中央値）は 2.56（2.50）であり、ベースライン時の EDSS スコアが 2.0 を超えていた被験者は 55%であった。試験組入れ前 12 ヵ月の平均再発回数は 1.4 回であり、再発が 2 回みられた被験者は 27%、再発が 3 回以上みられた被験者は 5%であった。
- ITT 解析対象集団において、試験組入れ前に既承認の疾患修飾薬であるインターフェロンβ、GA、又はナタリズマブの前治療を受けていた被験者は 29%であり、何らかの MS 治療薬の投与を 1 回以上受けていた被験者は 40%であった。
- 代替 MS 治療薬に切り替えた被験者は全体で 8%であった（プラセボ群：11%、DMF 240 mg BID 群：7%、DMF 240 mg TID 群：8%、GA 群：6%）。
- ITT 解析対象集団及び MRI コホートにおいて、人口統計学的特性、ベースライン時の MS の

疾患特性、及び MS 治療歴は各群で類似していた。MRI コホートの MRI パラメータは各群で同程度であった。MRI コホートにおける主要な人口統計学的特性及びベースライン時の特性、並びに試験を中止した被験者の割合及び治験薬の投与を中止した被験者の割合は、MRI コホート以外の被験者とおおむね同程度であり、ITT 解析対象集団を代表していた。

有効性の結果

DMF を用いた治療により、有効性の主要及び副次評価項目においてプラセボ投与時と比較して以下の優れた効果が認められた。

- 投与 2 年時の調整した ARR は、プラセボ群で 0.401 であったのに対し、DMF 240 mg BID 群で 0.224、DMF 240 mg TID 群で 0.198、GA 群で 0.286 であった。投与 2 年時の ARR は、DMF 240 mg BID 群で 44.0%（$p < 0.0001$）、DMF 240 mg TID 群で 50.5%（$p < 0.0001$）低下した。投与 1 年時の ARR は、DMF 240 mg BID 群で 43.3%（$p = 0.0002$）、DMF 240 mg TID 群で 46.0%（$p < 0.0001$）低下した。GA 群における ARR は、投与 2 年時ではプラセボ群と比較して 28.6%（$p = 0.0128$）低下し、投与 1 年時ではプラセボ群と比較して 26.6%（$p = 0.0298$）低下した。
- 投与 2 年時の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、プラセボ投与時と比較して、DMF 240 mg BID 群で 71%、DMF 240 mg TID 群で 73%減少した（いずれも $p < 0.0001$）。投与 1 年時の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、DMF 240 mg BID 群で 67%、DMF 240 mg TID 群で 70%減少した（いずれも $p < 0.0001$）。GA 群における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、投与 2 年時ではプラセボ群と比較して 54%減少し（$p < 0.0001$）、投与 1 年時ではプラセボ群と比較して 52%減少した（$p < 0.0001$）。
- 投与 2 年時の新規 T1 低信号病巣数は、プラセボ群と比較して、DMF 240 mg BID 群で 57%、DMF 240 mg TID 群で 65%減少した（いずれも $p < 0.0001$）。投与 1 年時の新規 T1 低信号病巣数は、DMF 240 mg BID 群で 41%（$p = 0.0030$）、DMF 240 mg TID 群で 60%（$p < 0.0001$）減少した。GA 群における新規 T1 低信号病巣数は、投与 2 年時ではプラセボ群と比較して 41%減少し（$p = 0.0021$）、1 年時ではプラセボ群と比較して 30%減少した（$p = 0.0402$）。
- 投与 2 年時の再発被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群で 41%、DMF 240 mg BID 群で 29%、DMF 240 mg TID 群で 24%であった。プラセボ群と比較した再発リスクは、DMF 240 mg BID 群で 34%（$p = 0.0020$）、DMF 240 mg TID 群で 45%（$p < 0.0001$）低下した。投与 1 年時では、プラセボ群と比較した再発リスクは、DMF 240 mg BID 群で 36.8%（$p = 0.0030$）、DMF 240 mg TID 群で 42.5%（$p = 0.0006$）低下した。GA 群では、投与 2 年時の再発被験者の割合は 32%であった。GA 群における再発リスクは、投与 2 年時ではプラセボ群と比較して 29%減少し（$p = 0.0097$）、投与 1 年時ではプラセボ群と比較して 28.7%減少した（$p = 0.0217$）。
- 投与 2 年時までに障害進行が認められた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群で 16.9%であったのに対し、DMF 240 mg BID 群で 12.8%、DMF 240 mg TID 群で 13.0%、GA 群で 15.6%であった。投与 2 年時の障害進行（12 週間持続）確定リスクは、DMF 240 mg BID 群で 21%（$p = 0.2536$）、DMF 240 mg TID 群で 24%（$p = 0.2041$）低下した。GA 群では、投与 2 年時の障害進行（12 週間持続）確定リスクは 7%（$p = 0.7036$）低下した。
- 上記の評価項目の感度分析はすべて主要な結果と同様であった。臨床及び MRI 評価項目に対する DMF の BID 投与及び TID 投与の効果は、人口統計学的特性及び MS の疾患特性によっ

て定義された部分集団間でおおむね類似していた。

- DMF と GA の有効性の比較では、以下に示すとおり DMF 投与により GA 投与時を上回るさらなる低減（95% CI）が示された。
  - 投与 2 年時の調整した ARR は、GA 群と比較して DMF 240 mg BID 群で 21.6%（95% CI：−4.7, 41.3）、DMF 240 mg TID 群で 30.7%（95% CI：6.5, 48.7）低下した。
  - 投与 2 年時の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の調整した平均値は、GA 群と比較して DMF 240 mg BID 群で 36.4%（95% CI：11.7, 54.1）、DMF 240 mg TID 群で 40.9%（95% CI：17.9, 57.5）減少した。
  - 投与 2 年時の新規 T1 低信号病巣数の調整した平均値は、GA 群と比較して DMF 240 mg BID 群で 26.4%（95% CI：−4.3, 48.1）、DMF 240 mg TID 群で 41.0%（95% CI：16.1, 58.5）減少した。
  - 投与 2 年時の再発被験者の割合のハザード比は、GA 群と比較して DMF 240 mg BID 群で 7.7%（95% CI：−22.2, 30.2）、DMF 240 mg TID 群で 22.4%（95% CI：−4.3, 42.3）低下した。
  - 投与 2 年時の INEC により確定された障害進行が認められた被験者の割合のハザード比は、GA 群と比較して DMF 240 mg BID 群で 15.1%（95% CI：−29.1, 44.2）、DMF 240 mg TID 群で 17.7%（95% CI：−26.0, 46.3）低下した。

プラセボと比較した臨床評価項目に対するその他の効果は以下のとおりであった。

- 投与 2 年時の静注ステロイド療法を要した再発の ARR は、DMF 240 mg BID 群で 43.6%（p = 0.0002）、DMF 240 mg TID 群で 48.6%（p < 0.0001）低下した。GA 群では、投与 2 年時の静注ステロイド療法を要した再発の ARR は 25.6%低下した（p = 0.0404）。
- 投与 2 年時の MS に関連した年間入院率は、DMF 240 mg BID 群で 32%（p = 0.1092）、DMF 240 mg TID 群で 50%（p = 0.0098）低下した。GA 群では、投与 2 年時の MS に関連した年間入院率は 43%低下した（p = 0.0282）。
- 投与 2 年時の MSFC の z-スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で−0.034 であったのに対し、DMF 240 mg BID 群で 0.017（p = 0.0576）、DMF 240 mg TID 群で 0.018（p = 0.1986）であった。経時的な結果では DMF 群での改善及びプラセボ群での悪化が示されたが、DMF 群とプラセボ群の差は必ずしも統計学的に有意というわけではなかった。GA 群では、投与 2 年時の MSFC の z-スコアのベースラインからの平均変化量は 0.049（プラセボ群に対して p = 0.0512）であった。
- 投与 2 年時の PASAT 3 の z-スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較して DMF 群で改善傾向を示した。平均変化量は、プラセボ群で 0.094 であったのに対し、DMF 240 mg BID 群で 0.130（p = 0.1096）、DMF 240 mg TID 群で 0.150（p = 0.2368）であった。GA 群の平均変化量は 0.158（p = 0.2498）であった。
- 投与 2 年時の Timed 25-foot Walk（T25FW）検査の z-スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較して、DMF 240 mg BID 群では改善傾向を示し、DMF 240 mg TID 群では有意な改善を示した。平均変化量は、プラセボ群で−0.239 であったのに対し、DMF 240 mg BID 群で−0.133（p = 0.1983）、DMF 240 mg TID 群で−0.121（p = 0.0380）であった。GA 群の投与 2 年時の T25FW の z-スコアのベースラインからの平均変化量（−0.073）も、プラセボ群と比較して有意な改善を示した（p = 0.0070）。

- 投与 2 年時の Nine-hole peg test（9HPT）の z-スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 0.043 であったのに対し、DMF 240 mg BID 群で 0.053（p = 0.5357）、DMF 240 mg TID 群で 0.026（p = 0.7258）、GA 群で 0.062（p = 0.6262）であった。
- 認知障害の進行が確定した被験者は各群 16%未満であり（認知障害は、投与 12 週間後の確定した PASAT 3 において標準偏差の 0.5 倍の悪化がみられた場合と事前に規定）、プラセボ群と DMF 群又は GA 群との間に統計学的な有意差は認められなかった。
- Sloan letter チャートの 100%、2.5%、及び 1.25%コントラストでの VFT スコアの平均値及び中央値では、DMF 群及び GA 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較してより小さな低下が認められ、プラセボ群を上回る VFT スコアの改善が示された。

プラセボ群と比較した MRI 及び PRO 評価項目に対するその他の有効性は以下のとおりであった。

- 投与 1 年時及び投与 2 年時の T2 高信号病巣容積は、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意に減少した（投与 1 年時ではそれぞれ p < 0.0001 及び p = 0.0002、投与 2 年目ではいずれも p < 0.0001）。投与 2 年時の T1 低信号病巣容積は、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意に減少した（それぞれ p = 0.0022 及び p = 0.0011）。投与 6 ヵ月時、投与 1 年時、及び投与 2 年時の Gd 造影病巣数は、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意に減少した（投与 6 ヵ月時及び投与 1 年時ではいずれも p < 0.0001、投与 2 年時ではそれぞれ p < 0.0001 及び p = 0.0001）。Gd 造影病巣容積は、投与初期の 6 ヵ月時から DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意に減少し（それぞれ p < 0.0001 及び p = 0.0085）、その投与効果は、投与 2 年時まで継続した（それぞれ p < 0.0001 及び p = 0.1151）。投与 1 年時の T1 低信号病巣容積の増加量は、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して少ない傾向であった。GA 群における投与 2 年時の MRI 評価項目は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を示した。
- 脳容積の減少量は、プラセボ群と比較して DMF 群及び GA 群で少なかったが、統計学的な有意差は認められなかった。
- 磁化移動比（MTR）データには大きなばらつきがあり、意味のある解析結果を得ることはできなかった。DMF 群及び GA 群において、投与 2 年時の中央値は比較的変わらず、プラセボ群も同様であった。
- VAS 及び SF-36 の PRO の結果から、DMF 群及び GA 群の被験者では身体機能及び健康状態が改善傾向であったことが示された。投与 2 年時の SF-36 の身体的健康度（PCS）スコアの平均値は、プラセボ群でベースラインから 0.71 減少したのに対し、DMF 240 mg BID 群では 0.49 増加し（p = 0.0217）、DMF 240 mg TID 群では 0.33 増加した（p = 0.0519）。GA 群では、投与 2 年時の SF-36 の PCS スコアの平均値はベースラインから 0.42 増加した（プラセボ群に対して p = 0.0259）。

安全性の結果

- DMF は良好な安全性プロファイルを示し、DMF 240 mg を 96 週間 BID 投与又は TID 投与したときの忍容性は良好であった。
- 本試験期間中の有害事象の発現率は、プラセボ群が 92%、全 DMF 群（DMF 240 mg BID 群と DMF 240 mg TID 群の合計）が 93%、GA 群が 87%であった。重度の有害事象（プラセボ群：13%、全 DMF 群：13%、GA 群：13%）、重篤な有害事象（プラセボ群：22%、全 DMF 群：16%、GA 群：17%）、及び治験薬の投与中止に至った有害事象（プラセボ群：10%、全 DMF 群：12%、GA 群：10%）の発現率は投与群間で同程度であった。
- 全 DMF 群に最もよくみられた有害事象（発現率 5%以上）で、プラセボ群と比較して発現率が 3%以上高かった有害事象は、潮紅又はほてり、消化管関連事象（下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、及び嘔吐）、上気道感染、並びに皮膚関連事象（そう痒症、発疹、及び紅斑）であった。
- 全 DMF 群で発現したほとんどの有害事象の発現率は、時間経過とともに減少するか試験期間を通して一定であった。潮紅（潮紅及びほてり）並びに潮紅様事象（灼熱感、熱感、及び紅斑）の発現率は、投与 1 ヵ月が最も高く、投与 2 ヵ月に低下し、その後の試験期間は低いまま（個々の有害事象の発現率が 1%未満）であった。消化管症状及び消化管障害についても同様の傾向が認められた。
- GA 群の全体的な安全性プロファイルは、既承認のコパキソンの添付文書及び文献に記載されている結果と同様であった。最も多くみられた有害事象のうち、プラセボ群と比較して GA 群で発現率が高かった有害事象（発現率が 3%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較して発現率が 2%以上高かった有害事象）は、注射部位紅斑（9%）、注射部位疼痛（8%）、注射部位そう痒感（4%）、及び注射部位腫脹（3%）の投与時反応であった。
- すべての投与群で最も多くみられた重篤な有害事象は多発性硬化症再発であった（プラセボ群：14%、全 DMF 群：10%、GA 群：10%）。消化管関連の重篤な有害事象の発現率は、全 DMF 群でわずかに高かった（プラセボ群：1%未満、全 DMF 群：1%、GA 群：0%）が、全 DMF 群の個々の消化管関連の重篤な有害事象の発現率は低かった（1%未満）。器官別大分類（SOC）の「免疫系障害」に該当する重篤な有害事象（アナフィラキシー反応及び過敏症）の発現率は GA 群でわずかに高かった（全 DMF 群：0%、GA 群：1%未満）。
- 最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は多発性硬化症再発であった（プラセボ群：5%、全 DMF 群：1%、GA 群：2%）。全 DMF 群で発現率が高かった投与中止に至った有害事象は、SOC「胃腸障害」に該当する有害事象（プラセボ群：1%未満、全 DMF 群：4%）及び潮紅（プラセボ群：0%、全 DMF 群：3%）であった。
- 臨床検査値異常による投与中断が、SOC「臨床検査」に該当する有害事象として報告され、発現率はプラセボ群が 1%未満、全 DMF 群が 2%、GA 群が 2%であった。肝トランスアミナーゼ上昇が最もよくみられたが、個々の事象の発現率は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ群：0%、全 DMF 群：1%未満、GA 群：1%）を除いて 1%未満であった。
- 本試験期間中又は最終投与後 30 日以内に 3 例の死亡が報告された。内訳は、プラセボ群 1 例（虚血性脳卒中）、DMF 240 mg TID 群 1 例（腫瘤様多発性硬化症）、及び GA 群 1 例（自殺）であった。

- 感染の発現率はプラセボ群が 50%、全 DMF 群が 56%、GA 群が 50%であった。全 DMF 群とプラセボ群との間にみられたわずかな差は、鼻咽頭炎、上気道感染、副鼻腔炎、及び胃腸炎の発現率の差によるものと考えられた。重篤な感染の発現率はいずれの投与群も低かった（プラセボ群：1%、全 DMF 群：2%、GA 群：1%）。重篤な感染を含め、DMF を投与された被験者に感染リスクの上昇はなく、全 DMF 群において日和見感染の報告はなかった。
- 全 DMF 群において、重篤な虚血性心血管系又は脳血管系事象は報告されなかった。
- SOC「腎および尿路障害」に該当する有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（プラセボ群：18%、全 DMF 群：18%、GA 群：17%）。蛋白尿の発現率は、プラセボ群と比較して全 DMF 群及び GA 群の方が若干高かった（プラセボ群：7%、全 DMF 群：9%、GA 群：9%）。腎不全の重篤な有害事象はなかった。腎機能検査において、投与群間に特筆すべき差は認められなかった。初期腎障害に対する 2 つの潜在的なバイオマーカーである尿 β2-ミクログロブリン及び微量アルブミンの結果は投与群間で同様であり、投与期間を通じて臨床的に重要な変化はみられなかった。
- 全 DMF 群で悪性新生物は報告されなかった。悪性新生物は、プラセボ群の 1 例（乳房新生物）及び GA 群の 4 例（基底細胞癌、子宮頚部癌、子宮内膜癌、及び転移性甲状腺癌）で報告された。
- Week 8～Week 48 において、DMF を投与された被験者で白血球数及びリンパ球数の平均値及び中央値の減少が認められ、その後は一定になった。白血球数及びリンパ球数の平均値及び中央値は基準値内であった。白血球数が 3.0×10^9/L 未満となった被験者は、全 DMF 群で 9%、GA 群で 2%、プラセボ群で 1%であった。一方、リンパ球数が 0.50×10^9/L 未満となった被験者は、全 DMF 群で 5%、GA 群で 1%未満、プラセボ群で 1%未満であった。リンパ球数が 0.50×10^9/L 未満となった被験者で重篤な感染は報告されなかった。
- DMF を投与された被験者では主に投与初期に肝トランスアミナーゼ上昇の発現率が上昇した。肝トランスアミナーゼ上昇が認められた被験者の大部分は基準値上限（ULN）の 3 倍未満の値であった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼについて、ULN の 3 倍以上又は 5 倍超が認められた被験者の割合に投与群間の差は認められなかった。いずれのトランスアミナーゼ上昇（ULN の 3 倍以上）も総ビリルビンの ULN の 2 倍超を伴わなかった。Hy’s law の基準を満たす被験者はみられず、肝不全を示す被験者も認められなかった。
- バイタルサイン又は体重について、いずれの投与群においても臨床的に意義のある変動はみられなかった。
- QTc 間隔又はその他の ECG パラメータについて、いずれの投与群においても臨床的に重要な変動はみられなかった。

結論

本試験の結果より、DMF 240 mg を BID 又は TID で 2 年間投与したとき、プラセボ投与時と比較して臨床的再発が有意に減少し、その他の疾患活動性の臨床評価項目及び MRI 評価項目に対する頑健な有効性が示された。これらの評価項目における有効性は、あらかじめ規定したすべての部分集団にわたって全体的に認められた。さらに、投与初期の 6 ヵ月目から認められた頑健な有効性は試験終了まで継続した。いずれの DMF の投与法においても良好な安全性プロファイルが

示され、感染又は悪性新生物のリスク上昇はみられなかった。潮紅や消化管関連事象を含むよくみられた有害事象の発現率は、時間経過とともに低下した。

以上より、DMF は有益な有効性、良好な忍容性、及び安全性プロファイルを兼ね備えた投与が簡便な経口投与での治療の選択肢を MS 患者に提供する可能性を有することが示唆された。DMF と GA のベネフィット・リスクの比較により、DMF の安全性が GA と同様であり、GA に対し有効性の改善が示されたことから、既承認の広く処方されている RRMS 治療の第一選択薬に対する良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

4.5 109MS305 試験（パート 1） モジュール 5.3.5.1.5

試験の表題

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects From the Asia-Pacific Region and Other Countries With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

治験責任医師／治験調整医師

[redacted]

[redacted]（[redacted]）

試験期間

初回投与日：2013 年 3 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日（パート 1）：2015 年 6 月 16 日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者（アジア太平洋地域の患者を含む）を対象に、Week 12、16、20、及び 24 に実施する 4 回の頭部核磁気共鳴画像法（MRI）検査結果をプラセボと比較し、炎症性病巣の活動性（ガドリニウム［Gd］造影病巣）に対する BG00012（フマル酸ジメチル［DMF］）の有効性を評価する。

副次目的

以下の項目について DMF の 24 週間投与の有効性をプラセボと比較して評価する。

- Week 24 における新規 Gd 造影病巣数のベースライン（Day 1）からの減少
- Week 24 における頭部 MRI 検査上の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数のベースライン（Day 1）からの減少

追加目的

- DMF の安全性及び忍容性を評価する。
- Week 24 における新規 T1 低信号病巣数のベースライン（Day 1）からの変化に対する DMF

の効果をプラセボと比較して評価する。

- 治験実施計画書の定義による再発の年間再発率（ARR）に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価する。
- 治験実施計画書の定義による再発がみられた被験者の割合に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価する。
- Week 12 及び 24 における総合障害度スケール（EDSS）に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価する。
- 静注ステロイド療法を要した再発数に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価する。
- Week 24 における多発性硬化症（MS）に関連した入院数に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価する。
- 被験者の健康状態の全般的印象を評価する視覚的評価（VAS）に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価する。
- 健康関連 QOL 質問票 SF-36（SF-36）に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価する。
- EuroQol 健康関連尺度（EQ-5D）に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価する。
- Multiple Sclerosis Impact Scale-29（MSIS-29）に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価する。
- 仕事の生産性及び活動障害（WPAI）スコアに対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価する。

試験デザイン

本試験は、RRMS 患者（アジア太平洋地域及び他の国々の患者を含む）を対象に DMF の有効性及び安全性を評価するために計画された多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験であった。本試験は、24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期（パート 1）とその完了後に最長 4.5 年間の長期安全性非盲検投与期（パート 2）の 2 つのパートに分けて実施され、パート 2 はパート 1 の治験総括報告書作成時点で進行中であった。本項ではパート 1 の治験総括報告書に記した方法と結果について要約する。

試験の組入れ基準を満たした被験者は、DMF 240 mg（DMF 120 mg カプセル 2 個）を 1 日 2 回（BID）投与する群（DMF 群）又はプラセボを BID 投与する群（プラセボ群）のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けられた。ランダム化は国ごとに層別化して行った。本試験のパート 1 における二重盲検投与期間は 24 週間とした。パート 2 に登録された被験者は Week 24 の来院後、非盲検で DMF の投与を継続した。パート 2 に登録されなかった被験者は 12 週間の安全性フォローアップ期間に移行し、治験薬の投与終了後 12 週に試験終了時来院／最終安全性フォローアップ来院を実施した。

被験者数（計画時及び解析時）

目標症例数は約 202 例、ランダム化された被験者は 225 例、治験薬の投与を受けた被験者は 224 例であった。Intent-to-treat（ITT）解析対象集団及び安全性解析対象集団には、ランダム化され治験薬の投与を受けた 224 例が含まれた。有効性評価可能集団には、ITT 解析対象集団のうち Week 12、16、20、及び 24 のすべての時点で MRI 評価が実施された 189 例が含まれた。

試験対象集団

主な選択基準

適格基準を満たした候補者を、本試験の参加に適格とした。

- アジア太平洋地域（アジア太平洋諸国出身）又はその他の国に居住する 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性で、同意文書に署名した者
- McDonald 診断基準の 1～4 に従って RRMS と確定診断された者
- ベースライン時の EDSS スコアが 0.0 以上 5.0 以下であった者
- ランダム化前 12 ヵ月以内に再発が 1 回以上認められる又はランダム化前 6 週間以内の頭部 MRI 検査において Gd 造影病巣が認められ、疾患活動性を有する者

主な除外基準

除外基準のいずれかに該当する候補者は、試験登録から除外することとした。

- 進行型の MS 患者
- 視神経脊髄炎の診断又は既往歴がある者
- 被験者の安全性や試験データの解釈に影響を及ぼす可能性のある病状や臨床検査異常値などのほかの重大な疾患がある者
- 以下のいずれかの治療歴のある者：フマル酸エステル（DMF 又は Fumaderm を含む）、全リンパ節照射、クラドリビン、T 細胞若しくは T 細胞受容体ワクチン接種、又はナタリズマブを除くモノクローナル抗体治療薬
- 事前に規定したランダム化前の一定期間内に、インターフェロン α（IFN-α）、インターフェロン β（IFN-β）、グラチラマー酢酸塩（GA）、又は他の MS 治療薬を使用した者
- 試験期間中に妊娠を検討している女性、又は現在妊娠中若しくは授乳中の女性

被験薬/ロット番号

DMF は腸溶性ミニタブレットを青色と白色のゼラチンカプセルに充填した経口製剤であった。各カプセルの DMF 含量は 120 mg であった。本試験のパート 1 のロット番号は以下のとおりであった：[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]。

対照薬/ロット番号

本試験の対応するプラセボは、腸溶性ミニタブレットを青色と白色のゼラチンカプセルに充填した経口製剤であった。本試験のパート 1 のプラセボカプセルのロット番号は以下のとおりであった：[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]。

投与期間及びフォローアップ期間

パート 1 の二重盲検投与期間は 24 週間であった。パート 2 に移行しなかった被験者には、最終投与後 12 週の安全性フォローアップ来院まで追跡調査を実施した。治験薬の投与を中止した被験

者は、治験実施計画書に規定したスケジュールに従い Week 24 まで試験に参加して評価を継続した。

評価項目

有効性

MRI 評価（Gd 造影病巣、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣、新規 T1 低信号病巣）、再発評価、EDSS、MS に関連した入院、及び患者報告アウトカム（PRO）（VAS、SF-36、EQ-5D、MSIS-29、及び WPAI）

安全性

有害事象及び重篤な有害事象のモニタリング、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査［β2 ミクログロブリン、微量アルブミン、及び顕微鏡検査を含む］、尿細胞診、及び脂質プロファイル）、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、身体検査及び神経学的検査、並びに併用療法及び併用処置のモニタリング

解析方法

主要有効性評価項目は、Week 12、16、20、及び 24 に実施した適格性を確認した MRI 検査で観察された新規 Gd 造影病巣の総数（累積数）とし、これら 4 回の MRI 検査による新規 Gd 造影病巣の合計値として算出した。主解析は、ITT 解析対象集団を対象に行い、欠測値は補完した。記述統計量（平均値、標準偏差［SD］、中央値、及び範囲）を用いて投与群ごとに値を要約した。要約表は補完した欠測値の有無別で示した。新規 Gd 造影病巣数の DMF 群とプラセボ群間の比較は、地域（日本／日本以外）及びベースライン時の Gd 造影病巣数に対して調整した負の二項回帰を用いて解析した。負の二項回帰モデルにより求めた平均病巣数の比（DMF／プラセボ）及び 95%信頼区間（CI）並びに治療効果（平均病巣数の減少率［%］）も算出した。以下の 3 種類の感度分析を実施した：（1）Wilcoxon 順位和検定を用いた DMF 群とプラセボ群の新規 Gd 造影病巣数の比較、（2）ベースライン後のいずれかの時点における MRI 検査で新規 Gd 造影病巣数が 30 個超であった被験者及び抗アクアポリン 4（AQP4）抗体が陽性であった被験者の除外、（3）欠測値のある来院の直前及び直後の来院で有効な測定値がある場合に、内挿値を用いる代替補完方法の影響。

副次評価項目は、Week 24 における新規 Gd 造影病巣のベースラインからの累積数及び Week 24 における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数のベースラインとの比較とした。副次評価項目に対する解析法には負の二項回帰を含めた。副次評価項目の感度分析は、ベースライン後のいずれかの時点における MRI 検査で新規 Gd 造影病巣数が 30 個超であった被験者及び抗 AQP4 抗体が陽性であった被験者を除外して実施した。

結果の要約

被験者の内訳

- 本試験には 5 ヵ国 54 施設が参加し、225 例の被験者がランダムに割り付けられた。治験薬の投与を受けた被験者は 224 例であり（日本［114 例］、韓国［20 例］、台湾［8 例］、チェコ［42 例］、及びポーランド［40 例］）、プラセボ群が 113 例、DMF 群が 111 例であった（ITT 解析対象集団）。
- 治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群及び DMF 群のいずれも 5%であった。中止のパターンに重要な群間差はみられなかった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、プラセボ群で 3 例、DMF 群で 2 例であった（DMF 群の 2 例中 1 例は、消化管不耐性の事象が「有害事象」ではなく「その他」に分類されていた）。さらに、同意撤回により治験薬の投与を中止した被験者は、プラセボ群で 3 例、DMF 群で 1 例であった。DMF 群で最も多くみられた治験薬の投与中止理由は、「その他」であった（プラセボ群の 0 例に対して 4 例）。「その他」の内訳は、尿妊娠反応陽性、消化管不耐性、台湾への転居、及び血漿交換であった。
- 治験薬の投与を中止した被験者のうち、プラセボ群の 1 例を除くすべての被験者が試験を途中で中止した。
- 投与期間の中央値は、いずれの投与群も 24.0 週間であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

- 人口統計学的特性、ベースライン時の MS の疾患特性、及び MS の治療歴は、ITT 解析対象集団内の投与群間及び解析した主要な部分集団間（アジア人、日本人、及び東欧人）で同様であった。
- ITT 解析対象集団において、女性は 72%であった。年齢の範囲は 20～56 歳（平均値：36.7 歳）で、40 歳未満は 65%であった。
- ベースライン時の EDSS スコアの平均値（SD）は 2.0（1.3）であり、ベースライン時の EDSS スコアが 2.0 を超えていた被験者は 37%であった。試験組入れ前 12 ヵ月の平均再発回数は 1.4 回であり、再発がみられなかった被験者は 2%、再発が 1 回みられた被験者は 62%、再発が 2 回みられた被験者は 31%、再発が 3 回以上みられた被験者は約 4%であった。
- ベースライン時の Gd 造影病巣数の平均値（SD）は 1.5（4.1）であった。ベースライン時の T2 高信号病巣容積の平均値（SD）は 7.4（9.1）cm^3 であった。
- 試験組入れ前に既承認の疾患修飾薬（IFN-β、GA、フィンゴリモド、又はナタリズマブ）の前治療を受けていた被験者は 49%であり、何らかの MS 治療薬を 1 回以上投与されていた被験者は 57%であった。

有効性の結果

DMF の投与により、有効性の主要及び副次評価項目においてプラセボ投与時と比較して以下の統計学的に有意かつ優れた効果が認められた。

- DMF 群の Week 12 から 24 の新規 Gd 造影病巣数は、プラセボ群と比較して 84%減少した（$p < 0.0001$）（主要評価項目）。Week 12 から 24 に MRI 検査上で新規 Gd 造影病巣が認められなかった被験者の割合は、プラセボ群の 39%に対して DMF 群では 73%であった。
- DMF 群のベースラインから Week 24 の新規 Gd 造影病巣数は、プラセボ群と比較して 75%減少した（$p < 0.0001$）（副次評価項目）。Week 4 から 24 に MRI 検査上で新規 Gd 造影病巣が認められなかった被験者の割合は、プラセボ群の 31%に対して DMF 群では 52%であった。
- DMF 群のベースラインから Week 24 の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、プラセボ群と比較して 63%減少した（$p < 0.0001$）（副次評価項目）。また、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣が認められなかった被験者の割合は、プラセボ群の 31%に対して DMF 群では 40%であった。
- 上記の評価項目のすべての感度分析は主解析の結果と一致しており、これらの評価項目に対する DMF 投与の効果は、解析した主要な部分集団間（アジア人、日本人、及び東欧人）でおおむね一致していた。

追加の MRI 評価項目に対するプラセボと比較した効果は以下のとおりであった。

- DMF 群のベースラインから Week 24 の新規 T1 低信号病巣数は、プラセボ群と比較して 36%減少した（$p = 0.0436$）。Week 24 までに新規 T1 低信号病巣が認められなかった被験者の割合は、プラセボ群の 41%に対して DMF 群では 52%であった。
- DMF 群の Week 24 の Gd 造影病巣数は、プラセボ群と比較して 83%減少した（$p < 0.0001$）。Week 24 に Gd 造影病巣が認められなかった被験者の割合は、プラセボ群の 61%に対して DMF 群では 87%であった。
- 上記の評価項目に対する DMF 投与の効果は、解析した主要な部分集団（アジア人、日本人、及び東欧人）をとおして主解析の結果におおむね一致していた。

本試験では臨床評価項目に対する投与の影響の検出力を備えていなかったため、本試験の臨床評価項目は探索的であった。臨床評価項目に対するプラセボと比較した効果は以下のとおりであった。

- ITT 解析対象集団において、DMF 群の ARR はプラセボ群と比較して 31%低下した（$p = 0.1251$）。調整した ARR の平均値は、プラセボ群で 0.65、DMF 群で 0.45 であった。これらの結果の主な原因は、プラセボ群で ARR が低く（特に東欧人被験者）、パート 1 の投与期間が相対的に短かったことであった。
- DMF 群の投与 24 週時の再発リスクも、プラセボ群と比較して 42%低下した（$p = 0.0472$）。
- DMF 群の投与 24 週時の静注ステロイド療法を要した再発数は、プラセボ群と比較して 22%減少した（$p = 0.3606$）。
- DMF 群の投与 24 週時の MS に関連した入院数は、プラセボ群と比較して 27%減少した（$p = 0.4843$）。
- Week 12 及び 24 における EDSS スコアのベースラインからの平均変化量は、両群ともごくわずかであり、投与群間に差はみられなかった。EDSS スコアの変化が通常観察される長い時間枠と比較して本試験のパート 1 の期間が短かったため、正式な統計学的検定は実施しなかった。

PRO の結果から、いずれの投与群においても短い試験期間をとおして変化がごくわずかであったことが示された。いずれの PRO にも投与群間で有意差は認められなかった。

安全性の結果

- DMF は良好な安全性プロファイルを示し、24 週間投与したときの忍容性は良好であった。
- 本試験期間中の有害事象の発現率は、プラセボ群が 77%、DMF 群が 86%であった。重度の有害事象（プラセボ群：2%、DMF 群：5%）、重篤な有害事象（プラセボ群：14%、DMF 群：14%）、及び治験薬の投与中止に至った有害事象（プラセボ群：2%、DMF 群：1%未満）の発現率は投与群間で同程度であった。
- DMF 群に最もよくみられた有害事象（発現率 5%以上）で、プラセボ群と比較して発現率が 2%以上高かった有害事象は、潮紅、ほてり、消化管関連事象（下痢、腹痛、及び悪心）、そう痒症、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。
- DMF 群で発現した潮紅（潮紅及びほてり）及び他の関連事象、並びに消化管関連事象（下痢、悪心、腹痛、上腹部痛、及び嘔吐）の発現率は、投与 1 ヵ月目が最も高く、その後は徐々に低下し、24 週間の投与が終了した時点の発現率は低値であった。
- 治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、プラセボ群（27%）と比較して DMF 群（56%）で高かった。DMF 群に最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象（発現率 5%以上）で、プラセボ群と比較して発現率が 2%以上高かった有害事象は、潮紅、ほてり、消化管関連事象（下痢、腹痛、及び悪心）、そう痒症、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。
- 本試験のパート 1 で死亡は報告されなかった。
- 両群で最もよくみられた重篤な有害事象は多発性硬化症再発であった（プラセボ群：14%、DMF 群：11%）。DMF 群で認められた多発性硬化症再発以外の重篤な有害事象は、腎盂腎炎、不安、並びに 3 事象（上腕骨骨折、脛骨骨折、及び交通事故）の要因となった事故であり、いずれの発現率も 1%未満であった。プラセボ群で認められた多発性硬化症再発以外の重篤な有害事象は、卵管癌 1 例のみであった。多発性硬化症再発以外の事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、多発性硬化症再発、肝障害、肝機能検査異常、上部腹痛及び悪心、並びに消化管不耐性であり、いずれも 1 例のみに報告された。DMF 群で認められた有害事象は肝障害及び消化管不耐性であり、その他の事象はプラセボ群で認められた。
- 感染の発現率は、プラセボ群（42%）と DMF 群（41%）で同程度であり、DMF 群の重篤な感染の発現率は低かった（1%未満）。日和見感染の報告はなかった。
- 心血管系事象の発現率は低く、プラセボ群（1%未満）と比較して DMF 群（4%）でわずかに高かった。DMF 群のみに認められた心血管系事象は、失神及び洞性頻脈であり、各 1 例に発現した。末梢性浮腫が DMF 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例に認められた。これらの事象の中に潜在的な虚血性心血管系事象はなく、治験薬と関連ありと判断された重篤な心血管系事象も認められなかった。
- 肝臓の有害事象の発現率は低く、プラセボ群（4%）と比較して DMF 群（9%）でわずかに高かった。この差は主に、有害事象として報告された肝トランスアミナーゼ上昇によるものであった。本試験の被験者に重篤な肝臓事象（肝不全を含む）はみられなかった。

- 腎臓及び泌尿器の有害事象の発現率は、プラセボ群が 7%、DMF 群が 5%であった。これらの事象はすべて東欧人被験者にみられたものであり、重症度は軽度であった。腎不全の重篤な有害事象はみられず、腎臓及び泌尿器の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。ベースライン時に β2 ミクログロブリンの異常値（0.29 units 超）を示した被験者数は、プラセボ群と DMF 群で同程度であった。β2 ミクログロブリンがベースライン値から高値へ変動した割合は、プラセボ群が 4%、DMF 群が 9%であり、尿中微量アルブミンがベースライン値から高値へ変動した割合は、プラセボ群が 14%、DMF 群が 12%であった。
- 尿中ケトン体がベースライン値から高値／陽性へ変動した割合は、プラセボ群（13%）と比較して DMF 群（53%）で高かった。
- 悪性新生物の発現率は低く、プラセボ群の 1 例（1%未満）が新たに卵管癌と診断された。DMF 群では悪性新生物は報告されなかった。
- 本試験中に DMF 群の 1 例で妊娠が報告された。本被験者は、合併症、先天異常、及び感染症を伴うことなく生児を出産した。
- DMF を投与した被験者では、プラセボを投与した被験者と比較して白血球数及びリンパ球数が経時的に減少した。白血球数の平均値はベースライン時から Week 24 にかけて約 3%減少し、リンパ球数の平均値はベースライン時から Week 24 にかけて約 16%減少した。白血球数が 3.0×10^9/L 未満となった被験者の割合は、プラセボ群で 2%、DMF 群で 13%であった。リンパ球数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者の割合は、プラセボ群で 1%未満、DMF 群で 2%であった。全体として、リンパ球数が正常であった被験者と比較して、リンパ球数が減少した被験者で重篤な感染症の頻度が上昇したことを示す証拠はなかった。
- DMF を投与した被験者では、プラセボを投与した被験者と比較して基準値上限（ULN）を超える肝トランスアミナーゼ上昇の発現率が上昇した（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］の ULN の 3 倍以上の上昇：プラセボ群 3%、DMF 群 5%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］の ULN の 3 倍以上の上昇：プラセボ群 1%未満、DMF 群 1%未満）。しかしながら、DMF を投与した被験者の大部分では、ベースライン後の ALT 及び AST の最大値は ULN の 3 倍未満であり（ALT の最大値が ULN の 3 倍未満：プラセボ群 97%、DMF 群 95%、AST の最大値が ULN の 3 倍未満：プラセボ群 99%超、DMF 群 99%超）、いずれの肝トランスアミナーゼ上昇もビリルビン値の ULN の 2 倍超を伴うものではなかった。
- バイタルサイン又は体重について、投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。
- DMF を投与した被験者の QTc 間隔又はその他の ECG パラメータについて、プラセボを投与した被験者と比較して臨床的に意義のある変動はみられなかった。
- 全体として、DMF を 24 週間投与したときの有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び ECG 所見の解析結果は、日本人、アジア人、及び全被験者集団間で同程度であり、これらの集団間に臨床的に意義のある差は認められなかった。安全性プロファイルは、ピボタル第 III 相試験及び全世界の市販後の経験で観察されたものと同様であった。

結論

109MS305 試験（パート 1）の結果から、DMF 240 mg を BID で 24 週間投与したとき、プラセボ投与時と比較して MS 疾患活動性に関するすべての MRI 評価項目が有意に減少し、頑健な有効性が示された。主要評価項目（Week 12 から 24 の新規 Gd 造影病巣数）及び副次評価項目（ベー

スラインから Week 24 の新規 Gd 造影病巣数及びベースラインから Week 24 の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数）は統計学的に有意な差が認められた。ARR 及び再発被験者の割合の低下も認められた。アジア太平洋地域（日本を含む）の被験者と東欧人被験者間で一貫した効果が観察された。DMF を 24 週間投与したときの安全性プロファイルは、全被験者集団、アジア太平洋地域（日本を含む）の被験者、及び東欧人被験者のいずれにおいても許容可能であった。潮紅及び消化管関連事象を含むよくみられた有害事象の発現率は、時間経過とともに低下した。

本試験から得られた知見は、これまでに DMF 投与から得られたすべての結果と一致していた。全体として、アジア人及び日本人被験者を含むすべての検討した集団において、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

4.6 ALK8700-A301 試験 モジュール 5.3.5.2.1

試験の表題

A Phase 3 Open Label Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Adults with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis

治験調整医師

[redacted], [redacted], [redacted]

試験期間

最初の被験者の投与開始日：2015 年 12 月 [redacted] 日

試験終了日：2021 年 11 月 11 日

早期中止日：該当なし

開発の相

第 III 相

試験の目的

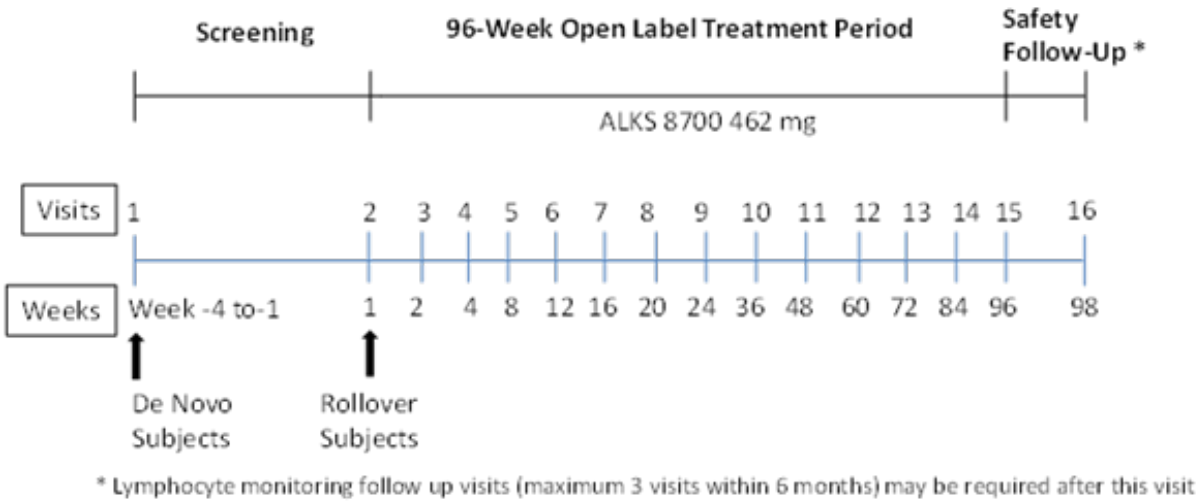
- 再発寛解型多発性硬化症（RRMS）の成人被験者を対象に、ALKS 8700（ジロキシメルフマラート［DRF］）を最長 96 週間投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する。
- RRMS の成人被験者に DRF を投与したときの経時的な治療効果を評価する。

試験デザイン

本試験は、RRMS の被験者約 1000 例を対象に DRF を最長 96 週間投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する多施設共同非盲検試験である。本試験の対象集団は、RRMS と診断された 18 歳から 65 歳の成人であった。本試験は、北米及び欧州の約 125 施設で実施する計画であった。本試験に登録された被験者は、DRF の先行試験に参加したことのない（デノボ）被験者、又は ALK8700-A302 試験の治療期間を完了し移行した（ロールオーバー）被験者のいずれかであった。

本試験の試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: Study Schematic



症例数

目標症例数

本試験では、約 1000 例の被験者を登録し DRF を投与する予定であった。1000 例以上という症例数は、新薬の臨床的安全性を評価するために必要な症例数及び投与期間に関する、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイダンスを満たすものである。

解析対象例数

本試験には 1057 例の被験者が登録された。593 例は DRF を初めて投与されたデノボ被験者であり、464 例は ALK8700-A302 試験からのロールオーバー被験者であった（239 例は DRF 462 mg を 1 日 2 回で投与されており、225 例はフマル酸ジメチル（DMF）240 mg を 1 日 2 回で投与されていた）。

試験対象集団

主な選択基準

DRF を初めて投与するデノボ被験者については、以下の基準を満たすこととした：

- スクリーニング時に 18 歳以上 65 歳以下の男性及び女性
- McDonald の診断基準 2010 年改訂版に従い RRMS と確定診断されている患者
- スクリーニング時及び Visit 2 の総合障害度スケール（EDSS）スコアが 0.0 以上 6.0 以下である患者
- Visit 2 前 30 日以内に再発の兆候が認められず、神経学的に安定している患者

ロールオーバー被験者については、以下の基準を満たすこととした：

- Visit 2 前 7 日以内に、対象の DRF 試験のいずれかにおいて全投与期間を完了した被験者

主な除外基準

DRF を初めて投与するデノボ被験者については、以下の基準のいずれかに該当した場合は本試験への参加を不可とした：

- 治験責任医師又はメディカルモニターの判断により、被験者の安全が損なわれる、治験実施計画書の来院スケジュールを遵守する能力若しくは来院時の要件を満たす能力に影響を与える、又は本試験への参加に不適格とする何らかの所見があるとみなされた患者（総合臨床評価も含む）。
- Lublin 及び Reingold の定義により、一次性進行型多発性硬化症（MS）、二次性進行型 MS、又は再発性進行型 MS と診断されている患者
- 臨床的に重大な心疾患、肺疾患、消化管疾患（例：炎症性腸疾患、消化性潰瘍疾患）、皮膚疾患、精神疾患、神経疾患（MS 以外）、内分泌疾患、腎疾患、及び／又は臨床試験への参加を妨げる他の主要疾患の既往がある患者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に、臨床的に重大な再発性又は活動性の消化器症状（例：悪心、下痢、消化不良、及び／又は便秘）の既往がある患者。対症療法の開始（例：胃食道逆流性疾患を治療するための薬物療法の開始）又は対症療法の変更（例：用量の増量）を必要とする症状を含む。
- メディカルモニターが例外を認めた場合を除き、悪性腫瘍の既往がある患者（例：本試験への登録前に完全切除した基底細胞癌の被験者は適格とした）
- スクリーニング時に臨床的に重大な病状を有していた患者又は異常が観察された患者（例：臨床的に重大な身体所見、バイタルサイン、心電図［ECG］、又は臨床検査の結果）
- 心筋梗塞の既往がある患者（ECG で確認された無症候性心筋梗塞を含む）、又は不安定狭心症を有する患者
- 過去 1 年以内に臨床的に重大な薬物又はアルコール乱用の既往がある患者（治験責任医師の判断による）
- スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、又はヒト免疫不全ウイルス抗体の血清検査が陽性であった患者
- スクリーニング時に以下のいずれかの臨床検査異常が認められた患者
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の 2 倍以上
    - スクリーニング時の甲状腺刺激ホルモンが ULN の 10%超
    - 推算糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 以下（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 式を使用）
    - リンパ球数が 0.9×10^9/L 未満

- スクリーニング時に以下のいずれかの尿検査異常が認められた患者
  - β_2 ミクログロブリンが 0.3 μg/mL 超
  - アルブミン／クレアチニン比が 200 mg/g 超
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）で評価された臨床的に重大な自殺念慮又は自殺行動の既往がある患者
- 忍容性の問題及び／又は効果不十分のために DMF による治療を過去に中止したことがある患者
- 以下のいずれかの治療歴がある、又は治療を受けたことがある患者
  - いずれかの時点で全リンパ節放射線照射、クラドリビンの投与、T 細胞又は T 細胞受容体ワクチン接種、全身放射線照射を受けた患者
  - いずれかの時点で幹細胞移植を受けた患者
  - Visit 2 前 2 年以内にミトキサントロン又はその他の免疫抑制剤（例：シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、ミコフェノール酸）の投与を受けた患者
  - Visit 2 前 2 年以内に teriflunomide の投与を受けた患者。ただし、Visit 2 前の teriflunomide の血清／血漿中濃度が 0.020 μg/mL（20 ng/mL）未満の場合を除く（スクリーニング期間中のコレスチラミンを用いた teriflunomide の迅速除去が許可されている）。
  - Visit 2 前 2 ヵ月以内にナタリズマブの投与を受けた患者、又はアレムツズマブの投与歴がある患者
  - Visit 2 前 90 日以内にフィンゴリモドの投与歴がある患者
  - Visit 2 前 6 ヵ月以内にダクリズマブの投与歴がある患者
  - スクリーニング前 12 ヵ月以内に、MS 治療のための B 細胞標的療法（例：オクレリズマブ、リツキシマブ）を受けた患者。スクリーニング前 12 ヵ月以前の MS 治療のための B 細胞標的療法は、CD19 細胞が基準範囲内に回復したという証拠がある場合、許容される（実施医療機関の臨床検査の基準範囲に従う）。
  - 過去 24 ヵ月以内に上記以外の MS 治療を目的とした治験薬及び／又は市販薬の投与を受けたことがある患者の適格性については、メディカルモニターが個別に判断する。
  - Visit 2 前 30 日以内に、ステロイド（局所又は吸入ステロイドを除く）又は免疫グロブリンの静脈内投与を受けた患者

ロールオーバー被験者については、以下の基準のいずれかに該当した場合は本試験への参加を不可とした：治験責任医師又はメディカルモニターの判断により、被験者の安全が損なわれる、治験実施計画書の来院スケジュールを遵守する能力若しくは来院時の要件を満たす能力に影響を与える、又は本試験への参加に不適格とする何らかの所見があるとみなされた患者（総合臨床評価も含む）

治験薬、用量及び投与方法

本試験では、DRF 231 mg（1 カプセル）及び DRF 462 mg（231 mg を 2 カプセル）を投与した。本試験には、デノボ被験者とロールオーバー被験者の両方が登録された。

本試験に適格となった被験者は、Visit 2（Day 1）から非盲検投与を開始した。DRF 又は DMF の投与経験がない被験者は、Day 1 から Day 7 まで DRF 231 mg を 1 日 2 回投与し、Day 8 以降は DRF 462 mg を 1 日 2 回投与した。Day 1 以前に DRF 又は DMF の投与経験がある被験者は、Day 1 から DRF 462 mg を 1 日 2 回投与した。

カプセルは 1 日 2 回経口投与した。Visit 2（Day 1）の DRF の初回投与は施設の治験担当者が行い、以降の治療期間は、施設の治験担当者が交付したカプセルを被験者が自ら服薬した。被験者には、食事の有無にかかわらず治験薬を服用するよう指示したが、高脂肪、高カロリーの食事と一緒に服用することは避けるよう指示した。施設の治験担当者は詳細な服用説明書を被験者に提供した。

本試験で使用した DRF のロット数は 23 であった。

投与期間及びフォローアップ期間

各被験者の試験期間は、約 102 週間であった：

- スクリーニング期間 4 週間（デノボ被験者のみ）
- 治療期間 96 週間
- フォローアップ期間 2 週間
- 本試験を完了又は中止した被験者で、リンパ球数の測定可能な最終値が 0.8×10^9/L 未満であった被験者は、安全性フォローアップ来院から 2 ヵ月（± 7 日）ごとに 6 ヵ月間（すなわち最大 3 回）、又はリンパ球数が基準範囲（0.91×10^9/L 以上）に達するまでのいずれか早い時点まで、追加のリンパ球モニタリングを治験実施施設で実施した。

評価項目

本試験で当初計画されたすべての安全性評価、有効性評価及び DRF 濃度評価を以下に示す。

安全性

- 有害事象及び重篤な有害事象
- 既往歴
- 身体所見
- バイタルサイン
- 12 誘導 ECG
- C-SSRS
- 併用薬及び併用処置の記録

有効性

- 核磁気共鳴画像法（MRI）評価項目：ガドリニウム（Gd+）のありなし両方の脳 MRI スキャン：Week 48 及び Week 96 における Gd 造影病巣数、新規／新規に拡大した T2 高信号病巣数、T2 高信号病巣容積、新規 T1 低信号病巣数、並びに正規化された脳容積及び脳容積変化率
- 臨床有効性評価項目：MS が再発した被験者の割合、年間再発率（ARR）、障害進行がみられた被験者の割合、EDSS スコアに基づく障害進行、25 フィート歩行試験（T25-FW）、及び no evidence of disease activity（NEDA）
- 患者報告アウトカム：健康関連 QOL 質問票 SF-12（SF-12）及び EuroQoL Group Health Outcome Measure 5-Level Version（EQ 5D-5L）

DRF 濃度

薬物動態（PK）検体は、デノボ被験者のサブセット（n = 44）から収集した。算出された PK パラメータは、最高濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（t_{max}）、及び台形法を用いて算出した 0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）を含むが、これらに限定されない。

解析方法

統計解析計画

本試験の治験総括報告書のために計画された統計解析の詳細は、データベースロック前に作成及び最終化された統計解析計画書に記載されている。解析対象集団、要約方法、及び解析計画からの変更点の概要を以下に記載する。

全般的に、要約統計量（連続変数については、被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値及び最大値、カテゴリー変数については、各カテゴリーにおける被験者の数と割合）は、群ごとに示した。すべての要約表は実測値に基づいており、特に指示がない限り、欠測値の補完は行わなかった。規定外来院で収集された測定値は時期別の要約表や図には含めなかったが、リンパ球数を除いて、臨床的に重要な投与後の値の解析や被験者ごとの一覧には含めることとした。リンパ球数については、治療期間中のすべての投与後来院を、前後の規定来院日の中間点で開始／終了する許容範囲に基づき規定来院日に割り当てた。複数の有効な評価が同じ規定来院日に割り当てられた場合、時期別の要約解析では、規定来院日に最も近いものを使用した。もし複数の評価が規定来院日から等間隔である場合は、最後に評価されたものを使用した。要約表及び統計解析の原データは、被験者ごとのデータ一覧として提示した。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

本試験に登録され、DRF の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む安全性解析対象集団について、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を要約した。

年齢、年齢区分（18～19 歳、20～29 歳、30～39 歳、40～49 歳、50～55 歳、55 歳超、並びに 40

歳未満及び 40 歳以上)、性別、人種、体重、体格指数（BMI)、民族及び地域（米国及び米国以外）などの人口統計学的データは、記述統計を用いて群ごと及び全被験者で要約した。ロールオーバー被験者は、先行する ALK8700-A302 試験で収集されたデータを含め、本試験の初回投与時又はそれ以前の体重、身長及び BMI の最後の測定値を、本試験のベースライン値及び BMI の算出用に用いた。

また、ベースライン時の疾患特性は、記述統計を用いて登録された群ごと及び全被験者で要約した。これらには、MS 発症からの年数、診断からの年数、過去 12 ヵ月間の再発回数、疾患修飾療法の治療歴、ベースライン時の EDSS スコア、EDSS スコアカテゴリー（0、1.0～1.5、2.0～2.5、3.0～3.5、4.0～4.5、5.0～5.5、6.0、6.0 超）などがあった。ロールオーバー被験者のベースライン時の疾患特性については、EDSS を除き、先行する ALK8700-A302 試験で収集されたデータを用いた。ロールオーバー被験者の EDSS は、先行する ALK8700-A302 試験で収集されたデータを含め、本試験の初回投与時又はそれ以前の最後の測定値を本試験のベースライン値として用いた。

ベースライン時の MRI パラメータ（Gd 造影病巣数、Gd 造影病巣数カテゴリー［0、1～4、5～8、9 以上］、T2 高信号病巣容積、標準化された脳容積）は、記述統計を用いて登録された群ごと及び全被験者で要約した。デノボ被験者とロールオーバー被験者のいずれにおいても、本試験の Visit 2 で収集した MRI パラメータをベースラインとして用いた。

既往歴は、安全性解析対象集団について、群ごと及び全被験者で要約した。ロールオーバー被験者の既往歴データは、先行する ALK8700-A302 試験から引き継がれた。

すべての被験者について、人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、及び既往歴の一覧表を提示した。

有効性、PK、薬力学

経時的な治療効果を評価する有効性評価項目（再発を除く）は、最大の解析対象集団（FAS）のデータを用いて解析した。FAS とは、DRF の投与を 1 回以上受け、ベースライン後のいずれかの時点において、MRI 評価項目、T25-FW、EDSS、SF-12、及び EQ-5D-5L を含むいずれかの有効性評価を 1 つ以上有するすべての被験者と定義した。なお、再発については安全性解析対象集団を用いて要約した。新薬承認申請のために収集したすべての有効性評価項目を有効性解析に使用した。

DRF の投与を 1 回以上受け、測定可能なフマル酸モノメチル（MMF）濃度を 1 時点以上有するすべての被験者を PK 解析対象集団と定義し、PK 解析を行った。PK 検体は、特定の治験実施施設におけるデノボ被験者 44 例のサブセットから収集した。加えて、ALK8700-A302 試験パート A からのロールオーバー被験者 1 例で、Visit 3（Day 15）に誤って PK 検体が採取されたことことから、当該被験者も PK 解析対象集団に含めることとし、計 45 例の被験者を PK 解析対象集団に含めた。

安全性

本試験で少なくとも 1 回の DRF の投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団と定義し、安全性の解析に用いた。

症例数設定

本試験では、症例数の正式な算出は行わなかった。1000 例以上の被験者は、新薬の臨床的安全性を評価するために必要な症例数及び投与期間に関する ICH のガイダンスを満たすのに十分な症例数を確保するために、RRMS の被験者における DRF の長期安全性評価に寄与すると考えられた。登録は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに完了した。

結果

被験者の内訳

本試験での被験者の内訳を Table 1 に示す。

本試験には計 1057 例が登録され、そのうち 593 例がデノボ被験者、464 例が ALK8700-A302 試験からのロールオーバー被験者であった（239 例は DRF を投与された被験者［以下、DRF ロールオーバー群］、225 例は DMF を投与された被験者［以下、DMF ロールオーバー群］）。すべての被験者は少なくとも 1 回の DRF の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。1041 例の被験者は、ベースライン後のいずれかの有効性評価項目において少なくとも 1 回の評価を有しており、FAS に含まれた。

なお、年齢別では、登録された被験者のうち 55 歳未満であったのは 899 例であり、そのうち 510 例がデノボ被験者、389 例が ALK8700-A302 試験からのロールオーバー被験者であった。55 歳以上の被験者は 158 例であり、そのうち 83 例がデノボ被験者、75 例が ALK8700-A302 試験からのロールオーバー被験者であった。55 歳未満の 886 例と 55 歳以上の 155 例は、ベースライン後のいずれかの有効性評価項目において少なくとも 1 回の評価を有しており、FAS に含まれた。

DRF の投与を 1 回以上受けた 1057 例の被験者のうち、816 例（77.2%）が Week 96 に到達し、予定された治療期間を終了した。デノボ被験者の大部分が Week 96 の来院を完了したが（80.3%［476/593 例］）、ロールオーバー被験者は Week 96 に到達した割合が低かった（DRF ロールオーバー群 71.5%［171/239 例］、DMF ロールオーバー群 75.1%［169/225 例］）。

治験薬の投与を中止した被験者は、本試験を中止となった。

Table 1 Summary of Participant Disposition - Enrolled Population（1/2）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
Subjects enrolled	593	239	225	1057
Subjects in the Safety Population [1], N	593	239	225	1057
Subjects in the FAS Population [2], n (%)	582 (98.1)	235 (98.3)	224 (99.6)	1041 (98.5)
Subjects Who are Ongoing in Study, n (%)	0	0	0	0
Subjects Who Completed the Study, n (%)	468 (78.9)	168 (70.3)	164 (72.9)	800 (75.7)
Subjects Who Discontinued from Study, n (%)	125 (21.1)	71 (29.7)	61 (27.1)	257 (24.3)
Reason for Discontinuation from Study, n (%)				
Adverse Event	50 (40.0)	24 (33.8)	14 (23.0)	88 (34.2)
Lost to Follow-up	21 (16.8)	5 (7.0)	6 (9.8)	32 (12.5)

FAS = Full Analysis Set; Planned Treatment period is 96 weeks after 1st study dose.
Percentages are based on the subjects in the Safety Population. Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population in each column (N).
[1] The Safety Population includes all enrolled subjects who receive at least one dose of ALKS 8700 in A301.
[2] The Full Analysis Set (FAS) is defined as all subjects who receive at least one dose of ALK 8700 in A301 and have had at least one post-baseline efficacy assessment of any efficacy endpoints including magnetic resonance imaging (MRI) endpoints, Timed 25-Foot Walk (T25-FW), Expanded Disability Status Scale (EDSS), Short Form 12-Item Health Survey (SF-12) and EuroQol Group Health Outcome Measure (5-Level) (EQ-5D-5L).
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-disp-enrl.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Participant Disposition - Enrolled Population（2/2）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
Pregnancy	5 (4.0)	1 (1.4)	3 (4.9)	9 (3.5)
Protocol Deviation	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0
Withdrawal by Subject	38 (30.4)	24 (33.8)	18 (29.5)	80 (31.1)
Non-Compliance with Study Drug	0	2 (2.8)	2 (3.3)	4 (1.6)
Lack of Efficacy	1 (0.8)	5 (7.0)	3 (4.9)	9 (3.5)
Physician Decision	7 (5.6)	5 (7.0)	5 (8.2)	17 (6.6)
Other	3 (2.4)	5 (7.0)	10 (16.4)	18 (7.0)
Subjects Who Completed the Planned Treatment Period (96 weeks), n (%)	476 (80.3)	171 (71.5)	169 (75.1)	816 (77.2)
Subjects Who Discontinued from Study during the Planned Treatment Period (96 weeks), n (%)	117 (19.7)	68 (28.5)	56 (24.9)	241 (22.8)

FAS = Full Analysis Set; Planned Treatment period is 96 weeks after 1st study dose.
Percentages are based on the subjects in the Safety Population. Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population in each column (N).
[1] The Safety Population includes all enrolled subjects who receive at least one dose of ALKS 8700 in A301.
[2] The Full Analysis Set (FAS) is defined as all subjects who receive at least one dose of ALK 8700 in A301 and have had at least one post-baseline efficacy assessment of any efficacy endpoints including magnetic resonance imaging (MRI) endpoints, Timed 25-Foot Walk (T25-FW), Expanded Disability Status Scale (EDSS), Short Form 12-Item Health Survey (SF-12) and EuroQol Group Health Outcome Measure (5-Level) (EQ-5D-5L).
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-disp-enrl.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

人口統計学特性及び疾患特性

本試験での人口統計学特性及び疾患特性を Table 2 に示す。

全被験者の平均年齢（SD）は 42.5（10.78）歳であり、40 歳以上の被験者の割合がやや高かった（59.6% ［630/1057 例］）。被験者の大部分は女性（72.1% ［762/1057 例］）、白人（92.0% ［972/1057 例］）、ヒスパニック又はラテン系以外（96.2% ［1017/1057 例］）であった。本試験では、米国以外の地域から登録された被験者の割合がやや高かった（57.1% ［604/1057 例］）。BMI の平均値（SD）は 26.6（6.1）kg/m^2（範囲：14.2～55.8 kg/m^2）であった。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、登録された地域を除いて 3 群間で類似していた。デノボ群の大部分は米国以外の地域から登録されたが（64.9% ［385/593 例］）、DRF ロールオーバー群は米国以外の地域と米国地域の 2 つの地域にほぼ均等に分布しており（それぞれ 48.1% ［115/239 例］及び 51.9% ［124/239 例］）、DMF ロールオーバー群は、米国以外の地域が 46.2% ［104/225 例］、米国地域が 53.8% ［121/225 例］であった。

本試験では、ベースラインの eGFR 値による腎障害のサブグループ解析を実施した。被験者は、治験薬を一時的に休止した後の eGFR 値が 4 週間以上継続して 60 mL/min/1.73 m^2 未満であった場合、試験を中止した。ベースライン時に eGFR 値が正常（90 mL/min/1.73 m^2 以上）であった被験者は 845 例、eGFR 障害が軽度（60 mL/min/1.73 m^2 以上、90 mL/min/1.73 m^2 未満）であった被験者は 205 例、eGFR 障害が中等度又は重度（60 mL/min/1.73 m^2 未満）であった被験者は 7 例であった。eGFR 障害が軽度の被験者は、eGFR 値が正常の被験者と比較して平均年齢が高かった（それぞれ 49.8 歳及び 40.7 歳）。

Table 2 Summary of Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population)（1/4）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=593)	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Age (years)				
n	593	239	225	1057
Mean (SD)	41.5 (10.96)	44.0 (11.00)	43.7 (9.77)	42.5 (10.78)
Median	41.0	45.0	44.0	43.0
Q1, Q3	33.0, 50.0	36.0, 53.0	36.0, 51.0	34.0, 51.0
Min, Max	18, 65	18, 65	21, 65	18, 65
Age category, n (%)				
18-19	3 (0.5)	3 (1.3)	0	6 (0.6)
20-29	92 (15.5)	17 (7.1)	16 (7.1)	125 (11.8)
30-39	169 (28.5)	65 (27.2)	62 (27.6)	296 (28.0)
40-49	176 (29.7)	72 (30.1)	81 (36.0)	329 (31.1)
50-55	81 (13.7)	44 (18.4)	37 (16.4)	162 (15.3)
>55	72 (12.1)	38 (15.9)	29 (12.9)	139 (13.2)

[a] Subjects who report multiple races including White will be included in the White subgroup. Subjects who do report multiple races not including White will be included in the Multiple Races category.
Note 1: Baseline is defined as the last non-missing value on or before the first dose of A301 study drug. For Rollover subjects, the last valid measurement of weight before 1st A301 dose is used for weight and BMI, including measurements taken in A302.
2: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population in each column (N).
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-demo-blchar-safe.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population)（2/4）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=593)	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Age category, n (%)				
<40	264 (44.5)	85 (35.6)	78 (34.7)	427 (40.4)
≥40	329 (55.5)	154 (64.4)	147 (65.3)	630 (59.6)
Gender, n (%)				
Female	427 (72.0)	165 (69.0)	170 (75.6)	762 (72.1)
Male	166 (28.0)	74 (31.0)	55 (24.4)	295 (27.9)
Primary race, n (%)				
White	547 (92.2)	220 (92.1)	205 (91.1)	972 (92.0)
Black or African American	37 (6.2)	19 (7.9)	16 (7.1)	72 (6.8)
Asian	4 (0.7)	0	1 (0.4)	5 (0.5)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
Other	5 (0.8)	0	2 (0.9)	7 (0.7)
Multiple Races [a]	0	0	0	0

[a] Subjects who report multiple races including White will be included in the White subgroup. Subjects who do report multiple races not including White will be included in the Multiple Races category.
Note 1: Baseline is defined as the last non-missing value on or before the first dose of A301 study drug. For Rollover subjects, the last valid measurement of weight before 1st A301 dose is used for weight and BMI, including measurements taken in A302.
2: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population in each column (N).
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-demo-blchar-safe.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population)（3/4）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=593)	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	568 (95.8)	234 (97.9)	215 (95.6)	1017 (96.2)
Hispanic or Latino	25 (4.2)	5 (2.1)	10 (4.4)	40 (3.8)
Region, n (%)				
Non-US	385 (64.9)	115 (48.1)	104 (46.2)	604 (57.1)
US	208 (35.1)	124 (51.9)	121 (53.8)	453 (42.9)
Weight (kg)				
n	593	239	225	1057
Mean (SD)	74.0 (17.5)	77.5 (18.7)	78.1 (19.7)	75.7 (18.4)
Median	71.3	74.1	75.6	72.8
Q1, Q3	60.0, 85.0	63.0, 88.8	62.0, 91.2	61.3, 87.0
Min, Max	37.2, 135.2	44.3, 151.0	48.0, 152.0	37.2, 152.0

[a] Subjects who report multiple races including White will be included in the White subgroup. Subjects who do report multiple races not including White will be included in the Multiple Races category.
Note 1: Baseline is defined as the last non-missing value on or before the first dose of A301 study drug. For Rollover subjects, the last valid measurement of weight before 1st A301 dose is used for weight and BMI, including measurements taken in A302.
2: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population in each column (N).
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-demo-blchar-safe.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population)（4/4）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=593)	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Body Mass Index(kg/m^2)				
n	593	239	225	1057
Mean (SD)	26.2 (6.1)	27.0 (5.9)	27.6 (6.2)	26.6 (6.1)
Median	24.7	25.7	26.7	25.4
Q1, Q3	21.8, 29.3	22.5, 30.3	22.8, 32.0	22.1, 30.1
Min, Max	14.2, 48.9	17.2, 46.9	16.2, 55.8	14.2, 55.8

[a] Subjects who report multiple races including White will be included in the White subgroup. Subjects who do report multiple races not including White will be included in the Multiple Races category.
Note 1: Baseline is defined as the last non-missing value on or before the first dose of A301 study drug. For Rollover subjects, the last valid measurement of weight before 1st A301 dose is used for weight and BMI, including measurements taken in A302.
2: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population in each column (N).
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-demo-blchar-safe.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

有効性

再発については安全性解析対象集団を用いて要約したが、それ以外のすべての有効性解析はFAS を用いて行った。

ほとんどの被験者が FAS に含まれ、デノボ群の 98.1%（582/593 例）、DRF ロールオーバー群の98.3%（235/239 例）、DMF ロールオーバー群の 99.6%（224/225 例）解析が行われた（Table 1）。

治療期間中の有効性評価項目及び治療期間終了時（Week 96）のベースラインからの変化に関する結果を以下に示す。

MRI 評価項目

本試験での Gd 造影病巣数を Table 3、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数を Table 4、新規 T1 低信号病巣数を Table 5 に示す。

Gd 造影病巣数の全被験者での平均値は、ベースラインから Week 96 にかけて減少した。Week 96 におけるベースラインからの平均変化量は−0.7 であり、Gd 造影病巣数の平均値からの 63.6%の減少に相当するものであった。Gd 造影病変数が 0 の被験者の割合は、ベースライン時には 70.4%であったが Week 96 には 90%超に増加した。結果は 3 群間で類似していた。

Table 3 Summary of Gadolinium-Enhancing Lesion Count (FAS Population)（1/4）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=582)	**(N=235)**	**(N=224)**	**(N=1041)**
Number of GdE lesions at Baseline, n/m (%)				
0 Lesions	401/582 (68.9)	174/235 (74.0)	158/224 (70.5)	733/1041 (70.4)
1-4 Lesions	135/582 (23.2)	44/235 (18.7)	53/224 (23.7)	232/1041 (22.3)
5-8 Lesions	27/582 (4.6)	9/235 (3.8)	9/224 (4.0)	45/1041 (4.3)
>=9 Lesions	19/582 (3.3)	5/235 (2.1)	4/224 (1.8)	28/1041 (2.7)
Unknown	0/582	3/235 (1.3)	0/224	3/1041 (0.3)
Number of GdE lesions at Baseline				
n	582	232	224	1038
Mean (SD)	1.3 (4.17)	0.8 (2.19)	0.9 (2.55)	1.1 (3.50)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	0.0, 0.5	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 61	0, 16	0, 26	0, 61

GdE lesion: Gadolinium-Enhancing Lesion
n = number of subjects in Gde lesion categories; m = evaluable number of subjects.
Note: Baseline MRI is performed at Visit 2 for De Novo subjects and within 1 week after Visit 2 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-mri-gd-fas.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3 Summary of Gadolinium-Enhancing Lesion Count (FAS Population)（2/4）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=582)	**(N=235)**	**(N=224)**	**(N=1041)**
Number of GdE lesions at Week 48, n/m (%)				
0 Lesions	473/522 (90.6)	196/207 (94.7)	191/200 (95.5)	860/929 (92.6)
1-4 Lesions	45/522 (8.6)	7/207 (3.4)	9/200 (4.5)	61/929 (6.6)
5-8 Lesions	1/522 (0.2)	2/207 (1.0)	0/200	3/929 (0.3)
>=9 Lesions	3/522 (0.6)	2/207 (1.0)	0/200	5/929 (0.5)
Unknown	0/522	0/207	0/200	0/929
Number of GdE lesions at Week 48				
n	522	207	200	929
Mean (SD)	0.2 (1.53)	0.3 (2.60)	0.1 (0.41)	0.2 (1.69)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 30	0, 34	0, 4	0, 34
Change from Baseline to Week 48				
n	522	206	200	928
Mean (SD)	-1.0 (3.99)	-0.4 (2.73)	-0.7 (1.90)	-0.8 (3.38)

GdE lesion: Gadolinium-Enhancing Lesion
n = number of subjects in Gde lesion categories; m = evaluable number of subjects.
Note: Baseline MRI is performed at Visit 2 for De Novo subjects and within 1 week after Visit 2 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-mri-gd-fas.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3 Summary of Gadolinium-Enhancing Lesion Count (FAS Population)（3/4）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=582)	**(N=235)**	**(N=224)**	**(N=1041)**
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	-1.0, 0.0	0.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0
Min, Max	-61, 7	-12, 28	-17, 4	-61, 28
Number of GdE lesions at Week 96, n/m (%)				
0 Lesions	431/475 (90.7)	156/173 (90.2)	157/169 (92.9)	744/817 (91.1)
1-4 Lesions	36/475 (7.6)	13/173 (7.5)	10/169 (5.9)	59/817 (7.2)
5-8 Lesions	2/475 (0.4)	2/173 (1.2)	2/169 (1.2)	6/817 (0.7)
>=9 Lesions	5/475 (1.1)	0/173	0/169	5/817 (0.6)
Unknown	1/475 (0.2)	2/173 (1.2)	0/169	3/817 (0.4)
Number of GdE lesions at Week 96				
n	474	171	169	814
Mean (SD)	0.5 (3.82)	0.2 (0.72)	0.2 (0.78)	0.3 (2.95)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 75	0, 6	0, 6	0, 75

GdE lesion: Gadolinium-Enhancing Lesion
n = number of subjects in Gde lesion categories; m = evaluable number of subjects.
Note: Baseline MRI is performed at Visit 2 for De Novo subjects and within 1 week after Visit 2 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-mri-gd-fas.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3 Summary of Gadolinium-Enhancing Lesion Count (FAS Population)（4/4）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=582)	**(N=235)**	**(N=224)**	**(N=1041)**
Change from Baseline to Week 96				
n	474	171	169	814
Mean (SD)	-0.8 (4.73)	-0.5 (1.48)	-0.6 (1.95)	-0.7 (3.78)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	-1.0, 0.0	0.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0
Min, Max	-61, 43	-9, 2	-17, 5	-61, 43

GdE lesion: Gadolinium-Enhancing Lesion
n = number of subjects in Gde lesion categories; m = evaluable number of subjects.
Note: Baseline MRI is performed at Visit 2 for De Novo subjects and within 1 week after Visit 2 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-mri-gd-fas.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

ベースラインから Week 48 において新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値（SD）は低く、デノボ群、DRF ロールオーバー群、及び DMF ロールオーバー群でそれぞれ 2.7（7.53）、1.4（6.20）、及び 1.1（2.78）であった。Week 48 から Week 96 において新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値（SD）も同様に低く、デノボ群、DRF ロールオーバー群、及び DMF ロールオーバー群でそれぞれ 1.6（6.64）、0.9（4.42）、及び 0.6（2.01）であった。

Table 4 Summary of New or Enlarging T2 Lesions (FAS Population)

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=582)	**(N=235)**	**(N=224)**	**(N=1041)**
Number of New or Enlarging T2 Lesions from Baseline to Week 48				
n	522	207	200	929
Mean (SD)	2.7 (7.53)	1.4 (6.20)	1.1 (2.78)	2.1 (6.53)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 2.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 106	0, 76	0, 21	0, 106
Number of New or Enlarging T2 Lesions from Week 48 to Week 96				
n	475	173	169	817
Mean (SD)	1.6 (6.64)	0.9 (4.42)	0.6 (2.01)	1.3 (5.54)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 104	0, 45	0, 14	0, 104

Note 1: New or enlarging T2 lesion count is based on a comparison to the previous assessment.
2: Baseline MRI is performed at Visit 2 for De Novo subjects and within 1 week after Visit 2 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-mri-t2c-fas.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

T2 高信号病巣容積のベースラインから Week 48 の平均変化率（SD）は、デノボ群、DRF ロールオーバー群、及び DMF ロールオーバー群でそれぞれ 0.484%（14.070%）、0.627%（13.869%）、及び 1.085%（18.624%）であった。T2 高信号病巣容積のベースラインから Week 96 の平均変化率（SD）は、デノボ群、DRF ロールオーバー群、及び DMF ロールオーバー群でそれぞれ 1.257%（16.358%）、0.765%（12.792%）、及び 0.902%（14.125%）であった。

ベースラインから Week 48 における新規 T1 低信号病巣数の平均値（SD）は、デノボ群、DRF ロールオーバー群、及び DMF ロールオーバー群でそれぞれ 1.9（5.03）、0.8（2.21）、及び 0.7（1.61）であった。Week 48 から Week 96 における新規 T1 低信号病巣数の平均値（SD）は、デノボ群、DRF ロールオーバー群、及び DMF ロールオーバー群でそれぞれ 0.8（3.97）、0.3（1.80）、及び 0.4（3.14）であった。しかしながら、いずれの時点においても、新規 T1 低信号病巣数の中央値は 3 群すべて 0.0 であり、平均値は一部の被験者の外れ値に起因している可能性が考えられる。

Table 5 Summary of New T1 Lesions (FAS Population)

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=582)	**(N=235)**	**(N=224)**	**(N=1041)**
Number of New T1 Hypointense Lesions from Baseline to Week 48				
n	522	206	200	928
Mean (SD)	1.9 (5.03)	0.8 (2.21)	0.7 (1.61)	1.4 (4.02)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 2.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 50	0, 16	0, 13	0, 50
Number of New T1 Hypointense Lesions from Week 48 to Week 96				
n	474	171	169	814
Mean (SD)	0.8 (3.97)	0.3 (1.80)	0.4 (3.14)	0.6 (3.45)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 60	0, 15	0, 40	0, 60

Note: Baseline MRI is performed at Visit 2 for De Novo subjects and within 1 week after Visit 2 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-mri-t1-fas.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

ベースラインから Week 96 の脳容積変化率の平均値（SD）は、デノボ群、DRF ロールオーバー群、及び DMF ロールオーバー群でそれぞれ−0.71%（0.760%）、−0.80%（0.652%）、及び−0.77%（0.688%）であった。

臨床有効性評価項目

本試験での ARR を Table 6、EDSS スコアを Table 7 に示す。

治療期間終了時（Week 96）までの全試験期間における ARR は、被験者全体で 0.13 と低値であった。

被験者の大部分（83.3%［881/1057 例］）は、治験実施計画書で定義した再発を試験期間中に発現しなかった。治験実施計画書で定義した再発を発現した被験者の割合は、すべての群でおおむね同程度であった。

Table 6 Summary of Annualized Relapse Rate (ARR) - Safety Population（1/3）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=593)	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Subjects with Relapse, n (%)				
0	495 (83.5)	201 (84.1)	185 (82.2)	881 (83.3)
1	69 (11.6)	30 (12.6)	33 (14.7)	132 (12.5)
2	22 (3.7)	8 (3.3)	4 (1.8)	34 (3.2)
3	5 (0.8)	0	3 (1.3)	8 (0.8)
>=4	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
Estimated proportion of subjects with a relapse at Week 48 (%) [1]	12.90	10.97	11.98	12.27
Estimated proportion of subjects with a relapse at Week 96 (%) [1]	17.66	16.66	18.30	17.57
Total number of relapses	140	46	50	236
Total number of subject-years followed	1014.1	400.4	389.9	1804.4
Annualized Relapse Rate (ARR)	0.14	0.11	0.13	0.13

MS relapse in this table refers to protocol-defined MS relapses and annualized relapse rate is based on protocol-defined relapses.
[1] Values are calculated with the use of the Kaplan-Meier product-limit method.
NEDA-3: subjects have no relapses, no confirmed disability progression sustained for 12 weeks as measured on EDSS, no new or enlarging T2 hyperintense lesions and subjects have no new GdE lesions.
NEDA-4: NEDA-3 and mean annualized rate of brain volume loss of less than 0.4%.
*: Subjects whose NEDA-3 or NEDA-4 status could be ascertained at Week 48 or Week 96 are included in the denominator.
+: Estimated based on Kaplan-Meier product-limit method using relapse, MRI and EDSS data.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-arr.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 6 Summary of Annualized Relapse Rate (ARR) - Safety Population（2/3）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=593)	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Subject Level ARR				
n	593	239	225	1057
Mean (SD)	0.15 (0.498)	0.14 (0.439)	0.18 (0.696)	0.16 (0.534)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	0.0, 7.6	0.0, 4.2	0.0, 8.5	0.0, 8.5
Proportion of Subjects with No Evidence of Disease Activity (NEDA) at Week 48				
N (number of evaluable subjects for NEDA-3*) (100%)	525	211	204	940
NEDA-3, n (%)	223 (42.5)	123 (58.3)	113 (55.4)	459 (48.8)
N (number of evaluable subjects for NEDA-4*) (100%)	504	195	192	891
NEDA-4, n (%)	123 (24.4)	53 (27.2)	53 (27.6)	229 (25.7)

MS relapse in this table refers to protocol-defined MS relapses and annualized relapse rate is based on protocol-defined relapses.
[1] Values are calculated with the use of the Kaplan-Meier product-limit method.
NEDA-3: subjects have no relapses, no confirmed disability progression sustained for 12 weeks as measured on EDSS, no new or enlarging T2 hyperintense lesions and subjects have no new GdE lesions.
NEDA-4: NEDA-3 and mean annualized rate of brain volume loss of less than 0.4%.
*: Subjects whose NEDA-3 or NEDA-4 status could be ascertained at Week 48 or Week 96 are included in the denominator.
+: Estimated based on Kaplan-Meier product-limit method using relapse, MRI and EDSS data.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-arr.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 6 Summary of Annualized Relapse Rate (ARR) - Safety Population（3/3）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
	(N=593)	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Proportion of Subjects with No Evidence of Disease Activity (NEDA) at Week 96				
N (number of evaluable subjects for NEDA-3*) (100%)	487	185	185	857
NEDA-3, n (%)	121 (24.8)	64 (34.6)	53 (28.6)	238 (27.8)
N (number of evaluable subjects for NEDA-4*) (100%)	419	158	160	737
NEDA-4, n (%)	60 (14.3)	24 (15.2)	19 (11.9)	103 (14.0)
Estimated proportion of subjects with NEDA-3 at Week 48 (%)+	61.09	72.01	69.79	65.39
Estimated proportion of subjects with NEDA-4 at Week 48 (%)+	51.44	54.11	56.00	53.02
Estimated proportion of subjects with NEDA-3 at Week 96 (%)+	35.69	49.96	46.14	41.09
Estimated proportion of subjects with NEDA-4 at Week 96 (%)+	18.48	22.85	17.95	19.36

MS relapse in this table refers to protocol-defined MS relapses and annualized relapse rate is based on protocol-defined relapses.
[1] Values are calculated with the use of the Kaplan-Meier product-limit method.
NEDA-3: subjects have no relapses, no confirmed disability progression sustained for 12 weeks as measured on EDSS, no new or enlarging T2 hyperintense lesions and subjects have no new GdE lesions.
NEDA-4: NEDA-3 and mean annualized rate of brain volume loss of less than 0.4%.
*: Subjects whose NEDA-3 or NEDA-4 status could be ascertained at Week 48 or Week 96 are included in the denominator.
+: Estimated based on Kaplan-Meier product-limit method using relapse, MRI and EDSS data.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-arr.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

いずれの群においても、12 週間持続する障害進行がみられた被験者の推定累積割合は Week 96 までの試験期間を通して低く、被験者全体では Week 48 において 6.60%、Week 96 においては 9.83%であった。

被験者全体の EDSS スコア及び T25-FW スコアは Week 96 までの試験期間を通して一貫して変化せず、ベースラインから Week 96 の平均変化量は、EDSS スコアが 0.04、T25-FW スコアが 0.020 秒であった。

Table 7 Summary of Expanded Disability Status Scale (EDSS) Scores - FAS Population（1/7）

Visit / Statistics	De Novo (N=582)	Rollover from A302 ALKS 8700 (N=235)	Rollover from A302 DMF (N=224)	All Subjects (N=1041)
EDSS Score at Baseline				
n	582	235	224	1041
Mean (SD)	2.71 (1.457)	2.64 (1.481)	2.71 (1.445)	2.69 (1.459)
Median	2.50	2.00	2.50	2.50
Q1, Q3	1.50, 3.50	1.50, 3.50	2.00, 3.50	1.50, 3.50
Min, Max	0.0, 6.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0
EDSS Score at 12 Weeks				
n	576	232	224	1032
Mean (SD)	2.69 (1.460)	2.61 (1.460)	2.76 (1.497)	2.69 (1.467)
Median	2.50	2.00	2.50	2.50
Q1, Q3	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50
Min, Max	0.0, 6.5	0.0, 7.0	0.0, 6.5	0.0, 7.0
Change from Baseline				
n	576	232	224	1032
Mean (SD)	-0.01 (0.490)	-0.03 (0.548)	0.05 (0.557)	0.00 (0.519)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00

EDSS = Expanded Disability Status Scale (which ranges from 0 to 10, with higher scores indicating greater degree of disability).
Note: Baseline is the last non-missing measurement on or before the first dose in ALK8700-A301, including data collected in ALK8700-A302 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-edss-fas.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 7 Summary of Expanded Disability Status Scale (EDSS) Scores - FAS Population（2/7）

Visit	De Novo	Rollover from A302		All Subjects
		ALKS 8700	DMF	
Statistics	(N=582)	(N=235)	(N=224)	(N=1041)
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	-2.5, 3.5	-2.5, 2.5	-2.0, 2.5	-2.5, 3.5
EDSS Score at 24 Weeks				
n	549	217	214	980
Mean (SD)	2.73 (1.497)	2.62 (1.466)	2.67 (1.439)	2.69 (1.477)
Median	2.50	2.00	2.50	2.50
Q1, Q3	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50
Min, Max	0.0, 7.5	0.0, 7.0	0.0, 6.5	0.0, 7.5
Change from Baseline				
n	549	217	214	980
Mean (SD)	0.00 (0.518)	-0.02 (0.603)	-0.01 (0.696)	-0.01 (0.580)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	-2.5, 3.0	-3.0, 2.5	-4.0, 2.0	-4.0, 3.0

EDSS = Expanded Disability Status Scale (which ranges from 0 to 10, with higher scores indicating greater degree of disability).
Note: Baseline is the last non-missing measurement on or before the first dose in ALK8700-A301, including data collected in ALK8700-A302 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-edss-fas.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 7 Summary of Expanded Disability Status Scale (EDSS) Scores - FAS Population（3/7）

Visit	De Novo	Rollover from A302		All Subjects
		ALKS 8700	DMF	
Statistics	(N=582)	(N=235)	(N=224)	(N=1041)
EDSS Score at 36 Weeks				
n	531	212	209	952
Mean (SD)	2.75 (1.489)	2.64 (1.501)	2.66 (1.489)	2.71 (1.491)
Median	2.50	2.00	2.50	2.50
Q1, Q3	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50
Min, Max	0.0, 7.5	0.0, 7.0	0.0, 6.5	0.0, 7.5
Change from Baseline				
n	531	212	209	952
Mean (SD)	0.01 (0.558)	-0.01 (0.597)	-0.03 (0.733)	0.00 (0.609)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	-3.0, 3.0	-2.5, 2.5	-2.5, 3.0	-3.0, 3.0
EDSS Score at 48 Weeks				
n	521	203	202	926
Mean (SD)	2.78 (1.512)	2.60 (1.476)	2.68 (1.506)	2.72 (1.503)
Median	2.50	2.00	2.50	2.50
Q1, Q3	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50

EDSS = Expanded Disability Status Scale (which ranges from 0 to 10, with higher scores indicating greater degree of disability).
Note: Baseline is the last non-missing measurement on or before the first dose in ALK8700-A301, including data collected in ALK8700-A302 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-edss-fas.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 7 Summary of Expanded Disability Status Scale (EDSS) Scores - FAS Population（4/7）

Visit	De Novo	Rollover from A302		All Subjects
		ALKS 8700	DMF	
Statistics	(N=582)	(N=235)	(N=224)	(N=1041)
Min, Max	0.0, 7.5	0.0, 7.0	0.0, 6.5	0.0, 7.5
Change from Baseline				
n	521	203	202	926
Mean (SD)	0.03 (0.614)	-0.01 (0.579)	0.00 (0.702)	0.01 (0.627)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	-3.0, 4.5	-3.0, 2.0	-3.0, 2.0	-3.0, 4.5
EDSS Score at 60 Weeks				
n	511	192	190	893
Mean (SD)	2.77 (1.496)	2.62 (1.474)	2.68 (1.481)	2.72 (1.488)
Median	2.50	2.00	2.50	2.50
Q1, Q3	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50
Min, Max	0.0, 6.5	0.0, 7.0	0.0, 6.5	0.0, 7.0
Change from Baseline				
n	511	192	190	893
Mean (SD)	0.04 (0.617)	-0.02 (0.643)	-0.02 (0.633)	0.02 (0.626)

EDSS = Expanded Disability Status Scale (which ranges from 0 to 10, with higher scores indicating greater degree of disability).
Note: Baseline is the last non-missing measurement on or before the first dose in ALK8700-A301, including data collected in ALK8700-A302 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-edss-fas.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 7 Summary of Expanded Disability Status Scale (EDSS) Scores - FAS Population（5/7）

Visit		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
Statistics	(N=582)	(N=235)	(N=224)	(N=1041)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	-2.5, 4.5	-3.0, 2.0	-3.0, 3.0	-3.0, 4.5
EDSS Score at 72 Weeks				
n	498	189	184	871
Mean (SD)	2.79 (1.506)	2.59 (1.458)	2.79 (1.597)	2.75 (1.516)
Median	2.50	2.00	2.50	2.50
Q1, Q3	1.50, 3.50	1.50, 3.50	2.00, 3.50	1.50, 3.50
Min, Max	0.0, 6.5	0.0, 7.0	0.0, 6.5	0.0, 7.0
Change from Baseline				
n	498	189	184	871
Mean (SD)	0.05 (0.617)	-0.04 (0.639)	0.08 (0.713)	0.04 (0.644)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	-2.0, 4.0	-2.5, 2.0	-2.0, 2.5	-2.5, 4.0

EDSS = Expanded Disability Status Scale (which ranges from 0 to 10, with higher scores indicating greater degree of disability).
Note: Baseline is the last non-missing measurement on or before the first dose in ALK8700-A301, including data collected in ALK8700-A302 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-edss-fas.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 7 Summary of Expanded Disability Status Scale (EDSS) Scores - FAS Population（6/7）

Visit	De Novo	Rollover from A302		All Subjects
		ALKS 8700	DMF	
Statistics	(N=582)	(N=235)	(N=224)	(N=1041)
EDSS Score at 84 Weeks				
n	486	174	177	837
Mean (SD)	2.78 (1.495)	2.60 (1.548)	2.71 (1.614)	2.73 (1.532)
Median	2.50	2.00	2.50	2.50
Q1, Q3	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50
Min, Max	0.0, 6.5	0.0, 7.0	0.0, 6.5	0.0, 7.0
Change from Baseline				
n	486	174	177	837
Mean (SD)	0.07 (0.641)	-0.03 (0.616)	-0.02 (0.759)	0.03 (0.664)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	-3.0, 4.0	-2.5, 2.0	-4.0, 3.0	-4.0, 4.0
EDSS Score at 96 Weeks				
n	478	172	166	816
Mean (SD)	2.77 (1.491)	2.64 (1.559)	2.72 (1.588)	2.73 (1.525)
Median	2.50	2.00	2.50	2.50

EDSS = Expanded Disability Status Scale (which ranges from 0 to 10, with higher scores indicating greater degree of disability).
Note: Baseline is the last non-missing measurement on or before the first dose in ALK8700-A301, including data collected in ALK8700-A302 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-edss-fas.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 7 Summary of Expanded Disability Status Scale (EDSS) Scores - FAS Population（7/7）

Visit	De Novo	Rollover from A302		All Subjects
		ALKS 8700	DMF	
Statistics	(N=582)	(N=235)	(N=224)	(N=1041)
Q1, Q3	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50
Min, Max	0.0, 7.0	0.0, 7.0	0.0, 6.5	0.0, 7.0
Change from Baseline				
n	478	172	166	816
Mean (SD)	0.07 (0.631)	-0.01 (0.775)	0.03 (0.735)	0.04 (0.685)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	-2.5, 3.5	-3.0, 4.0	-3.0, 2.0	-3.0, 4.0

EDSS = Expanded Disability Status Scale (which ranges from 0 to 10, with higher scores indicating greater degree of disability).
Note: Baseline is the last non-missing measurement on or before the first dose in ALK8700-A301, including data collected in ALK8700-A302 for Rollover subjects.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-eff-edss-fas.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

NEDA-3 及び NEDA-4 であった被験者の全体での割合は、Week 48 がそれぞれ 48.8%及び 25.7%、Week 96 がそれぞれ 27.8%及び 14.0%であった。

患者報告アウトカム

Week 96 における全被験者及び各群の SF-12 身体コンポーネントスコアの平均値は、ベースライン時のスコアと同程度であり、ベースラインからの平均変化量はわずかであった。SF-12 身体コンポーネントスコアのベースラインから Week 96 の平均変化量（SD）は、全体で−0.08（7.181）であり、デノボ群、DRF ロールオーバー群、及び DMF ロールオーバー群ではそれぞれ 0.48（7.154）、−0.28（7.095）、及び−1.44（7.191）であった。Week 96 における SF-12 メンタルコンポーネントスコアの平均値は、ベースラインからわずかに減少し、ベースラインからの平均変化量（SD）は全体で−1.57（9.676）、デノボ群、DRF ロールオーバー群、及び DMF ロールオーバー群ではそれぞれ−0.35（9.517）、−2.93（8.681）、及び−3.57（10.582）であった。

Week 96 における EQ-5D-5L VAS スコアのベースラインからの平均変化量は、全体で−1.3 であった。群別では、デノボ群の平均変化量（0.6）と比較して、DRF ロールオーバー群及び DMF ロールオーバー群の平均変化量（それぞれ−4.2 及び−3.7）の方が大きかった。Week 96 における EQ-5D-5L 指数スコアのベースラインからの平均変化量は、全体で−0.026 であった。

以上に示した有効性評価項目はいずれも、3 つの群でほとんど差が認められなかった。

PK

本試験での MMF の PK パラメータの要約を Table 8、2-ヒドロキシエチルスクシンイミド（HES）の PK パラメータの要約を Table 9 に示す。

44 例のデノボ被験者から PK 検体が収集されたが、そのうち PK 解析が評価可能であった被験者は、DRF の投与を 1 回以上受け、測定可能な MMF 濃度を 1 時点以上有する 40 例であった。3 例の被験者からの PK 検体は適切に保存されていなかったため、検体分析時点でそれらの検体は除外された。1 例の被験者は、Day 1 の血漿中 MMF の PK パラメータ推定値が算出されなかった。なお、当該被験者の血漿中 HES の PK パラメータ推定値は算出された。44 例のデノボ被験者のうち、5 例の被験者の Day 29 ではパラメータは算出されなかった。

Day 1 及び Day 29 の MMF の C_{max} の平均値（SD）は、それぞれ 0.959（0.486）μg/mL 及び 2.105（1.233）μg/mL であり、初期用量と維持用量の間でほぼ用量依存的な上昇を示し、明らかな蓄積は認められなかった。AUC_{last} についても同様の関係が認められ、Day 1 及び Day 29 の平均値（SD）は、それぞれ 2.004（0.982）h・μg/mL 及び 4.154（1.655）h・μg/mL であった。

Table 8 Plasma Pharmacokinetic Parameters for MMF at Day 1 and Day 29 (PK Population Excluding Expired Samples)

Parameter **Statistic**	**Day 1[a]** **(N=44)**	**Day 29[b]** **(N=44)**
C_{max} (µg/mL)		
n	40	37
Arithmetic Mean (SD)	0.959 (0.486)	2.105 (1.233)
CV%	50.755	58.568
Median	0.882	1.820
Min – Max	0.129 – 1.860	0.116 – 5.110
Geometric Mean	0.813	1.685
t_{max} (h)		
n	40	37
Median	2.017	2.000
Min – Max	1.000 – 8.000	0.000 – 8.033
AUC_{last} (h • µg/mL)		
n	40	37
Arithmetic Mean (SD)	2.004 (0.982)	4.154 (1.655)
CV%	48.989	39.851
Median	1.972	4.048
Min - Max	0.225 – 5.570	0.095 – 8.517
Geometric Mean	1.730	3.484

AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve calculated using the trapezoidal method from time 0 to the last observed concentration above the lower limit of quantification; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = percent coefficient of variation; Max=maximum; Min = minimum; MMF=monomethyl fumarate; N = total number of subjects; n = number of subjects in a group; PK = pharmacokinetic; SD=standard deviation; t_{max} = time to reach C_{max}.

a Total daily dose for Days 1 to 7 was 462 mg; PK profile reflects the morning dose of 231 mg.

b Total daily dose for Day 8 onward was 924 mg; PK profile reflects the morning dose of 462 mg.

C_{max} 及び AUC_{last} から推定される HES（DRF 代謝物、別名 RDC-6567）の曝露量には明らかな蓄積が認められ、これまでの臨床試験により確認された HES の半減期と一致した。Day 1 及び Day 29 の HES の C_{max} の平均値（SD）は、それぞれ 2.976（0.936）µg/mL 及び 13.207（3.507）µg/mL であった。Day 1 及び Day 29 の HES の AUC_{last} の平均値（SD）は、それぞれ 14.800（5.778）h・µg/mL 及び 88.569（27.816）h・µg/mL であった。

Table 9 Plasma Pharmacokinetic Parameters for HES at Day 1 and Day 29 (PK Population Excluding Expired Samples)

Parameter **Statistic**	**Day 1a** **(N=44)**	**Day 29[b]** **(N=44)**
C_{max} (µg/mL)		
n	41	39
Arithmetic Mean (SD)	2.976 (0.936)	13.207 (3.507)
CV%	31.463	26.557
Median	3.050	13.100
Min – Max	0.579 – 5.600	6.090 – 22.400
Geometric Mean	2.796	12.756
t_{max} (h)		
n	41	39
Median	4.050	3.000
Min – Max	1.083 – 8.000	0.000 – 6.050
AUC_{last} (h • µg/mL)		
n	41	39
Arithmetic Mean (SD)	14.800 (5.778)	88.569 (27.816)
CV%	39.038	31.406
Median	15.501	85.864
Min – Max	2.271 – 25.621	6.472 – 161.200
Geometric Mean	13.310	81.904

AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve calculated using the trapezoidal method from time 0 to the last observed concentration above the lower limit of quantification; C_{max}=maximum observed concentration; CV%=percent coefficient of variation; HES=2-hydroxyethyl succinimide; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=number of subjects in a group; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; t_{max}=time to reach C_{max}.

a Total daily dose for Days 1 to 7 was 462 mg; PK profile reflects the morning dose of 231 mg.

b Total daily dose for Day 8 onward was 924 mg; PK profile reflects the morning dose of 462 mg.

安全性

本試験での有害事象の概要を Table 10 に示す。

治験薬の投与を受けた 1057 例のうち、少なくとも 1 つの有害事象発現した被験者は 88.7%（938/1057 例）であった。有害事象を発現した被験者の割合は、3 群間で同程度であり、デノボ群、DRF ロールオーバー群、及び DMF ロールオーバー群でそれぞれ 87.5%（519/593 例）、88.7%（212/239 例）、及び 92.0%（207/225 例）であった。有害事象の重症度は、大部分が治験責任医師により軽度又は中等度と判断された（それぞれ 28.9%［306/1057 例］及び 50.3%［532/1057 例］）。また、大部分の有害事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（62.0%［655/1057 例］）。

Table 10 Summary of Adverse Events During the Treatment Period - Safety Population（1/2）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Category	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Any TEAE	519 (87.5)	212 (88.7)	207 (92.0)	938 (88.7)
TEAE by Highest Severity				
Mild	170 (28.7)	66 (27.6)	70 (31.1)	306 (28.9)
Moderate	297 (50.1)	123 (51.5)	112 (49.8)	532 (50.3)
Severe	52 (8.8)	23 (9.6)	25 (11.1)	100 (9.5)
TEAE by Highest Relationship [1]				
Not Related	132 (22.3)	78 (32.6)	73 (32.4)	283 (26.8)
Related	387 (65.3)	134 (56.1)	134 (59.6)	655 (62.0)
AE Leading to Study Discontinuation	49 (8.3)	23 (9.6)	13 (5.8)	85 (8.0)

AE = adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; SAE = serious adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
2: If a subject has multiple AEs, the highest severity is presented in summary by severity, and the closest relationship to study drug is presented in summary by relationship.
[1] Not related = probably not related or definitely not related, Related = definitely related, probably related, or possibly related.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-summ-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 10 Summary of Adverse Events During the Treatment Period - Safety Population（2/2）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Category	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Any SAE (Fatal and non-fatal)	69 (11.6)	29 (12.1)	25 (11.1)	123 (11.6)
SAE by Highest Severity				
Mild	7 (1.2)	6 (2.5)	6 (2.7)	19 (1.8)
Moderate	40 (6.7)	15 (6.3)	12 (5.3)	67 (6.3)
Severe	22 (3.7)	8 (3.3)	7 (3.1)	37 (3.5)
SAE by Highest Relationship [1]				
Not Related	65 (11.0)	27 (11.3)	21 (9.3)	113 (10.7)
Related	4 (0.7)	2 (0.8)	4 (1.8)	10 (0.9)
Death	3 (0.5)	1 (0.4)	0	4 (0.4)

AE = adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; SAE = serious adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
2: If a subject has multiple AEs, the highest severity is presented in summary by severity, and the closest relationship to study drug is presented in summary by relationship.
[1] Not related = probably not related or definitely not related, Related = definitely related, probably related, or possibly related.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-summ-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

本試験で比較的よくみられた有害事象（発現率 5%以上）を Table 11 に示す。

最もよくみられた有害事象は潮紅（27.2% ［288/1057 例］）、多発性硬化症再発（19.5% ［206/1057 例］）、上気道感染（14.5% ［153/1057 例］）、上咽頭炎（13.0% ［137/1057 例］）、リンパ球減少症（11.7% ［124/1057 例］）、及び下痢（10.3% ［109/1057 例］）であった。胃腸障害の SOC に該当する有害事象の発現率は全体で 31.9%（337/1057 例）であり、群別では、DRF ロールオーバー群及び DMF ロールオーバー群（29.7% ［71/239 例］ 及び 29.3% ［66/225 例］）と比較してデノボ群（33.7% ［200/593 例］）でわずかに高かった。よくみられた胃腸障害の有害事象は、下痢（10.3% ［109/1057 例］）、悪心（6.8% ［72/1057 例］）、便秘（4.6% ［49/1057 例］）、及び上腹部痛（3.8% ［40/1057 例］）であり、これらの有害事象の発現率は各群で同程度であった。これらの胃腸障害の有害事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。

本試験でのすべての有害事象を付録 5.2 Table 1 に、すべての治験薬と関連のある有害事象を付録 5.2 Table 2 に示す。

Table 11 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Experienced by ≥ 5% of Participants (in Any Group) by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（1/4）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Any TEAE	519 (87.5)	212 (88.7)	207 (92.0)	938 (88.7)
感染症および寄生虫症	277 (46.7)	113 (47.3)	124 (55.1)	514 (48.6)
上気道感染	76 (12.8)	42 (17.6)	35 (15.6)	153 (14.5)
上咽頭炎	86 (14.5)	24 (10.0)	27 (12.0)	137 (13.0)
尿路感染	55 (9.3)	25 (10.5)	24 (10.7)	104 (9.8)
副鼻腔炎	34 (5.7)	17 (7.1)	14 (6.2)	65 (6.1)
神経系障害	249 (42.0)	101 (42.3)	112 (49.8)	462 (43.7)
多発性硬化症再発	113 (19.1)	48 (20.1)	45 (20.0)	206 (19.5)
頭痛	49 (8.3)	23 (9.6)	24 (10.7)	96 (9.1)
浮動性めまい	31 (5.2)	12 (5.0)	14 (6.2)	57 (5.4)
感覚鈍麻	19 (3.2)	13 (5.4)	11 (4.9)	43 (4.1)

TEAE = treatment emergent adverse event;
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
2: Only categories (defined by preferred term) with ≥5 percent AEs in any group are displayed along with their corresponding system organ class (SOC) categories.
3: Under a SOC category, there may be some preferred term subcategories which did not meet the frequency criteria and consequently are not displayed. Thus, the sum of AEs within the displayed preferred term subcategories may be less than the AEs indicated within the corresponding SOC category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-5pct-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 11 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Experienced by ≥ 5% of Participants (in Any Group) by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（2/4）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
胃腸障害	200 (33.7)	71 (29.7)	66 (29.3)	337 (31.9)
下痢	66 (11.1)	18 (7.5)	25 (11.1)	109 (10.3)
悪心	45 (7.6)	12 (5.0)	15 (6.7)	72 (6.8)
便秘	26 (4.4)	10 (4.2)	13 (5.8)	49 (4.6)
上腹部痛	30 (5.1)	5 (2.1)	5 (2.2)	40 (3.8)
血管障害	245 (41.3)	46 (19.2)	42 (18.7)	333 (31.5)
潮紅	226 (38.1)	33 (13.8)	29 (12.9)	288 (27.2)
高血圧	13 (2.2)	8 (3.3)	12 (5.3)	33 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	143 (24.1)	64 (26.8)	84 (37.3)	291 (27.5)
関節痛	32 (5.4)	18 (7.5)	20 (8.9)	70 (6.6)
背部痛	24 (4.0)	18 (7.5)	17 (7.6)	59 (5.6)
四肢痛	29 (4.9)	12 (5.0)	12 (5.3)	53 (5.0)
筋痙縮	20 (3.4)	11 (4.6)	18 (8.0)	49 (4.6)

TEAE = treatment emergent adverse event;
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
2: Only categories (defined by preferred term) with ≥5 percent AEs in any group are displayed along with their corresponding system organ class (SOC) categories.
3: Under a SOC category, there may be some preferred term subcategories which did not meet the frequency criteria and consequently are not displayed. Thus, the sum of AEs within the displayed preferred term subcategories may be less than the AEs indicated within the corresponding SOC category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-5pct-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 11 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Experienced by ≥ 5% of Participants (in Any Group) by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（3/4）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
臨床検査	132 (22.3)	64 (26.8)	66 (29.3)	262 (24.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (5.1)	18 (7.5)	11 (4.9)	59 (5.6)
リンパ球数減少	21 (3.5)	13 (5.4)	12 (5.3)	46 (4.4)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	13 (2.2)	6 (2.5)	13 (5.8)	32 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	160 (27.0)	40 (16.7)	45 (20.0)	245 (23.2)
そう痒症	52 (8.8)	8 (3.3)	10 (4.4)	70 (6.6)
紅斑	38 (6.4)	8 (3.3)	5 (2.2)	51 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	116 (19.6)	51 (21.3)	55 (24.4)	222 (21.0)
疲労	39 (6.6)	26 (10.9)	22 (9.8)	87 (8.2)
血液およびリンパ系障害	65 (11.0)	44 (18.4)	55 (24.4)	164 (15.5)
リンパ球減少症	51 (8.6)	35 (14.6)	38 (16.9)	124 (11.7)

TEAE = treatment emergent adverse event;
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
2: Only categories (defined by preferred term) with ≥5 percent AEs in any group are displayed along with their corresponding system organ class (SOC) categories.
3: Under a SOC category, there may be some preferred term subcategories which did not meet the frequency criteria and consequently are not displayed. Thus, the sum of AEs within the displayed preferred term subcategories may be less than the AEs indicated within the corresponding SOC category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-5pct-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 11 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Experienced by ≥ 5% of Participants (in Any Group) by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（4/4）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
精神障害	70 (11.8)	42 (17.6)	37 (16.4)	149 (14.1)
うつ病	23 (3.9)	14 (5.9)	13 (5.8)	50 (4.7)

TEAE = treatment emergent adverse event;
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
2: Only categories (defined by preferred term) with ≥5 percent AEs in any group are displayed along with their corresponding system organ class (SOC) categories.
3: Under a SOC category, there may be some preferred term subcategories which did not meet the frequency criteria and consequently are not displayed. Thus, the sum of AEs within the displayed preferred term subcategories may be less than the AEs indicated within the corresponding SOC category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-5pct-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

本試験での重篤な有害事象を Table 12 に示す。

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は 11.6%（123/1057 例）であった。中等度の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は 6.3%（67/1057 例）、重度の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は 3.5%（37/1057 例）であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象を発現した被験者は 0.9%（10/1057 例）であった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は 3 群間で同程度であり、デノボ群、DRF ロールオーバー群、及び DMF ロールオーバー群でそれぞれ 11.6%（69/593 例）、12.1%（29/239 例）、及び 11.1%（25/225 例）であった。死亡に至った重篤な有害事象を発現した被験者は 4 例（0.4%）であり、3 例がデノボ群、1 例が DRF ロールオーバー群であった。死亡に至った重篤な有害事象はすべて、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

本試験での重篤な有害事象の叙述は ALK8700-A301 試験 CSR Appendix 16.2.7.2 に示す。

Table 12 Summary of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（1/8）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Any SAE	69 (11.6)	29 (12.1)	25 (11.1)	123 (11.6)
神経系障害	35 (5.9)	20 (8.4)	13 (5.8)	68 (6.4)
多発性硬化症再発	32 (5.4)	19 (7.9)	10 (4.4)	61 (5.8)
小脳塞栓症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
特発性頭蓋内圧亢進症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
腰髄神経根障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
多発性硬化症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
部分発作	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
坐骨神経痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
痙攣発作	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
ウートホフ現象	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
胃腸障害	5 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.3)	10 (0.9)
腹痛	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
胃炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)

SAE = serious adverse event
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-ser-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 12 Summary of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（2/8）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
単径ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
慢性胃炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
虚血性大腸炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
好酸球性食道炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
機械的イレウス	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
消化性潰瘍	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
嘔吐	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	7 (1.2)	0	3 (1.3)	10 (0.9)
転倒	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
偶発的過量投与	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
大腿骨頚部骨折	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
上腕骨骨折	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
瘢痕ヘルニア嵌頓	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
関節損傷	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
裂傷	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
四肢外傷性切断	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

SAE = serious adverse event
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-ser-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 12 Summary of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（3/8）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
下肢骨折	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
交通事故	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
第 8 神経損傷	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	4 (0.7)	2 (0.8)	3 (1.3)	9 (0.9)
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
蜂巣炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
咽頭炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
肺炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
細菌性肺炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
敗血症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
尿路感染	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	5 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (0.7)
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

SAE = serious adverse event
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-ser-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 12 Summary of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（4/8）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
子宮頚管ポリープ	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
子宮内膜増殖症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
卵管嚢胞	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
卵巣障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
骨盤脱	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
子宮出血	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
子宮ポリープ	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
腟脱	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
心臓障害	3 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	6 (0.6)
心停止	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
心不全	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
高血圧性心疾患	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
ストレス心筋症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
心室性期外収縮	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

SAE = serious adverse event
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-ser-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 12 Summary of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（5/8）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.5)
子宮平滑筋腫	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
浸潤性乳管癌	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
良性副甲状腺腫瘍	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
肝胆道系障害	0	2 (0.8)	2 (0.9)	4 (0.4)
胆嚢炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
胆石症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
胆汁うっ滞性肝損傷	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.5)	0	1 (0.4)	4 (0.4)
背部痛	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
側腹部痛	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
椎間板障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
椎間板突出	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
変形性関節症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

SAE = serious adverse event
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-ser-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 12 Summary of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（6/8）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
精神障害	3 (0.5)	0	1 (0.4)	4 (0.4)
自殺念慮	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
双極 1 型障害	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
薬物乱用	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
物質誘発性精神病性障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
自殺企図	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (0.3)
呼吸不全	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
肺塞栓症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
喘息発作重積	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
臨床検査	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

SAE = serious adverse event
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-ser-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 12 Summary of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（7/8）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血管障害	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
潮紅	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ルリッシュ症候群	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
眼障害	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
網脈絡膜症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
発熱	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
免疫系障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
薬物過敏症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
高血糖	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
自然流産	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

SAE = serious adverse event
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-ser-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 12 Summary of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（8/8）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
腎および尿路障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
尿管結石症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

SAE = serious adverse event
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-ser-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、全体で 8.0%（85/1057 例）であった。最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象はリンパ球減少症であり、全体での発現率は 1.3%（14/1057 例）、デノボ群、DRF ロールオーバー群、及び DMF ロールオーバー群での発現率はそれぞれ 1.0%（6/593 例）、2.1%（5/239 例）、及び 1.3%（3/225 例）であった。治験薬の投与中止に至った多発性硬化症再発を発現した被験者の割合は、全体で 1.0%（11/1057 例）であった。胃腸障害の SOC に該当する治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、全体で 0.7%（7/1057 例）であった。

以下のカテゴリーに属する事象を特に注目すべき有害事象（AESI）と定義した：アナフィラキシー及び血管浮腫（重篤な有害事象）、日和見感染（有害事象及び重篤な有害事象）及びすべての重篤な感染症（重篤な日和見感染を含む）、リンパ球減少症、悪性腫瘍及び前癌状態、肝損傷、腎損傷、心臓障害、乱用の可能性（乱用行動、陶酔感関連及び非特定用語を含む事前に規定したカテゴリーに対する ICH 国際医薬用語集［MedDRA］の個別対応検索式に基づく）、消化管忍容性に関する有害事象（重篤な有害事象及び中止に至った有害事象）並びに膵炎。AESI の発現率は全体的に低く、各群で同程度であった。最もよくみられた AESI は、リンパ球減少症のカテゴリーに属するものであった（17.7%［187/1057 例］）。リンパ球に関連する AESI（リンパ球減少症及びリンパ球数減少）は、このカテゴリーの事象の大部分を占めており（15.4%［163/1057 例］）、群別での報告頻度は、デノボ群（11.5%［68/593 例］）と比較して、DRF ロールオーバー群及び DMF ロールオーバー群で高かった（それぞれ 19.7%［47/239 例］及び 21.3%［48/225 例］）。これは、ロールオーバー群が A302 試験中に DRF 又は DMF を 5 週間投与されたことによる可能性が高いと考えられる。

本試験には、ベースライン時の eGFR に基づく腎障害のサブグループ解析が含まれていた。ベースライン時の eGFR 値が正常であった被験者と eGFR 値が軽度腎障害に該当した被験者において、有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬と関連のある有害事象の発現率は概して同程度であったが、尿路感染症の有害事象の発現率は eGFR が軽度腎障害に該当した被験者で高かった。

血液学的検査に関しては、リンパ球数及び白血球数を除いて、ベースラインからの経時的変化について臨床的に意味のある所見は認められなかった。Week 96 におけるリンパ球数及び白血球数のベースラインからの平均変化量は、被験者全体でそれぞれ$-0.55\times10^3/\mu L$ 及び$-0.72\times10^3/\mu L$ であった。

結論

この多施設共同非盲検試験は、RRMS 治療のために DRF を最大 96 週間投与したときの長期安全性及び忍容性、並びに探索的有効性評価項目を評価するためにデザインされた。試験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、DRF が適用となり得る RRMS 患者集団の特性を反映していた。

すべての有効性解析は探索的な性質であった。DRF を最大 96 週間投与したとき、MRI 評価項目及び ARR を含む主要な有効性の結果は、DMF の第 III 相試験で得られた結果と同程度であった。ARR は全体的に低く、MRI 評価項目の結果から、治療継続中の被験者に DRF を投与したと

きの疾患活動性の低下と疾患の安定化が示された。その他の臨床有効性評価項目（障害進行、EDSS、T25-FW 及び NEDA-3）の結果から、疾患活動性に対する持続的な効果が認められ、MRI 及び ARR の結果と一致した。これらの結果は DRF の治療効果が持続的であることを示唆しており、この点は、慢性疾患の治療を目的とした薬剤に必須の特徴である。患者報告アウトカムでは、ベースラインからの顕著な改善は認められなかった。SF-12 及び EQ-5D-5L スコアからは、全体的及び経時的に安定していたことが示された。

活性代謝物である MMF 及び不活性代謝物である HES の PK パラメータは、DRF の過去の臨床試験と一致していた。C_{max} 及び AUC_{last} から推定される MMF の曝露量は用量比例的であり、時間が経過しても一貫していた。C_{max} 及び AUC_{last} から推定される HES の曝露量には明らかな蓄積が認められ、これまでの臨床試験により確認された HES の半減期と一致した。

RRMS 患者を対象として DRF 462 mg を 1 日 2 回最大 96 週間投与したときの忍容性は概して良好であり、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び ECG に関する結果は、DRF のこれまでの臨床試験成績と一致していた。これらの結果は、RRMS 患者に対する DRF 長期投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すものであった。

4.7 272MS303 試験 モジュール 5.3.5.2.2

試験の表題

An Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of Diroximel Fumarate (BIIB098) in Adult Participants From the Asia Pacific Region with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis.

試験期間

初回投与日：2021 年 ■ 月 ▌ 日

試験終了日：2024 年 9 月 11 日

開発の相

第 III 相

試験の目的

Part 1

主要目的

東アジア人の再発型多発性硬化症（RMS）の成人被験者を対象に、ジロキシメルフマラート（DRF）を最長 24 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

なお、本試験のパート 1（Week 24 まで）の安全性及び忍容性の結果は中間解析で提示し、Week 48 までの累積結果は最終の治験総括報告書（CSR）に示した。

副次目的

東アジア人の RMS 成人被験者サブセットを対象に、DRF を反復投与したときの DRF 代謝物（フマル酸モノメチル［MMF］及び 2-ヒドロキシエチルスクシンイミド［HES］）の薬物動態（PK）を評価する。

探索的目的

東アジア人の RMS 成人被験者を対象に、DRF を最長 24 週間投与したときの有効性パラメータを評価する。

Part 2

主要目的

東アジア人の RMS 成人被験者を対象に、DRF を最長 48 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

東アジア人の RMS 成人被験者を対象に、DRF を最長 48 週間投与したときの有効性パラメータを評価する。

試験デザイン

試験デザインの概略を Figure 1 に示す。

本試験は東アジア人の RMS 被験者を対象に、DRF を経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する非盲検単群試験であった。本試験は 2 つのコホートで構成され、1 つは日本人被験者、もう 1 つは中国人被験者であった。本試験は 2 つのパートに分けて実施された。パート 1 では Week 1 から Week 24 までの安全性、忍容性、及び PK を評価し、パート 2 は Week 24 から Week 48 までの安全性継続投与期間であった。

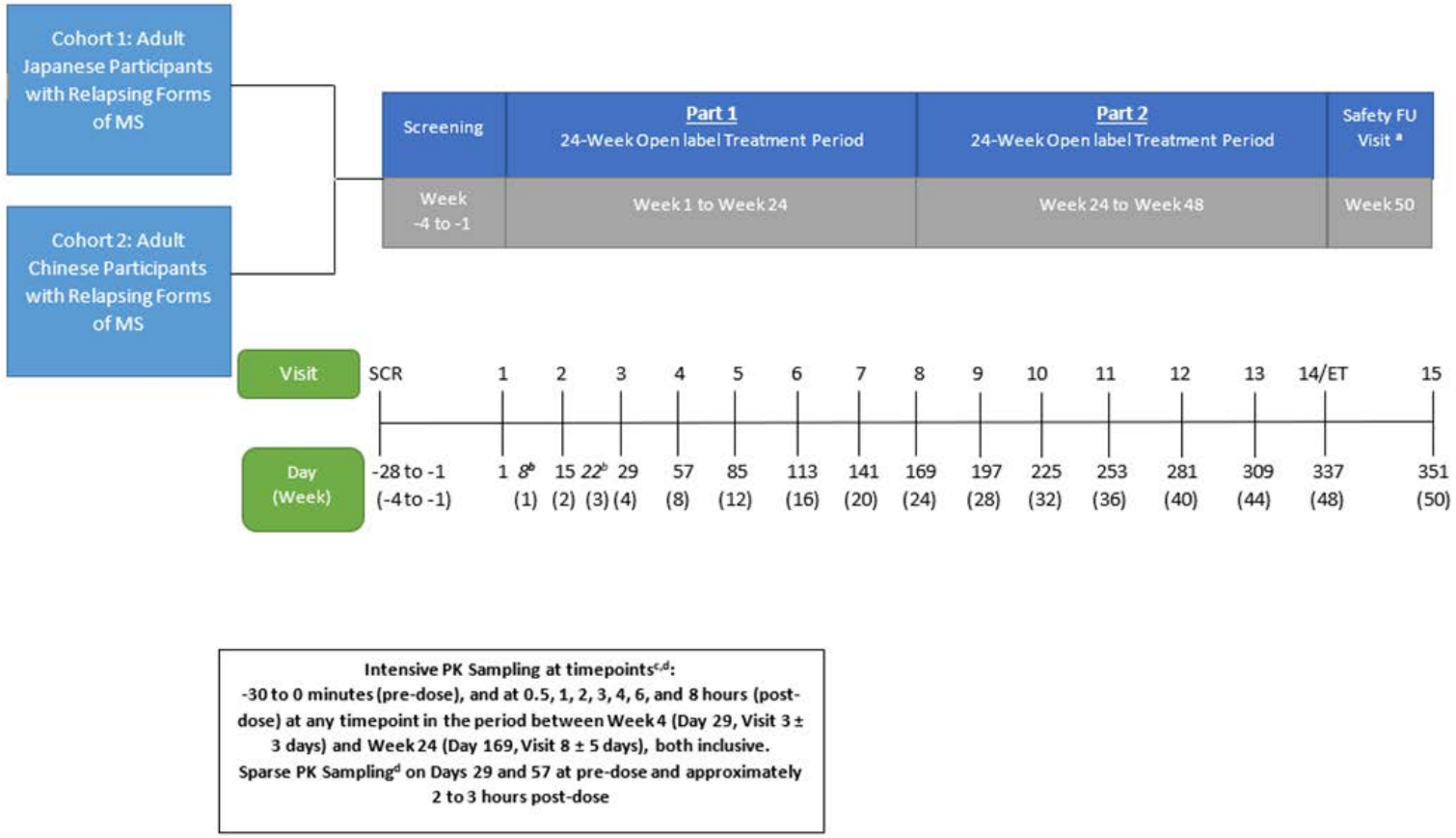
中間解析は、日本人コホートのすべての被験者が最初の 24 週間の投与期間を完了した後（すなわち、Week 24 の来院を完了又は Week 24 の評価前に試験を中止した後）に実施した。中間解析では、Week 24 までに規定された主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目を評価した。

最終解析は、日本人コホート及び中国人コホートのすべての被験者が 48 週間の投与期間及び 2 週間の安全性追跡調査期間を完了した後（又は Week 48 の評価前に試験を中止した後）に実施した。2 週間の安全性追跡調査期間完了後にリンパ球モニタリング期間に入った被験者が 1 例でもいた場合、最終解析はリンパ球モニタリング期間に入った被験者の必要な評価がすべて完了した時点で実施することとした。最終解析では、試験終了時までに規定された主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目を評価した。

なお、PK データはパート 1 で収集及び解析し、最終 CSR で結果を提示した。有効性解析は、Week 24 のデータが最終データセットの一部である場合、最終 CSR には Week 24 と Week 48 のデータを適宜提示した。Week 24 の安全性評価項目は中間解析においてのみ解析された。最終 CSR では、Week 48 までの累積安全性データを最終データセットとして収集解析し、提示した。

48 施設で被験者がスクリーニングされ、そのうち 43 施設で被験者に治験薬が投与された（中国 23 施設、日本 20 施設）。

Figure 1: Study Design Schematic



[a] Lymphocyte monitoring FU visits (maximum 3 visits within 6 months) could have been required after this visit.
[b] Telephone contact at Day 8 (Week 1) and Day 22 (Week 3) for safety and tolerability assessments.
[c] Chinese participants did not undergo intensive PK sampling.
[d] In the event that a participant was enrolled in both the sparse and intensive PK cohorts and intensive PK sampling was completed on Day 29 or Day 57 for a participant, sparse PK sampling was not required for those days. However, if it was determined that intensive PK was not feasible by Day 57, sparse PK sampling was completed according to protocol, and intensive PK was completed at later visits.

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

約 50 例の日本人被験者及び約 50 例の中国人被験者を登録する計画とした。

解析時

治験薬の投与を受けた被験者は全体で 102 例であった（日本人コホート 52 例、中国人コホート 50 例）。

試験対象集団

主な選択基準

- McDonald の診断基準 2017 年改訂版に従い、RMS と診断されている患者
- 18 歳以上 65 歳以下の患者
- スクリーニング時及びベースライン（Day 1）時の総合障害度スケール（EDSS）スコアが 0.0 以上 5.0 以下である患者
- ベースライン（Day 1）前 30 日以内に多発性硬化症（MS）の再発の兆候が認められず、神経学的に安定している患者
- 出生地が日本又は中国であり、生物学的な両親及び祖父母がそれぞれ日本人又は中国人の患者

主な除外基準

- 消化管手術又は臨床的に重大な再発性は活動性の消化管症状の既往がある患者、又は臨床試験への参加を妨げる可能性のある臨床的に重大な状態にあると治験責任医師が判断した患者

被験薬、用量及び投与方法

DRF は白色～オフホワイトの粉末であり、腸溶性ミニタブレットをヒプロメロースカプセルに充填した経口製剤である。各カプセルは 33 個のミニタブレットを含み、DRF を 231 mg 含有している。Week 48 までに合計 9 ロットの DRF が使用された。

Day 1 から Day 7 まで DRF 231 mg を 1 日 2 回投与し、Day 8 以降は DRF 462 mg を 1 日 2 回投与した。治験薬は最低 6 時間の間隔をあけて経口投与した。Day 8 以降は忍容性に応じて減量を許容した。

投与期間及び追跡期間

試験期間は最長 54 週間であった。

- スクリーニング期間：4 週間
- パート 1 の投与期間：24 週間
- パート 2 の投与期間：24 週間
- 安全性追跡調査期間：2 週間

パート 1 の投与期間中の規定来院は最大 8 回であり（ベースライン来院［Day 1］、Week 2、Week 4、Week 8、Week 12、Week 16、Week 20、及び Week 24）、電話連絡を 2 回行った。

パート 2 の投与期間中の規定来院は Week 48 まで 4 週毎に合計 7 回であった。安全性追跡調査来院は投与期間終了から 2 週間後（Week 50）に実施した。

評価項目

本試験のパート 1 で当初計画されたすべての安全性評価、PK 評価、及び有効性評価を以下に示す。

安全性

臨床的安全性評価

DRF の安全性プロファイルを評価するため、以下の臨床評価を実施した。

- 有害事象及び重篤な有害事象の発現率
- 既往歴
- 身体所見
- バイタルサイン
- 心電図（ECG）
- コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）
- 併用薬及び併用処置

臨床検査による安全性評価

DRF の安全性プロファイルを評価するため、以下の臨床検査を実施し、臨床検査値異常を特定した。

- 血液学的検査
- 血液生化学的検査
- 尿検査

薬物動態

- MMF 及び HES の血漿中濃度
- MMF 及び HES のノンコンパートメント解析による血漿中 PK パラメータ
  - 最高濃度（C_{max}）
  - 0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）

- 最高濃度到達時間（t_{max}）
- 終末相消失半減期（$t_{1/2}$）（MMF のみ）

有効性

- ガドリニウム（Gd+）造影及び非造影における脳の核磁気共鳴画像法（MRI）評価
  - Gd+造影病巣数
  - 新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数
  - 新規 T1 低信号病巣数
- MS 再発（年間再発率［ARR］）
- EDSS スコア

解析方法

統計解析計画

解析対象集団は以下のとおり定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後に有効性評価を 1 回以上実施したすべての被験者。
- 安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。
- PK 解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け、投与後の MMF 及び HES の血漿中濃度が 1 時点以上得られているすべての被験者。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

年齢、年齢区分（例：40 歳以下、40 歳超）、性別、人種、民族、身長、体重、体重区分（例：40 kg 以下、40 kg 超）、及び体格指数（BMI）を含む人口統計学的データは、安全性解析対象集団を対象にコホートごと及び全被験者で記述的に要約する。

ベースライン時の以下の疾患特性は、安全性解析対象集団を対象にコホートごと及び全被験者で記述統計を用いて要約する：Gd+造影病巣数、T2 高信号病巣容積、T1 低信号病巣容積、EDSS スコア、EDSS カテゴリー（例：2 以下、2 超）、MS 診断からの年数、MS 発症からの年数、疾患修飾療法（DMT）による前治療数、及び過去 12 ヵ月間の再発回数。

既往歴は、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）の用語を用いて、安全性解析対象集団を対象にコホートごと及び全被験者で要約する。

人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、及び既往歴の一覧表を提示する。

PK

頻回 PK 検体を収集する PK 解析対象集団は、日本人コホートの被験者 7 例のサブセットで構成される。スパース PK 検体を収集する PK 解析対象集団は、日本人被験者 49 例及び中国人被験者 48 例で構成される。

代謝物である MMF 及び HES の PK 解析用血液検体は、頻回 PK 検体は Day 29～Day 169 の任意の日、スパース PK 検体は Day 29 及び Day 57 に以下の時点で収集した。

- 頻回 PK 検体の収集（Day 29～Day 169 の任意の日）: 投与前（30 分以内）、投与後 0.5 時間（± 5 分）、1 時間（± 5 分）、2 時間（± 15 分）、3 時間（± 15 分）、4 時間（± 15 分）、6 時間（± 15 分）、及び 8 時間（± 15 分）。頻回 PK 検体は、PK 解析対象集団のサブセット（日本人被験者 49 例中 7 例）から収集した。データは、ALK8700-A301 試験の非アジア人集団（N = 45）（Day 29 における頻回 PK 濃度）と比較して提示する。
- スパース PK 検体の収集（Day 29 及び Day 57）: 頻回 PK 検体を収集しなかった被験者、並びに頻回及びスパース PK 解析対象集団の両方の被験者（該当する被験者の頻回 PK 検体収集日を除く）において、投与前、及び投与後 2～3 時間。データは両コホート（日本人被験者 49 例及び中国人被験者 48 例）を提示し、ALK8700-A301 試験の非アジア人集団（N = 45）のデータ（Day 15 におけるスパース PK 濃度）と比較する。

また、MMF 及び HES の PK の特性をさらに明らかにするため、これまでに実施した 11 の海外試験のデータを用いた MMF 及び HES の母集団 PK モデルを、本試験のデータ並びに中国人 16 例及び白人 16 例の健康被験者を対象とした民族間のブリッジング試験である 272HV111 試験のデータを追加し更新した。

MMF 及び HES の血漿中濃度は、PK 解析対象集団のデータを対象に解析する。頻回とスパースサブセットの血漿中濃度は別に提示する。スパースサブセットの血漿中濃度は母集団 PK 解析を用いて要約し、コホート別に示す。さらに、本試験の日本人被験者及び中国人被験者、並びに ALK8700-A301 試験のスパース PK 濃度データを有する全被験者の、MMF（投与後）及び HES（投与前及び投与後）の血漿中濃度を記述的に比較するため、要約統計量を示し、ボックスプロットを作成する。

要約統計量は、PK 採血日の計画された採血時点ごとに提示する。頻回サブセットの被験者についてのみ、実際の採血時点における個々の被験者の濃度及び計画された採血時点における平均濃度（誤差範囲として標準偏差［SD］／標準誤差［SE］）の経時的な推移を、線形スケールと片対数スケールの両方で示す。さらに、頻回サブセットの被験者についてのみ、計画された採血時点における幾何平均濃度（誤差範囲として 95%信頼区間［CI］）の経時的な推移を、線形スケールと片対数スケールの両方で示す。

MMF 及び HES の血漿中濃度の定量下限は、それぞれ 25 ng/mL 及び 50 ng/mL であった。

PK 解析及び要約統計量から除外された PK 濃度の PK パラメータ及び／又は採血時点にフラグを立て、一覧に示す。

すべての被験者の MMF 及び HES の血漿中濃度を一覧に示す。

有効性

すべての有効性評価項目をコホートごと及び全被験者で要約し、裏付けとして被験者ごとの一覧表を提示する。

安全性

すべての有害事象、既往歴、及び薬剤以外の処置は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 27.0 を用いてコード化した。併用薬は、世界保健機関医薬品辞書 2024 年 3 月バージョンを用いてコード化した。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）、治験薬の減量又は中断に至った有害事象、試験中止に至った有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む有害事象の概要表及びその発現率をコホートごと及び全被験者で要約する。

有害事象の発現率は、SOC、PT、最大の重症度、治験薬との関連別に適宜要約した。すべての有害事象を、被験者ごとの一覧表で提示する。

定量的臨床検査パラメータについて、実測値、ベースラインからの変化量、及びベースラインからの変化率の記述的要約統計量をコホートごと及び全被験者で提示する。

各コホートについて、選定された血液学的及び血液生化学的臨床検査パラメータの平均値及び対応する SE をプロットし、同じプロットに重ねて示す。

血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査についてシフトテーブルを示す。ベースラインから高値、低値、又は異常値への変動が認められた被験者数及びその割合をコホート別に示す。さらに、選定されたパラメータについて、ベースライン後のいずれかの時点で臨床的に重要な可能性がある（PCS）と考えられる値が認められた被験者数及びその割合を、統計解析計画書（SAP）であらかじめ規定した基準を用いて要約する。

臨床検査値、バイタルサイン、及び ECG のすべての異常値を被験者ごとの一覧表で提示し、リンパ球モニタリングのための追加来院を必要とした被験者の一覧も共に示す。

バイタルサイン及び身体所見の評価について、治験薬の投与中又は投与後に認められ、治験責任医師により臨床的に重要と判断された新たな異常又は悪化は有害事象として報告され、有害事象の解析に含まれる。治験薬投与前に発現した所見は既往歴として報告され、既往歴の解析に含まれる。

ベースライン後に C-SSRS の基準のいずれかに合致した被験者を一覧表で示す。自殺行動、自殺念慮、又は非自殺的自傷行為の基準を満たした被験者の割合は、SAP であらかじめ規定した基準を用いてコホートごと及び全被験者で要約する。

症例数設定

コホート当たり約 50 例の症例数は、実施可能性の検討に基づいており、治験薬の安全性及び忍容性プロファイルを明らかにするために十分であると考えられた。

ALK8700-A103 試験の空腹時投与の被験者で得られた DRF の PK パラメータに基づき、AUC_{last} の変動係数は 30.9 と推定されたため、MMF の PK パラメータを十分な精度で評価するためには、日本人被験者 7 例の症例数が必要であった。十分な精度とは、MMF の PK パラメータの幾何平均値の 60%～140%に 95% CI が収まる確率が 80%以上であることと定義した。HES の PK パラメー

タのばらつきは MMF と比べて非常に小さいため、7 例の日本人被験者のデータから、日本人の MS 患者における HES の AUC_{last} 及び C_{max} の頑健な評価が得られることが予測された。

結果の要約

被験者の内訳

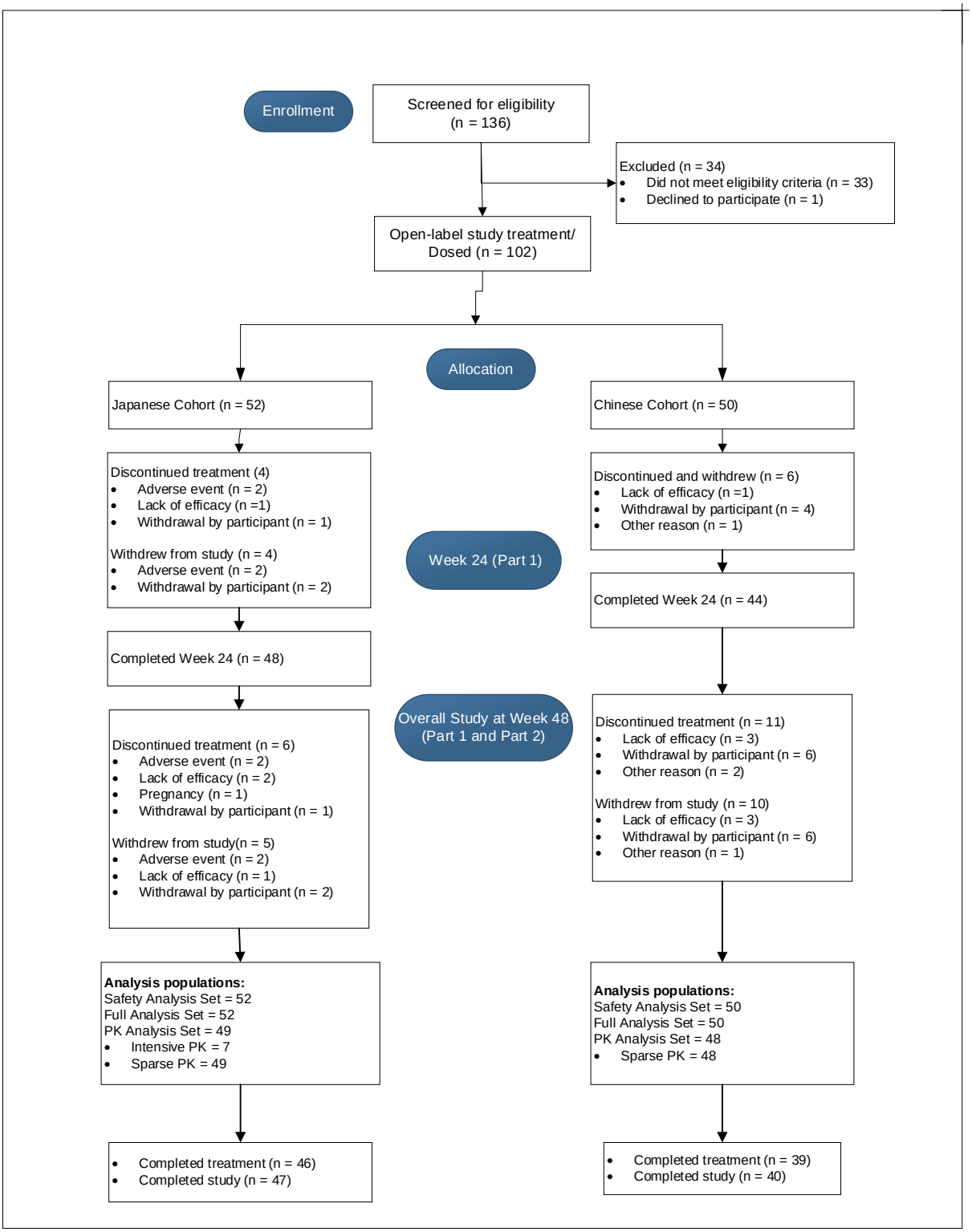
被験者の内訳を Figure 2 に示す。

本試験に登録された被験者は合計 136 例であり、そのうち 102 例（日本人コホート 52 例、中国人コホート 50 例）が治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。治験薬の投与を受け、ベースライン後に有効性評価を 1 回以上実施したすべての被験者が FAS に含まれた。治験薬投与後の MMF 及び HES の血漿中濃度が 1 時点以上得られており、PK 解析対象集団に含まれた被験者は 97 例（95.1%；日本人コホート 49 例［94.2%］、中国人コホート 48 例［96.0%］）であった。

治験薬の投与を完了した被験者は合計 85 例であった（日本人コホート 46 例［88.5%］、中国人コホート 39 例［78.0%］）。治験薬の投与を中止した被験者は 17 例（16.7%）であった。最も多くみられた治験薬の投与中止理由は、「同意撤回」（7 例［6.9%］）、「有効性欠如」（5 例［4.9%］）、並びに「有害事象」及び「その他」（各 2 例［2.0%］）であった。

Week 48 の来院を完了した被験者は合計 87 例（85.3%；日本人コホート 47 例［90.4%］、中国人コホート 40 例［80.0%］）であった。試験を中止した被験者は 15 例（14.7%）であった。最も多くみられた試験中止理由は、「同意撤回」（8 例［7.8%］）、「有効性欠如」（4 例［3.9%］）、及び「有害事象」（2 例［2.0%］）であった。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）により治験薬を投与中止又は試験を中止した被験者はいなかった。

Figure 2: CONSORT Flow Diagram for Disposition of Participants



Source: Section 14.1, Output 1, Appendix 16.2.1, Table 3.

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

人口統計学的特性を Table 1 に示す。

大部分の被験者は女性であった（82 例［80.4%］）。全被験者の平均年齢（SD）は 37.9（10.23）歳であり、40 歳以下の被験者は 67 例（65.7%）、40 歳超の被験者は 35 例（34.3%）であった。平均体重（SD）は 60.28（11.467）kg であり、すべての被験者は 40 kg を超えていた。BMI の平均値（SD）は 23.057（3.8505）kg/m^2 であった。

Table 1 Demography - safety analysis set（1/3）

	Japanese (N=52) n (%)	**Chinese (N=50) n (%)**	**All Subjects (N=102) n (%)**
Age categories (years)	52 (100)	50 (100)	102 (100)
<=40	26 (50.0)	41 (82.0)	67 (65.7)
>40	26 (50.0)	9 (18.0)	35 (34.3)
Age (years)			
n	52	50	102
Mean (SD)	40.1 (9.56)	35.6 (10.49)	37.9 (10.23)
Median	40.0	35.5	36.0
Q1, Q3	32.5, 46.5	28.0, 39.0	32.0, 45.0
Min, Max	21, 59	18, 64	18, 64
Sex	52 (100)	50 (100)	102 (100)
Male	12 (23.1)	8 (16.0)	20 (19.6)
Female	40 (76.9)	42 (84.0)	82 (80.4)
Ethnicity	52 (100)	50 (100)	102 (100)
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	52 (100)	50 (100)	102 (100)
Missing	0	0	0

Source: biib098/272ms303/csr/t-demog.sas **Data Tag**: cutoff [redacted] 20[redacted] **Run Date**: [redacted] 20[redacted]

Table 1 Demography - safety analysis set（2/3）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
Race	52 (100)	50 (100)	102 (100)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	52 (100)	50 (100)	102 (100)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	0	0	0
Multiple	0	0	0
Other	0	0	0
Unknown	0	0	0
Height (cm)			
n	52	50	102
Mean (SD)	161.04 (7.939)	162.10 (7.773)	161.56 (7.838)
Median	159.90	160.00	160.00
Q1, Q3	155.50, 164.75	157.00, 168.00	156.00, 165.30
Min, Max	144.8, 178.6	150.0, 185.0	144.8, 185.0

Source: biib098/272ms303/csr/t-demog.sas **Data Tag**: cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date**: [redacted]20[redacted]

Table 1 Demography - safety analysis set（3/3）

	Japanese (N=52) n (%)	**Chinese (N=50) n (%)**	**All Subjects (N=102) n (%)**
Weight (kg)			
n	52	50	102
Mean (SD)	60.06 (12.618)	60.50 (10.258)	60.28 (11.467)
Median	58.90	59.00	59.00
Q1, Q3	50.95, 67.20	52.30, 65.00	52.10, 67.10
Min, Max	41.2, 97.7	44.7, 84.0	41.2, 97.7
Weight categories (kg)	52 (100)	50 (100)	102 (100)
<=40	0	0	0
>40	52 (100)	50 (100)	102 (100)
BMI (kg/m^2)			
n	52	50	102
Mean (SD)	23.181 (4.6920)	22.928 (2.7592)	23.057 (3.8505)
Median	21.985	22.900	22.495
Q1, Q3	19.925, 26.430	20.860, 24.640	20.200, 24.840
Min, Max	16.18, 35.46	18.59, 31.62	16.18, 35.46

Source: biib098/272ms303/csr/t-demog.sas **Data Tag**: cutoff [redacted] 20[redacted] **Run Date**: [redacted] 20[redacted]

ベースライン時の疾患特性

ベースライン時における全被験者の Gd+造影病巣数の平均値（SD）は 1.1（3.41）個であり、大部分の被験者（75 例［73.5%］）でベースライン時の Gd+造影病巣数は 0 であった。ベースライン時の T2 高信号病巣容積の平均値（SD）は 12.4（15.16）mL であり、ベースライン時の T1 低信号病巣容積の平均値（SD）は 3.2（5.91）mL であった。

全被験者における MS 発症からの平均年数（SD）は、7.79（6.920）年であり、MS 診断からの平均年数（SD）は、5.8（5.77）年であった。ベースライン時における治験薬初回投与前 12 ヵ月間の平均再発回数（SD）は、0.7（0.75）回であり、範囲は 0～3 回であった。前治療薬として DMT を使用していなかった被験者は 51 例（50.0%）、1 種類使用した被験者は 35 例（34.3%）、2 種類使用した被験者は 11 例（10.8%）、3 種類以上使用した被験者は 5 例（4.9%）であった。

ベースライン時における全被験者の EDSS スコアの平均値（SD）は 1.60（1.223）であった。大部分の被験者（77 例［75.5%］）でベースライン時の EDSS スコアは 2 以下であった。

ベースライン時の既往歴

MS のほかに既往歴が 1 つ以上ある被験者は 95 例（93.1%）であり、そのうち神経系障害の既往歴がある被験者は 34 例（33.3%）であった。

前治療薬及び併用薬

ベースライン時に前治療薬として DMT を 1 種類以上使用していた被験者は合計 51 例（50.0%）であった。全体で最も多く報告された（被験者の 10%超）前治療薬の DMT は、フマル酸ジメチル（DMF）（27 例［26.5%］）及びインターフェロン β-1a（12 例［11.8%］）であった。

試験期間中に併用薬を使用した被験者は合計 91 例（89.2%）であった。試験期間中に薬剤以外の併用処置を受けた被験者は 41 例（40.2%）であり、そのうち 28 例（27.5%）は SOC の「臨床検査」に該当する処置を受け、22 例（21.6%）は「外科および内科処置」に該当する処置を受けた。

治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱は、安全性解析対象集団の被験者全体で 26 例（25.5%）に報告された。最も多くみられた（被験者の 3%超）治験実施計画書からの重大な逸脱は、治験薬の投与及び来院スケジュール（各 8 例［7.8%］）、併用薬（5 例［4.9%］）、並びに安全性及び被験者による服薬不遵守（各 4 例［3.9%］）に関するものであった。これらの逸脱は被験者の安全性に影響を及ぼすものではなく、試験結果又は全体的なデータの解析に重大な影響を及ぼすものではないと考えられた。

治験薬の曝露状況及び服薬遵守

全被験者（102 例）における治験薬の平均曝露期間（SD）は 303.5（85.11）日（約 43 週間）で

あった。48 週間以上（12 ヵ月以上；1 ヵ月は 28 日と定義）治験薬に曝露された被験者は合計 62 例（60.8%）であった。

全体として、服薬遵守率の平均値（SD）は 98.25%（6.827）であり、大部分の被験者の服薬遵守率は 70%以上（102 例［100%］）～90%以上（94 例［92.2%］）の範囲であった。

薬物動態

頻回採血の PK 解析対象集団は、日本人コホートの 7 例で構成され、スパース採血の PK 解析対象集団は、日本人コホートの 49 例と中国人コホートの 48 例で構成された。

日本人被験者 7 例における MMF 及び HES の頻回採血の PK パラメータをそれぞれ Table 2 及び Table 3 に示し、個々の被験者の MMF 及び HES の血漿中濃度プロファイルをそれぞれ Figure 3 及び Figure 4 に示す。C_{max}、t_{max}、及び AUC_{last} を含む主要な PK パラメータに関して、日本人被験者と非アジア人被験者（ALK8700-A301 試験）の間で大きな差は認められなかった。

Day 29 及び 57 の投与前及び投与後 2～3 時間にスパース採血を受けた日本人被験者 49 例での、MMF 及び HES の血漿中濃度を Table 4 に示す。MMF 及び HES の血漿中濃度は Day 29 と 57 で同レベルであり、それらの値は非アジア人被験者（ALK8700-A301 試験）と比べて同レベルであった。同様に、中国人被験者における MMF 及び HES の血漿中濃度は Day 29 と 57 で同レベルであり、それらの値は非アジア人被験者（ALK8700-A301 試験）と比べて同レベルであった（最終 CSR 11.4.項）。

これらのことから、日本人及び中国人の被験者における MMF 及び HES の PK は、非アジア人被験者における PK とほぼ同様であることが示唆された。本試験の PK 結果は、これまでに実施した DRF 試験の結果とおおむね一致するものであった。

Table 2　MMF PK Parameters - Intensive PK Analysis Set

Parameter	**272MS303 (Japanese) (N=7)**	**ALK8700-A301 (non-Asians) (N=45)**
C_{max} (µg/mL)	1.2 (0.74, 1.98)	1.7 (1.33, 2.22)
t_{max} (h)	3.8 (2.0, 6.0)	2.0 (0, 8)
AUC_{last} (µg h/mL)	3.6 (2.61, 5.01)	3.5 (2.69, 4.56)
$t_{1/2}$ (h)	1.1 (0.51, 2.28)[a]	NC

[a] N = 3.
NC: not calculated.
Sampling for Non-Asians are collected at nominal Day 29. Intensive PK samples for Japanese are collected at any timepoint on Day 27, 29, 60, or 114. Data represent geometric mean (95% CIs) for C_{max}, AUC_{last}, and $t_{1/2}$, and median (minimum, maximum) for t_{max}.
Source: Section 14.2.2, Output 7.

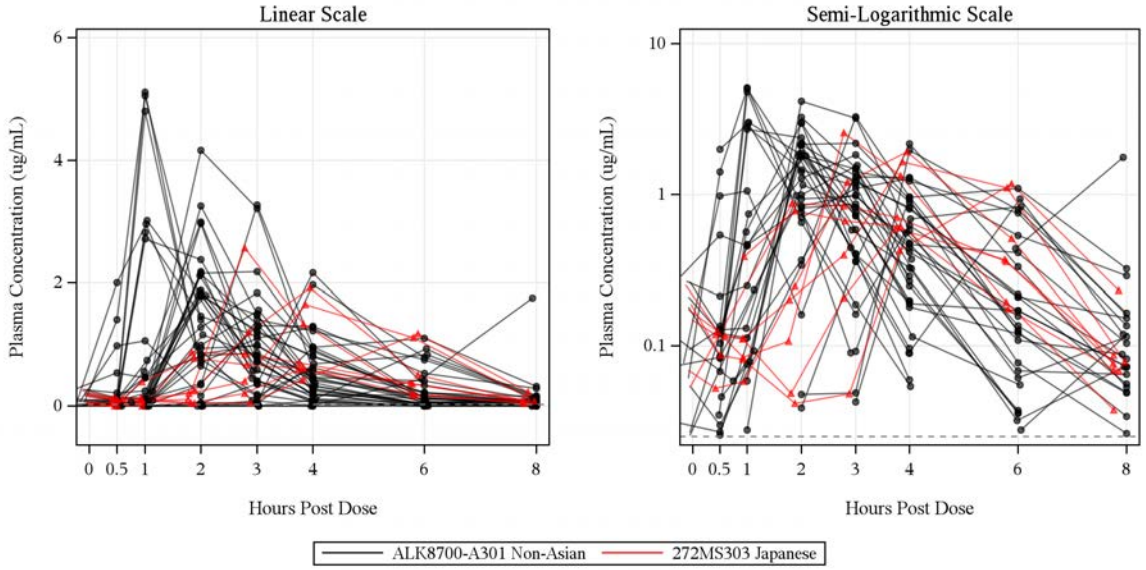
Table 3 HES PK Parameters - Intensive PK Analysis Set

Parameter	272MS303 (Japanese) (N=7)	ALK8700-A301 (non-Asians) (N=45)
C_{max} (μg/mL)	11.6 (9.12, 14.77)	12.8 (11.69, 13.92)
t_{max} (h)	5.80 (0.5, 7.90)	3.00 (0.0, 6.00)
AUC_{last} (μg h/mL)	75.3 (57.71, 98.14)	81.9 (69.72, 96.21)

Sampling for non-Asians are collected at nominal Day 29. Intensive PK samples for Japanese are collected at any timepoint on Day 27, 29, 60, or 114. Data represent geometric mean (95% CIs) for C_{max} and AUC_{last} and median (minimum, maximum) for t_{max}.
Source: Section 14.2.2, Output 8.

Figure 3: MMF Individual Pharmacokinetic Concentration Profile - Intensive PK Analysis Set

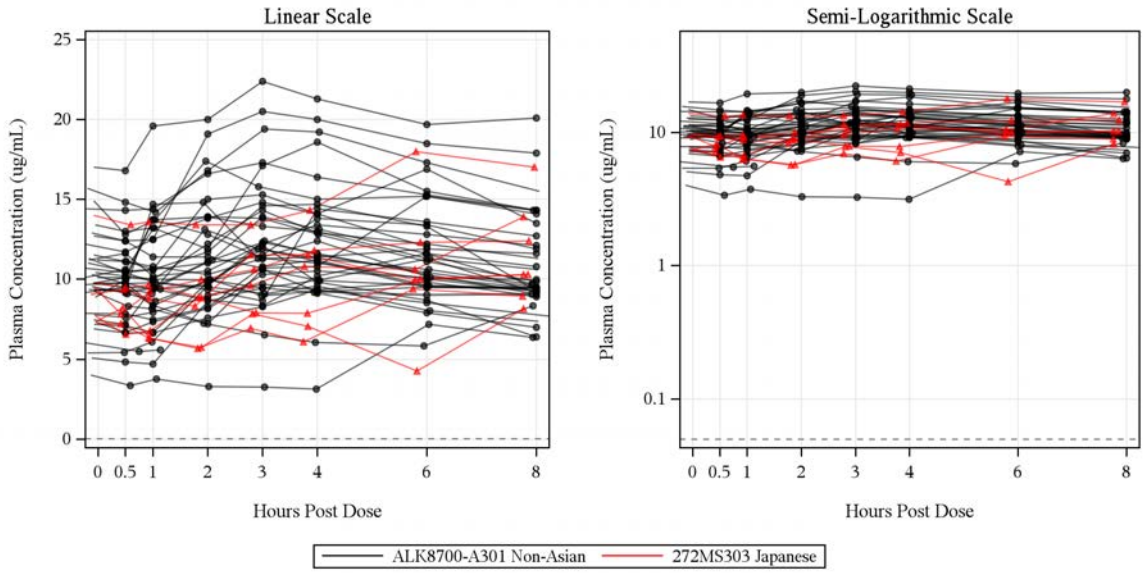
Matrix: Plasma, Analyte: Monomethyl Fumarate PK (µg/mL)
Day 29



NOTE 1: For linear scale, BLQ values are set to 0 for all timepoints. For semi-logarithmic scale, all values below limit of quantification (BLQ) are set to missing.
NOTE 2: Lower limit of quantification = 0.025 ug/mL.
NOTE 3: Intensive PK samples for Non-Asian are collected at nominal Day 29. Intensive PK samples for Japanese are collected at any timepoint in the period between Week 4 (Day 29, Visit 3 +/- 3 days) and Week 24 (Day 169, Visit 8 +/- 5 days).
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/f-pc-subj-int-mmf.sas **Data Tag:** cutoff [redacted] 20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Figure 4: HES Individual Pharmacokinetic Concentration Profile - Intensive PK Analysis Set

Matrix: Plasma, Analyte: 2-Hydroxyethyl Succinimide PK (µg/mL)
Day 29



NOTE 1: For linear scale, BLQ values are set to 0 for all timepoints. For semi-logarithmic scale, all values below limit of quantification (BLQ) are set to missing.
NOTE 2: Lower limit of quantification = 0.05 µg/mL.
NOTE 3: Intensive PK samples for Non-Asian are collected at nominal Day 29. Intensive PK samples for Japanese are collected at any timepoint in the period between Week 4 (Day 29, Visit 3 ± 3 days) and Week 24 (Day 169, Visit 8 ± 5 days).
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/f-pc-subj-int-hes.sas **Data Tag:** cutoff [redacted] 20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 4 Summary of PK concentrations (µg/mL) by timepoint - sparse PK analysis set

Day	Time	MMF		HES	
		ALK8700-A301 (non-Asians) (N=45)	272MS303 (Japanese) (N=49)	ALK8700-A301 (non-Asians) (N=45)	272MS303 (Japanese) (N=49)
Day 29	Predose (trough)	0.1 (0.05, 0.40)	0.1 (0.05, 0.10)	8.5 (7.33, 9.79)	8.2 (7.58, 8.96)
	2-3 hours post dose	0.9 (0.68, 1.26)	0.9 (0.60, 1.42)	10.01 (8.83, 11.46)	9.1 (8.18, 10.21)
Day 57	Predose (trough)	0.1 (0.04, 0.17)	0.1 (0.06, 0.13)	9.1 (8.18, 10.15)	8.4 (7.50, 9.43)
	2-3 hours post dose	0.9 (0.64, 1.34)	0.7 (0.49, 1.12)	10.4 (9.34, 11.51)	9.5 (8.62, 10.50)

Data represent geometric mean (95% CIs).
NOTE 1: BLQ values are set to 0 for all timepoints.
NOTE 2: Lower limit of quantification = 0.025 ug/mL.
NOTE 3: Geometric mean is calculated for non-missing and non-zero concentrations.
NOTE 4: For non-Asians nominal Day 29 PK concentrations are corresponding to nominal Day 15.
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/t-pc-sparse-mmf.sas **Data Tag:** cutoff [redacted] 20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/t-pc-sparse-hes.sas **Data Tag:** cutoff [redacted] 20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

有効性

ベースラインから Week 24 及び Week 48 までの ARR を Table 5 に示す。Gd+造影病巣数を Table 6 に示し、ベースラインからの Gd+造影病巣数の変動を Table 7 に示す。新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数を Table 8 に示し、新規 T1 低信号病巣数を Table 9 に示す。Week 24 及び Week 48 において治験実施計画書で規定した障害進行を起こした被験者の割合を Table 10 に示す。ベースラインからの EDSS スコアの変動を Table 11 に示す。

大部分の被験者（85.3%）は、Week 48 までに治験実施計画書で規定した再発を起こさなかった。Week 48 時点の調整した ARR は 0.188 と推定された。Gd+造影病巣数は Week 48 にかけて減少した（ベースラインからの平均変化量−0.7）。新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣又は新規 T1 低信号病巣の発現は最小限であり（調整した累積平均病巣数はそれぞれ 2.32 又は 1.41）、T2 高信号病巣容積又は T1 低信号病巣容積のベースラインからの平均変化量はわずかであった。EDSS スコアは Week 48 までの試験期間を通して一定であった。全体的に、探索的な有効性評価項目の結果はこれまでに実施した試験の結果と一致しており、Week 48 までの試験期間内に日本人及び中国人被験者の臨床的及び放射線学的な疾患活動性に低下が認められた。

Table 5 Annualized Relapse Rate From Baseline to Week 24 and Week 48 - Full Analysis Set（1/5）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Week 0 - 24			
Number of evaluable subjects	52	50	102
Number of relapses, n (%)			
0	45 (86.5)	44 (88.0)	89 (87.3)
1	7 (13.5)	5 (10.0)	12 (11.8)
2	0	1 (2.0)	1 (1.0)
3	0	0	0
>=4	0	0	0
Total number of relapses	7	7	14
Total number of subject-years followed	23.562	22.163	45.725
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.297	0.316	0.306
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.282 (0.132, 0.604)	0.237 (0.102, 0.550)	0.259 (0.142, 0.470)

NOTE: The analyses related to MS relapse includes only events of protocol-defined relapse.
(a) Total number of relapses experienced divided by the total number of days on study of respective cohort, and the ratio multiplied by 365.25
(b) Estimated using Negative Binomial regression model which includes the total number of relapses as response variable, cohort as a fixed factor and number of relapses in previous 12 months as covariate.
(c) Number of relapses for each subject divided by the number of days on study of respective cohort for that subject and the ratio multiplied by 365.25.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-arr.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 5 Annualized Relapse Rate From Baseline to Week 24 and Week 48 - Full Analysis Set（2/5）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Subject level relapse rate (c)			
n	52	50	102
Mean (SD)	0.3 (0.72)	0.6 (1.70)	0.4 (1.30)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 2	0, 8	0, 8
Week 0 - 48			
Number of evaluable subjects	52	50	102
Number of relapses, n (%)			
0	44 (84.6)	43 (86.0)	87 (85.3)
1	7 (13.5)	5 (10.0)	12 (11.8)
2	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (2.9)
3	0	0	0
>=4	0	0	0

NOTE: The analyses related to MS relapse includes only events of protocol-defined relapse.
(a) Total number of relapses experienced divided by the total number of days on study of respective cohort, and the ratio multiplied by 365.25
(b) Estimated using Negative Binomial regression model which includes the total number of relapses as response variable, cohort as a fixed factor and number of relapses in previous 12 months as covariate.
(c) Number of relapses for each subject divided by the number of days on study of respective cohort for that subject and the ratio multiplied by 365.25.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-arr.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 5 Annualized Relapse Rate From Baseline to Week 24 and Week 48 - Full Analysis Set（3/5）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Total number of relapses	9	9	18
Total number of subject-years followed	47.075	43.258	90.333
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.191	0.208	0.199
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.181 (0.086, 0.381)	0.195 (0.085, 0.451)	0.188 (0.107, 0.332)
Subject level relapse rate (c)			
n	52	50	102
Mean (SD)	0.2 (0.46)	0.5 (1.39)	0.3 (1.03)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 2	0, 6	0, 6
Week 24 - 48			

NOTE: The analyses related to MS relapse includes only events of protocol-defined relapse.
(a) Total number of relapses experienced divided by the total number of days on study of respective cohort, and the ratio multiplied by 365.25
(b) Estimated using Negative Binomial regression model which includes the total number of relapses as response variable, cohort as a fixed factor and number of relapses in previous 12 months as covariate.
(c) Number of relapses for each subject divided by the number of days on study of respective cohort for that subject and the ratio multiplied by 365.25.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-arr.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 5 Annualized Relapse Rate From Baseline to Week 24 and Week 48 - Full Analysis Set（4/5）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Number of evaluable subjects	48	44	92
Number of relapses, n (%)			
0	46 (95.8)	42 (95.5)	88 (95.7)
1	2 (4.2)	2 (4.5)	4 (4.3)
2	0	0	0
3	0	0	0
>=4	0	0	0
Total number of relapses	2	2	4
Total number of subject-years followed	23.644	21.804	45.448
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.085	0.092	0.088
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.085 (0.018, 0.387)	0.092 (0.020, 0.421)	0.088 (0.030, 0.257)

NOTE: The analyses related to MS relapse includes only events of protocol-defined relapse.
(a) Total number of relapses experienced divided by the total number of days on study of respective cohort, and the ratio multiplied by 365.25
(b) Estimated using Negative Binomial regression model which includes the total number of relapses as response variable, cohort as a fixed factor and number of relapses in previous 12 months as covariate.
(c) Number of relapses for each subject divided by the number of days on study of respective cohort for that subject and the ratio multiplied by 365.25.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-arr.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 5 Annualized Relapse Rate From Baseline to Week 24 and Week 48 - Full Analysis Set（5/5）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Subject level relapse rate (c)			
n	48	44	92
Mean (SD)	0.1 (0.51)	0.1 (0.51)	0.1 (0.50)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 3	0, 3	0, 3

NOTE: The analyses related to MS relapse includes only events of protocol-defined relapse.
(a) Total number of relapses experienced divided by the total number of days on study of respective cohort, and the ratio multiplied by 365.25
(b) Estimated using Negative Binomial regression model which includes the total number of relapses as response variable, cohort as a fixed factor and number of relapses in previous 12 months as covariate.
(c) Number of relapses for each subject divided by the number of days on study of respective cohort for that subject and the ratio multiplied by 365.25.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-arr.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 6 Gadolinium-Enhancing Lesion Count - Full Analysis Set（1/4）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Number of GdE lesions at baseline, n/m (%)			
0	38/52 (73.1)	37/49 (75.5)	75/101 (74.3)
1	8/52 (15.4)	4/49 (8.2)	12/101 (11.9)
2	4/52 (7.7)	0/49	4/101 (4.0)
3	1/52 (1.9)	0/49	1/101 (1.0)
>=4	1/52 (1.9)	8/49 (16.3)	9/101 (8.9)
Unknown	0/52	0/49	0/101
Number of GdE lesions at baseline			
n	52	49	101
Mean (SD)	0.4 (0.87)	1.8 (4.75)	1.1 (3.41)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 4	0, 23	0, 23

GdE lesion: Gadolinium-Enhancing Lesion
m = evaluable number of subjects.
NOTE1: 'Unknown' is defined as the subject without concerned MRI parameter but with at least one another parameter available.
NOTE2: Cumulative number of lesions is sum of all post-baseline lesions up to specified analysis visit.
(a) Primarily estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of GdE lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age, and number of GdE at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-mri-gd-fas.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 6 Gadolinium-Enhancing Lesion Count - Full Analysis Set（2/4）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Number of GdE lesions at week 24, n/m (%)			
0	48/49 (98.0)	37/43 (86.0)	85/92 (92.4)
1	1/49 (2.0)	2/43 (4.7)	3/92 (3.3)
2	0/49	1/43 (2.3)	1/92 (1.1)
3	0/49	0/43	0/92
>=4	0/49	3/43 (7.0)	3/92 (3.3)
Unknown	0/49	0/43	0/92
Number of GdE lesions at week 24			
n	49	43	92
Mean (SD)	0.0 (0.14)	0.8 (2.81)	0.4 (1.95)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 1	0, 15	0, 15
Adjusted mean number of GdE lesions (95% CI) (a)	0.01 (0.002, 0.120)	0.06 (0.014, 0.244)	0.03 (0.007, 0.121)

GdE lesion: Gadolinium-Enhancing Lesion
m = evaluable number of subjects.
NOTE1: 'Unknown' is defined as the subject without concerned MRI parameter but with at least one another parameter available.
NOTE2: Cumulative number of lesions is sum of all post-baseline lesions up to specified analysis visit.
(a) Primarily estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of GdE lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age, and number of GdE at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-mri-gd-fas.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 6 Gadolinium-Enhancing Lesion Count - Full Analysis Set（3/4）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Number of GdE lesions at week 48, n/m (%)			
0	45/47 (95.7)	40/42 (95.2)	85/89 (95.5)
1	1/47 (2.1)	1/42 (2.4)	2/89 (2.2)
2	0/47	0/42	0/89
3	0/47	0/42	0/89
>=4	0/47	1/42 (2.4)	1/89 (1.1)
Unknown	1/47 (2.1)	0/42	1/89 (1.1)
Number of GdE lesions at week 48			
n	46	42	88
Mean (SD)	0.0 (0.15)	0.1 (0.78)	0.1 (0.55)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 1	0, 5	0, 5
Adjusted mean number of GdE lesions (95% CI) (a)	0.02 (0.003, 0.194)	0.02 (0.001, 0.229)	0.02 (0.003, 0.115)

GdE lesion: Gadolinium-Enhancing Lesion
m = evaluable number of subjects.
NOTE1: 'Unknown' is defined as the subject without concerned MRI parameter but with at least one another parameter available.
NOTE2: Cumulative number of lesions is sum of all post-baseline lesions up to specified analysis visit.
(a) Primarily estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of GdE lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age, and number of GdE at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-mri-gd-fas.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 6 Gadolinium-Enhancing Lesion Count - Full Analysis Set（4/4）

	Japanese (N=52)	Chinese (N=50)	All Subjects (N=102)
Cumulative number of GdE lesions from baseline to week 48, n/m (%)			
0	48/50 (96.0)	37/44 (84.1)	85/94 (90.4)
1	2/50 (4.0)	3/44 (6.8)	5/94 (5.3)
2	0/50	1/44 (2.3)	1/94 (1.1)
3	0/50	0/44	0/94
>=4	0/50	3/44 (6.8)	3/94 (3.2)
Unknown	0/50	0/44	0/94
Cumulative number of GdE lesions from baseline to week 48			
n	50	44	94
Mean (SD)	0.0 (0.20)	0.9 (3.40)	0.5 (2.36)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 1	0, 20	0, 20
Adjusted mean number of cumulative GdE lesions from baseline to week 48 (95% CI) (a)	0.03 (0.007, 0.157)	0.08 (0.021, 0.274)	0.05 (0.016, 0.155)

GdE lesion: Gadolinium-Enhancing Lesion
m = evaluable number of subjects.
NOTE1: 'Unknown' is defined as the subject without concerned MRI parameter but with at least one another parameter available.
NOTE2: Cumulative number of lesions is sum of all post-baseline lesions up to specified analysis visit.
(a) Primarily estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of GdE lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age, and number of GdE at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-mri-gd-fas.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 7 Gadolinium-Enhancing Lesion Count Change From Baseline- Full Analysis Set

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Change from baseline to week 24			
n	49	43	92
Mean (SD)	-0.4 (0.91)	-0.9 (3.22)	-0.7 (2.30)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	-1.0, 0.0	0.0, 0.0	-0.5, 0.0
Min, Max	-4, 1	-15, 3	-15, 3
Change from baseline to week 48			
n	46	42	88
Mean (SD)	-0.3 (0.71)	-1.1 (3.45)	-0.7 (2.45)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	-3, 0	-20, 0	-20, 0

GdE Lesion: Gadolinium-Enhancing Lesion
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-mri-gd-chg-fas.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 8 New or Newly Enlarging T2 Lesion Count - Full Analysis Set（1/3）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Number of new or newly enlarging T2 lesions from baseline to week 24, n/m (%)			
0	29/49 (59.2)	26/43 (60.5)	55/92 (59.8)
1	8/49 (16.3)	4/43 (9.3)	12/92 (13.0)
2	4/49 (8.2)	2/43 (4.7)	6/92 (6.5)
3	1/49 (2.0)	2/43 (4.7)	3/92 (3.3)
>=4	7/49 (14.3)	9/43 (20.9)	16/92 (17.4)
Unknown	0/49	0/43	0/92
Number of new or newly enlarging T2 lesions from baseline to week 24			
n	49	43	92
Mean (SD)	1.5 (3.46)	5.4 (15.37)	3.3 (10.92)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	0.0, 3.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 21	0, 78	0, 78
Adjusted mean number of new or newly enlarging T2 lesions (95% CI) (a)	1.96 (0.946, 4.068)	1.78 (0.805, 3.958)	1.87 (1.178, 2.972)

m = evaluable number of subjects.
NOTE1: New or newly enlarging T2 lesion count is based on a comparison to the previous assessment.
NOTE2: 'Unknown' is defined as the subject without concerned MRI parameter but with at least one another parameter available.
NOTE3: Cumulative number of lesions is sum of all post-baseline lesions up to specified analysis visit.
(a) Primarily estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of new or newly enlarging T2 lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age, and T2 lesion volume at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-mri-t2c-fas.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 8 New or Newly Enlarging T2 Lesion Count - Full Analysis Set（2/3）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Number of new or newly enlarging T2 lesions from week 24 to week 48, n/m (%)			
0	39/47 (83.0)	29/42 (69.0)	68/89 (76.4)
1	6/47 (12.8)	5/42 (11.9)	11/89 (12.4)
2	1/47 (2.1)	3/42 (7.1)	4/89 (4.5)
3	1/47 (2.1)	1/42 (2.4)	2/89 (2.2)
>=4	0/47	4/42 (9.5)	4/89 (4.5)
Unknown	0/47	0/42	0/89
Number of new or newly enlarging T2 lesions from week 24 to week 48			
n	47	42	89
Mean (SD)	0.2 (0.60)	1.4 (4.28)	0.8 (3.01)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 3	0, 26	0, 26
Adjusted mean number of new or newly enlarging T2 lesions (95% CI) (a)	0.33 (0.135, 0.832)	0.62 (0.253, 1.515)	0.46 (0.260, 0.798)

m = evaluable number of subjects.
NOTE1: New or newly enlarging T2 lesion count is based on a comparison to the previous assessment.
NOTE2: 'Unknown' is defined as the subject without concerned MRI parameter but with at least one another parameter available.
NOTE3: Cumulative number of lesions is sum of all post-baseline lesions up to specified analysis visit.
(a) Primarily estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of new or newly enlarging T2 lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age, and T2 lesion volume at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-mri-t2c-fas.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 8 New or Newly Enlarging T2 Lesion Count - Full Analysis Set（3/3）

	Japanese (N=52)	Chinese (N=50)	All Subjects (N=102)
Cumulative number of new or newly enlarging T2 lesions from baseline to week 48, n/m (%)			
0	28/50 (56.0)	22/44 (50.0)	50/94 (53.2)
1	7/50 (14.0)	5/44 (11.4)	12/94 (12.8)
2	6/50 (12.0)	4/44 (9.1)	10/94 (10.6)
3	0/50	4/44 (9.1)	4/94 (4.3)
>=4	9/50 (18.0)	9/44 (20.5)	18/94 (19.1)
Unknown	0/50	0/44	0/94
Cumulative number of new or newly enlarging T2 lesions from baseline to week 48			
n	50	44	94
Mean (SD)	1.7 (3.51)	6.6 (18.90)	4.0 (13.33)
Median	0.0	0.5	0.0
Q1, Q3	0.0, 2.0	0.0, 3.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 21	0, 104	0, 104
Adjusted mean number of cumulative new or newly enlarging T2 lesions from baseline to week 48 (95% CI) (a)	2.31 (1.189, 4.481)	2.33 (1.132, 4.781)	2.32 (1.531, 3.507)

m = evaluable number of subjects.
NOTE1: New or newly enlarging T2 lesion count is based on a comparison to the previous assessment.
NOTE2: 'Unknown' is defined as the subject without concerned MRI parameter but with at least one another parameter available.
NOTE3: Cumulative number of lesions is sum of all post-baseline lesions up to specified analysis visit.
(a) Primarily estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of new or newly enlarging T2 lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age, and T2 lesion volume at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-mri-t2c-fas.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 9 New T1 Hypointense (Nonenhancing) Lesion Count - Full Analysis Set（1/3）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Number of new T1 hypointense lesions from baseline to week 24, n/m (%)			
0	32/49 (65.3)	31/43 (72.1)	63/92 (68.5)
1	12/49 (24.5)	3/43 (7.0)	15/92 (16.3)
2	1/49 (2.0)	2/43 (4.7)	3/92 (3.3)
3	1/49 (2.0)	2/43 (4.7)	3/92 (3.3)
>=4	3/49 (6.1)	5/43 (11.6)	8/92 (8.7)
Unknown	0/49	0/43	0/92
Number of new T1 hypointense lesions from baseline to week 24			
n	49	43	92
Mean (SD)	0.8 (1.70)	4.5 (14.67)	2.5 (10.22)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 9	0, 72	0, 72
Adjusted mean number of new T1 hypointense lesions (95% CI) (a)	1.13 (0.469, 2.738)	1.22 (0.464, 3.188)	1.17 (0.682, 2.021)

m = evaluable number of subjects.
NOTE1: New T1 hypointense lesion count is based on a comparison to the previous assessment.
NOTE2: 'Unknown' is defined as the subject without concerned MRI parameter but with at least one another parameter available.
NOTE3: Cumulative number of lesions is sum of all post-baseline lesions up to specified analysis visit.
(a) Primarily Estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of new T1 hypointense lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age and unenhanced T1 lesion volume at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-mri-t1-fas.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 9 New T1 Hypointense (Nonenhancing) Lesion Count - Full Analysis Set（2/3）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Number of new T1 hypointense lesions from week 24 to week 48, n/m (%)			
0	42/47 (89.4)	36/42 (85.7)	78/89 (87.6)
1	3/47 (6.4)	1/42 (2.4)	4/89 (4.5)
2	0/47	1/42 (2.4)	1/89 (1.1)
3	1/47 (2.1)	0/42	1/89 (1.1)
>=4	0/47	4/42 (9.5)	4/89 (4.5)
Unknown	1/47 (2.1)	0/42	1/89 (1.1)
Number of new T1 hypointense lesions from week 24 to week 48			
n	46	42	88
Mean (SD)	0.1 (0.50)	0.8 (2.72)	0.4 (1.93)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 3	0, 16	0, 16
Adjusted mean number of new T1 hypointense lesions (95% CI) (a)	0.21 (0.047, 0.961)	0.29 (0.059, 1.446)	0.25 (0.104, 0.601)

m = evaluable number of subjects.
NOTE1: New T1 hypointense lesion count is based on a comparison to the previous assessment.
NOTE2: 'Unknown' is defined as the subject without concerned MRI parameter but with at least one another parameter available.
NOTE3: Cumulative number of lesions is sum of all post-baseline lesions up to specified analysis visit.
(a) Primarily Estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of new T1 hypointense lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age and unenhanced T1 lesion volume at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-mri-t1-fas.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 9 New T1 Hypointense (Nonenhancing) Lesion Count - Full Analysis Set（3/3）

	Japanese (N=52)	Chinese (N=50)	All Subjects (N=102)
Cumulative number of new T1 hypointense lesions from baseline to week 48, n/m (%)			
0	31/50 (62.0)	31/44 (70.5)	62/94 (66.0)
1	14/50 (28.0)	4/44 (9.1)	18/94 (19.1)
2	1/50 (2.0)	1/44 (2.3)	2/94 (2.1)
3	1/50 (2.0)	1/44 (2.3)	2/94 (2.1)
>=4	3/50 (6.0)	7/44 (15.9)	10/94 (10.6)
Unknown	0/50	0/44	0/94
Cumulative number of new T1 hypointense lesions from baseline to week 48			
n	50	44	94
Mean (SD)	0.9 (1.96)	5.1 (16.43)	2.9 (11.46)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 9	0, 78	0, 78
Adjusted mean number of cumulative new T1 hypointense lesions from baseline to week 48 (95% CI) (a)	1.34 (0.562, 3.207)	1.49 (0.575, 3.865)	1.41 (0.838, 2.388)

m = evaluable number of subjects.
NOTE1: New T1 hypointense lesion count is based on a comparison to the previous assessment.
NOTE2: 'Unknown' is defined as the subject without concerned MRI parameter but with at least one another parameter available.
NOTE3: Cumulative number of lesions is sum of all post-baseline lesions up to specified analysis visit.
(a) Primarily Estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of new T1 hypointense lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age and unenhanced T1 lesion volume at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-mri-t1-fas.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 10 Proportion of Participants With Protocol-Defined Disability Progression at Week 24 and Week 48 - Full Analysis Set

	Japanese (N=52)	Chinese (N=50)	All Subjects (N=102)
Week 0-24			
Subjects with disease progression, n (%)	0	1 (2.0)	1 (1.0)
Clopper-Pearson 95% CI		(0.05, 10.65)	(0.02, 5.34)
Week 0-48			
Subjects with disease progression, n (%)	0	1 (2.0)	1 (1.0)
Clopper-Pearson 95% CI		(0.05, 10.65)	(0.02, 5.34)

Protocol-defined disability progression is defined as: at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS >= 1.0 that is sustained for 12 weeks or a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS = 0 that is sustained for 12 weeks.
mm: Number of evaluable patients having non-missing EDSS score at baseline and at least one post-baseline assessment.
Source: biib098/272ms303/csr/t-eff-dp.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 11 Expanded Disability Status Scale (EDSS) Scores Change From Baseline by Visit - Full Analysis Set（1/2）

	Japanese (N=52)	**Chinese (N=50)**	**All Subjects (N=102)**
Week 12			
n	52	47	99
Mean (SD)	-0.09 (0.275)	-0.09 (0.421)	-0.09 (0.350)
Median	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	-1.0, 0.5	-1.5, 1.0	-1.5, 1.0
Week 24			
n	48	44	92
Mean (SD)	-0.22 (0.555)	-0.11 (0.387)	-0.17 (0.482)
Median	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	-2.0, 0.5	-1.0, 1.0	-2.0, 1.0
Week 36			
n	46	41	87
Mean (SD)	-0.29 (0.629)	-0.15 (0.451)	-0.22 (0.554)
Median	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	-0.50, 0.00	-0.50, 0.00	-0.50, 0.00
Min, Max	-2.0, 0.5	-1.0, 1.0	-2.0, 1.0

EDSS = Expanded Disability Status Scale (which ranges from 0 to 10, with higher scores indicating greater degree of disability).
Source: biib098/272ms303/csr/t-edss-chg.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 11 Expanded Disability Status Scale (EDSS) Scores Change From Baseline by Visit - Full Analysis Set（2/2）

	Japanese (N=52)	Chinese (N=50)	All Subjects (N=102)
Week 48			
n	49	44	93
Mean (SD)	-0.21 (0.530)	-0.08 (0.707)	-0.15 (0.620)
Median	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	-0.25, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	-2.0, 0.5	-1.0, 3.5	-2.0, 3.5

EDSS = Expanded Disability Status Scale (which ranges from 0 to 10, with higher scores indicating greater degree of disability).
Source: biib098/272ms303/csr/t-edss-chg.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

安全性

有害事象の概要を Table 12 に示す。

有害事象を 1 件以上発現した被験者は 99 例（97.1%）であった。重症度が軽度、中等度、又は重度の有害事象を発現した被験者はそれぞれ 51 例(安全性解析対象集団の 50.0%)、39 例(38.2%)、及び 9 例（8.8%）であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象を発現した被験者は 72 例（70.6%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び試験中止に至った有害事象を発現した被験者は各 2 例（2.0%）であった。

Table 12 Overall Summary of AEs – SAS

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
Number of subjects with			
Any event	52 (100)	47 (94.0)	99 (97.1)
Severity (a)			
Mild	34 (65.4)	17 (34.0)	51 (50.0)
Moderate	15 (28.8)	24 (48.0)	39 (38.2)
Severe	3 (5.8)	6 (12.0)	9 (8.8)
Related event (b)	37 (71.2)	35 (70.0)	72 (70.6)
Serious event	6 (11.5)	6 (12.0)	12 (11.8)
Related serious event	0	1 (2.0)	1 (1.0)
Events leading to dose reduction or drug interruptions	10 (19.2)	7 (14.0)	17 (16.7)
Events leading to drug withdrawal	2 (3.8)	0	2 (2.0)
Events leading to study withdrawal	2 (3.8)	0	2 (2.0)
Fatal events	0	0	0

NOTE : A subject can appear in more than one category.
(a) Each subject counted once at maximum severity.
(b) Related as assessed by the investigator.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-summary.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

本試験で認められた有害事象を付録 5.3 Table 1 に、治験薬と関連のある有害事象を付録 5.3 Table 2 に示す。

最もよくみられた有害事象の SOC（被験者の 20%超）は、「感染症および寄生虫症」（61 例［59.8%］）、「胃腸障害」（51 例［50.0%］）、「臨床検査」（35 例［34.3%］）、「神経系障害」（33 例［32.4%］）、「血管障害」（32 例［31.4%］）、「皮膚および皮下組織障害」（25 例［24.5%］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（24 例［23.5%］）、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（21 例［20.6%］）であった。

最もよくみられた有害事象の PT（被験者の 10%超）は、潮紅（26 例［25.5%］）、上気道感染（24 例［23.5%］）、下痢（23 例［22.5%］）、COVID-19（14 例［13.7%］）、上咽頭炎（13 例［12.7%］）、多発性硬化症再発及び発熱（各 12 例［11.8%］）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、及び頭痛（各 11 例［10.8%］）であった。

SOC、PT 別の重篤な有害事象を付録 5.3 Table 3 に、PT 別の重篤な有害事象を Table 13 に示す。

重篤な有害事象を発現した被験者は 12 例（11.8%）であり、そのうち 8 例（7.8%）が「神経系障害」の SOC に該当する重篤な有害事象（多発性硬化症再発又は再発寛解型多発性硬化症、及び脱髄）を発現した。これらの 12 例の被験者は、16 件の重篤な有害事象を発現し、そのうち 14 件は治療下で発現したものであった。治療下で発現した重篤な有害事象のうち、治験責任医師により重度と判断された事象は 8 件であり（転倒、上腕骨骨折、足変形、ブドウ球菌性菌血症、多発性硬化症再発、鉄欠乏性貧血、脱髄、及び再発寛解型多発性硬化症）、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象は 1 件であった（鉄欠乏性貧血）。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象及び試験中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の一時的な中断に至った重篤な有害事象は 1 件であった（鉄欠乏性貧血［未回復］）。治験薬の減量に至った重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の叙述を CSR Appendix 16.2.7.2 に示す。

Table 13 Treatment-Emergent SAEs by PT – SAS

	Japanese (N=52) n (%)	**Chinese (N=50) n (%)**	**All Subjects (N=102) n (%)**
Number of subjects with any serious adverse event	6 (11.5)	6 (12.0)	12 (11.8)
多発性硬化症再発	3 (5.8)	3 (6.0)	6 (5.9)
脱髄	0	1 (2.0)	1 (1.0)
転倒	1 (1.9)	0	1 (1.0)
足変形	1 (1.9)	0	1 (1.0)
上腕骨骨折	1 (1.9)	0	1 (1.0)
鉄欠乏性貧血	0	1 (2.0)	1 (1.0)
変形性関節症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
再発寛解型多発性硬化症	0	1 (2.0)	1 (1.0)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.9)	0	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-ser-pt.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

心臓障害のカテゴリーに属する AESI を発現した被験者は 9 例（8.8%）であり、うち 1 例（1.0%）が、治験薬の投与中止及び試験中止に至った AESI（浮動性めまい）を発現した。潮紅及び関連事象のカテゴリーに属する AESI を発現した被験者は 38 例（37.3%）であった。1 例（1.0%）の被験者が、感染のカテゴリー及び重篤な日和見感染のカテゴリーの両方に属する重度の AESI（ブドウ球菌性菌血症）を発現した。悪性腫瘍のカテゴリーに属する AESI は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った消化管関連の有害事象、又は重度若しくは重篤な消化管関連の有害事象は認められなかった。最もよくみられた消化管関連の有害事象は下痢であった（23 例［22.5%］）。

治験薬の減量又は中断に至った有害事象を付録 5.3 Table 4 に示す。

血液学的検査のうち、ベースラインから低値への変動が最もよくみられたのはリンパ球であった（50 例［51.5%］）。102 例の被験者のうち、PCS のリンパ球数減少である 0.5×10^9/L 未満、0.8×10^9/L 未満、及び 0.91×10^9/L 未満となった被験者はそれぞれ 6 例（5.9%）、31 例（30.4%）、及び 44 例（43.1%）であった。さらに、11 例（10.8%）の被験者がリンパ球数減少の有害事象を報告し、5 例（4.9%）の被験者がリンパ球減少症の有害事象を報告した。

血液学的検査のうち、ベースラインから高値への変動が最もよくみられたのは好中球／白血球（33 例［33.7%］）及び好酸球／白血球（27 例［31.0%］）であった。さらに、PCS の好酸球数変動（1.0×10^9/L 超）が認められた被験者は 7 例（6.9%）であり、好酸球数増加及び好酸球増加症の有害事象を報告した被験者は各 3 例（2.9%）であった。

血液生化学的検査のうち、ベースラインから低値への変動が最もよくみられたのはクレアチニンであり（37 例［38.9%］）、ベースラインから高値への変動が最もよくみられたのはアラニンアミノトランスフェラーゼであった（38 例［40.4%］）。

尿検査パラメータのうち、ベースラインから低値への変動がみられたのはクレアチニンのみであり（25 例［25.3%］）、ベースラインから高値への変動が最もよくみられたのはアルブミン／クレアチニンであった（46 例［56.1%］）。

バイタルサインに関連した有害事象として発熱が 12 例（11.8%）に認められ、ECG 異常に関連した有害事象として心電図異常 T 波及び上室性期外収縮が各 1 例（1.0%）に認められた。

中国人コホートの 2 例が自殺念慮を示したが、自殺行動は認められなかった。

結論

いずれのコホートにおいても DRF の忍容性は良好であった。重篤な有害事象を発現した被験者は 12 例（11.8%）、重度の有害事象を発現した被験者は 9 例（8.8%）、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 2 例（2.0%）であった。

最もよくみられた有害事象は潮紅（25.5%）であった。重度若しくは重篤な潮紅及び関連事象、又は治験薬の投与中止に至った潮紅及び関連事象は認められなかった。次によくみられた

有害事象は上気道感染（23.5%）及び下痢（22.5%）であった。

消化管関連の有害事象に関しては、これまでに実施した試験と比較して下痢の発現率が日本人コホートで高かった（36.5%）ものの、これらの事象は主に非重篤、軽度、自己限定的であり、治験薬の投与中止に至るものはなかった。これらの所見は DRF の既知の安全性プロファイルと一致しており、下痢がごく一般的な副作用であるという分類と一致している。

全体として、DRF の安全性プロファイルは既知の安全性プロファイル及びこれまでに実施した試験の結果とおおむね一致していた。

MMF 及び HES の血漿中濃度は、日本人被験者（本試験）と非アジア人被験者（ALK8700-A301 試験）の間で同程度であった。同様に、中国人被験者における MMF 及び HES の血漿中濃度は非アジア人被験者（ALK8700-A301 試験）と同程度であった。C_{max}、t_{max}、及び AUC_{last} を含む主要な PK パラメータに関して、日本人被験者と非アジア人被験者の間で大きな差は認められなかった。このことから、日本人及び中国人の被験者における MMF 及び HES の PK は、非アジア人被験者における PK とほぼ同様であることが示唆された。本試験の PK 結果は、これまでに実施した DRF 試験の結果とおおむね一致するものであった。

Week 48 までに大部分の被験者（85.3%）は治験実施計画書で規定した再発を示さず、調整した ARR は 0.188 と推定された。Gd+造影病巣数はベースラインから Week 48 にかけて減少し、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣又は新規 T1 低信号病巣の発現は最小限で、T2 高信号病巣容積又は T1 低信号病巣容積のベースラインからの平均変化量はわずかであった。EDSS スコアは Week 48 までの試験期間を通して一定であった。探索的な有効性評価項目の結果はこれまでに実施した試験の結果と一致し、Week 48 までの試験期間内に日本人及び中国人被験者の臨床的及び放射線学的な疾患活動性が低下した。本試験の有効性結果は、これまでに実施した DRF 及び DMF 試験の結果とおおむね一致するものであった。

4.8 109MS303 試験 モジュール 5.3.5.2.3

試験の表題

A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

治験責任医師

[redacted]

[redacted], [redacted], [redacted], Switzerland

試験期間

初回投与日：2009 年 2 月 3 日

試験終了日：2019 年 11 月 8 日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

BG00012（フマル酸ジメチル［DMF］）の長期安全性プロファイルを評価する。

副次目的

- 臨床評価項目（再発及び年間再発率［ARR］を含む）及び障害進行（総合障害度スケール［EDSS］）により DMF の長期有効性を評価する。
- 109MS301 試験及び 109MS302 試験の一部、並びに 109MS303 試験（治験実施計画書第 6 版まで）において核磁気共鳴画像法（MRI）検査を実施した被験者を対象に、MRI 検査による多発性硬化症（MS）の脳病変に対する DMF の長期的な効果をさらに評価する。MRI 検査を実施した被験者の部分集団において、以下の MRI 評価項目を評価する：ガドリニウム（Gd）造影病巣数及び Gd 造影病巣容積、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数及び T2 高信号病巣容積、新規 T1 低信号病巣数及び T1 低信号病巣容積、脳萎縮、並びに磁化移動比（MTR）。
- 医療経済学的評価及び視覚機能試験（VFT）に対する DMF の長期的な効果を評価する。評価項目は、生活の質（QOL）に関する質問票である健康関連 QOL 質問票 SF-36（SF-36）及び EuroQol 健康関連尺度（EQ-5D）、並びに VFT スコアとした。

探索的目的

- リンパ球数に対する DMF の影響を評価する。
- リンパ球数の減少（< 500/mm^3）が 24 週間以上持続した被験者において、DMF の一時的な投与中断又は投与中止後のリンパ球数の回復を評価する。
- DMF に関連するバイオマーカー及び RNA の探索的解析を将来的に実施する。

試験デザイン

本試験は、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象に、2 用量の DMF 単剤療法（240 mg を 1 日 2 回［BID］又は 1 日 3 回［TID］）の安全性及び有効性を評価する多施設共同用量盲検第 III 相長期継続試験であった。本試験では、109MS301 試験及び 109MS302 試験から DMF を継続投与し、DMF 単剤療法の長期的な安全性及び有効性プロファイルをさらに評価した。109MS301 試験及び 109MS302 試験からの適格被験者を本継続試験に登録し、少なくとも 8 年間の追跡調査を行った。本試験の第 1 期は並行群間比較ランダム化用量盲検用量比較試験であり、第 2 期は非盲検試験であった。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

全世界の約 375 施設で約 1700 例の RRMS 患者を登録する計画であった。

解析時

本継続試験の第 1 期の用量盲検試験に登録された被験者は合計 1738 例であった。Intent-to-treat（ITT）解析対象集団（1736 例）には、いずれかの投与群に割り付けられ、DMF の投与を 1 回以上受けたすべての被験者が含まれた。このうち合計 992 例が第 2 期の非盲検試験に登録された。

試験対象集団

主な選択基準

ベースライン時に以下の適格基準を満たした候補者を、本試験の参加に適格とした。

- 本試験の目的及びリスクを理解する能力があり、署名と日付を記した文書による同意が得られており、国及び現地のプライバシー規則に従って保護対象保健情報を用いることを了承している被験者
- 先行の DMF 臨床試験である 109MS301 試験又は 109MS302 に参加し、治験実施計画書に従って完了した被験者（非盲検で既承認の MS 治療を受け、修正された来院スケジュールを完了した被験者を含む）。
- 試験期間中に有効な避妊法を使用し、DMF の最終投与後 30 日間は避妊を継続する意思と能

力を有する、男性被験者及び妊娠可能な女性被験者

主な除外基準

ベースライン時に以下の除外基準のいずれかに該当する候補者は、試験登録から除外することとした。

- 109MS301 試験又は 109MS302 試験の被験者で、臨床検査値を含む病歴に重大な変化がある被験者、又は以前の試験から除外されるような臨床的に重大な状態にあると治験責任医師が判断した被験者
- 109MS301 試験又は 109MS302 試験の被験者で、有害事象のため若しくは治験実施計画書で規定した再発／障害進行以外の理由により DMF の投与を中止した被験者、又は再発／障害進行のために DMF の投与を中止し修正された来院スケジュールで Week 96 まで参加しなかった被験者
- 悪性腫瘍の病歴がある被験者
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、又は γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）が基準値上限（ULN）の 3 倍を超える被験者
- 試験期間中に妊娠を検討している女性被験者、又は現在妊娠中若しくは授乳中の女性被験者
- 以前に本試験（109MS303 試験）に参加したことがある被験者

被験薬/ロット番号

本試験の第 1 期では、被験者は DMF 240 mg BID（DMF 2 カプセル［各 120 mg］BID 及びプラセボ 2 カプセルを 1 日 1 回）又は DMF 240 mg TID（DMF 2 カプセル［各 120 mg］TID）のいずれかの投与を受けた。109MS301 試験又は 109MS302 試験で DMF 群にランダム化された被験者は、本継続試験でも同じ用量の DMF を継続した。109MS301 試験若しくは 109MS302 試験でプラセボ群にランダム化された被験者、又は 109MS302 試験でグラチラマー酢酸塩（GA）群にランダム化された被験者は、本継続試験では DMF 240 mg BID 群又は DMF 240 mg TID 群のいずれかに 1：1 の比でランダム化された。109MS301 試験又は 109MS302 試験で既承認の代替 MS 治療に切り替えた被験者は、本継続試験では 109MS301 試験又は 109MS302 試験の元の投与群に基づいて上記のようにランダム化された。本試験の第 2 期では、治験実施計画書第 3 版（2014 年 3 月 17 日）に改訂されたため、すべての被験者が承認用量である DMF 240 mg BID（DMF 2 カプセル［各 120 mg］BID）の投与を受けた。

投与期間及びフォローアップ期間

本試験における各被験者の試験期間は、少なくとも 8 年間の投与期間と 4 週間の投与後期間であった。DMF の投与を完了した被験者又は何らかの理由で投与を中止した被験者で、リンパ球数が基準値下限（LLN）未満の被験者は、試験を中止せずに治験実施計画書で規定した追跡調査を行った。

評価項目

有効性

再発、障害進行、及び視覚機能について臨床評価を行った。再発は、発熱又は感染を伴わない新規又は再発の神経症状で、24 時間以上持続し、担当神経科医による診察で新規の客観的神経学的所見を伴うものと定義した。被験者は担当神経科医の診察の際にその事象を確定する客観的な徴候を有することとした。数ヵ月かけて徐々に進行した新規又は再発の神経症状は、急性再発ではなく障害進行とみなされ、ステロイドによる治療は行われなかった。治験実施計画書で規定した再発の発症後 30 日未満に発現した新規又は再発の神経症状は、同じ再発の一部とみなされ、治験実施計画書で規定したコルチコステロイドによる治療は行われなかった。

障害進行は EDSS を用いて評価した。障害進行の持続は、ベースライン時の EDSS スコアが 1.0 以上の場合はベースラインからの 1.0 以上の上昇が 24 週間以上持続すること、又はベースライン時の EDSS スコアが 0 の場合はベースラインからの 1.5 以上の上昇が 24 週間以上持続することと定義した。

VFT は、疾患に関連した視覚機能変化の指標として低コントラスト Sloan letter チャート（コントラスト感度）を用いて実施した。被験者は、100%、2.5%、及び 1.25%コントラストのチャートを用いて検査され、各チャートで正しく識別された文字数をスコアと定義した（最高スコア 60）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の一部、並びに 109MS303 試験（治験実施計画書第 6 版まで）において MRI 検査を実施した被験者を対象に、Gd パラメータの有無別の頭部 MRI 検査を実施し、病変パラメータ、容積パラメータ、及び他のパラメータ（脳萎縮及び MTR）を評価した。

健康関連の QOL を、SF-36 及び EQ-5D を用いて評価した。

薬力学

総 T 細胞（CD4+/CD8+）、総 B 細胞、及び総ナチュラルキラー（NK）細胞を含むリンパ球サブセット解析を実施し、安全性パラメータとして報告した。これらの薬力学的評価は、治験実施計画書第 5 版（2014 年 11 月 16 日）から実施された。リンパ球絶対数（ALC）が LLN 以上の被験者は 1 回の評価を受け、リンパ球減少症の被験者は定期的な評価を受けた。評価の頻度はリンパ球減少症の重症度に基づき決定した。

安全性

以下の安全性評価を実施した：有害事象モニタリング、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、及び尿細胞診）、バイタルサイン、及び身体検査。

解析方法

解析計画

事前に定義した集団（ITT 解析対象集団、MRI コホート、及び安全性解析対象集団）、投与群（併合群［109MS301 試験又は 109MS302 試験、及び 109MS303 試験］又は 109MS303 試験単独群）、及びデータセット（併合又は 109MS303 試験単独）について解析を実施した。

本解析は長期継続試験の最終解析のため、解析は概して記述的とし、欠測値の補完を行わない観察データに基づくものとした。関連する有効性解析では、点推定値周辺の変動を特徴づけるため、必要に応じて各投与群の信頼区間（CI）を提示した。一部の解析については探索的な統計学的仮説検定を実施した。

有効性

再発の解析には、未調整の ARR 及び調整した ARR を用いた。調整した ARR は、ベースライン時の EDSS スコア（2.0 以下対 2.0 超）、ベースライン時の年齢（40 歳未満対 40 歳以上）、地域、及び 109MS301/109MS302 試験組入れ前 1 年間における再発回数に対して調整した負の二項回帰モデルを用いて推定した。収束基準が満たされなかった場合はポアソン回帰を用いた。最初の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線を用いて、特定の時点における割合を推定した。

6 ヵ月間（24 週間）持続する障害進行までの期間の Kaplan-Meier 解析を用いて、特定の時点における障害進行の割合を推定した。

医療経済学的評価（SF-36 及び EQ-5D）及び VFT スコアの解析では、併合群別及び時期別の記述統計を用いた。

MRI 評価項目の解析では、併合群別及び時期別の記述統計を用いた。

新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、新規 T1 低信号病巣数、及び Gd 造影病巣数の解析では、前の試験のベースライン時の特性に対して調整した負の二項回帰モデルを用いた。

薬力学

薬力学データの統計学的解析は探索的かつ記述的であり、必要に応じて精度の適切な評価を行った。

安全性

有害事象のすべての要約解析は、治療下で発現した有害事象を対象とした。治療下で発現した有害事象とは、規定のデータセットにおいて、発現日が治験薬の初回投与日若しくはそれ以降の事象、又は治験薬の初回投与日以前に発現し、その後悪化した事象とした。有害事象の解析では、規定のデータセットにおける、被験者の追跡調査終了までのすべての事象を含めた。

有害事象は発現率に基づいて分析した。発現率は、関連する安全性解析対象集団における被験

者数のうち、1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合として定義した。

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 13.1 を用いて有害事象をコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にグループ化した。

安全性解析対象集団において、有害事象、中等度又は重度の有害事象、重度の有害事象、治験薬と関連ありと評価された有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、又は試験中止に至った有害事象を発現した被験者数及び被験者の割合（%）を含む要約解析を示した。

症例数設定

本試験では、症例数の正式な算出は行わなかった。本試験に適格な被験者数は、109MS301 試験及び 109MS302 試験に参加し、完了した被験者数に基づき決定した。

結果の要約

被験者の内訳

109MS301 試験及び 109MS302 を完了した被験者は合計 2079 例であり、このうち 109MS303 試験に登録された被験者は 1738 例（84%）、治験薬を 1 回以上投与された被験者は 1736 例（84%）であった。治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、治験薬の投与を完了した被験者は 771 例（44%）、試験を完了した被験者は 759 例（44%）であった。第 2 期に登録され、DMF 240 mg BID の非盲検投与を受けた被験者は 992 例（57%）であった。

曝露

多くの被験者（909 例、52%）が 6 年以上の投与を受けた。治験薬の曝露期間の中央値は 5.848 年であった。多くの被験者（945 例、54%）が 6 年以上試験に参加した。試験期間の中央値は 6.218 年であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

女性の割合（1212 例、70%）は男性（524 例、30%）よりも高かった。被験者の平均年齢は 39.8 歳、体重の平均値（標準偏差［SD］）は 71.7（17.58）kg、体格指数（BMI）の平均値（SD）は 25.4（5.60）kg/m^2 であった。多くの被験者（995 例、57%）は、東欧、インド、グアテマラ、及びメキシコで構成される Region 3 で登録された。

109MS303 試験の被験者のベースライン時の疾患特性は、以下のとおりであった。MS 症状の最初の発症からの期間の中央値は 8 年（範囲：2～44 年）であり、MS の最初の診断からの期間の中央値は 5 年（範囲：1～35 年）であった。109MS301 試験又は 109MS302 試験のベースライン前の 12 ヵ月以内及び 3 年以内に報告された再発回数の中央値（最小、最大）は、それぞれ 1.0（0、8）回及び 2.0（0、12）回であった。直近の前試験（109MS301 試験又は 109MS302 試験）における再発からの期間の中央値（最小、最大）は、5.0（1、125）ヵ月であった。多くの被験

者（1238 例、71%）は、109MS301 試験又は 109MS302 試験中に独立神経評価委員会（INEC）により確定された再発を有しなかった。

ベースライン時の EDSS スコアの中央値（最小、最大）は、109MS301 試験及び 109MS302 試験では 2.5（0.0、6.0）、109MS303 試験では 2.0（0、8.5）であった。

MRI データは 752 例の被験者の部分集団から得られた。多くの被験者（593 例、79%）は、ベースライン時に Gd 造影病巣を有しておらず、Gd 造影病巣容積の中央値（最小、最大）は 0.0（0、3736）mm^3 であった。ベースライン時の T2 高信号病巣容積の中央値（最小、最大）は 6392.0（6、85685）mm^3、T1 低信号病巣容積の中央値（最小、最大）は 1482.0（0、43133）mm^3 であった。ベースライン時の全脳の MTR の中央値（最小、最大）は 32.3（25、48）であった。

有効性の結果

MS の被験者における DMF 240 mg BID 又は TID の長期有効性は以下のとおりであった。

- 被験者の多くで再発は認められず、ARR は試験期間をとおして一定であった。被験者の多くで EDSS スコアの上昇により評価される障害進行（24 週間で確定）は認められなかった。100%コントラストのチャートでは VFT スコアの変動はほとんど認められず、2.5%及び 1.25%コントラストのチャートではわずかな低下が認められた。
- MRI 評価では、多くの被験者が Gd 造影病巣を有しておらず、Gd 造影病巣数は低値のままであった。Gd 造影病巣容積には経時的な変動が認められたが、Gd 造影病巣容積の中央値は試験期間をとおして 0 のままであった。各年の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数及び新規 T1 低信号病巣数の調整した平均値及び中央値は、いずれの投与群も低値のままであった。T2 高信号病巣容積及び T1 低信号病巣容積にベースラインと比較してはわずかな増加が認められたが、ベースライン時の容積からの変化は非常に多様であり、試験期間をとおしてすべての投与群で病巣容積の増加及び減少が認められた。全脳の脳容積変化率又は MTR にほとんど変動は認められなかった。
- SF-36 及び EQ-5D を用いて測定した QOL スコアは、試験期間をとおして一定であった。

安全性の結果

安全性解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受けた 1736 例を含めた。症例数を増やすため、一部の安全性解析は、109MS303 試験の安全性解析対象集団並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験で DMF の投与を受けたが 109MS303 試験に参加しなかった被験者からなる 2263 例の被験者を含む安全性解析対象集団を用いて実施した。

安全性評価の結果は以下のとおりであった。

- 試験期間中に有害事象を発現した被験者は合計 1638 例（94%）であった。各投与群の被験者の多くが、中等度の有害事象を発現した。
- 治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された有害事象を発現した被験者は合計 507 例（29%）であった。最もよくみられた治験薬と関連ありと評価された有害事象は、潮紅、下痢、及び上腹部痛であった。

- 試験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者は合計 551 例（32%）であった。最も発現率が高かった重篤な有害事象の SOC は、「神経系障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。最もよくみられた重篤な有害事象の PT は多発性硬化症再発であった。治験薬と関連ありと評価された重篤な有害事象（PT）の発現率はいずれも 1%未満であった。
- 試験期間中に死亡した被験者は合計 11 例であった。このうち進行性多巣性白質脳症（PML）を併発していた 1 例は肺炎により死亡し、肺炎は治験薬と関連ありと評価された。DMF と関連ありと評価された PML の最初の事象は、重度のリンパ球減少症が長期化している状態で発現したことから、血液学的評価をより頻繁に行うこと及び ALC に基づく DMF 投与中止基準を治験実施計画書に追加した。
- 試験期間中に治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は合計 282 例（16%）であった。発現率が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）は、多発性硬化症再発、リンパ球減少症、及びリンパ球数減少であった。
- 試験中止に至った有害事象を発現した被験者は合計 280 例（16%）であった。発現率が 1%以上の試験中止に至った有害事象（PT）は、多発性硬化症再発、リンパ球減少症、及び潮紅であった。
- 最もよくみられた特に注目すべき有害事象（AESI）の発現率は以下のとおりであった：感染症関連事象（67%）、消化管忍容性関連事象（35%）、及び潮紅／潮紅関連事象（30%）。AESI のうち発現率が 15%未満の事象は、肝障害（11%）、リンパ球減少症（5%）、悪性腫瘍（3%）、白血球減少症（2%）、及び虚血性心血管系事象（1%）であった。PML は 1 例（< 1%）に認められ、帯状疱疹は 87 例（5%）に認められた。
- ALC が AESI の発現率に及ぼす影響は限定的であった。感染症関連事象が認められた被験者の割合は、ALC が常に LLN 以上であった被験者では 62%であり、重度のリンパ球減少症が長期化している被験者での 74%、中等度のリンパ球減少症が長期化している被験者での 82%、ALC が常に LLN 未満であった被験者（0.8×10^9/L 未満が 6 ヵ月間以上持続した被験者を除く）での 76%と比較してわずかに低かった。しかしながら、被験者 1 人年当たりの感染の発現率はすべてのリンパ球カテゴリーで同程度であった。DMF と関連ありと評価された PML の事象は、重度かつ持続性のリンパ球減少症を有する被験者で発現した。
- DMF の投与を受けた被験者では、ALC は最初の 48 週間で減少し、その後は安定した。多くの被験者は ALC が常に LLN 以上であったが（1300 例、59%）、235 例（11%）は中等度のリンパ球減少症が長期化し、53 例（2%）は重度のリンパ球減少症が長期化していた。
- ALC に対する DMF の薬力学的作用は、B 細胞及び NK 細胞と比較して主に T 細胞に影響を与えるため、ALC と、CD4+T 細胞及び CD8+T 細胞との相関性を評価した。横断分析の結果、ALC と、CD4+T 細胞サブセット及び CD8+T 細胞サブセットとの間に高い相関が確認された。
- 本試験中に 34 件の妊娠が報告され、そのうち 23 件は先天性欠陥のない生児を出産した。自然流産（妊娠 15 週以下）が 4 件、先天異常による誘発流産が 3 件であった。
- 肝トランスアミナーゼの上昇が認められた被験者の大部分で、肝トランスアミナーゼ値は ULN の 3 倍未満であった。
- いずれの投与群においても被験者の大部分でバイタルサインの異常は認められず、試験期間中の平均体重は安定していた。

結論

成人 RRMS 患者を対象とした DMF 長期投与（240 mg BID 又は 240 mg TID）の 10 年間にわたる評価により、DMF は非常に良好な安全性プロファイルを示し、頑健な有効性結果に裏付けられた。本試験期間中に新たな安全性シグナルが特定された。DMF と関連ありと評価された PML の最初の事象は、重度のリンパ球減少症が長期化している状態で発現した。これを受けて、長期にわたり重度のリンパ球減少症が発現している被験者における DMF 投与中止基準を含む治験実施計画書の改訂が行われた。本試験中にさらなる PML の発現は認められず、本長期解析において、他の新たな安全性シグナルは特定されなかった。さらに、DMF の投与により低い再発率及び障害進行の遅延が示された。全体として、患者報告アウトカムは投与期間をとおして安定していた。以上の結果から、本試験では DMF の良好な安全性及び有効性プロファイルが最長 10 年間の投与期間にわたって維持されることが示された。

4.9 109MS305 試験（パート 2） モジュール 5.3.5.2.4

試験の表題

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects From the Asia-Pacific Region and Other Countries With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

治験責任医師／治験調整医師

[redacted]

[redacted]（[redacted]）

試験期間

パート 2 の初回投与日：2013 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験終了日：2018 年 9 月 4 日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

パート 1 から移行した適格被験者を対象に、BG00012（フマル酸ジメチル［DMF］）の長期安全性プロファイルを評価する。

追加目的

- DMF の長期有効性を評価する。
- 頭部核磁気共鳴画像法（MRI）上の多発性硬化症（MS）病巣に及ぼす DMF の長期的効果をさらに評価する。
- 医療経済学的評価に及ぼす DMF の長期的効果を評価する。

探索的目的

- DMF のリンパ球数に対する影響を評価する。
- リンパ球数が基準値下限未満の被験者のリンパ球数及びリンパ球サブセット数の回復を評価する。

試験デザイン

本試験のパート 2 は、パート 1 を完了してパート 2 継続試験期間の組入れ基準を満たした被験者を対象とした多施設共同長期非盲検安全性継続試験期間であった。パート 2 の結果は、パート 1 の長期安全性継続期間としてパート 1 とは別に報告した。本個々の試験のまとめに要約したパート 2 の治験総括報告書（CSR）は、パート 2 の治験方法と最終結果を記載したものである。なお、中間 CSR には 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までの結果を記載した。

パート 2 では、DMF 120 mg（DMF 120 mg カプセル 1 個）を 1 日 2 回（BID）で 1 週間投与した後、DMF 240 mg（DMF 120 mg カプセル 2 個）を Day 8 から BID 投与し、パート 2 開始から最長 4.5 年間継続投与した。

パート 2 では、Week 48 及び 1 年ごとの来院時に頭部 MRI を実施し、Week 36 及び 48 並びに以降は 24 週ごとに総合障害度スケール（EDSS）による評価を実施した。パート 1 の Week 24 に収集した MRI 及び EDSS データを、本試験のパート 2 のベースライン値とみなした。再発が疑われる被験者は、規定外の再発評価来院を実施した。また、以下の安全性パラメータについて、様々な間隔で評価を実施した：身体検査、バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学的検査、脂質プロファイル、尿検査、血清、及び尿妊娠検査、並びに併用薬及び有害事象のモニタリング。

被験者数（計画時及び解析時）

本試験のパート 1 を完了した被験者は合計 213 例であり、全 213 例がパート 2 で DMF の投与を受けた（パート 1 のプラセボ群：108 例、パート 1 の DMF 群：105 例）。これらの 213 例をパート 2 の Intent-to-treat（ITT）解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

試験対象集団

選択基準

パート 1 に参加した被験者が、パート 2 のベースライン来院時点（Week 24）で以下の適格基準を満たしていたとき、本試験のパート 2 継続試験期間の参加に適格とした。

- 本試験の目的及びリスクを理解する能力があり、署名と日付を記した文書による同意が得られており、国及び現地のプライバシー規則に従って保護対象保健情報を用いることを了承している被験者
- 治験実施計画書に従ってパート 1 に参加し、パート 1 を完了した被験者。治験薬の投与を早期に中止したが、パート 1 の来院スケジュールを完了した被験者を含む
- 試験参加中に有効な避妊法を使用し、治験薬最終投与後 12 週間は避妊を継続する意思と能力を有する、妊娠する可能性のある女性被験者及び外科的不妊手術を受けていない男性被験者

除外基準

パート 2 のベースライン来院時点（Week 24）で以下の除外基準のいずれかに該当する候補者

は、パート 2 継続試験期間から除外することとした。

- 臨床検査値を含む病歴の重大な変化、心血管リスク因子、又は本試験のパート 1 で試験参加から除外すべきと治験責任医師に判断された臨床的に重大な状態にある被験者。治験責任医師は、被験者が医学的に参加に適しており、治験薬の投与に適さない疾患がないか再度確認しなければならない。
- 有害事象のため、又は治験実施計画書の定義による再発若しくは障害の進行以外の理由によりパート 1 で治験薬の投与を中止した被験者
- 悪性腫瘍の病歴、ただしパート 2 継続試験期間への登録前に基底細胞癌を完全に切除した被験者は適格とした。
- 重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応の病歴がある被験者
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）／血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）／血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、又はγ-グルタミルトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の 3 倍を超える被験者
- 試験期間中に妊娠を検討している女性被験者、又は現在妊娠中若しくは授乳中の女性被験者
- 以前に本試験のパート 2 に参加したことがある被験者
- 治験実施計画書の規定を遵守することに同意しない又は遵守する能力がない被験者（治験実施計画書を遵守する能力に影響を及ぼすことが予想される状態［身体的、精神的、又は社会的］が認められる者を含む。）
- その他の理由により、治療責任医師又は治験依頼者より本試験参加に適さないと判断された被験者

被験薬/ロット番号

DMF は腸溶性ミニタブレットを青色と白色のゼラチンカプセルに充填した経口製剤であった。各カプセルの DMF 含量は 120 mg であった。パート 2 は非盲検試験期間であるため、ロット番号情報は収集しなかった。

投与期間及びフォローアップ期間

本試験の合計期間は最長 5 年であった（パート 1 は 0.5 年、パート 2 は最長 4.5 年）。

評価項目

有効性

MRI 評価（ガドリニウム［Gd］造影病巣、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣、新規 T1 低信号病巣、パート 2 の Week 48 における Gd 造影病巣から T1 低信号病巣への変化）、再発評価、EDSS、及び患者報告アウトカム（PRO）（視覚的評価［VAS］、健康関連 QOL 質問票 SF-36［SF-36］、EuroQol 健康関連尺度［EQ-5D］、Multiple Sclerosis Impact Scale-29［MSIS-29］、及び仕事の生産性及び活動障害［WPAI］）

安全性

有害事象及び重篤な有害事象のモニタリング、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査［β2 ミクログロブリン、微量アルブミン、及び顕微鏡検査を含む］、尿細胞診、及び脂質プロファイル）、バイタルサイン、身体検査及び神経学的検査、並びに併用薬及び併用処置のモニタリング

解析方法

MRI 評価項目（Gd 造影病巣数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、新規 T1 低信号病巣数）については、記述統計量を用いた。正式な統計学的検定を実施しておらず、p 値は算出しなかった。

Gd 造影病巣数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、及び新規 T1 低信号病巣数は、ベースライン来院時（パート 1 の Week 24）及び 1 年ごとの来院時（Week 48、96、144、192、及び 240）に実施した適格性を確認した MRI 検査から算出した。1 年後（Week 48）における Gd 造影病巣から T1 低信号病巣への変化は、被験者内相関を考慮したロジスティック回帰モデルを用いて解析した。このモデルは投与群及びベースライン時の Gd 造影病巣数を含んでいた。

すべての MRI 評価項目及び年間再発率（ARR）は ITT 解析対象集団を対象として算出し、欠測値の補完は行わなかった。記述統計量（平均値、標準偏差［SD］、中央値、及び範囲）を用いて投与群ごとに値を要約した。EDSS に関しては、24 週間持続する障害進行が確定した被験者の割合及び進行までの期間について、Kaplan-Meier 法に基づき投与群ごとに推定した。PRO に関しては、実際の値及びベースラインからの変化量を、記述統計量（平均値、SD、中央値、及び範囲）を用いて投与群ごとに要約した。規定外の再発評価来院に由来するデータは含めなかった。

結果の要約

被験者の内訳

- 本試験のパート 1 を完了した被験者は合計 213 例であり、5 ヵ国 54 施設で治験薬の投与を受けた（日本 106 例、韓国 20 例、台湾 8 例、チェコ 39 例、及びポーランド 40 例）。
- 本試験のパート 2 で 1 回以上 DMF の投与を受けた被験者 213 例のうち、パート 1 でプラセボを投与された被験者（プラセボ/DMF 群、切り替え例）は 108 例（51%）、パート 1 で DMF 240 mg を BID 投与された被験者（DMF/DMF 群、継続例）は 105 例（49%）であった。
- プラセボ/DMF 群の 108 例すべてが治験薬の投与を中止した。最も多くみられた治験薬の投与中止理由は「その他」であり（83 例［77%］）、次いで「同意撤回」（13 例［12%］）、「有害事象」（9 例［8%］）、「治験責任医師の判断」（2 例［2%］）、及び「追跡不能」（1 例［1%未満］）であった。「その他」の理由の大部分は既承認薬のテクフィデラへの切り替えであった。
- DMF/DMF 群の 105 例のうち、治験薬の投与を中止した被験者は 103 例（98%）であった。最も多くみられた治験薬の投与中止理由は「その他」であり（82 例［78%］）、次いで「同意撤回」（14 例［13%］）、「有害事象」（4 例［4%］）、及び「治験責任医師の判断」（3 例［3%］）であった。「その他」の理由の大部分は既承認薬のテクフィデラへの切り替えであった。

- ITT 解析対象集団において、パート 2 の治験薬の平均曝露期間は 944.1 日（プラセボ/DMF 群：908.3 日、DMF/DMF 群：980.8 日）であった。本試験のパート 2 における治験薬投与の総曝露量（人年）は 550.5 人年（プラセボ/DMF 群：268.6 人年、DMF/DMF 群：282.0 人年）であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

- 主な人口統計学的特性、ベースライン時の MS の疾患特性、及び MS の治療歴は、ITT 解析対象集団の投与群間及び解析した主要な部分集団間（アジア人、日本人、及び東欧人）で同様であった。
- ITT 解析対象集団において、女性は 72%であった。年齢の中央値は 36 歳であった。
- ベースライン時の EDSS スコアの中央値はいずれの投与群も 2.0 であり、ベースライン時の EDSS スコアが 2.0 以下であった被験者は 65%であった（プラセボ/DMF 群：69%、DMF/DMF 群：60%）。
- 予想されたように、ベースライン時（Week 24）の Gd 造影病巣数の平均値は、本試験のパート 1 で DMF を投与された被験者と比較して、パート 1 でプラセボを投与された被験者の方が多かった。ベースライン時（Week 24）に Gd 造影病巣が認められなかった被験者は、プラセボ/DMF 群が 59%、DMF/DMF 群が 85%であった。
- ITT 解析対象集団において、本試験のパート 2 で併用薬を使用した被験者は 96%であった。

有効性の結果

パート 1 のプラセボからパート 2 で DMF に切り替えたプラセボ/DMF 群では、DMF 投与に対する MRI 評価項目及び臨床評価項目での効果は、本試験全体の Week 48（パート 2 の Week 24）という早い段階から認められ、その後もおおむね維持された。パート 1 及びパート 2 の両方で DMF を投与された DMF/DMF 群では、DMF 投与に対する MRI 評価項目及び臨床評価項目で効果の維持が認められた。また、アジア人、日本人、及び東欧人被験者の部分集団解析結果は、ITT 解析対象集団における結果とおおむね一致していた。

最長 240 週間の投与期間全体（プラセボ/DMF 群の被験者では最長 216 週間の DMF 投与を反映）をとおした有効性データを収集したが、被験者の試験中止により（主に既承認薬のテクフィデラへの切り替えによる）、Week 192 より後の時点のデータは限られており、評価項目の平均値によるデータの解釈には不十分と考えられた。割合及び比率に基づく評価項目は、すべての投与期間のデータを使用した。Week 192 では、プラセボ/DMF 群及び DMF/DMF 群のいずれにおいても、60 例を超える被験者がすべての MRI 評価項目を含む大部分の有効性評価データを有していた。

- すべての MRI 評価項目は本試験の Week 48（パート 1 とパート 2 でそれぞれ 24 週間）で評価され、ほとんどの場合 Week 192 でも評価された。以下に結果を示す。
  - プラセボ/DMF 群の被験者では Week 48 に Gd 造影病巣数の平均値が減少したのに対し（パート 1 の 1.4 個からパート 2 で 0.4 個）、DMF/DMF 群の被験者では有効性の持続がみられた（パート 1 の 0.2 個からパート 2 で 0.3 個）。Week 48 以降の Gd 造影病巣数は、プラセボ/DMF 群及び DMF/DMF 群のいずれにおいてもおおむね維持された。
  - 48 週間をとおした新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値は、プラセボ/DMF

群の被験者でパート 1 の 4.9 個からパート 2 で 2.3 個に減少し、DMF/DMF 群の被験者でパート 1 の 1.9 個からパート 2 で 1.1 個に減少した。Week 48 以降の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、プラセボ/DMF 群及び DMF/DMF 群のいずれにおいても多少の変動を示したがおおむね維持された。

- 48 週間をとおした新規 T1 低信号病巣数の平均値は、プラセボ/DMF 群の被験者でパート 1 の 2.5 個からパート 2 で 1.7 個に減少し、DMF/DMF 群の被験者でパート 1 の 1.4 個からパート 2 で 0.7 個に減少した。Week 48 以降の新規 T1 低信号病巣数は、プラセボ/DMF 群ではさらなる減少を示し、DMF/DMF 群ではおおむね維持された。
- Week 12 から 24 の間に実施された MRI で観察された Gd 造影病巣のうち、Week 48 に T1 低信号病巣に変化した病巣の総数は、プラセボ/DMF 群と比較して DMF/DMF 群の方が少なかった（プラセボ/DMF 群：239/473 個［51%］、DMF/DMF 群：70/119 個［59%］）。この結果から、神経組織損傷を抑制するためには、DMF を用いた早期の治療により新規 Gd 造影病巣の発生を防ぐことが重要であることが示唆された。

- パート 2 のベースライン（試験全体の Week 24）又はパート 1 のベースラインから投与終了（最長で Week 240）までの臨床評価項目を評価し、以下の結果が得られた。
  - パート 1 及びパート 2 の調整した ARR は、プラセボ/DMF 群が 0.65 及び 0.29、DMF/DMF 群が 0.45 及び 0.24 であり、いずれの投与群でもパート 1 と比較してパート 2 で低下した。
  - パート 1 及びパート 2 を合わせた試験期間中に再発がみられた被験者の割合は、プラセボ/DMF 群が 53%、DMF/DMF 群が 41%であり（パート 1 ではそれぞれ 30%及び 21%）、DMF 投与期間中の再発率の低下が示された。
  - 投与終了までの EDSS スコアの上昇により評価した 24 週間持続する障害進行が確定した被験者は、プラセボ/DMF 群が 19 例、DMF/DMF 群が 12 例であった。

- PRO の結果から、パート 2 の投与期間をとおして変化はわずかであり、有意差は認められないことが示された。

安全性の結果

DMF は良好な安全性プロファイルを示し、試験終了まで忍容性は良好であった。

有効性データの解析と同様に、被験者の試験中止により特定の時点で報告された値の安全性解析については、おおむね Week 192（Month 48）が本試験の CSR で検討した最終評価時点である。規定の時点でデータが得られた被験者数は安全性評価項目によって異なるため、必要に応じてその値を含めた。

本試験のパート 2 の結論を以下に要約する。

- DMF/DMF 群に最もよくみられた有害事象（発現率 5%以上）で、プラセボ/DMF 群と比較して発現率が 2%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎、インフルエンザ、関節痛、発疹、膀胱炎、胃腸炎、リンパ球数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、背部痛、浮動性めまい、転倒、及び感覚鈍麻であった。
- 有害事象がみられた被験者の大半は重症度が軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現率は、プラセボ/DMF 群及び DMF/DMF 群でそれぞれ 14%及び 6%であった。

- 重篤な有害事象の発現率は、プラセボ/DMF 群及び DMF/DMF 群で同程度であった（それぞれ 26%及び 27%）。重篤な有害事象の大部分は多発性硬化症再発であった（プラセボ/DMF 群：17%、DMF/DMF 群：15%）。多発性硬化症再発以外の個々の重篤な有害事象の発現率は低く（概して 1%未満）、大部分の重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断された。
- 試験中止に至った有害事象の発現率は低く、両投与群で同程度であった（プラセボ/DMF 群：9 例、DMF/DMF 群：2 例）。
- 本試験のパート 2 で認められた特に注目すべき有害事象及び臨床検査データの要約を以下に示す。
  - 潮紅及び消化管関連事象の発現率は、投与開始から最初の 1 ヵ月間で最も高く、それ以降は大幅に低下した。潮紅により DMF の投与を中止した被験者はプラセボ/DMF 群の 2 例、消化管関連事象により DMF の投与を中止した被験者はプラセボ/DMF 群の 3 例であった。DMF/DMF 群では、潮紅又は消化管関連事象により DMF の投与を中止した被験者はいなかった。潮紅及び潮紅関連症状の重篤な有害事象は報告されなかったが、消化管関連事象の重篤な有害事象がプラセボ/DMF 群の 2 例で報告された。
  - 感染の発現率は、プラセボ/DMF 群と比較して DMF/DMF 群でわずかに高かった。プラセボ/DMF 群及び DMF/DMF 群に最もよくみられた感染（各投与群の発現率 5%以上）は、鼻咽頭炎、インフルエンザ、膀胱炎、上気道感染、及び帯状疱疹であった。パート 2 で重度の感染を発現した被験者は 2 例であった。感染により試験中止となった被験者は認められなかった。重篤な感染（膀胱炎、腎盂腎炎、骨盤内炎症性疾患、及び尿路感染を含む）の発現率は低かった。日和見感染の可能性のある事象（サイトメガロウイルス感染）が DMF/DMF 群の 1 例で認められたが、重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。
  - 心血管系事象の発現率は、プラセボ/DMF 群及び DMF/DMF 群で同程度であったが（それぞれ 8%及び 6%）、これらの事象を検討した結果、大部分の事象が治験薬と関連なしと判断された。重篤な心血管系事象は合計 3 例に認められた（DMF/DMF 群：急性心筋梗塞及び心筋梗塞、プラセボ/DMF 群：心房細動）。治験薬の投与中止に至った心血管系事象は認められなかった。
  - 肝障害の有害事象の発現率は、プラセボ/DMF 群（15%）の方が DMF/DMF 群（10%）より高く、この差は主に肝機能異常と肝障害の事象によるものであった。プラセボ/DMF 群において Week 28 に ALT 及び AST の平均値に一過性の上昇が認められたが、Week 40 までにほぼベースライン値（Week 24）に戻り、その後はベースライン値付近を変動した。この一過性の上昇は、DMF 総投与期間における Week 4 の結果と関連付けられる。また、DMF の投与を受けて肝トランスアミナーゼが上昇した被験者の大部分は、ALT 及び AST のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍未満であり、ALT 又は AST の ULN の 3 倍以上の増加と同時に、総ビリルビン値が ULN の 2 倍超に増加した被験者はいなかった。
  - 腎障害の有害事象の発現率は、両投与群で同程度であった（プラセボ/DMF 群：10%、DMF/DMF 群：12%）。ミクロアルブミン尿を除き、腎障害の有害事象の発現率は低かった（3%以下）。しかし、連続して 2 回以上の来院で蛋白尿陽性になった被験者の割合は、DMF/DMF 群と比較してプラセボ/DMF 群で高かった（プラセボ/DMF 群：49%、DMF/DMF 群：44%）。また、尿中微量アルブミン及び β2 ミクログロブリンについては、プラセボ/DMF 群と DMF/DMF 群の間に臨床的に重要な差はみられなかった。腎機能検査及び電解質パラ

メータに関して、プラセボ/DMF 群と DMF/DMF 群の間に顕著な差は認められなかった。腎障害の有害事象の 3 ヵ月間隔の発現率は、最初の 3 ヵ月で高く（4%）、その後は低く安定していた。

- 悪性新生物は報告されなかった。
- DMF を投与した被験者では、白血球数の平均値が試験期間中に減少し、これはリンパ球数減少によるものであった。プラセボ/DMF 群のリンパ球数の平均減少率は、ベースラインの Week 24 から Week 144 までが約 20%（各投与群約 80 例）、ベースラインの Week 24 から Week 192 までが約 23%（各投与群約 40 例）であり、リンパ球数の平均値は基準値内で推移した。
- 尿中ケトン体がベースライン値から高値／陽性へ変動した割合は、プラセボ/DMF 群（71%）の方が DMF/DMF 群（65%）より高かった。
- 臨床検査値パラメータ又はバイタルサインについて、ほかに特筆すべき所見は認められなかった。

最長 240 週間の DMF への曝露を表す DMF 総投与期間における結論を以下に要約する。

- 治験薬の平均曝露期間は 1000.6 日（143 週）であった。
- 最もよくみられた有害事象（発現率 10%以上）には、鼻咽頭炎、潮紅、上気道感染、消化管関連事象（下痢、悪心、及び上腹部痛）、頭痛、インフルエンザ、関節痛、及びそう痒症（皮膚関連事象）を含み、DMF 総投与期間の DMF 投与例での多発性硬化症再発の発現率は 41%であった。
- 重度の有害事象の発現率は 12%であった。重篤な有害事象の発現率は 28%であり、投与開始後 3 ヵ月間はやや高く、その後の試験期間は安定していた。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分（9 例）は、DMF の投与開始後 3 ヵ月間に報告された。
- DMF 総投与期間において、特に注目すべき有害事象及び臨床検査値に関する臨床的に重要な差は認められなかった。

要約すると、109MS305 試験の非盲検期間であるパート 2 において、東アジア諸国（主に日本）及び東欧諸国の被験者に DMF を最長 240 週間投与した時（平均曝露期間 : 143 週間）の忍容性は良好であり、安全性プロファイルも許容可能であった。アジア人、日本人、及び東欧人の被験者に DMF を最長 240 週間投与したときの安全性プロファイルは、全被験者集団における結果及びこれまでに知られている安全性プロファイルと一致していた。有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現率、臨床検査結果、並びにバイタルサインに関して、全被験者集団と地域的な部分集団の間に意味のある差は認められなかった。

結論

- ベースライン時の人口統計学的データ及びMRI特性を含むMSの疾患特性に地域間の不均衡は認められず、疾患活動性が認められる再発寛解型MS患者集団に典型的なものであった。
- パート1のプラセボからパート2でDMFに切り替えた被験者では、投与開始後24週という早い段階からMRI評価項目及び臨床評価項目での効果が観察され、その後も維持された。試験の両パートでDMFを投与された被験者では、継続的な効果が観察された。アジア人及び日本人の部分集団の有効性は、本試験のパート2における全被験者集団の有効性と一致していた。
- DMFを最長216週間（プラセボ/DMF群）又は最長240週間（DMF/DMF群）投与したときの安全性プロファイルは許容可能であることが示された。大部分の被験者が治験薬の投与を早期に中止したため、治験薬の平均曝露期間は、プラセボ/DMF群で908.3日（130週間）、DMF/DMF群で1090.4日（156週間）であった。試験中止により治験薬の投与を中止した被験者の大部分は、既承認薬のテクフィデラの服用を開始した。アジア人、日本人、及び東欧人の被験者の部分集団間及び全被験者集団との間で、有害事象、臨床検査パラメータ、又はバイタルサインの解析結果に臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 本試験の有効性及び安全性の結果（東アジア諸国の被験者の結果を含む）は、これまでにDMFから得られたすべての結果と一致していた。

5 付録

5.1 ALK8700-A302 試験

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（1/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAE	198 (78.3)	210 (83.7)	408 (81.0)
血液およびリンパ系障害	3 (1.2)	11 (4.4)	14 (2.8)
貧血	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
リンパ球減少症	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
好酸球増加症	0	2 (0.8)	2 (0.4)
リンパ節症	0	2 (0.8)	2 (0.4)
白血球増加症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血小板減少症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心臓障害	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
心房細動	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心粗動	1 (0.4)	0	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（2/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
上室性期外収縮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頻脈	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.8)	0	2 (0.4)
耳鳴	1 (0.4)	0	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼障害	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.2)
眼痛	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
霧視	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
胃腸障害	88 (34.8)	123 (49.0)	211 (41.9)
下痢	39 (15.4)	56 (22.3)	95 (18.8)
悪心	37 (14.6)	52 (20.7)	89 (17.7)
上腹部痛	17 (6.7)	39 (15.5)	56 (11.1)
腹痛	16 (6.3)	24 (9.6)	40 (7.9)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（3/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
下腹部痛	15 (5.9)	17 (6.8)	32 (6.3)
嘔吐	9 (3.6)	22 (8.8)	31 (6.2)
消化不良	5 (2.0)	5 (2.0)	10 (2.0)
腹部膨満	4 (1.6)	5 (2.0)	9 (1.8)
腹部不快感	3 (1.2)	5 (2.0)	8 (1.6)
鼓腸	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
便秘	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)
口内乾燥	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
おくび	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
消化器痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
齲歯	0	1 (0.4)	1 (0.2)
軟便	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
痔核	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口唇乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（4/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
食道痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
吐き戻し	1 (0.4)	0	1 (0.2)
流涎過多	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (6.3)	30 (12.0)	46 (9.1)
疲労	6 (2.4)	13 (5.2)	19 (3.8)
熱感	4 (1.6)	6 (2.4)	10 (2.0)
発熱	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
無力症	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)
疼痛	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)
悪寒	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
末梢性浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
胸部不快感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
異常感	1 (0.4)	0	1 (0.2)
歩行障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（5/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
異物感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口渇	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胆嚢炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫系障害	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
季節性アレルギー	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
感染症および寄生虫症	43 (17.0)	35 (13.9)	78 (15.5)
上咽頭炎	15 (5.9)	11 (4.4)	26 (5.2)
上気道感染	9 (3.6)	9 (3.6)	18 (3.6)
尿路感染	8 (3.2)	9 (3.6)	17 (3.4)
ウイルス性胃腸炎	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（6/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
副鼻腔炎	4 (1.6)	0	4 (0.8)
気管支炎	0	3 (1.2)	3 (0.6)
無症候性細菌尿	0	2 (0.8)	2 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
咽頭炎	2 (0.8)	0	2 (0.4)
細菌尿	1 (0.4)	0	1 (0.2)
結膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
真菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
喉頭炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肺炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
鼻炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯感染	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腟感染	1 (0.4)	0	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（7/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.6)	8 (3.2)	12 (2.4)
裂傷	0	2 (0.8)	2 (0.4)
熱傷	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
節足動物咬傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
背部損傷	1 (0.4)	0	1 (0.2)
挫傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
転倒	1 (0.4)	0	1 (0.2)
靭帯断裂	0	1 (0.4)	1 (0.2)
靭帯捻挫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋挫傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
過量投与	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腱断裂	1 (0.4)	0	1 (0.2)
創傷	1 (0.4)	0	1 (0.2)
臨床検査	27 (10.7)	24 (9.6)	51 (10.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.5)	9 (3.6)	23 (4.6)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（8/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.6)	5 (2.0)	14 (2.8)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	6 (2.4)	2 (0.8)	8 (1.6)
尿中β2 ミクログロブリン増加	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (1.2)	3 (0.6)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
体温上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿中アルブミン陽性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中リン減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中カリウム減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（9/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
好中球数減少	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿中亜硝酸塩陽性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿検査異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿中ウロビリノーゲン	1 (0.4)	0	1 (0.2)
体重増加	1 (0.4)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	9 (3.6)	4 (1.6)	13 (2.6)
食欲減退	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
脱水	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
ビタミン D 欠乏	2 (0.8)	0	2 (0.4)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.4)	0	1 (0.2)
痛風	1 (0.4)	0	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
低カリウム血症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
食欲亢進	1 (0.4)	0	1 (0.2)
多飲症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ビタミン B12 欠乏	1 (0.4)	0	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（10/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	14 (5.5)	20 (8.0)	34 (6.7)
背部痛	3 (1.2)	5 (2.0)	8 (1.6)
関節痛	4 (1.6)	1 (0.4)	5 (1.0)
関節腫脹	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)
筋力低下	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (1.0)
四肢痛	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)
脊椎痛	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
筋骨格痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
頚部痛	0	2 (0.8)	2 (0.4)
筋肉疲労	1 (0.4)	0	1 (0.2)
筋痙縮	1 (0.4)	0	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	1 (0.2)
筋肉痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
顎痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	37 (14.6)	34 (13.5)	71 (14.1)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（11/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
頭痛	10 (4.0)	14 (5.6)	24 (4.8)
多発性硬化症再発	10 (4.0)	7 (2.8)	17 (3.4)
浮動性めまい	5 (2.0)	2 (0.8)	7 (1.4)
感覚鈍麻	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)
錯感覚	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)
灼熱感	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
傾眠	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
振戦	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
異常感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
味覚異常	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
筋痙直	2 (0.8)	0	2 (0.4)
異痛症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
失語症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
平衡障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)
注意力障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
構語障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（12/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
過眠症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
感覚異常性大腿神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
片頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
失神	1 (0.4)	0	1 (0.2)
精神障害	11 (4.3)	9 (3.6)	20 (4.0)
うつ病	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
不眠症	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
不安	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
パニック発作	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
異常な夢	1 (0.4)	0	1 (0.2)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)
感情不安定	0	1 (0.4)	1 (0.2)
無感情	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感情的苦悩	1 (0.4)	0	1 (0.2)
幻嗅	0	1 (0.4)	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（13/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
大うつ病	1 (0.4)	0	1 (0.2)
神経過敏	1 (0.4)	0	1 (0.2)
神経症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
自殺企図	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	5 (2.0)	7 (2.8)	12 (2.4)
蛋白尿	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)
血尿	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
糖尿	1 (0.4)	0	1 (0.2)
緊張性膀胱	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿意切迫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頻尿	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿失禁	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿閉	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿臭異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（14/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
月経困難症	2 (0.8)	0	2 (0.4)
子宮内膜肥大	1 (0.4)	0	1 (0.2)
月経障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)
不規則月経	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不正子宮出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頻発月経	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.0)	10 (4.0)	20 (4.0)
咳嗽	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)
鼻漏	0	3 (1.2)	3 (0.6)
鼻出血	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
口腔咽頭痛	2 (0.8)	0	2 (0.4)
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
喘息	1 (0.4)	0	1 (0.2)
発声障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（15/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸困難	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胸水	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺うっ血	1 (0.4)	0	1 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	0	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	49 (19.4)	58 (23.1)	107 (21.2)
紅斑	20 (7.9)	21 (8.4)	41 (8.1)
そう痒症	18 (7.1)	18 (7.2)	36 (7.1)
全身紅斑	4 (1.6)	9 (3.6)	13 (2.6)
発疹	4 (1.6)	6 (2.4)	10 (2.0)
全身性そう痒症	2 (0.8)	6 (2.4)	8 (1.6)
蕁麻疹	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)
脱毛症	0	2 (0.8)	2 (0.4)
寝汗	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（16/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
ざ瘡	0	1 (0.4)	1 (0.2)
冷汗	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
薬疹	1 (0.4)	0	1 (0.2)
多汗症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
網状皮斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪の障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
紅斑性皮疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性皮疹	1 (0.4)	0	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚病変	0	1 (0.4)	1 (0.2)
毛細血管拡張症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
接触蕁麻疹	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血管障害	88 (34.8)	107 (42.6)	195 (38.7)
潮紅	83 (32.8)	102 (40.6)	185 (36.7)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term during Treatment Period
Part A and Part B Safety Population（17/17）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
ほてり	4 (1.6)	2 (0.8)	6 (1.2)
高血圧	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
紅痛症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
低血圧	0	1 (0.4)	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event.
n = number of subjects with adverse events in a group. If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:04

Table 2 Summary of Drug Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period Part A and Part B Safety Population（1/8）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAE	165 (65.2)	181 (72.1)	346 (68.7)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (1.0)
リンパ球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
好酸球増加症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
リンパ節症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血小板減少症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸障害	81 (32.0)	107 (42.6)	188 (37.3)
下痢	35 (13.8)	47 (18.7)	82 (16.3)
悪心	34 (13.4)	45 (17.9)	79 (15.7)
上腹部痛	16 (6.3)	35 (13.9)	51 (10.1)
腹痛	14 (5.5)	24 (9.6)	38 (7.5)
下腹部痛	15 (5.9)	17 (6.8)	32 (6.3)
嘔吐	8 (3.2)	19 (7.6)	27 (5.4)
腹部膨満	4 (1.6)	5 (2.0)	9 (1.8)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event;n = number of subjects with adverse events in a group.
If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Note: Related = definitely related, probably related, or possibly related.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-drgrel-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:05

Table 2 Summary of Drug Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period Part A and Part B Safety Population（2/8）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
腹部不快感	3 (1.2)	5 (2.0)	8 (1.6)
消化不良	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
鼓腸	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)
おくび	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
消化器痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
便秘	1 (0.4)	0	1 (0.2)
口内乾燥	0	1 (0.4)	1 (0.2)
軟便	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
食道痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
吐き戻し	1 (0.4)	0	1 (0.2)
流涎過多	0	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.8)	16 (6.4)	23 (4.6)
熱感	4 (1.6)	6 (2.4)	10 (2.0)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event;n = number of subjects with adverse events in a group.
If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Note: Related = definitely related, probably related, or possibly related.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-drgrel-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:05

Table 2 Summary of Drug Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period Part A and Part B Safety Population（3/8）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
疲労	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)
悪寒	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
無力症	0	2 (0.8)	2 (0.4)
疼痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
発熱	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
胸部不快感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)
季節性アレルギー	1 (0.4)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	5 (2.0)	3 (1.2)	8 (1.6)
上気道感染	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
尿路感染	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上咽頭炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event;n = number of subjects with adverse events in a group.
If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Note: Related = definitely related, probably related, or possibly related.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-drgrel-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:05

Table 2 Summary of Drug Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period Part A and Part B Safety Population（4/8）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0	1 (0.2)
臨床検査	20 (7.9)	14 (5.6)	34 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.5)	9 (3.6)	23 (4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.2)	5 (2.0)	13 (2.6)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)
尿中β2 ミクログロブリン増加	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
体温上昇	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	1 (0.2)
好中球数減少	1 (0.4)	0	1 (0.2)
体重増加	1 (0.4)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)
食欲減退	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event;n = number of subjects with adverse events in a group.
If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Note: Related = definitely related, probably related, or possibly related.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-drgrel-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:05

Table 2 Summary of Drug Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period Part A and Part B Safety Population（5/8）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
食欲亢進	1 (0.4)	0	1 (0.2)
多飲症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8)	0	2 (0.4)
背部痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
筋肉疲労	1 (0.4)	0	1 (0.2)
筋力低下	1 (0.4)	0	1 (0.2)
神経系障害	15 (5.9)	13 (5.2)	28 (5.6)
頭痛	9 (3.6)	7 (2.8)	16 (3.2)
錯感覚	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)
灼熱感	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
浮動性めまい	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
味覚異常	1 (0.4)	0	1 (0.2)
片頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
多発性硬化症再発	1 (0.4)	0	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event;n = number of subjects with adverse events in a group.
If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Note: Related = definitely related, probably related, or possibly related.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-drgrel-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:05

Table 2 Summary of Drug Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period Part A and Part B Safety Population（6/8）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
筋痙直	1 (0.4)	0	1 (0.2)
傾眠	1 (0.4)	0	1 (0.2)
振戦	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精神障害	2 (0.8)	5 (2.0)	7 (1.4)
不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
不安	0	1 (0.4)	1 (0.2)
無感情	0	1 (0.4)	1 (0.2)
うつ病	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感情的苦悩	1 (0.4)	0	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
蛋白尿	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (1.0)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event;n = number of subjects with adverse events in a group.
If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Note: Related = definitely related, probably related, or possibly related.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-drgrel-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:05

Table 2 Summary of Drug Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period Part A and Part B Safety Population（7/8）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
鼻漏	0	3 (1.2)	3 (0.6)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	45 (17.8)	53 (21.1)	98 (19.4)
紅斑	20 (7.9)	20 (8.0)	40 (7.9)
そう痒症	17 (6.7)	18 (7.2)	35 (6.9)
全身紅斑	4 (1.6)	9 (3.6)	13 (2.6)
全身性そう痒症	2 (0.8)	6 (2.4)	8 (1.6)
発疹	2 (0.8)	5 (2.0)	7 (1.4)
蕁麻疹	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)
寝汗	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
脱毛症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
薬疹	1 (0.4)	0	1 (0.2)
多汗症	0	1 (0.4)	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event;n = number of subjects with adverse events in a group.
If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Note: Related = definitely related, probably related, or possibly related.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-drgrel-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:05

Table 2 Summary of Drug Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period Part A and Part B Safety Population（8/8）

	Treatment Group		
	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=253)	(N=251)	(N=504)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
網状皮斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚病変	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管障害	87 (34.4)	104 (41.4)	191 (37.9)
潮紅	83 (32.8)	101 (40.2)	184 (36.5)
ほてり	4 (1.6)	2 (0.8)	6 (1.2)
低血圧	0	1 (0.4)	1 (0.2)

DMF = Dimethyl Fumarate; TEAE = treatment emergent adverse event;n = number of subjects with adverse events in a group.
If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Note: Related = definitely related, probably related, or possibly related.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥tables¥pd¥t-ae-socpt-drgrel-ab-safe.sas [redacted]20[redacted] 11:05

Table 3 Serious Adverse Events - Part A and Part B (1/3)

Study Part: Part A

Treatment Group	Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date(Day[1])/Ongoing	TEAE/SAE/PDEAE[2]	Severity[3]	Relationship[4]	Action Taken/Other Action Taken	Outcome
ALKS 8700	[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ ms relapse	20[redacted] (3)	20[redacted] (8)	Y/Y/N	Mod	Def not	DOSE NOT CHANGED/CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	心臓障害/ 心房細動/ Atrial Fibrilation	20[redacted] (21)	20[redacted] (23)	Y/Y/N	Sev	Prob not	DOSE NOT CHANGED/OTHER, ECG	RECOVERED/RESOLVED
DMF	[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSE	20[redacted] (34)	20[redacted] (44)	Y/Y/N	Mod	Def not	DRUG INTERRUPTED/ CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED/RESOLVED

DMF = Dimethyl Fumarate.
[1] Study day is calculated as event start/stop date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related, Prob=Probably related, Pos=Possibly related, Prob not=Probably not related, Def not=Definitely not related.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥listings¥pd¥l-ae-ser-ab.sas

[redacted]20[redacted] 13:07

Table 3 Serious Adverse Events - Part A and Part B（2/3）

Study Part: Part B

Treatment Group	Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date(Day[1])/Ongoing	TEAE/SAE/PDEAE[2]	Severity[3]	Relationship[4]	Action Taken/Other Action Taken	Outcome
ALKS 8700	[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (30)	20[redacted] (34)	Y/Y/N	Mod	Def not	DOSE NOT CHANGED/CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ possible MS Exacerbation	20[redacted] (11)	20[redacted] (15)	Y/Y/N	Mod	Def not	DOSE NOT CHANGED/OTHER, Hospitalization,CM#1 Solumedrol and CM#2 Tylenol	RECOVERED/RESOLVED

DMF = Dimethyl Fumarate.
[1] Study day is calculated as event start/stop date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related, Prob=Probably related, Pos=Possibly related, Prob not=Probably not related, Def not=Definitely not related.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥listings¥pd¥l-ae-ser-ab.sas

[redacted]20[redacted] 13:07

Table 3 Serious Adverse Events - Part A and Part B（3/3）

Study Part: Part B

Treatment Group	Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date(Day[1])/Ongoing	TEAE/SAE/PDEAE[2]	Severity[3]	Relationship[4]	Action Taken/Other Action Taken	Outcome
ALKS 8700	[redacted]	精神障害/ 自殺企図/ Suicide Attempt	20[redacted] (23)	20[redacted] (25)	Y/Y/N	Mod	Prob not	DRUG WITHDRAWN/OTHER, Hospitalization, CM#6,7,9	RECOVERED/RESOLVED
DMF	[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ ms relapse	20[redacted] (32)	20[redacted] (36)	Y/Y/N	Mild	Def not	DOSE NOT CHANGED/CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	[redacted]	肝胆道系障害/胆嚢炎/ Cholecystitis	20[redacted] (15)	20[redacted] (17)	Y/Y/N	Sev	Def not	DRUG INTERRUPTED/OTHER, Gallbladder Removal	RECOVERED/RESOLVED

DMF = Dimethyl Fumarate.
[1] Study day is calculated as event start/stop date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related, Prob=Probably related, Pos=Possibly related, Prob not=Probably not related, Def not=Definitely not related.
Program: [Reporting Folder]¥ALK8700-A302¥final¥programs¥listings¥pd¥l-ae-ser-ab.sas

[redacted]20[redacted] 13:07

5.2 ALK8700-A301 試験

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population（1/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
System Organ Class	**(N=593)**	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Preferred Term	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**
Any TEAE	519 (87.5)	212 (88.7)	207 (92.0)	938 (88.7)
感染症および寄生虫症	277 (46.7)	113 (47.3)	124 (55.1)	514 (48.6)
上気道感染	76 (12.8)	42 (17.6)	35 (15.6)	153 (14.5)
上咽頭炎	86 (14.5)	24 (10.0)	27 (12.0)	137 (13.0)
尿路感染	55 (9.3)	25 (10.5)	24 (10.7)	104 (9.8)
副鼻腔炎	34 (5.7)	17 (7.1)	14 (6.2)	65 (6.1)
気管支炎	23 (3.9)	9 (3.8)	9 (4.0)	41 (3.9)
インフルエンザ	25 (4.2)	4 (1.7)	10 (4.4)	39 (3.7)
咽頭炎	12 (2.0)	6 (2.5)	8 (3.6)	26 (2.5)
帯状疱疹	14 (2.4)	4 (1.7)	4 (1.8)	22 (2.1)
結膜炎	8 (1.3)	6 (2.5)	2 (0.9)	16 (1.5)
ウイルス性気道感染	9 (1.5)	4 (1.7)	3 (1.3)	16 (1.5)
コロナウイルス感染	0	4 (1.7)	10 (4.4)	14 (1.3)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （2/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
口腔ヘルペス	9 (1.5)	2 (0.8)	2 (0.9)	13 (1.2)
胃腸炎	5 (0.8)	3 (1.3)	3 (1.3)	11 (1.0)
ウイルス性胃腸炎	9 (1.5)	0	2 (0.9)	11 (1.0)
喉頭炎	6 (1.0)	2 (0.8)	2 (0.9)	10 (0.9)
鼻炎	7 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	10 (0.9)
耳感染	6 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	9 (0.9)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (0.5)	1 (0.4)	5 (2.2)	9 (0.9)
ウイルス感染	4 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.8)	9 (0.9)
扁桃炎	6 (1.0)	2 (0.8)	0	8 (0.8)
歯感染	1 (0.2)	3 (1.3)	4 (1.8)	8 (0.8)
膀胱炎	5 (0.8)	2 (0.8)	0	7 (0.7)
肺炎	4 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	7 (0.7)
ウイルス性消化管感染	6 (1.0)	0	0	6 (0.6)
爪真菌症	1 (0.2)	3 (1.3)	2 (0.9)	6 (0.6)
歯膿瘍	5 (0.8)	0	1 (0.4)	6 (0.6)
急性副鼻腔炎	2 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.5)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （3/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
真菌感染	3 (0.5)	0	2 (0.9)	5 (0.5)
気道感染	5 (0.8)	0	0	5 (0.5)
慢性副鼻腔炎	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
消化管感染	4 (0.7)	0	0	4 (0.4)
ウイルス性上気道感染	1 (0.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.4)
異型肺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
せつ	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
歯肉炎	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.3)
麦粒腫	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
限局性感染	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
ライム病	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.3)
口腔カンジダ症	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
中耳炎	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
気管炎	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
気管気管支炎	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
外陰腟真菌感染	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （4/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
無症候性細菌尿	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
細菌性膣症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
カンジダ感染	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
歯周炎	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
歯髄炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
膿疱性皮疹	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
皮膚感染	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
膣感染	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
水痘	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
外陰部膣カンジダ症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
歯槽骨炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
体部白癬	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
細菌性結膜炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （5/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
憩室炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
赤痢	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
丹毒	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
眼瞼感染	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
毛包炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
性器感染	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
泌尿生殖器感染	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
歯肉膿瘍	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ヘリコバクター感染	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
単純ヘルペス	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
迷路炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
細菌性喉頭炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
下気道感染	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
乳腺炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （6/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
麻疹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
モラクセラ感染	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
ムンプス	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
爪感染	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
鼻ヘルペス	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
食道カンジダ症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
口腔感染	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
急性中耳炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
爪囲炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
眼窩周囲蜂巣炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
咽頭扁桃炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
細菌性肺炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
処置後感染	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （7/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
急性腎盂腎炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
膿尿	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
ロッキー山紅斑熱	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ロタウイルス感染	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
敗血症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
皮下組織膿瘍	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
股部白癬	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
足部白癬	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
癜風	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性鼻炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
神経系障害	249 (42.0)	101 (42.3)	112 (49.8)	462 (43.7)
多発性硬化症再発	113 (19.1)	48 (20.1)	45 (20.0)	206 (19.5)
頭痛	49 (8.3)	23 (9.6)	24 (10.7)	96 (9.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （8/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
浮動性めまい	31 (5.2)	12 (5.0)	14 (6.2)	57 (5.4)
錯感覚	29 (4.9)	9 (3.8)	11 (4.9)	49 (4.6)
感覚鈍麻	19 (3.2)	13 (5.4)	11 (4.9)	43 (4.1)
灼熱感	19 (3.2)	3 (1.3)	0	22 (2.1)
片頭痛	10 (1.7)	3 (1.3)	6 (2.7)	19 (1.8)
筋痙直	9 (1.5)	3 (1.3)	6 (2.7)	18 (1.7)
振戦	7 (1.2)	6 (2.5)	4 (1.8)	17 (1.6)
平衡障害	5 (0.8)	6 (2.5)	4 (1.8)	15 (1.4)
坐骨神経痛	7 (1.2)	1 (0.4)	6 (2.7)	14 (1.3)
中枢神経系病変	4 (0.7)	2 (0.8)	6 (2.7)	12 (1.1)
神経痛	3 (0.5)	5 (2.1)	3 (1.3)	11 (1.0)
記憶障害	4 (0.7)	3 (1.3)	3 (1.3)	10 (0.9)
失神	6 (1.0)	1 (0.4)	3 (1.3)	10 (0.9)
注意力障害	4 (0.7)	3 (1.3)	1 (0.4)	8 (0.8)
異常感覚	1 (0.2)	4 (1.7)	2 (0.9)	7 (0.7)
多発性硬化症	4 (0.7)	0	3 (1.3)	7 (0.7)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （9/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
傾眠	5 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (0.7)
三叉神経痛	2 (0.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	7 (0.7)
ウートホフ現象	2 (0.3)	2 (0.8)	3 (1.3)	7 (0.7)
運動失調	2 (0.3)	4 (1.7)	0	6 (0.6)
失語症	2 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.5)
下肢静止不能症候群	2 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	5 (0.5)
手根管症候群	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (0.4)
腰髄神経根障害	4 (0.7)	0	0	4 (0.4)
不全単麻痺	2 (0.3)	2 (0.8)	0	4 (0.4)
緊張性頭痛	1 (0.2)	0	3 (1.3)	4 (0.4)
健忘	0	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.3)
帯状感	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
認知障害	1 (0.2)	2 (0.8)	0	3 (0.3)
味覚異常	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
肋間神経痛	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （10/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
意識変容状態	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
振動覚低下	0	2 (0.8)	0	2 (0.2)
構語障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
てんかん	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
微細運動機能障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
不全片麻痺	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
筋緊張亢進	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
腰仙部神経根障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
末梢性ニューロパチー	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
部分発作	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
失神寸前の状態	0	2 (0.8)	0	2 (0.2)
痙攣発作	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
感覚障害	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
視野欠損	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
無嗅覚	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
軸索型ニューロパチー	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （11/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
脳浮腫	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
小脳塞栓症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
不器用	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
脱髄	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
労作性めまい	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
体位性めまい	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ジスキネジア	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
測定障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
起立障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
顔面麻痺	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
頭部不快感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
知覚過敏	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
過眠症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
反射減弱	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
特発性頭蓋内圧亢進症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （12/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
意識消失	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
不随意性筋収縮	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
神経学的代償不全	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
眼振	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
後頭神経痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
視神経炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
腓骨神経麻痺	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
感覚消失	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
脊髄障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
胃腸障害	200 (33.7)	71 (29.7)	66 (29.3)	337 (31.9)
下痢	66 (11.1)	18 (7.5)	25 (11.1)	109 (10.3)
悪心	45 (7.6)	12 (5.0)	15 (6.7)	72 (6.8)
便秘	26 (4.4)	10 (4.2)	13 (5.8)	49 (4.6)
上腹部痛	30 (5.1)	5 (2.1)	5 (2.2)	40 (3.8)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （13/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
嘔吐	22 (3.7)	7 (2.9)	11 (4.9)	40 (3.8)
腹痛	16 (2.7)	10 (4.2)	10 (4.4)	36 (3.4)
胃食道逆流性疾患	15 (2.5)	6 (2.5)	3 (1.3)	24 (2.3)
鼓腸	15 (2.5)	5 (2.1)	1 (0.4)	21 (2.0)
消化不良	12 (2.0)	4 (1.7)	3 (1.3)	19 (1.8)
腹部不快感	11 (1.9)	2 (0.8)	5 (2.2)	18 (1.7)
嚥下障害	7 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.3)	12 (1.1)
胃炎	3 (0.5)	2 (0.8)	5 (2.2)	10 (0.9)
下腹部痛	4 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.8)	9 (0.9)
腹部膨満	4 (0.7)	2 (0.8)	2 (0.9)	8 (0.8)
齲歯	6 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	8 (0.8)
食中毒	3 (0.5)	4 (1.7)	0	7 (0.7)
歯痛	4 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.7)
口内乾燥	5 (0.8)	1 (0.4)	0	6 (0.6)
便意切迫	3 (0.5)	2 (0.8)	0	5 (0.5)
痔核	3 (0.5)	2 (0.8)	0	5 (0.5)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （14/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
慢性胃炎	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
肛門失禁	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
軟便	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
排便回数増加	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
単径ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
食道炎	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
口腔内不快感	2 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (0.3)
憩室	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
心窩部不快感	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
胃腸障害	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
口の感覚鈍麻	0	2 (0.8)	0	2 (0.2)
過敏性腸症候群	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
口腔障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
腹部ヘルニア	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
腹部腫瘤	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
腹部圧痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （15/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
肛門括約筋無緊張症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
肛門直腸不快感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
虚血性大腸炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
好酸球性食道炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
おくび	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
変色便	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
硬便	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
巨細胞歯肉腫	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
舌痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
痔出血	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
血栓性痔核	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
大腸ポリープ	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
口唇そう痒症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
不正咬合	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
機械的イレウス	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （16/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
口腔腫脹	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
食道痛	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
食道狭窄	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
食道潰瘍	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
口腔内痛	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
口の錯感覚	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
消化性潰瘍	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
直腸出血	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
逆流性胃炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
唾液腺腫瘤	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
口内炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
舌腫脹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
舌不快感	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
舌そう痒症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
歯の脱落	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （17/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
System Organ Class	**(N=593)**	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Preferred Term	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**
血管障害	245 (41.3)	46 (19.2)	42 (18.7)	333 (31.5)
潮紅	226 (38.1)	33 (13.8)	29 (12.9)	288 (27.2)
高血圧	13 (2.2)	8 (3.3)	12 (5.3)	33 (3.1)
ほてり	8 (1.3)	2 (0.8)	0	10 (0.9)
血腫	2 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.5)
充血	4 (0.7)	0	0	4 (0.4)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
低血圧	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
間欠性跛行	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
不安定血圧	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
起立性低血圧	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
レイノー現象	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
静脈瘤	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （18/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
筋骨格系および結合組織障害	143 (24.1)	64 (26.8)	84 (37.3)	291 (27.5)
関節痛	32 (5.4)	18 (7.5)	20 (8.9)	70 (6.6)
背部痛	24 (4.0)	18 (7.5)	17 (7.6)	59 (5.6)
四肢痛	29 (4.9)	12 (5.0)	12 (5.3)	53 (5.0)
筋痙縮	20 (3.4)	11 (4.6)	18 (8.0)	49 (4.6)
筋力低下	16 (2.7)	5 (2.1)	5 (2.2)	26 (2.5)
筋骨格痛	10 (1.7)	7 (2.9)	5 (2.2)	22 (2.1)
頚部痛	9 (1.5)	5 (2.1)	7 (3.1)	21 (2.0)
筋骨格硬直	7 (1.2)	1 (0.4)	6 (2.7)	14 (1.3)
筋肉痛	4 (0.7)	4 (1.7)	4 (1.8)	12 (1.1)
脊椎痛	7 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	10 (0.9)
腱炎	4 (0.7)	3 (1.3)	1 (0.4)	8 (0.8)
関節炎	2 (0.3)	2 (0.8)	3 (1.3)	7 (0.7)
変形性関節症	3 (0.5)	4 (1.7)	0	7 (0.7)
肩回旋筋腱板症候群	5 (0.8)	0	1 (0.4)	6 (0.6)
単径部痛	4 (0.7)	1 (0.4)	0	5 (0.5)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （19/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
System Organ Class	**(N=593)**	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Preferred Term	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**
関節腫脹	2 (0.3)	0	3 (1.3)	5 (0.5)
足底筋膜炎	2 (0.3)	0	3 (1.3)	5 (0.5)
滑液包炎	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
側腹部痛	1 (0.2)	0	3 (1.3)	4 (0.4)
足変形	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
椎間板障害	2 (0.3)	0	2 (0.9)	4 (0.4)
椎間板突出	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
四肢不快感	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
変形性脊椎症	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
滑液嚢腫	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.3)
尾骨痛	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
外骨腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
筋緊張	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
筋攣縮	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
骨粗鬆症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （20/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
関節障害	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
腋窩腫瘤	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
骨痛	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
肋軟骨炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
線維筋痛	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
椎間板圧迫	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
関節拘縮	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
関節硬直	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
中足骨痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
筋萎縮	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
筋拘縮	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
筋肉疲労	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
筋骨格不快感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
筋膜疼痛症候群	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
骨炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
顎痛	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （21/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
回帰性リウマチ	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
関節周囲炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
横紋筋融解症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
関節リウマチ	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
仙腸骨炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
脊柱管狭窄症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
臨床検査	132 (22.3)	64 (26.8)	66 (29.3)	262 (24.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (5.1)	18 (7.5)	11 (4.9)	59 (5.6)
リンパ球数減少	21 (3.5)	13 (5.4)	12 (5.3)	46 (4.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (2.4)	10 (4.2)	8 (3.6)	32 (3.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	13 (2.2)	6 (2.5)	13 (5.8)	32 (3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (1.7)	7 (2.9)	9 (4.0)	26 (2.5)
尿中β2 ミクログロブリン増加	10 (1.7)	6 (2.5)	7 (3.1)	23 (2.2)
体重減少	12 (2.0)	3 (1.3)	4 (1.8)	19 (1.8)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （22/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
体重増加	10 (1.7)	3 (1.3)	4 (1.8)	17 (1.6)
白血球数減少	6 (1.0)	3 (1.3)	4 (1.8)	13 (1.2)
血中ブドウ糖増加	4 (0.7)	0	3 (1.3)	7 (0.7)
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	3 (1.3)	3 (1.3)	7 (0.7)
好中球数減少	4 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	7 (0.7)
尿検査異常	2 (0.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	7 (0.7)
血圧上昇	4 (0.7)	1 (0.4)	0	5 (0.5)
ヘモグロビン減少	3 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.5)
肝機能検査値上昇	4 (0.7)	1 (0.4)	0	5 (0.5)
白血球数増加	3 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.5)
血中ビリルビン増加	3 (0.5)	1 (0.4)	0	4 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.4)
血中トリグリセリド増加	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
好酸球数増加	4 (0.7)	0	0	4 (0.4)
肝酵素上昇	2 (0.3)	0	2 (0.9)	4 (0.4)
好中球数増加	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （23/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
尿中蛋白陽性	1 (0.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
血中コレステロール増加	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
血中尿酸増加	1 (0.2)	2 (0.8)	0	3 (0.3)
赤血球数減少	2 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (0.3)
尿中白血球陽性	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
尿中アルブミン陽性	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
血中ブドウ糖減少	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
血中カリウム減少	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
血中カリウム増加	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
尿中血陽性	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
体温上昇	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
心電図 QT 延長	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
握力低下	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
ヘマトクリット減少	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （24/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血小板数減少	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
尿中ケトン体陽性	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
細菌検査	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
血中アルブミン増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
血中カルシウム増加	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
血中銅減少	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
血中鉄減少	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
血圧異常	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
収縮期血圧上昇	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
血中テストステロン減少	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
血中尿素増加	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
心雑音	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （25/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
クラミジア検査陽性	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
尿中クレアチニン増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
心電図 PR 短縮	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
心電図 RR 間隔延長	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
心電図異常	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
心拍数増加	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
高比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
眼圧上昇	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
リンパ球数増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
リンパ球百分率減少	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
平均赤血球容積減少	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
核磁気共鳴画像	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
QRS 軸異常	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
尿中赤血球	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
血清フェリチン減少	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （26/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
子宮頚部スミア異常	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
尿比重増加	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
尿中アルブミン／クレアチニン比異常	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
尿中ウロビリノーゲン	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
ビタミン B12 減少	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
ビタミン D 減少	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	160 (27.0)	40 (16.7)	45 (20.0)	245 (23.2)
そう痒症	52 (8.8)	8 (3.3)	10 (4.4)	70 (6.6)
紅斑	38 (6.4)	8 (3.3)	5 (2.2)	51 (4.8)
発疹	16 (2.7)	6 (2.5)	7 (3.1)	29 (2.7)
脱毛症	10 (1.7)	4 (1.7)	7 (3.1)	21 (2.0)
全身性そう痒症	12 (2.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	15 (1.4)
蕁麻疹	10 (1.7)	2 (0.8)	3 (1.3)	15 (1.4)
全身紅斑	6 (1.0)	1 (0.4)	3 (1.3)	10 (0.9)
皮膚灼熱感	9 (1.5)	0	0	9 (0.9)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （27/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
寝汗	4 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	7 (0.7)
ざ瘡	3 (0.5)	3 (1.3)	0	6 (0.6)
湿疹	3 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	6 (0.6)
皮膚病変	3 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	6 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	3 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.5)
接触皮膚炎	5 (0.8)	0	0	5 (0.5)
皮膚乾燥	3 (0.5)	1 (0.4)	0	4 (0.4)
そう痒性皮疹	3 (0.5)	0	1 (0.4)	4 (0.4)
皮膚嚢腫	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
多汗症	0	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.3)
嵌入爪	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.3)
網状皮斑	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
爪の障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
皮膚疼痛	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
乾癬	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （28/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
皮膚変色	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
皮膚障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
皮膚剥脱	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
皮膚刺激	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
嚢胞性ざ瘡	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
円形脱毛症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
水疱	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
肝斑	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
冷汗	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
頭部粃糠疹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
びまん性脱毛症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
薬疹	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
環状肉芽腫	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
過角化	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
内方発育毛	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
白斑症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （29/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
神経皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
丘疹	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
光線過敏性反応	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
ばら色粃糠疹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
アレルギー性そう痒症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
全身性皮疹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
斑状皮疹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
酒さ	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
皮膚色素過剰	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
皮膚感作	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
日光黒子	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
顔面腫脹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
物理的蕁麻疹	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （30/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	116 (19.6)	51 (21.3)	55 (24.4)	222 (21.0)
疲労	39 (6.6)	26 (10.9)	22 (9.8)	87 (8.2)
発熱	16 (2.7)	5 (2.1)	5 (2.2)	26 (2.5)
無力症	12 (2.0)	5 (2.1)	5 (2.2)	22 (2.1)
熱感	12 (2.0)	5 (2.1)	4 (1.8)	21 (2.0)
歩行障害	7 (1.2)	8 (3.3)	3 (1.3)	18 (1.7)
末梢性浮腫	5 (0.8)	5 (2.1)	6 (2.7)	16 (1.5)
非心臓性胸痛	8 (1.3)	0	3 (1.3)	11 (1.0)
疼痛	5 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.8)	11 (1.0)
インフルエンザ様疾患	5 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.8)	10 (0.9)
胸部不快感	5 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	8 (0.8)
慢性疲労症候群	6 (1.0)	1 (0.4)	0	7 (0.7)
胸痛	3 (0.5)	0	2 (0.9)	5 (0.5)
末梢腫脹	2 (0.3)	0	3 (1.3)	5 (0.5)
温度変化不耐症	2 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.5)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （31/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
炎症	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
悪寒	2 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (0.3)
不快感	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
異常感	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
嚢胞	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
運動耐性低下	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
活動性低下	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
顔面痛	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
びくびく感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
全身健康状態低下	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
全身性浮腫	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
肉芽腫	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
重力性浮腫	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
治癒不良	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
倦怠感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
粘膜乾燥	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （32/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
小結節	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
浮腫	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
粘膜浮腫	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
分泌物分泌	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
軟部組織の炎症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
体温調節障害	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
圧痛	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
口渇	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ワクチン接種部位疼痛	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
血液およびリンパ系障害	65 (11.0)	44 (18.4)	55 (24.4)	164 (15.5)
リンパ球減少症	51 (8.6)	35 (14.6)	38 (16.9)	124 (11.7)
白血球減少症	13 (2.2)	7 (2.9)	9 (4.0)	29 (2.7)
好中球減少症	7 (1.2)	1 (0.4)	6 (2.7)	14 (1.3)
貧血	2 (0.3)	3 (1.3)	6 (2.7)	11 (1.0)
血小板減少症	3 (0.5)	0	4 (1.8)	7 (0.7)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （33/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
好酸球増加症	3 (0.5)	0	3 (1.3)	6 (0.6)
リンパ節症	0	4 (1.7)	2 (0.9)	6 (0.6)
白血球増加症	2 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	5 (0.5)
小球性貧血	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
血小板増加症	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.3)
リンパ節炎	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
好中球増加症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
精神障害	70 (11.8)	42 (17.6)	37 (16.4)	149 (14.1)
うつ病	23 (3.9)	14 (5.9)	13 (5.8)	50 (4.7)
不安	18 (3.0)	7 (2.9)	8 (3.6)	33 (3.1)
不眠症	10 (1.7)	4 (1.7)	5 (2.2)	19 (1.8)
抑うつ気分	5 (0.8)	4 (1.7)	4 (1.8)	13 (1.2)
睡眠障害	3 (0.5)	1 (0.4)	5 (2.2)	9 (0.9)
感情障害	2 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	5 (0.5)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （34/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感情不安定	1 (0.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.4)
不安障害	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
神経症	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
ストレス	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (0.4)
自殺念慮	4 (0.7)	0	0	4 (0.4)
錯乱状態	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
易刺激性	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
悪夢	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	2 (0.8)	0	2 (0.2)
注意欠陥多動性障害	0	2 (0.8)	0	2 (0.2)
神経過敏	0	2 (0.8)	0	2 (0.2)
パニック発作	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
異常な夢	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
急性ストレス反応	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
双極 1 型障害	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
双極性障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （35/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
歯ぎしり	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
薬物乱用	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
情動障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
感情的苦悩	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
恐怖	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
軽躁	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
気分変化	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
気分動揺	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
落ち着きのなさ	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
自己誘発性嘔吐	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
社交不安障害	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
身体症状症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
物質誘発性精神病性障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
自殺企図	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
緊張	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （36/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
傷害、中毒および処置合併症	65 (11.0)	38 (15.9)	36 (16.0)	139 (13.2)
転倒	19 (3.2)	7 (2.9)	10 (4.4)	36 (3.4)
挫傷	12 (2.0)	5 (2.1)	2 (0.9)	19 (1.8)
靭帯捻挫	5 (0.8)	2 (0.8)	5 (2.2)	12 (1.1)
肉離れ	9 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	12 (1.1)
節足動物咬傷	4 (0.7)	3 (1.3)	0	7 (0.7)
足骨折	2 (0.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	7 (0.7)
四肢損傷	2 (0.3)	2 (0.8)	2 (0.9)	6 (0.6)
角膜擦過傷	1 (0.2)	0	4 (1.8)	5 (0.5)
関節損傷	2 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	5 (0.5)
裂傷	1 (0.2)	1 (0.4)	3 (1.3)	5 (0.5)
歯牙破折	2 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	5 (0.5)
処置による疼痛	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
交通事故	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
熱傷	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
上顆炎	1 (0.2)	2 (0.8)	0	3 (0.3)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （37/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
下肢骨折	2 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (0.3)
橈骨骨折	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.3)
肋骨骨折	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
動物咬傷	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
節足動物刺傷	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
骨挫傷	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
眼外傷	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
頭部損傷	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
上腕骨骨折	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
関節脱臼	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
半月板損傷	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
ストレス骨折	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
上肢骨折	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
ワクチン接種合併症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
偶発的過量投与	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （38/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
足関節部骨折	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
背部損傷	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
第 2 度熱傷	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
第 3 度熱傷	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
胸部損傷	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
歯科修復不成功	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
顔面損傷	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
大腿骨頚部骨折	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
腓骨骨折	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
前腕骨折	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
耳内異物	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
尾骨骨折	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ガドリニウム沈着症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
手骨折	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
瘢痕ヘルニア嵌頓	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
靭帯損傷	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （39/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
四肢外傷性切断	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
口唇損傷	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
骨盤骨折	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
処置後合併症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
処置後腫脹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
瘢痕	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
引っかき傷	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
落雷被害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
腱損傷	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
脛骨骨折	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
第 8 神経損傷	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
手首関節骨折	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	65 (11.0)	28 (11.7)	39 (17.3)	132 (12.5)
咳嗽	18 (3.0)	7 (2.9)	11 (4.9)	36 (3.4)
口腔咽頭痛	7 (1.2)	7 (2.9)	2 (0.9)	16 (1.5)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （40/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
副鼻腔うっ血	4 (0.7)	4 (1.7)	6 (2.7)	14 (1.3)
呼吸困難	8 (1.3)	1 (0.4)	4 (1.8)	13 (1.2)
鼻漏	4 (0.7)	4 (1.7)	3 (1.3)	11 (1.0)
鼻閉	1 (0.2)	2 (0.8)	3 (1.3)	6 (0.6)
気道うっ血	2 (0.3)	0	3 (1.3)	5 (0.5)
鼻出血	3 (0.5)	1 (0.4)	0	4 (0.4)
咽喉刺激感	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
喘息	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
しゃっくり	2 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (0.3)
呼吸障害	2 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (0.3)
呼吸不全	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
アレルギー性鼻炎	2 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (0.3)
息詰まり感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
咽喉乾燥	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
発声障害	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
低酸素症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （41/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
口腔咽頭痙攣	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
副鼻腔不快感	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
胸膜炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
上気道咳症候群	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
アレルギー性咳嗽	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
慢性気管支炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
カタル	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
息詰まり	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
安静時呼吸困難	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
労作性呼吸困難	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
咽頭反射亢進	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
喉頭異形成	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
鼻の炎症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
咽頭浮腫	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
胸水	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （42/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
湿性咳嗽	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
肺塞栓症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
肺腫瘤	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ラ音	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
副鼻腔痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
喘息発作重積	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
上気道の炎症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
あくび	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害	33 (5.6)	23 (9.6)	26 (11.6)	82 (7.8)
尿失禁	4 (0.7)	5 (2.1)	6 (2.7)	15 (1.4)
蛋白尿	6 (1.0)	3 (1.3)	5 (2.2)	14 (1.3)
尿意切迫	5 (0.8)	4 (1.7)	4 (1.8)	13 (1.2)
血尿	3 (0.5)	6 (2.5)	1 (0.4)	10 (0.9)
頻尿	5 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	8 (0.8)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （43/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
尿閉	2 (0.3)	3 (1.3)	3 (1.3)	8 (0.8)
排尿困難	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
腎結石症	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
夜間頻尿	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
緊張性膀胱	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
白血球尿	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
排尿異常	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
神経因性膀胱	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
腎仙痛	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
切迫性尿失禁	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
排尿躊躇	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
膀胱閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
膀胱痛	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
膀胱痙縮	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
膀胱結石	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
腺性膀胱炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （44/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
糖尿	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
尿路出血	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
ケトン尿	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
亜硝酸塩尿症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
乏尿	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
腎機能障害	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
腎臓痛	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
尿管結石症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
尿路不快感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
尿異常	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
尿臭異常	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
眼障害	39 (6.6)	15 (6.3)	21 (9.3)	75 (7.1)
霧視	11 (1.9)	4 (1.7)	6 (2.7)	21 (2.0)
眼痛	6 (1.0)	1 (0.4)	4 (1.8)	11 (1.0)
視力障害	5 (0.8)	0	3 (1.3)	8 (0.8)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （45/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
複視	3 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.5)
視力低下	2 (0.3)	3 (1.3)	0	5 (0.5)
眼乾燥	1 (0.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.4)
眼刺激	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
眼部腫脹	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
白内障	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
光視症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
眼瞼炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
網脈絡膜症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
結膜充血	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
結膜潰瘍	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
異常 3 色覚	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
眼の炎症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
眼運動障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
眼の異常感覚	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （46/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
眼そう痒症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
眼瞼刺激	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
眼瞼下垂	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
眼の異物感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
緑内障	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
眼の知覚低下	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
虹彩毛様体炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
流涙増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
閉眼遅延	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
眼部不快感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
眼充血	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
視神経萎縮	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
老視	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
網膜出血	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
強膜充血	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （47/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
硝子体剥離	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
硝子体浮遊物	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	29 (4.9)	20 (8.4)	24 (10.7)	73 (6.9)
高トリグリセリド血症	5 (0.8)	3 (1.3)	2 (0.9)	10 (0.9)
食欲減退	6 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	9 (0.9)
高コレステロール血症	1 (0.2)	3 (1.3)	3 (1.3)	7 (0.7)
高血糖	3 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	7 (0.7)
ビタミン D 欠乏	2 (0.3)	2 (0.8)	3 (1.3)	7 (0.7)
ビタミン B12 欠乏	0	2 (0.8)	2 (0.9)	4 (0.4)
脱水	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
糖尿病	0	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.3)
脂質異常症	2 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (0.3)
痛風	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
高脂血症	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
低血糖	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.3)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （48/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
低カリウム血症	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
耐糖能障害	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
高カリウム血症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
異常体重減少	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
体液貯留	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
高カルシウム血症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
高尿酸血症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
低ナトリウム血症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
食欲亢進	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
インスリン抵抗性	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
鉄欠乏	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
テタニー	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
1 型糖尿病	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （49/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
2 型糖尿病	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
耳および迷路障害	24 (4.0)	16 (6.7)	18 (8.0)	58 (5.5)
回転性めまい	11 (1.9)	11 (4.6)	8 (3.6)	30 (2.8)
耳痛	2 (0.3)	1 (0.4)	4 (1.8)	7 (0.7)
耳鳴	5 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (0.7)
頭位性回転性めまい	3 (0.5)	0	2 (0.9)	5 (0.5)
耳不快感	1 (0.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.4)
中耳滲出液	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
耳閉	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
耳管機能障害	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
聴力低下	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
内耳障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
中耳の炎症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
耳異常感覚	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （50/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
生殖系および乳房障害	31 (5.2)	9 (3.8)	17 (7.6)	57 (5.4)
卵巣嚢胞	2 (0.3)	0	4 (1.8)	6 (0.6)
腟出血	5 (0.8)	0	1 (0.4)	6 (0.6)
月経困難症	4 (0.7)	1 (0.4)	0	5 (0.5)
勃起不全	1 (0.2)	0	3 (1.3)	4 (0.4)
不規則月経	1 (0.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.4)
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
子宮内膜増殖症	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
月経過多	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
萎縮性外陰腟炎	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
乳房嚢胞	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
子宮頚管ポリープ	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
閉経期症状	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
月経障害	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
月経前症候群	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （51/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
子宮ポリープ	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
外陰腟乾燥	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
腺筋症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
子宮付属器痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
無月経	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
乳房腫大	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
卵管嚢胞	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
性器出血	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
生殖器の炎症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
卵管水腫	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
不正子宮出血	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
卵巣萎縮	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
卵巣障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
骨盤癒着症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
骨盤不快感	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （52/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
骨盤脱	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ペイロニー病	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
直腸瘤	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
陰嚢痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
性機能不全	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
子宮出血	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
腟分泌物	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
腟脱	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
心臓障害	20 (3.4)	14 (5.9)	14 (6.2)	48 (4.5)
頻脈	5 (0.8)	3 (1.3)	2 (0.9)	10 (0.9)
第一度房室ブロック	3 (0.5)	2 (0.8)	2 (0.9)	7 (0.7)
動悸	3 (0.5)	2 (0.8)	2 (0.9)	7 (0.7)
心室性期外収縮	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (0.4)
右脚ブロック	2 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (0.3)
徐脈	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （53/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
洞性不整脈	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
洞性頻脈	0	2 (0.8)	0	2 (0.2)
上室性頻脈	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
不整脈	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
心房細動	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
左脚ブロック	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
心停止	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
心不全	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
心臓弁膜疾患	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
心血管障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
伝導障害	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
高血圧性心疾患	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
左室機能不全	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
左室肥大	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
心筋梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （54/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
心筋虚血	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
心筋炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
洞結節機能不全	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ストレス心筋症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13 (2.2)	8 (3.3)	5 (2.2)	26 (2.5)
皮膚乳頭腫	2 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.5)
子宮平滑筋腫	5 (0.8)	0	0	5 (0.5)
乳房の良性新生物	0	2 (0.8)	0	2 (0.2)
メラノサイト性母斑	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
基底細胞癌	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
腎臓の良性新生物	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
ボーエン病	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
異形成母斑	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （55/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
線維腫	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
血管腫	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
浸潤性乳管癌	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
悪性黒色腫	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
髄膜腫	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
神経腫	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
良性副甲状腺腫瘍	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
化膿性肉芽腫	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
免疫系障害	9 (1.5)	3 (1.3)	9 (4.0)	21 (2.0)
季節性アレルギー	5 (0.8)	2 (0.8)	8 (3.6)	15 (1.4)
過敏症	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
薬物過敏症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
化学物質アレルギー	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （56/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
内分泌障害	6 (1.0)	4 (1.7)	6 (2.7)	16 (1.5)
甲状腺機能低下症	5 (0.8)	1 (0.4)	0	6 (0.6)
自己免疫性甲状腺炎	0	2 (0.8)	0	2 (0.2)
甲状腺腫	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
甲状腺腫瘤	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
アンドロゲン欠乏症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
副腎皮質機能亢進症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
高プロラクチン血症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
下垂体肥大	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
甲状腺障害	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
肝胆道系障害	4 (0.7)	3 (1.3)	3 (1.3)	10 (0.9)
胆石症	3 (0.5)	3 (1.3)	0	6 (0.6)
胆嚢炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
肝嚢胞	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （57/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
胆汁うっ滞性肝損傷	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
脂肪肝	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
肝脾腫大	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
社会環境	5 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	9 (0.9)
障害者	3 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	6 (0.6)
閉経	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
歩行障害者	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
外科および内科処置	0	1 (0.4)	3 (1.3)	4 (0.4)
抜歯	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
副鼻腔手術	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
創傷治療	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
包茎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During Treatment Period - Safety Population （58/58）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
System Organ Class	**(N=593)**	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Preferred Term	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
自然流産	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（1/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
System Organ Class	**(N=593)**	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Preferred Term	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**
Any TEAE	387 (65.3)	134 (56.1)	134 (59.6)	655 (62.0)
血管障害	232 (39.1)	32 (13.4)	31 (13.8)	295 (27.9)
潮紅	224 (37.8)	31 (13.0)	29 (12.9)	284 (26.9)
ほてり	6 (1.0)	1 (0.4)	0	7 (0.7)
充血	4 (0.7)	0	0	4 (0.4)
高血圧	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
低血圧	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
胃腸障害	144 (24.3)	40 (16.7)	29 (12.9)	213 (20.2)
下痢	53 (8.9)	11 (4.6)	15 (6.7)	79 (7.5)
悪心	28 (4.7)	7 (2.9)	4 (1.8)	39 (3.7)
上腹部痛	23 (3.9)	4 (1.7)	3 (1.3)	30 (2.8)
腹痛	13 (2.2)	8 (3.3)	7 (3.1)	28 (2.6)
鼓腸	15 (2.5)	4 (1.7)	1 (0.4)	20 (1.9)
便秘	12 (2.0)	3 (1.3)	2 (0.9)	17 (1.6)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（2/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
腹部不快感	10 (1.7)	2 (0.8)	4 (1.8)	16 (1.5)
消化不良	8 (1.3)	4 (1.7)	2 (0.9)	14 (1.3)
胃食道逆流性疾患	9 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	12 (1.1)
嘔吐	10 (1.7)	0	1 (0.4)	11 (1.0)
胃炎	3 (0.5)	2 (0.8)	3 (1.3)	8 (0.8)
腹部膨満	3 (0.5)	2 (0.8)	2 (0.9)	7 (0.7)
下腹部痛	2 (0.3)	0	4 (1.8)	6 (0.6)
便意切迫	3 (0.5)	1 (0.4)	0	4 (0.4)
口内乾燥	4 (0.7)	0	0	4 (0.4)
肛門失禁	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
慢性胃炎	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
軟便	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
排便回数増加	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
嚥下障害	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
心窩部不快感	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
胃腸障害	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（3/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
食道炎	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
口腔内不快感	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
好酸球性食道炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
おくび	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
変色便	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
硬便	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
舌痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
直腸出血	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
逆流性胃炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
舌腫脹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	131 (22.1)	20 (8.4)	23 (10.2)	174 (16.5)
そう痒症	46 (7.8)	3 (1.3)	4 (1.8)	53 (5.0)
紅斑	38 (6.4)	6 (2.5)	5 (2.2)	49 (4.6)
発疹	10 (1.7)	3 (1.3)	2 (0.9)	15 (1.4)
全身性そう痒症	11 (1.9)	2 (0.8)	1 (0.4)	14 (1.3)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（4/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
脱毛症	6 (1.0)	2 (0.8)	5 (2.2)	13 (1.2)
全身紅斑	5 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	9 (0.9)
皮膚灼熱感	9 (1.5)	0	0	9 (0.9)
蕁麻疹	7 (1.2)	0	2 (0.9)	9 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
湿疹	2 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (0.3)
皮膚乾燥	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
寝汗	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
皮膚疼痛	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
そう痒性皮疹	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
皮膚刺激	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
皮膚病変	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
ざ瘡	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
円形脱毛症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
接触皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
多汗症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（5/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
網状皮斑	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
アレルギー性そう痒症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
斑状皮疹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
酒さ	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
皮膚変色	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
皮膚障害	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
皮膚剥脱	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
顔面腫脹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
臨床検査	78 (13.2)	43 (18.0)	42 (18.7)	163 (15.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (3.4)	14 (5.9)	9 (4.0)	43 (4.1)
リンパ球数減少	17 (2.9)	13 (5.4)	12 (5.3)	42 (4.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	8 (1.3)	6 (2.5)	11 (4.9)	25 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.3)	8 (3.3)	6 (2.7)	22 (2.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（6/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
尿中β2 ミクログロブリン増加	5 (0.8)	4 (1.7)	5 (2.2)	14 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.0)	5 (2.1)	3 (1.3)	14 (1.3)
体重増加	8 (1.3)	0	4 (1.8)	12 (1.1)
体重減少	6 (1.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	9 (0.9)
白血球数減少	5 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.9)	9 (0.9)
好中球数減少	3 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.5)
血中ビリルビン増加	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
肝機能検査値上昇	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
尿検査異常	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
血中トリグリセリド増加	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
好酸球数増加	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
糸球体濾過率減少	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
ヘマトクリット減少	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（7/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
赤血球数減少	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
尿中ケトン体陽性	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
尿中アルブミン陽性	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
血中アルブミン増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
血中コレステロール増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
血圧異常	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
血圧上昇	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
血中尿酸増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
体温上昇	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
肝酵素上昇	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
リンパ球百分率減少	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
好中球数増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（8/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血小板数減少	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
尿比重増加	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
白血球数増加	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
血液およびリンパ系障害	57 (9.6)	37 (15.5)	45 (20.0)	139 (13.2)
リンパ球減少症	48 (8.1)	34 (14.2)	36 (16.0)	118 (11.2)
白血球減少症	12 (2.0)	7 (2.9)	9 (4.0)	28 (2.6)
好中球減少症	7 (1.2)	1 (0.4)	6 (2.7)	14 (1.3)
貧血	0	2 (0.8)	4 (1.8)	6 (0.6)
血小板減少症	2 (0.3)	0	2 (0.9)	4 (0.4)
好酸球増加症	1 (0.2)	0	2 (0.9)	3 (0.3)
白血球増加症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
リンパ節症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
好中球増加症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
血小板増加症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（9/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症および寄生虫症	56 (9.4)	20 (8.4)	21 (9.3)	97 (9.2)
上咽頭炎	17 (2.9)	3 (1.3)	3 (1.3)	23 (2.2)
上気道感染	10 (1.7)	3 (1.3)	4 (1.8)	17 (1.6)
尿路感染	12 (2.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	17 (1.6)
副鼻腔炎	7 (1.2)	3 (1.3)	1 (0.4)	11 (1.0)
帯状疱疹	4 (0.7)	2 (0.8)	3 (1.3)	9 (0.9)
咽頭炎	4 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	7 (0.7)
口腔ヘルペス	3 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.5)
気管支炎	2 (0.3)	2 (0.8)	0	4 (0.4)
耳感染	0	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.3)
インフルエンザ	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
結膜炎	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
真菌感染	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
爪真菌症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
ウイルス性気道感染	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（10/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
鼻炎	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
無症候性細菌尿	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
異型肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
細菌性膣症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
体部白癬	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
カンジダ感染	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
丹毒	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
毛包炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
胃腸炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ヘリコバクター感染	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
喉頭炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
限局性感染	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
口腔カンジダ症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
膿尿	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（11/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
膿疱性皮疹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
気道感染	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
皮下組織膿瘍	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
股部白癬	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
足部白癬	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
扁桃炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
歯感染	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
気管気管支炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
腟感染	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
神経系障害	65 (11.0)	18 (7.5)	12 (5.3)	95 (9.0)
頭痛	17 (2.9)	4 (1.7)	6 (2.7)	27 (2.6)
浮動性めまい	11 (1.9)	4 (1.7)	4 (1.8)	19 (1.8)
灼熱感	13 (2.2)	1 (0.4)	0	14 (1.3)
錯感覚	11 (1.9)	0	0	11 (1.0)
多発性硬化症再発	4 (0.7)	5 (2.1)	0	9 (0.9)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（12/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
片頭痛	4 (0.7)	1 (0.4)	0	5 (0.5)
平衡障害	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
味覚異常	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
傾眠	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
中枢神経系病変	0	2 (0.8)	0	2 (0.2)
脳浮腫	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
認知障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
測定障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
頭部不快感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
神経痛	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
振戦	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (6.7)	10 (4.2)	12 (5.3)	62 (5.9)
疲労	9 (1.5)	4 (1.7)	6 (2.7)	19 (1.8)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（13/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
熱感	10 (1.7)	4 (1.7)	4 (1.8)	18 (1.7)
無力症	3 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	6 (0.6)
発熱	5 (0.8)	0	0	5 (0.5)
胸部不快感	3 (0.5)	0	1 (0.4)	4 (0.4)
不快感	3 (0.5)	0	0	3 (0.3)
疼痛	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
末梢腫脹	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
胸痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
悪寒	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
嚢胞	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
活動性低下	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
歩行障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
炎症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
粘膜乾燥	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
末梢性浮腫	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
温度変化不耐症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（14/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
口渇	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (2.7)	7 (2.9)	8 (3.6)	31 (2.9)
呼吸困難	3 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	6 (0.6)
咳嗽	3 (0.5)	0	1 (0.4)	4 (0.4)
鼻漏	1 (0.2)	2 (0.8)	0	3 (0.3)
咽喉刺激感	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
咽喉乾燥	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
しゃっくり	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
鼻閉	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
副鼻腔うっ血	0	0	2 (0.9)	2 (0.2)
息詰まり感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
鼻出血	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
咽頭反射亢進	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
副鼻腔不快感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（15/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
咽頭浮腫	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
呼吸障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
気道うっ血	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	16 (2.7)	4 (1.7)	3 (1.3)	23 (2.2)
筋痙縮	7 (1.2)	0	2 (0.9)	9 (0.9)
四肢痛	3 (0.5)	1 (0.4)	0	4 (0.4)
関節痛	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
筋力低下	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)
背部痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
鼡径部痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
関節腫脹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
筋骨格硬直	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
筋肉痛	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
頚部痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（16/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
横紋筋融解症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
精神障害	12 (2.0)	6 (2.5)	3 (1.3)	21 (2.0)
うつ病	3 (0.5)	4 (1.7)	1 (0.4)	8 (0.8)
不安	2 (0.3)	2 (0.8)	0	4 (0.4)
不眠症	3 (0.5)	0	1 (0.4)	4 (0.4)
抑うつ気分	2 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (0.3)
錯乱状態	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
情動障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
軽躁	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
自己誘発性嘔吐	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
睡眠障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害	8 (1.3)	5 (2.1)	6 (2.7)	19 (1.8)
蛋白尿	6 (1.0)	2 (0.8)	4 (1.8)	12 (1.1)
血尿	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（17/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
尿路出血	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
尿意切迫	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
腎結石症	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
腎臓痛	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
排尿躊躇	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
尿失禁	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	10 (1.7)	0	2 (0.9)	12 (1.1)
食欲減退	5 (0.8)	0	0	5 (0.5)
高トリグリセリド血症	4 (0.7)	0	0	4 (0.4)
高コレステロール血症	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
痛風	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
高カリウム血症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
耳および迷路障害	7 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.3)	11 (1.0)
回転性めまい	4 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.3)	8 (0.8)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（18/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
耳不快感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
耳痛	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
耳鳴	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
眼障害	4 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.3)	8 (0.8)
霧視	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.3)
網脈絡膜症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
複視	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
眼部腫脹	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
眼瞼刺激	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
眼の異物感	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
視力障害	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
心臓障害	5 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (0.7)
頻脈	2 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.3)
第一度房室ブロック	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（19/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	ALKS 8700	DMF	All Subjects
System Organ Class	(N=593)	(N=239)	(N=225)	(N=1057)
Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
徐脈	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
左脚ブロック	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
洞結節機能不全	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
上室性頻脈	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
免疫系障害	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
過敏症	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
季節性アレルギー	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
転倒	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
四肢損傷	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Summary of Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term During the Treatment Period - Safety Population（20/20）

		Rollover from A302		
	De Novo	**ALKS 8700**	**DMF**	**All Subjects**
System Organ Class	**(N=593)**	**(N=239)**	**(N=225)**	**(N=1057)**
Preferred Term	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**
皮膚乳頭腫	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
月経過多	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
月経障害	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
内分泌障害	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
副腎皮質機能亢進症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
自然流産	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

TEAE = treatment emergent adverse event
Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus one day, inclusive.
Note 1: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once according to the closest relationship.
2: Related = definitely related, probably related, possibly related or relationship is missing.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/t-ae-socpt-drgrel-safe.sas Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（1/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	筋骨格系および結合組織障害/ 骨壊死/ AVASCULAR NECROSIS	20[redacted] (281)	20[redacted] (286)	No/Yes/ Yes/No	Sev	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (84)	20[redacted] (96)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (122)	20[redacted] (125)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (188)	20[redacted] (190)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
	感染症および寄生虫症/ 虫垂炎/ appendicitis	20[redacted] (476)	20[redacted] (476)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Prob not	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, appendectomy	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（2/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (477)	20[redacted] (480)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	生殖系および乳房障害/ 子宮頚管ポリープ/ Cervical polyp	20[redacted] (120)	20[redacted] (122)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ OTHER, Abrasio and ConMed	Rec'd	
	生殖系および乳房障害/ 子宮頚部上皮異形成/ Severe dysplasia of the cervix	20[redacted] (162)	20[redacted] (166)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ OTHER, Abrasio and cervical cordiatio plus ConMed	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (233)	20[redacted] (237)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (29)	20[redacted] (34)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（3/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(113)	(118)	No/No			CONCOMITANT		
	MS Relapse						MEDICATION		
	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(168)	(172)	No/No			CONCOMITANT		
	MS Relapse						MEDICATION		
	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/	(212)	(216)	No/No			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	MS Relapse						MEDICATION		
	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(327)	(332)	No/No			CONCOMITANT		
	MS relapse						MEDICATION		
	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(398)	(402)	No/No			CONCOMITANT		
	MS Relapse						MEDICATION		
	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/	(478)	(482)	No/No			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	MS Relapse						MEDICATION		

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（4/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (542)	20[redacted] (546)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	神経系障害/ 腰髄神経根障害/ Lumbal monoradiculopathy L2-L3	20[redacted] (68)	20[redacted] (73)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (210)	20[redacted] (214)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 第 8 神経損傷/ Otoneurological syndrome with central origin	20[redacted] (457)	20[redacted] (461)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	胃腸障害/ 機械的イレウス/ Mechanical Ileus	20[redacted] (641)	20[redacted] (654)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Drug interrupted/ OTHER, Surgeryâ€“Debridement	Rec'd with SEQUELAE	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（5/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	血管障害/ 潮紅/ Flush	20[redacted] (4)	20[redacted] (8)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Prob	Drug interrupted/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (4)	20[redacted] (8)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Pos	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症/ progressive impairment of MS symptoms (disturbance balance, gangataxy)	20[redacted] (347)	20[redacted] (349)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Prob not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 上腕骨骨折/ Fractur of Humerus left	20[redacted] (245)	20[redacted] (248)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, surgical treatment of the fracture	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (166)	20[redacted] (178)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（6/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ Multiple Sclerosis relapse	20[redacted] (425)	20[redacted] (429)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 子宮平滑筋腫/ worsening of uterine myoma	20[redacted] (324)	20[redacted] (325)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, (laparotomy 14Jul2017)	Rec'd	
[redacted]	生殖系および乳房障害/ 卵管嚢胞/ right tubal cyst	20[redacted] (166)	20[redacted] (169)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Drug interrupted/ OTHER, Laparoscopy surgery	Rec'd	
[redacted]	生殖系および乳房障害/ 子宮出血/ Bleeding from the uterine cavity	20[redacted] (306)	20[redacted] (307)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Drug interrupted/ NON-DRUG THERAPY, Uterine Abrasion 12/Jul/2017	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（7/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mild	Def not	Dose not changed/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/	(175)	(177)	No/No			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	MS relapse						MEDICATION		
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mild	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(500)	(505)	No/No			CONCOMITANT		
	ms relapse						MEDICATION		
[redacted]	胃腸障害/	20[redacted] (31)	20[redacted] (34)	Yes/Yes/	Mod	Pos	Dose not changed/	Rec'd	
	腹痛/			No/No			CONCOMITANT		
	abdominal pain						MEDICATION		
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/	(414)	(421)	No/No			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	ms relapse						MEDICATION		
	筋骨格系および結合組織障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	椎間板障害/	(550)	(552)	No/No			CONCOMITANT		
	multi level discopathy changes in L-S segment						MEDICATION		

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（8/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	胃腸障害/	20[redacted] (377)	20[redacted] (380)	Yes/Yes/	Mild	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	鼠径ヘルニア/			No/No			NON-DRUG THERAPY,		
	left sided inguinal hernia						surgery on 13FEB2018		
[redacted]	神経系障害/	20[redacted] (152)	20[redacted] (157)	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/			No/No			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	MS relapse						MEDICATION		
	神経系障害/	20[redacted] (376)	20[redacted] (380)	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/			No/No			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	ms relapse						MEDICATION		
[redacted]	神経系障害/	20[redacted] (172)	20[redacted] (176)	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/			No/No			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	ms relapse						MEDICATION		
	神経系障害/	20[redacted] (344)	20[redacted] (349)	Yes/Yes/	Sev	Def not	Dose not changed/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/			No/No			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	ms relapse						MEDICATION		
	神経系障害/	20[redacted] (506)	20[redacted] (510)	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/			No/No			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	ms relapse						MEDICATION		

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（9/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/	(601)	(605)	No/No			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	MS relapse						MEDICATION		
[redacted]	心臓障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	心室性期外収縮/	(494)	(609)	No/No			CONCOMITANT		
	worsening of ventricular extrasystole						MEDICATION		
	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	ウートホフ現象/	(568)	(576)	No/No			CONCOMITANT		
	pseudo MS relapse						MEDICATION		
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Sev	Def not	Dose not changed/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/	(261)	(266)	No/No			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	ms relapse						MEDICATION		
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(359)	(363)	No/No			CONCOMITANT		
	MS relapse						MEDICATION		

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（10/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (168)	20[redacted] (173)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ Acute MS relapse	20[redacted] (6)	20[redacted] (16)	Yes/Yes/ No/Yes	Mod	Def not	Drug withdrawn/ NONE	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 大腿骨頚部骨折/ fracture of cervix of right femural bone	20[redacted] (308)	20[redacted] (316)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ OTHER, righ hip joint posthesis impantation and CM	Rec'd	
[redacted]	腎および尿路障害/ 尿管結石症/ lithiasis of left ureter	20[redacted] (380)	20[redacted] (382)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ OTHER, uretheroscophy litotripsy concomitant medication	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (343)	20[redacted] (348)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（11/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	妊娠、産褥および周産期の状態/ 自然流産/ Spontaneous abortion	20[redacted] (347)	20[redacted] (354)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Pos	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, utierine curettage	Rec'd	
[redacted]	心臓障害/ 心不全/ Heart failure	20[redacted] (561)	20[redacted] (573)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ NONE	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (436)	20[redacted] (441)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ Relapse of multiple sclerosis	20[redacted] (456)	20[redacted] (474)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ Acute community- acquired bilobar right pneumonia	20[redacted] (257)	20[redacted] (279)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Prob not	Drug interrupted/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（12/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mild	Prob not	Drug interrupted/	Rec'd	
	呼吸不全/	(257)	(279)	No/No			NONE		
	respiratory failure								
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(121)	(126)	No/No			CONCOMITANT		
	Relapse MS						MEDICATION		
	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(487)	(491)	No/No			CONCOMITANT		
	Relapse MS						MEDICATION		
[redacted]	神経系障害/	20[redacted] (78)	20[redacted] (83)	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/			No/No			CONCOMITANT		
	Relapse MS						MEDICATION		
	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Not applicable/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(672)	(678)	No/No			CONCOMITANT		
	Relapse MS						MEDICATION		

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（13/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (561)	20[redacted] (565)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	生殖系および乳房障害/ 卵巣障害/ Ovarian dysfunction	20[redacted] (449)	20[redacted] (451)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, curettage of the uterus	Rec'd with SEQUELAE	
	生殖系および乳房障害/ 子宮ポリープ/ endometrial polyp	20[redacted] (449)	20[redacted] (451)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, curettage of the uterus	Rec'd with SEQUELAE	
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 子宮平滑筋腫/ uterine fibromyoma	20[redacted] (449)	20[redacted] (451)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, curettage of the uterus	Rec'd with SEQUELAE	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（14/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	感染症および寄生虫症/ 細菌性肺炎/ Bacterial bilateral pneumonia	20[redacted] (553)	20[redacted] (557)	Yes/Yes/ No/Yes	Sev	Def not	Drug withdrawn/ CONCOMITANT MEDICATION	Fatal	20[redacted]
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (93)	20[redacted] (103)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
	傷害、中毒および処置合併症/ 転倒/ Accident fall	20[redacted] (213)	20[redacted] (213)	Yes/Yes/ No/Yes	Sev	Def not	Drug withdrawn/ NONE	Fatal	20[redacted]
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (45)	20[redacted] (49)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (266)	20[redacted] (273)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（15/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ Relapse of MS	20[redacted] (14)	20[redacted] (38)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ Relapse of MS	20[redacted] (199)	20[redacted] (206)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 浸潤性乳管癌/ invasive duct carcinoma right breast	20[redacted] (331)	20[redacted] (429)	Yes/Yes/ No/Yes	Mod	Def not	Drug withdrawn/ NON-DRUG THERAPY, biopsy	Rec'd	
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 交通事故/ motor vehicle accident as a pedestrian	20[redacted] (495)	20[redacted] (535)	Yes/Yes/ No/Yes	Sev	Def not	Drug withdrawn/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（16/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ Multiple sclerosis relapse (MS relapse)	20[redacted] (107)	20[redacted] (109)	No/Yes/ Yes/Yes	Mod	Def not	Drug withdrawn/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (383)	20[redacted] (386)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	免疫系障害/ 薬物過敏症/ Allergic reaction to methylprednisolone	20[redacted] (38)	20[redacted] (39)	Yes/Yes/ No/Yes	Mod	Def not	Drug withdrawn/ NONE	Rec'd	
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 下肢骨折/ Bilateral Leg Fracture	20[redacted] (672)	20[redacted] (677)	Yes/Yes/ No/Yes	Sev	Def not	Drug withdrawn/ NONE	Rec'd with SEQUELAE	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（17/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	代謝および栄養障害/ 高血糖/ Hyperglycemia	20[redacted] (67)	20[redacted] (69)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ NONE	Rec'd	
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 瘢痕ヘルニア嵌頓/ incarcerated incisional hernia	20[redacted] (419)	20[redacted] (420)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ NONE	Rec'd	
[redacted]	感染症および寄生虫症/ 敗血症/ Sepsis	20[redacted] (493)	20[redacted] (496)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全/ Hypoxemic Respiratory Failure	20[redacted] (287)	20[redacted] (293)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（18/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喘息発作重積/ Status Astmaticus	20[redacted] (287)	20[redacted] (293)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ NONE	Rec'd	
[redacted]	精神障害/ 自殺念慮/ SUICIDAL IDEATION WITHOUT INTENT	20[redacted] (11)	20[redacted] (14)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ exacerbation RRMS (MS relapse symptoms)	20[redacted] (608)	20[redacted] (611)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	生殖系および乳房障害/ 骨盤脱/ Pelvis Organ Prolapse	20[redacted] (455)	20[redacted] (456)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ NONE	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（19/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (403)	20[redacted] (409)	No/Yes/ Yes/No	Sev	Def not	Dose not changed/ NONE	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	胃腸障害/ 消化性潰瘍/ Peptic Ulcers	20[redacted] (86)	20[redacted] (99)	Yes/Yes/ No/Yes	Sev	Prob not	Drug withdrawn/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
	胃腸障害/ 胃炎/ gastritis	20[redacted] (125)	20[redacted] (131)	No/Yes/ Yes/No	Sev	Prob not	Not applicable/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	筋骨格系および結合組織障害/ 椎間板突出/ Worsening Lumbar Disc Herniation	20[redacted] (271)	20[redacted] (272)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, lumbar surgery	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 坐骨神経痛/ Sciatica	20[redacted] (558)	20[redacted] (559)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Drug interrupted/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（20/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	心臓障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Sev	Def not	Drug withdrawn/	Fatal	20[redacted]
	高血圧性心疾患/	(256)	(256)	No/Yes			NONE		
	Hypertensive Cardiovascular event								
[redacted]	臨床検査/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Sev	Def	Drug withdrawn/	Rec'd	
	肝機能検査値上昇/	(119)	(183)	No/Yes			NONE		
	ELEVATED LFT								
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Sev	Def not	Drug withdrawn/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/	(138)	(166)	No/Yes			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	MS Relapse						MEDICATION		
[redacted]	胃腸障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Sev	Def not	Drug interrupted/	Rec'd	
	虚血性大腸炎/	(535)	(538)	No/No			CONCOMITANT		
	ischemic colitis						MEDICATION		
[redacted]	精神障害/	20[redacted] (96)	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Drug withdrawn/	Rec'd	
	薬物乱用/		(100)	No/Yes			NONE		
	dextromethorphan abuse								

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（21/39）

Treatment Group: De Novo

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	精神障害/ 物質誘発性精神病性障害/ substance induced psychotic disorder with hallucinations	20[redacted] (97)	20[redacted] (100)	Yes/Yes/ No/Yes	Mod	Def not	Drug withdrawn/ NONE	Rec'd	
	精神障害/ 自殺企図/ suicide attempt	20[redacted] (97)	20[redacted] (100)	Yes/Yes/ No/Yes	Mod	Def not	Drug withdrawn/ NONE	Rec'd	
[redacted]	精神障害/ 自殺念慮/ Suicidial Ideation	20[redacted] (131)	20[redacted] (135)	Yes/Yes/ No/Yes	Sev	Def not	Drug withdrawn/ NONE	Rec'd	
[redacted]	筋骨格系および結合組織障害/ 変形性関節症/ Unilateral Osteoarthritis inPrimary Right Hip	20[redacted] (609)	20[redacted] (612)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, Physical therapy Post- Op	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（22/39）

Treatment Group: Rollover- ALKS 8700

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd with	
	多発性硬化症再発/	(557)	(559)	No/No			CONCOMITANT	SEQUELAE	
	ms relapse						MEDICATION		
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mild	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(205)	(209)	No/No			CONCOMITANT		
	ms relapse						MEDICATION		
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(496)	(500)	No/No			CONCOMITANT		
	MS Relapse						MEDICATION		
[redacted]	心臓障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Prob not	Dose not changed/	Rec'd	
	ストレス心筋症/	(391)	(397)	No/No			CONCOMITANT		
	Tacotsubo cardiomyopathy						MEDICATION		
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(512)	(516)	No/No			CONCOMITANT		
	MS Relapse						MEDICATION		
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(116)	(120)	No/No			CONCOMITANT		
	MS relapse						MEDICATION		

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（23/39）

Treatment Group: Rollover- ALKS 8700

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (274)	20[redacted] (277)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (655)	20[redacted] (659)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (87)	20[redacted] (91)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 部分発作/ Partial Epileptic Attack	20[redacted] (590)	20[redacted] (590)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ OTHER, EEG	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (302)	20[redacted] (307)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ ms relapse	20[redacted] (19)	20[redacted] (26)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（24/39）

Treatment Group: Rollover- ALKS 8700

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (676)	20[redacted] (680)	No/Yes/ No/No	Mod	Def not	Not applicable/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ ms relapse	20[redacted] (141)	20[redacted] (145)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ ms relapse	20[redacted] (437)	20[redacted] (441)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (337)	20[redacted] (341)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (337)	20[redacted] (340)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (61)	20[redacted] (66)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（25/39）

Treatment Group: Rollover- ALKS 8700

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (158)	20[redacted] (164)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
	胃腸障害/ 鼡径ヘルニア/ Left inguinal hernia (recurrent)	20[redacted] (464)	20[redacted] (470)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ OTHER, surgery and medications	Rec'd with SEQUELAE	
	生殖系および乳房障害/ 子宮内膜増殖症/ Endometrial hyperplasia	20[redacted] (470)	20[redacted] (472)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, Hysteroscopic dilation and curettage	Rec'd	
	生殖系および乳房障害/ 膣脱/ Vaginal anterior wall lowering (III/IV)	20[redacted] (513)	20[redacted] (518)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ OTHER, surgery and medications	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（26/39）

Treatment Group: Rollover- ALKS 8700

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted] (30)	Yes/Yes/	Sev	Prob not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(25)		No/No			CONCOMITANT		
	Multiple Sclerosis Relapse						MEDICATION		
	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Sev	Prob not	Drug withdrawn/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(119)	(126)	No/Yes			CONCOMITANT		
	Multiple Sclerosis Relapse						MEDICATION		
[redacted]	妊娠、産褥および周産期の状態/	20[redacted]	20[redacted]	No/Yes/	Sev	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	自然流産/	(250)	(250)	Yes/No			NONE		
	Spontaneous Abortion								
[redacted]	良性、悪性および詳細不明の新生物	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Sev	Def not	Drug interrupted/	Rec'd	
	（嚢胞およびポリープを含む）/	(482)	(589)	No/No			OTHER,		
	良性副甲状腺腫瘍/						Parathyroidectomy		
	Parathyroid Adenoma								
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(434)	(439)	No/No			CONCOMITANT		
	MS Relapse						MEDICATION		

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（27/39）

Treatment Group: Rollover- ALKS 8700

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/	20[redacted] (20)	20[redacted] (22)	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/			No/No			CONCOMITANT		
	MS Relapse						MEDICATION		
[redacted]	肝胆道系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Sev	Prob not	Dose not changed/	Rec'd	
	胆嚢炎/	(187)	(187)	No/No			NONE		
	gallstones with cholecystitis								
[redacted]	肝胆道系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Sev	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	胆石症/	(396)	(397)	No/No			CONCOMITANT		
	Worsened Cholelithiasis						MEDICATION		
[redacted]	胃腸障害/	20[redacted] (4)	20[redacted] (5)	Yes/Yes/	Sev	Pos	Drug interrupted/	Rec'd	
	胃炎/			No/No			CONCOMITANT		
	Acute Gastritis						MEDICATION		
	胃腸障害/	20[redacted] (4)	20[redacted] (5)	Yes/Yes/	Sev	Pos	Drug interrupted/	Rec'd	
	慢性胃炎/			No/No			CONCOMITANT		
	Chronic Gastritis						MEDICATION		

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（28/39）

Treatment Group: Rollover- ALKS 8700

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	胃腸障害/ 好酸球性食道炎/ Eosinophilc esophagitis	20[redacted] (4)	20[redacted] (5)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Pos	Drug interrupted/ NONE	Rec'd	
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	20[redacted] (42)	20[redacted] (43)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
	感染症および寄生虫症/ 咽頭炎/ Infection (Pharyngitis)	20[redacted] (42)	20[redacted] (43)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Pos	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT increased	20[redacted] (30)	20[redacted] (73)	Yes/Yes/ No/Yes	Mod	Prob not	Drug withdrawn/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	感染症および寄生虫症/ 虫垂炎/ Acute Appendicitis	20[redacted] (268)	20[redacted] (269)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Prob not	Dose not changed/ OTHER, Appendectomy	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（29/39）

Treatment Group: Rollover- ALKS 8700

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	心臓障害/ 心停止/ Cardiac Arrest	20[redacted] (85)	20[redacted] (85)	Yes/Yes/ No/Yes	Sev	Prob not	Drug withdrawn/ NONE	Fatal	20[redacted]

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（30/39）

Treatment Group: Rollover- DMF

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	胃腸障害/ 胃炎/ gastritis	20[redacted] (547)	20[redacted] (550)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Pos	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, CMs, panendoscopia, colonoscopia	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (619)	20[redacted] (623)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (113)	20[redacted] (117)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ ms relapse	20[redacted] (505)	20[redacted] (509)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ OTHER, CM and rehabilitation	Rec'd with SEQUELAE	
	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (535)	20[redacted] (555)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ OTHER, Rehabilitation	Rec'd with SEQUELAE	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（31/39）

Treatment Group: Rollover- DMF

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	血管障害/ ルリッシュ症候群/ OCCLUSION OF RIGHT COMMON ILAC ARTERY (LERICHE SYNDROME)	20[redacted] (74)	20[redacted] (79)	No/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, Angioplasty with stent implantation on 0 6mar19	Rec'd	
[redacted]	肝胆道系障害/ 胆汁うっ滞性肝損傷/ cholestatic liver damage	20[redacted] (29)	20[redacted] (34)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ multiple sclerosis relapse	20[redacted] (42)	20[redacted] (47)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSE	20[redacted] (92)	20[redacted] (97)	No/Yes/ Yes/No	Mod	Def not	Not applicable/ NONE	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（32/39）

Treatment Group: Rollover- DMF

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 裂傷/ Laceration of 3 rd and 4 th finger left hand	20[redacted] (665)	20[redacted] (667)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
	傷害、中毒および処置合併症/ 四肢外傷性切断/ Subamputation of 2nd, 3rd and 4th toes of the right foot due to occupational accident	20[redacted] (665)	20[redacted] (667)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ ms relapse	20[redacted] (34)	20[redacted] (37)	No/Yes/ Yes/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ ms relapse	20[redacted] (428)	20[redacted] (440)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（33/39）

Treatment Group: Rollover- DMF

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	胃腸障害/ 腹痛/ abdominal pain (whole)	20[redacted] (214)	20[redacted] (248)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Prob	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 小脳塞栓症/ regressing cerebellar syndrome of vascular thromboembolic origin	20[redacted] (265)	20[redacted] (271)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (63)	20[redacted] (68)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd with SEQUELAE	
	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS relapse	20[redacted] (451)	20[redacted] (457)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ OTHER, con-meds and rehabilitation 04Aug2020- 25Oct2020	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ Multiple sclerosis relapse	20[redacted] (573)	20[redacted] (580)	Yes/Yes/ No/No	Mild	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（34/39）

Treatment Group: Rollover- DMF

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫/ Lymphoma from large b-cells	20[redacted] (13)	Ongoing	Yes/Yes/ No/Yes	Mod	Pos	Drug withdrawn/ NONE	Not Rec'd	
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 関節損傷/ Injury of the left knee joint	20[redacted] (98)	20[redacted] (100)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, arthroscopy	Rec'd	
	傷害、中毒および処置合併症/ 関節損傷/ Injury of the left knee joint	20[redacted] (298)	20[redacted] (300)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, arthroscopy and the ligament reconstruction	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（35/39）

Treatment Group: Rollover- DMF

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(652)	(657)	No/No			CONCOMITANT		
	MS relapse						MEDICATION		
[redacted]	神経系障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	多発性硬化症再発/	(152)	(157)	No/No			CONCOMITANT		
	Disability progression- MS relapse						MEDICATION		
	感染症および寄生虫症/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	尿路感染/	(463)	(471)	No/No			CONCOMITANT		
	Urinary tract infection						MEDICATION		
	生殖系および乳房障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mild	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	良性前立腺肥大症/	(554)	(556)	No/No			OTHER, cytoscopy		
	Prostate adenoma - benign prostatic								
	hypertrophy exacerbation								

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（36/39）

Treatment Group: Rollover- DMF

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	神経系障害/ 特発性頭蓋内圧亢進症/ Psuedo-Tumor Cerbri	20[redacted] (449)	20[redacted] (595)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Prob not	Drug interrupted/ NON-DRUG THERAPY, lumbar puncture	Rec'd	
[redacted]	心臓障害/ 心筋梗塞/ Inferior MI	20[redacted] (404)	20[redacted] (404)	Yes/Yes/ No/Yes	Sev	Def not	Drug withdrawn/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	感染症および寄生虫症/ 蜂巣炎/ Left Leg Cellulitis	20[redacted] (673)	20[redacted] (676)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Drug interrupted/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 痙攣発作/ Seizure	20[redacted] (277)	20[redacted] (277)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Prob not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	神経系障害/ 多発性硬化症再発/ MS Relapse	20[redacted] (409)	20[redacted] (494)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Prob not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（37/39）

Treatment Group: Rollover- DMF

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	肝胆道系障害/ 胆嚢炎/ Cholecystitis with Gallstones	20[redacted] (493)	20[redacted] (495)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ OTHER, Concomitant medication and cholecystectomy	Rec'd	
	胃腸障害/ 腹痛/ Abdominal Pain	20[redacted] (528)	20[redacted] (530)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
	傷害、中毒および処置合併症/ 転倒/ Fall	20[redacted] (553)	20[redacted] (553)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Def not	Dose not changed/ OTHER, Pt was admitted for this and other complaints	Rec'd	
	胃腸障害/ 嘔吐/ Vomiting	20[redacted] (553)	20[redacted] (554)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ OTHER, Patinet admitted for this and other complaints	Rec'd	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（38/39）

Treatment Group: Rollover- DMF

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	筋骨格系および結合組織障害/ 背部痛/ Back Pain	20[redacted] (553)	20[redacted] (557)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ OTHER, Con meds and admitted for this and other complaint	Rec'd	
	筋骨格系および結合組織障害/ 側腹部痛/ Flank Pain	20[redacted] (553)	20[redacted] (557)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Prob not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
	傷害、中毒および処置合併症/ 偶発的過量投与/ Accidental overdose of narcotics	20[redacted] (560)	20[redacted] (561)	Yes/Yes/ No/No	Sev	Def not	Dose not changed/ CONCOMITANT MEDICATION	Rec'd	
[redacted]	眼障害/ 網脈絡膜症/ Central Serous Retinopathy OS	20[redacted] (674)	20[redacted] (783)	Yes/Yes/ No/No	Mod	Pos	Dose not changed/ NON-DRUG THERAPY, See Opthomologist	Rec'd with SEQUELAE	

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 3: Serious Adverse Events（39/39）

Treatment Group: Rollover- DMF

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Start Date (Day[1])	Stop Date (Day[1]) /Ongoing	TEAE/ SAE/ PDEAE/ DISC [2]	Severity [3]	Relati-onship [4]	Action Taken/ Other Action Taken	Outcome [5]	Date of Death
[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Prob not	Dose not changed/	Rec'd	
	肺塞栓症/	(565)	(567)	No/No			CONCOMITANT		
	PULMONARY EMBOLISM						MEDICATION		
[redacted]	感染症および寄生虫症/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Mod	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	咽頭膿瘍/	(589)	(593)	No/No			CONCOMITANT		
	LEFT PARAPHARYNGEAL						MEDICATION		
	ABSCESS								
[redacted]	精神障害/	20[redacted]	20[redacted]	Yes/Yes/	Sev	Def not	Dose not changed/	Rec'd	
	双極 1 型障害/	(177)	(184)	No/No			CONCOMITANT		
	exacerbation of bipolar 1 disorder						MEDICATION		

[1] Study day is calculated as date - date of the first dose of study drug + 1 day.
[2] TEAE=treatment emergent adverse event; SAE=serious adverse event; PDEAE=post-discontinuation emergent adverse event; DISC=discontinuation of treatment.
[3] Mod=Moderate; Sev=Severe.
[4] Relationship to Study Treatment: Def=Definitely related; Prob=Probably related; Pos=Possibly related; Prob not=Probably not related; Def not=Definitely not related.
[5] Outcome: Fatal=Fatal; Rec'd=RECOVERED/RESOLVED; Not Rec'd=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; Rec'd with SEQUELAE=RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE.
Source: biib098/alk8700-a301/csr/l-ae-ser.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

5.3 272MS303 試験

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set (1/14)

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
Number of subjects with any adverse event	52 (100)	47 (94.0)	99 (97.1)
感染症および寄生虫症	32 (61.5)	29 (58.0)	61 (59.8)
上気道感染	6 (11.5)	18 (36.0)	24 (23.5)
COVID－19	9 (17.3)	5 (10.0)	14 (13.7)
上咽頭炎	11 (21.2)	2 (4.0)	13 (12.7)
胃腸炎	3 (5.8)	3 (6.0)	6 (5.9)
インフルエンザ	3 (5.8)	2 (4.0)	5 (4.9)
尿路感染	1 (1.9)	4 (8.0)	5 (4.9)
COVID－19 の疑い	2 (3.8)	2 (4.0)	4 (3.9)
鼻炎	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (2.9)
気管支炎	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
帯状疱疹	2 (3.8)	0	2 (2.0)
咽頭炎	2 (3.8)	0	2 (2.0)
膣感染	0	2 (4.0)	2 (2.0)
アニサキス症	1 (1.9)	0	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（2/14）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
無症候性細菌尿	0	1 (2.0)	1 (1.0)
慢性副鼻腔炎	1 (1.9)	0	1 (1.0)
結膜炎	1 (1.9)	0	1 (1.0)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (2.0)	1 (1.0)
感染性腸炎	1 (1.9)	0	1 (1.0)
細菌性胃腸炎	1 (1.9)	0	1 (1.0)
陰部ヘルペス	1 (1.9)	0	1 (1.0)
ヘリコバクター感染	0	1 (2.0)	1 (1.0)
単純ヘルペス	0	1 (2.0)	1 (1.0)
麦粒腫	1 (1.9)	0	1 (1.0)
口腔ヘルペス	1 (1.9)	0	1 (1.0)
骨盤内炎症性疾患	0	1 (2.0)	1 (1.0)
軟骨膜炎	1 (1.9)	0	1 (1.0)
歯周炎	0	1 (2.0)	1 (1.0)
肺炎	0	1 (2.0)	1 (1.0)
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (2.0)	1 (1.0)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
ウイルス性上気道感染	0	1 (2.0)	1 (1.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.9)	0	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（3/14）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
外陰腟真菌感染	0	1 (2.0)	1 (1.0)
胃腸障害	32 (61.5)	19 (38.0)	51 (50.0)
下痢	19 (36.5)	4 (8.0)	23 (22.5)
腹部不快感	4 (7.7)	5 (10.0)	9 (8.8)
上腹部痛	6 (11.5)	2 (4.0)	8 (7.8)
悪心	5 (9.6)	3 (6.0)	8 (7.8)
腹痛	4 (7.7)	2 (4.0)	6 (5.9)
便秘	4 (7.7)	1 (2.0)	5 (4.9)
軟便	4 (7.7)	0	4 (3.9)
慢性胃炎	0	2 (4.0)	2 (2.0)
齲歯	2 (3.8)	0	2 (2.0)
胃拡張	0	2 (4.0)	2 (2.0)
吐き戻し	0	2 (4.0)	2 (2.0)
嘔吐	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
口角口唇炎	1 (1.9)	0	1 (1.0)
アブフラクション	0	1 (2.0)	1 (1.0)
消化不良	1 (1.9)	0	1 (1.0)
アルコール性胃炎	1 (1.9)	0	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（4/14）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
血便排泄	1 (1.9)	0	1 (1.0)
口腔内潰瘍形成	0	1 (2.0)	1 (1.0)
非感染性歯肉炎	0	1 (2.0)	1 (1.0)
口の錯感覚	1 (1.9)	0	1 (1.0)
埋伏歯	0	1 (2.0)	1 (1.0)
歯痛	0	1 (2.0)	1 (1.0)
臨床検査	10 (19.2)	25 (50.0)	35 (34.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (11.5)	5 (10.0)	11 (10.8)
リンパ球数減少	3 (5.8)	8 (16.0)	11 (10.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.8)	5 (10.0)	8 (7.8)
体重減少	0	6 (12.0)	6 (5.9)
白血球数減少	1 (1.9)	5 (10.0)	6 (5.9)
尿中アルブミン陽性	1 (1.9)	3 (6.0)	4 (3.9)
尿潜血陽性	0	4 (8.0)	4 (3.9)
尿中β2ミクログロブリン増加	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (2.9)
好酸球数増加	3 (5.8)	0	3 (2.9)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (2.9)
好中球数減少	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (2.9)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（5/14）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
尿中ケトン体陽性	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (2.9)
体重増加	0	3 (6.0)	3 (2.9)
β2 ミクログロブリン増加	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
血中コレステロール増加	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
血中トリグリセリド増加	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
ヘモグロビン減少	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
子宮頚部生検異常	1 (1.9)	0	1 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)
血中尿素増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)
血中尿酸増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)
尿中クレアチニン増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)
心電図異常 T 波	0	1 (2.0)	1 (1.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	1 (1.0)
ヘマトクリット減少	1 (1.9)	0	1 (1.0)
肝酵素上昇	0	1 (2.0)	1 (1.0)
A 型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (2.0)	1 (1.0)
脂質増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)
単球数減少	0	1 (2.0)	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（6/14）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
尿中亜硝酸塩陽性	0	1 (2.0)	1 (1.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.9)	0	1 (1.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (1.9)	0	1 (1.0)
尿中白血球陽性	0	1 (2.0)	1 (1.0)
神経系障害	20 (38.5)	13 (26.0)	33 (32.4)
多発性硬化症再発	8 (15.4)	4 (8.0)	12 (11.8)
頭痛	6 (11.5)	5 (10.0)	11 (10.8)
浮動性めまい	3 (5.8)	2 (4.0)	5 (4.9)
錯感覚	3 (5.8)	1 (2.0)	4 (3.9)
感覚鈍麻	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (2.9)
灼熱感	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
緊張性頭痛	2 (3.8)	0	2 (2.0)
手根管症候群	1 (1.9)	0	1 (1.0)
脱髄	0	1 (2.0)	1 (1.0)
味覚不全	1 (1.9)	0	1 (1.0)
顔面麻痺	0	1 (2.0)	1 (1.0)
頭部不快感	1 (1.9)	0	1 (1.0)
筋痙直	1 (1.9)	0	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（7/14）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
末梢性ニューロパチー	1 (1.9)	0	1 (1.0)
再発寛解型多発性硬化症	0	1 (2.0)	1 (1.0)
血管障害	21 (40.4)	11 (22.0)	32 (31.4)
潮紅	17 (32.7)	9 (18.0)	26 (25.5)
ほてり	4 (7.7)	4 (8.0)	8 (7.8)
皮膚および皮下組織障害	10 (19.2)	15 (30.0)	25 (24.5)
そう痒症	3 (5.8)	7 (14.0)	10 (9.8)
発疹	3 (5.8)	6 (12.0)	9 (8.8)
紅斑	3 (5.8)	3 (6.0)	6 (5.9)
脱毛症	0	3 (6.0)	3 (2.9)
皮膚嚢腫	1 (1.9)	0	1 (1.0)
皮膚炎	0	1 (2.0)	1 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.9)	0	1 (1.0)
過角化	1 (1.9)	0	1 (1.0)
アレルギー性そう痒症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
そう痒性皮疹	0	1 (2.0)	1 (1.0)
皮膚灼熱感	0	1 (2.0)	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（8/14）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (25.0)	11 (22.0)	24 (23.5)
口腔咽頭痛	5 (9.6)	4 (8.0)	9 (8.8)
咳嗽	1 (1.9)	5 (10.0)	6 (5.9)
鼻漏	3 (5.8)	1 (2.0)	4 (3.9)
鼻出血	2 (3.8)	0	2 (2.0)
喘息	1 (1.9)	0	1 (1.0)
発声障害	1 (1.9)	0	1 (1.0)
しゃっくり	1 (1.9)	0	1 (1.0)
湿性咳嗽	0	1 (2.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (32.7)	4 (8.0)	21 (20.6)
発熱	8 (15.4)	4 (8.0)	12 (11.8)
倦怠感	3 (5.8)	0	3 (2.9)
ワクチン接種部位疼痛	2 (3.8)	0	2 (2.0)
カテーテル留置部位紅斑	1 (1.9)	0	1 (1.0)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.9)	0	1 (1.0)
胸痛	1 (1.9)	0	1 (1.0)
溢出	1 (1.9)	0	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（9/14）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
疲労	1 (1.9)	0	1 (1.0)
冷感	1 (1.9)	0	1 (1.0)
熱感	1 (1.9)	0	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	13 (25.0)	5 (10.0)	18 (17.6)
関節痛	3 (5.8)	1 (2.0)	4 (3.9)
背部痛	3 (5.8)	0	3 (2.9)
筋骨格系胸痛	2 (3.8)	0	2 (2.0)
四肢痛	2 (3.8)	0	2 (2.0)
足変形	1 (1.9)	0	1 (1.0)
椎間板突出	0	1 (2.0)	1 (1.0)
筋痙縮	1 (1.9)	0	1 (1.0)
筋力低下	0	1 (2.0)	1 (1.0)
筋骨格不快感	0	1 (2.0)	1 (1.0)
筋骨格痛	1 (1.9)	0	1 (1.0)
筋骨格硬直	1 (1.9)	0	1 (1.0)
変形性関節症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
骨壊死	0	1 (2.0)	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（10/14）

	Japanese (N=52) n (%)	**Chinese (N=50) n (%)**	**All Subjects (N=102) n (%)**
傷害、中毒および処置合併症	14 (26.9)	1 (2.0)	15 (14.7)
免疫反応	6 (11.5)	0	6 (5.9)
挫傷	2 (3.8)	0	2 (2.0)
靭帯捻挫	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
交通事故	2 (3.8)	0	2 (2.0)
転倒	1 (1.9)	0	1 (1.0)
足骨折	1 (1.9)	0	1 (1.0)
熱中症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
人による咬傷	1 (1.9)	0	1 (1.0)
上腕骨骨折	1 (1.9)	0	1 (1.0)
靭帯断裂	1 (1.9)	0	1 (1.0)
四肢損傷	1 (1.9)	0	1 (1.0)
処置による疼痛	1 (1.9)	0	1 (1.0)
皮膚擦過傷	1 (1.9)	0	1 (1.0)
ストレス骨折	1 (1.9)	0	1 (1.0)
代謝および栄養障害	4 (7.7)	10 (20.0)	14 (13.7)
高尿酸血症	2 (3.8)	4 (8.0)	6 (5.9)
高脂血症	2 (3.8)	3 (6.0)	5 (4.9)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（11/14）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
脂質異常症	0	2 (4.0)	2 (2.0)
高コレステロール血症	0	2 (4.0)	2 (2.0)
高血糖	0	1 (2.0)	1 (1.0)
低蛋白血症	0	1 (2.0)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	5 (9.6)	8 (16.0)	13 (12.7)
リンパ球減少症	2 (3.8)	3 (6.0)	5 (4.9)
貧血	0	3 (6.0)	3 (2.9)
好酸球増加症	3 (5.8)	0	3 (2.9)
鉄欠乏性貧血	0	2 (4.0)	2 (2.0)
白血球減少症	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
小球性貧血	0	1 (2.0)	1 (1.0)
好中球減少症	0	1 (2.0)	1 (1.0)
血小板減少症	0	1 (2.0)	1 (1.0)
眼障害	5 (9.6)	3 (6.0)	8 (7.8)
アレルギー性結膜炎	2 (3.8)	0	2 (2.0)
ドライアイ	2 (3.8)	0	2 (2.0)
眼の異常感	1 (1.9)	0	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（12/14）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
眼精疲労	1 (1.9)	0	1 (1.0)
眼窩周囲腫脹	0	1 (2.0)	1 (1.0)
屈折障害	0	1 (2.0)	1 (1.0)
硝子体浮遊物	0	1 (2.0)	1 (1.0)
精神障害	1 (1.9)	6 (12.0)	7 (6.9)
うつ病	0	4 (8.0)	4 (3.9)
不眠症	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (2.9)
不安	0	2 (4.0)	2 (2.0)
生殖系および乳房障害	6 (11.5)	1 (2.0)	7 (6.9)
月経困難症	3 (5.8)	0	3 (2.9)
異常子宮出血	0	1 (2.0)	1 (1.0)
性器出血	1 (1.9)	0	1 (1.0)
不規則月経	1 (1.9)	0	1 (1.0)
子宮出血	1 (1.9)	0	1 (1.0)
腟出血	1 (1.9)	0	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（13/14）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
肝胆道系障害	3 (5.8)	3 (6.0)	6 (5.9)
肝機能異常	3 (5.8)	1 (2.0)	4 (3.9)
肝不全	0	1 (2.0)	1 (1.0)
肝病変	0	1 (2.0)	1 (1.0)
腎および尿路障害	2 (3.8)	3 (6.0)	5 (4.9)
血尿	1 (1.9)	0	1 (1.0)
尿路出血	1 (1.9)	0	1 (1.0)
腎機能障害	0	1 (2.0)	1 (1.0)
腎損傷	0	1 (2.0)	1 (1.0)
尿閉	0	1 (2.0)	1 (1.0)
心臓障害	1 (1.9)	3 (6.0)	4 (3.9)
洞性徐脈	0	2 (4.0)	2 (2.0)
動悸	0	1 (2.0)	1 (1.0)
上室性期外収縮	1 (1.9)	0	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 1 Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety analysis set（14/14）

	Japanese (N=52) n (%)	**Chinese (N=50) n (%)**	**All Subjects (N=102) n (%)**
耳および迷路障害	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (2.9)
耳痛	1 (1.9)	0	1 (1.0)
耳鳴	1 (1.9)	0	1 (1.0)
回転性めまい	0	1 (2.0)	1 (1.0)
免疫系障害	2 (3.8)	0	2 (2.0)
過敏症	2 (3.8)	0	2 (2.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (2.0)	1 (1.0)
5 型高脂血症	0	1 (2.0)	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set（1/7）

	Japanese (N=52) n (%)	**Chinese (N=50) n (%)**	**All Subjects (N=102) n (%)**
Number of subjects with any related adverse event	37 (71.2)	35 (70.0)	72 (70.6)
胃腸障害	25 (48.1)	9 (18.0)	34 (33.3)
下痢	17 (32.7)	2 (4.0)	19 (18.6)
腹部不快感	4 (7.7)	3 (6.0)	7 (6.9)
上腹部痛	4 (7.7)	2 (4.0)	6 (5.9)
悪心	4 (7.7)	2 (4.0)	6 (5.9)
腹痛	4 (7.7)	1 (2.0)	5 (4.9)
軟便	2 (3.8)	0	2 (2.0)
胃拡張	0	2 (4.0)	2 (2.0)
吐き戻し	0	2 (4.0)	2 (2.0)
便秘	1 (1.9)	0	1 (1.0)
消化不良	1 (1.9)	0	1 (1.0)
口の錯感覚	1 (1.9)	0	1 (1.0)
血管障害	19 (36.5)	11 (22.0)	30 (29.4)
潮紅	16 (30.8)	9 (18.0)	25 (24.5)
ほてり	3 (5.8)	4 (8.0)	7 (6.9)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-rel-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set（2/7）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
臨床検査	6 (11.5)	18 (36.0)	24 (23.5)
リンパ球数減少	3 (5.8)	7 (14.0)	10 (9.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (7.7)	4 (8.0)	8 (7.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.8)	5 (10.0)	8 (7.8)
白血球数減少	1 (1.9)	5 (10.0)	6 (5.9)
尿中アルブミン陽性	0	3 (6.0)	3 (2.9)
好中球数減少	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (2.9)
β2 ミクログロブリン増加	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
血中コレステロール増加	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
ヘモグロビン減少	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
尿潜血陽性	0	2 (4.0)	2 (2.0)
尿中β2 ミクログロブリン増加	1 (1.9)	0	1 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)
血中トリグリセリド増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)
血中尿素増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-rel-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set（3/7）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
血中尿酸増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)
尿中クレアチニン増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)
心電図異常 T 波	0	1 (2.0)	1 (1.0)
好酸球数増加	1 (1.9)	0	1 (1.0)
ヘマトクリット減少	1 (1.9)	0	1 (1.0)
肝酵素上昇	0	1 (2.0)	1 (1.0)
脂質増加	0	1 (2.0)	1 (1.0)
単球数減少	0	1 (2.0)	1 (1.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (1.9)	0	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (9.6)	10 (20.0)	15 (14.7)
そう痒症	2 (3.8)	5 (10.0)	7 (6.9)
発疹	2 (3.8)	5 (10.0)	7 (6.9)
紅斑	1 (1.9)	3 (6.0)	4 (3.9)
脱毛症	0	2 (4.0)	2 (2.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.9)	0	1 (1.0)
そう痒性皮疹	0	1 (2.0)	1 (1.0)
皮膚灼熱感	0	1 (2.0)	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-rel-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set（4/7）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
感染症および寄生虫症	6 (11.5)	6 (12.0)	12 (11.8)
上気道感染	3 (5.8)	3 (6.0)	6 (5.9)
尿路感染	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (2.9)
インフルエンザ	0	2 (4.0)	2 (2.0)
陰部ヘルペス	1 (1.9)	0	1 (1.0)
帯状疱疹	1 (1.9)	0	1 (1.0)
口腔ヘルペス	1 (1.9)	0	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	5 (9.6)	5 (10.0)	10 (9.8)
リンパ球減少症	2 (3.8)	3 (6.0)	5 (4.9)
好酸球増加症	3 (5.8)	0	3 (2.9)
貧血	0	2 (4.0)	2 (2.0)
白血球減少症	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
鉄欠乏性貧血	0	1 (2.0)	1 (1.0)
好中球減少症	0	1 (2.0)	1 (1.0)
血小板減少症	0	1 (2.0)	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-rel-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set（5/7）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (13.5)	0	7 (6.9)
倦怠感	3 (5.8)	0	3 (2.9)
発熱	2 (3.8)	0	2 (2.0)
疲労	1 (1.9)	0	1 (1.0)
熱感	1 (1.9)	0	1 (1.0)
神経系障害	4 (7.7)	2 (4.0)	6 (5.9)
頭痛	4 (7.7)	0	4 (3.9)
浮動性めまい	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (2.9)
灼熱感	1 (1.9)	0	1 (1.0)
錯感覚	1 (1.9)	0	1 (1.0)
肝胆道系障害	2 (3.8)	3 (6.0)	5 (4.9)
肝機能異常	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (2.9)
肝不全	0	1 (2.0)	1 (1.0)
肝病変	0	1 (2.0)	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-rel-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set（6/7）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (2.9)
口腔咽頭痛	0	2 (4.0)	2 (2.0)
しゃっくり	1 (1.9)	0	1 (1.0)
耳および迷路障害	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
耳鳴	1 (1.9)	0	1 (1.0)
回転性めまい	0	1 (2.0)	1 (1.0)
眼障害	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
ドライアイ	1 (1.9)	0	1 (1.0)
眼窩周囲腫脹	0	1 (2.0)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
高コレステロール血症	0	1 (2.0)	1 (1.0)
高尿酸血症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
腎および尿路障害	0	2 (4.0)	2 (2.0)
腎機能障害	0	1 (2.0)	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-rel-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 2 Related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set（7/7）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
腎損傷	0	1 (2.0)	1 (1.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (2.0)	1 (1.0)
5 型高脂血症	0	1 (2.0)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.0)	1 (1.0)
異常子宮出血	0	1 (2.0)	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-rel-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 3 Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

	Japanese (N=52) n (%)	**Chinese (N=50) n (%)**	**All Subjects (N=102) n (%)**
Number of subjects with any serious adverse event	6 (11.5)	6 (12.0)	12 (11.8)
神経系障害	3 (5.8)	5 (10.0)	8 (7.8)
多発性硬化症再発	3 (5.8)	3 (6.0)	6 (5.9)
脱髄	0	1 (2.0)	1 (1.0)
再発寛解型多発性硬化症	0	1 (2.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.8)	0	2 (2.0)
足変形	1 (1.9)	0	1 (1.0)
変形性関節症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.0)	1 (1.0)
鉄欠乏性貧血	0	1 (2.0)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
転倒	1 (1.9)	0	1 (1.0)
上腕骨骨折	1 (1.9)	0	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-ser-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 4 Adverse events that led to drug dose reductions or interruptions - safety analysis set（1/3）

	Japanese (N=52) n (%)	**Chinese (N=50) n (%)**	**All Subjects (N=102) n (%)**
Number of subjects with any adverse event that led to drug dose reductions or interruptions	10 (19.2)	7 (14.0)	17 (16.7)
胃腸障害	3 (5.8)	2 (4.0)	5 (4.9)
下痢	3 (5.8)	1 (2.0)	4 (3.9)
腹痛	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
悪心	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
腹部不快感	1 (1.9)	0	1 (1.0)
上腹部痛	1 (1.9)	0	1 (1.0)
臨床検査	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
肝胆道系障害	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
肝不全	0	1 (2.0)	1 (1.0)
肝機能異常	1 (1.9)	0	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-drug-chg-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 4 Adverse events that led to drug dose reductions or interruptions - safety analysis set（2/3）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
感染症および寄生虫症	2 (3.8)	0	2 (2.0)
COVID－19	1 (1.9)	0	1 (1.0)
帯状疱疹	1 (1.9)	0	1 (1.0)
神経系障害	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
浮動性めまい	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (4.0)	2 (2.0)
皮膚炎	0	1 (2.0)	1 (1.0)
紅斑	0	1 (2.0)	1 (1.0)
そう痒症	0	1 (2.0)	1 (1.0)
血管障害	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
潮紅	1 (1.9)	0	1 (1.0)
ほてり	0	1 (2.0)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.0)	1 (1.0)
鉄欠乏性貧血	0	1 (2.0)	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-drug-chg-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 4 Adverse events that led to drug dose reductions or interruptions - safety analysis set（3/3）

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
眼障害	0	1 (2.0)	1 (1.0)
眼窩周囲腫脹	0	1 (2.0)	1 (1.0)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib098/272ms303/csr/t-ae-drug-chg-soc-pt.sas Data Tag: cutoff [redacted]20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

Table 5: Listing of Serious Adverse Events（1/4）

Page: 1 of 4
Cohort: Japanese

Subject number	Investigator term/ Preferred term [Reference ID]	Onset date/ Study day (a)	End date/ Study day (a)	Duration (days)/ Outcome (b)	Severity/ Relation (c)	Study withdrawal/ Concomitant treatment/ Treatment Emergent	Study treatment action	Prior to Week 24?
[redacted]	MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSE/ 多発性硬化症再発 [redacted]	20[redacted]T14:45/ 66	20[redacted]T13:00/ 225	160/ Recovered	Mild/ Not Related	N/ Y/ Y	Dose Not Changed	Y
[redacted]	FALL/ 転倒 [redacted]	20[redacted]/ 176	20[redacted]/ 176	1/ Recovered	Severe/ Not Related	N/ N/ Y	Dose Not Changed	N
	FRACTURE OF THE PROXIMAL END OF RIGHT HUMERUS/ 上腕骨骨折 [redacted]	20[redacted]/ 186	Ongoing	Not Recovered	Severe/ Not Related	N/ Y/ Y	Dose Not Changed	N
[redacted]	RIGHT HALLUX VALGUS WORSENING/ 足変形 [redacted]	20[redacted]T09:00/ 275	20[redacted]/ 310	36/ Recovered	Severe/ Not Related	N/ Y/ Y	Dose Not Changed	N
[redacted]	MS RELAPSE/ 多発性硬化症再発 [redacted]	20[redacted] 29	20[redacted]/ 85	57/ Recovered	Mild/ Not Related	N/ Y/ Y	Dose Not Changed	Y

NOTE: All SAEs are listed regardless of treatment emergent status.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
(b) Outcome: continue = Continuing with an Increase in Severity or Change from Non-serious to Serious, not recovered = Not Recovered/Not Resolved, recovered = Recovered/Resolved, sequelae = Recovered/Resolved with Sequelae, recovering = Recovering/Resolving, fatal = Fatal
(c) Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib098/272ms303/csr/l-ae-ser.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 5: Listing of Serious Adverse Events（2/4）

Page: 2 of 4
Cohort: Japanese

Subject number	Investigator term/ Preferred term [Reference ID]	Onset date/ Study day (a)	End date/ Study day (a)	Duration (days)/ Outcome (b)	Severity/ Relation (c)	Study withdrawal/ Concomitant treatment/ Treatment Emergent	Study treatment action	Prior to Week 24?
[redacted]	METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS BACTERAEMIA/ ブドウ球菌性菌血症 [redacted]	20[redacted]/ 256	20[redacted]/ 271	16/ Recovered	Severe/ Not Related	N/ Y/ Y	Dose Not Changed	N
	RELAPSE OF MS/ 多発性硬化症再発 [redacted]	20[redacted]T10:10/ 248	20[redacted]/ 293	46/ Recovered	Severe/ Not Related	N/ Y/ Y	Dose Not Changed	N
[redacted]	WORSENING OF LEFT COXARTHROSIS/ 変形性関節症 [redacted]	20[redacted]T12:00/ 127	Ongoing	Recovering	Moderate/ Not Related	N/ Y/ Y	Dose Not Changed	Y

NOTE: All SAEs are listed regardless of treatment emergent status.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
(b) Outcome: continue = Continuing with an Increase in Severity or Change from Non-serious to Serious, not recovered = Not Recovered/Not Resolved, recovered = Recovered/Resolved, sequelae = Recovered/Resolved with Sequelae, recovering = Recovering/Resolving, fatal = Fatal
(c) Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib098/272ms303/csr/l-ae-ser.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 5: Listing of Serious Adverse Events（3/4）

Page: 3 of 4
Cohort: Chinese

Subject number	Investigator term/ Preferred term [Reference ID]	Onset date/ Study day (a)	End date/ Study day (a)	Duration (days)/ Outcome (b)	Severity/ Relation (c)	Study withdrawal/ Concomitant treatment/ Treatment Emergent	Study treatment action	Prior to Week 24?
[redacted]	MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSES/ 多発性硬化症再発 [redacted]	20[redacted]/ 47	20[redacted]/ 151	105/ Recovered	Severe/ Not Related	N/ Y/ N	Drug Interrupted	Y
[redacted]	CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA GRADE III/ 子宮頚部上皮異形成 [redacted]	20[redacted]T11:42/ 345	Ongoing	Not Recovered	Severe/ Not Related	N/ N/ N	Dose Not Changed	N
[redacted]	MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSE/ 多発性硬化症再発 [redacted]	20[redacted]/ 42	20[redacted]/ 49	8/ Recovered	Moderate/ Not Related	N/ Y/ Y	Dose Not Changed	Y
[redacted]	MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSE/ 多発性硬化症再発 [redacted]	20[redacted]/ 279	20[redacted]/ 300	22/ Recovered	Moderate/ Not Related	N/ Y/ Y	Dose Not Changed	N
[redacted]	MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSE/ 多発性硬化症再発 [redacted]	20[redacted]/ 71	20[redacted]/ 84	14/ Recovered	Moderate/ Not Related	N/ N/ Y	Dose Not Changed	Y

NOTE: All SAEs are listed regardless of treatment emergent status.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
(b) Outcome: continue = Continuing with an Increase in Severity or Change from Non-serious to Serious, not recovered = Not Recovered/Not Resolved, recovered = Recovered/Resolved, sequelae = Recovered/Resolved with Sequelae, recovering = Recovering/Resolving, fatal = Fatal
(c) Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib098/272ms303/csr/l-ae-ser.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Table 5: Listing of Serious Adverse Events（4/4）

Listing of serious adverse events - safety analysis set

Page: 4 of 4

Cohort: Chinese

Subject number	Investigator term/ Preferred term [Reference ID]	Onset date/ Study day (a)	End date/ Study day (a)	Duration (days)/ Outcome (b)	Severity/ Relation (c)	Study withdrawal/ Concomitant treatment/ Treatment Emergent	Study treatment action	Prior to Week 24?
[redacted]	IRON DEFICIENCY ANEMIA/ 鉄欠乏性貧血 [redacted]	20[redacted]T18:25/ 116	Ongoing	Not Recovered	Severe/ Related	N/ Y/ Y	Drug Interrupted	Y
[redacted]	DEMYELINATING DISEASE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM/ 脱髄 [redacted]	20[redacted]/ 57	20[redacted]/ 99	43/ Sequelae	Severe/ Not Related	N/ Y/ Y	Dose Not Changed	Y
[redacted]	RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS/ 再発寛解型多発性硬化症 [redacted]	20[redacted]/ 18	20[redacted]/ 45	28/ Recovered	Severe/ Not Related	N/ Y/ Y	Dose Not Changed	Y

NOTE: All SAEs are listed regardless of treatment emergent status.

(a) Study day is derived based on the first day of study drug.

(b) Outcome: continue = Continuing with an Increase in Severity or Change from Non-serious to Serious, not recovered = Not Recovered/Not Resolved, recovered = Recovered/Resolved, sequelae = Recovered/Resolved with Sequelae, recovering = Recovering/Resolving, fatal = Fatal

(c) Relationship to study drug per investigator assessment.

Source: biib098/272ms303/csr/l-ae-ser.sas **Data Tag:** cutoff [redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]