

審議結果報告書

令和 6 年 12 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ゼボジアカプセル0.92mg、同カプセルスターターパック
[一 般 名] オザニモド塩酸塩
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 6 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

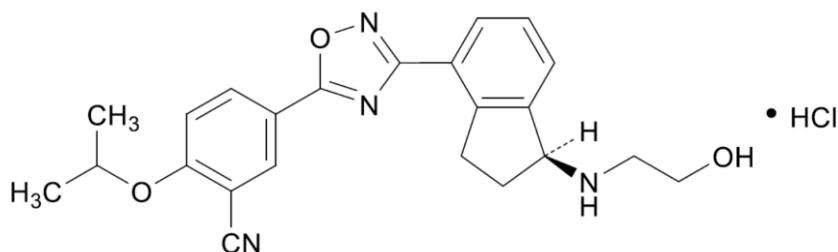
令和 6 年 11 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ゼボジアカプセル 0.92 mg、同カプセルスターターパック
- [一 般 名] オザニモド塩酸塩
- [申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 2 月 26 日
- [剤形・含量] 1 カプセル中にオザニモド塩酸塩 1.00 mg (オザニモドとして 0.92 mg) を含有するカプセル剤、並びに 1 カプセル中にオザニモド塩酸塩 0.25 mg (オザニモドとして 0.23 mg) を含有するカプセル剤 4 カプセル及び 1 カプセル中にオザニモド塩酸塩 0.50 mg (オザニモドとして 0.46 mg) を含有するカプセル剤 3 カプセルにより構成される製剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式： $C_{23}H_{24}N_4O_3 \cdot HCl$

分子量： 440.92

化学名：

(日 本 名) 5-(3-((1S)-1-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(プロパン-2-イル)オキシ]ベンズニトリル 一塩酸塩

(英 名) 5-(3-((1S)-1-[(2-Hydroxyethyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]benzonitrile monohydrochloride

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法及び用量]

通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23 mg、5～7日目は0.46 mg、8日目以降は0.92 mgを1日1回経口投与する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 10 月 11 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ゼボジアカプセル 0.92 mg、同カプセルスターターパック
- [一 般 名] オザニモド塩酸塩
- [申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 2 月 26 日
- [剤形・含量] 1 カプセル中にオザニモド塩酸塩 1.00 mg (オザニモドとして 0.92 mg) を含有するカプセル剤、並びに 1 カプセル中にオザニモド塩酸塩 0.25 mg (オザニモドとして 0.23 mg) を含有するカプセル剤 4 カプセル及び 1 カプセル中にオザニモド塩酸塩 0.50 mg (オザニモドとして 0.46 mg) を含有するカプセル剤 3 カプセルにより構成される製剤

[申請時の効能・効果]

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはオザニモドとして 1～4 日目は 0.23 mg、5～7 日目は 0.46 mg、8 日目以降は 0.92 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	48
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	82
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	82

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

潰瘍性大腸炎（UC）は、寛解と再燃を繰り返し、活動期には下痢、血便、腹痛や発熱等を伴う炎症性腸疾患であり、本邦において指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け 厚生労働省告示第 393 号 告示番号 97）に指定されている。本邦では UC に対して重症度等に応じた治療法（薬物療法、外科的治療等）が選択されている。活動期には、軽症から中等症には 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤が用いられ、効果不十分例や重症例にはステロイド剤等が、ステロイド抵抗例ではタクロリムスや生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤等が寛解導入に使用されている。また、維持期には主に 5-ASA 製剤が用いられるが、ステロイド依存例ではアザチオプリン等の免疫調節薬が、生物学的製剤等で寛解導入された場合には引き続き同一の薬剤等が用いられる（『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版（令和 6 年 3 月 31 日）』厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和 5 年度分担研究報告書）。

オザニモド塩酸塩（本薬）は、米国 Receptos 社（現ブリistol・マイヤーズスクイブ社）により創製された、スフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体に対する調節薬である。本薬がリンパ球上の S1P 受容体に作用することで、末梢リンパ組織内にリンパ球が保持され、循環血中のリンパ球数が減少することにより、自己免疫疾患である UC に対し治療効果を示すことが期待される。

申請者は、中等症から重症の UC 患者を対象とした本薬の国内臨床試験の成績等を基に、今般、本薬の医薬品製造販売承認申請を行った。

本薬は、米国において、2020 年 3 月に再発性多発性硬化症（RMS）に係る効能・効果で承認され、2021 年 5 月に UC に係る効能・効果で承認されて以降、2024 年 5 月現在、欧州を含む 54 の国又は地域で RMS 又は UC に係る効能・効果で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～類白色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数について検討されている。原薬には少なくとも 2 種類の結晶形（結晶形 I 及び II）、4 種類の [REDACTED] 及び 1 種類の [REDACTED] の存在が確認されているが、実生産における製造方法では結晶形 I（[REDACTED]）のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、UV/VIS、IR、NMR（¹H-、¹³C-NMR）、元素分析、質量分析、単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED]

[REDACTED] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	、規格及び試験方法
	規格及び試験方法
残留溶媒	、規格及び試験方法
水分	、規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法
	、規格及び試験方法
塩化物イオン含量	規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法

重要工程として ¹⁾ ²⁾ 及び の合成工程が設定されている。また、重要中間体として、³⁾ 及び RP101124⁴⁾ が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC 及び粉末 X 線回折測定法）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、⁵⁾（HPLC）、（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、⁶⁾、微生物限度及び定量法〔オザニモド塩酸塩（HPLC）、塩素（電位差滴定法）〕が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋高密度ポリエチレンドラム	■ カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムで室温保存するとき、■ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 0.25、0.5 又は 1 mg（オザニモドとして 0.23、0.46 又は 0.92 mg）を含有する硬カプセル剤である。製剤には、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム及びビステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

¹⁾

²⁾

³⁾

⁴⁾ 3-cyano-4-isopropoxybenzoic acid

⁵⁾

製剤は、混合①、篩過①、混合②、篩過②、混合③、混合④、カプセル充填、包装及び表示からなる工程により製造される。なお、[REDACTED] 工程に工程管理項目が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
分解生成物	規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法

重要工程として、[REDACTED] 及び [REDACTED] が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び UV/VIS）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、水分、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

原薬を 0.25、0.5 又は 1 mg 含有する各製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、加速試験の結果、原薬を 0.25 mg 含有する製剤において、類縁物質の増加が認められたが、長期保存試験及び中間的試験の結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25°C	60%RH	PTP 包装	36 カ月
中間的試験	パイロット 3 ロット	30°C	65%RH		12 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（[REDACTED]
[REDACTED] フィルム/アルミ箔）に包装し、室温で保存するとき 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬及びヒトの血中に認められる 8 つの本薬の代謝物（本薬の *N*-脱アルキル化体である RP101075、本薬の *C*-酸化体である RP101988、RP101075 の酸化的脱アミノ化体である CC112273、CC112273 のカルボニル基還元体である CC1084037、RP101075 の *N*-アセチル化体である RP101442、RP101075 の *N*-酸化体である RP112289、CC112273 の *C*-酸化体である RP112509 及びオキサ

ジアゾール環開環体である RP101124) の S1P 受容体に対する作用、アストロサイトにおける S1P シグナル伝達への作用、炎症性腸疾患モデル動物における作用が検討された。副次的薬理試験として、本薬及び代謝物の各種受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する作用等が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。なお、以降の記載においては、本薬の投与量及び濃度はオザニモドとして記載した。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 本薬及び代謝物の S1P 受容体に対する作用 (CTD 参考資料 4.2.1.1-3 及び 6)

ヒト S1P 受容体の 5 種のサブタイプ (S1P₁ 受容体、S1P₂ 受容体、S1P₃ 受容体、S1P₄ 受容体及び S1P₅ 受容体) を安定発現させた CHO 細胞由来の調製膜画分を用いて、本薬及び代謝物 (CC112273、CC1084037、RP101124、RP101075、RP101988、RP101442、RP112289 及び RP112509) の S1P 受容体の各サブタイプに対するアゴニスト活性が [³⁵S] GTPγS 結合試験により検討された。S1P 受容体の各サブタイプに対する本薬及び代謝物のアゴニスト活性 (EC₅₀) 及び固有活性⁶⁾ は表 5 のとおりであり、本薬及び代謝物 (RP101124 を除く) は S1P₁ 受容体及び S1P₅ 受容体に対する高いアゴニスト活性を示した。

表 5 ヒト S1P 受容体各サブタイプに対する本薬及び代謝物のアゴニスト活性 (EC₅₀) 及び固有活性

	S1P ₁ 受容体	S1P ₂ 受容体	S1P ₃ 受容体	S1P ₄ 受容体	S1P ₅ 受容体
本薬	1.03±0.16 91.9±1.9	>10,000 28.1±0.7	2,618±203 47.5±2.7	>10,000 37.1±0.5	10.66±0.29 97.4±5.0
CC112273	2.99±0.17 85.9±2.9	>10,000 NR	>10,000 NR	>10,000 NR	29.32±1.98 69.8±5.0
CC1084037	0.20±0.01 85.3±1.6	>10,000 NR	2,414±749 41.0±13.0	>10,000 NR	3.02±0.16 86.5±6.8
RP101124	>10000 11.8±1.7	>10,000 NR	>10,000 NR	>10,000 NR	>10,000 15.8±3.7
RP101075	0.35±0.01 85.6±1.9	>10,000 36.8±2.1	>10,000 NR	1,801±317 54.1±4.3	4.49±0.67 74.8±6.4
RP101988	0.33±0.01 85.8±3.8	>10,000 NR	2,773±379 44.2±9.0	>10,000 21.2±1.3	29.15±1.25 79.9±5.3
RP101442	3.30±0.25 87.0±2.9	>10,000 NR	>10,000 NR	>10,000 NR	44.77±5.10 69.0±6.8
RP112289	9.28±0.79 68.2±1.8	>10,000 NR	>10,000 NR	>10,000 NR	43.51±3.66 38.4±2.0
RP112509	10.51±1.53 87.6±0.9	>10,000 NR	>10,000 NR	>10,000 NR	68.98±5.67 54.2±1.4

平均値±標準誤差、NR：反応なし

上段：アゴニスト活性 (EC₅₀) (nmol/L)、下段：固有活性 (%)

ヒト S1P₁ 受容体又は S1P₅ 受容体を安定発現させた CHO 細胞由来の調製膜画分並びに本薬の [³H] 標識体を用いて、本薬の解離定数並びに本薬及び代謝物 (CC112273、CC1084037、RP101124、RP101075、RP101988、RP101442、RP112289 及び RP112509) の結合阻害活性及び結合部位が検討された。S1P₁ 受容体及び S1P₅ 受容体に対する本薬の解離定数はそれぞれ 1.62 nmol/L 及び 6.56 nmol/L であった。また、本薬の [³H] 標識体との競合阻害試験に基づき算出した、ヒト S1P₁ 受容体又は S1P₅ 受容体に対する本薬及び代謝物の結合阻害活性は表 6 のとおりであり、本薬及び代謝物 (RP101124 を除く) が S1P₁ 受容体及び S1P₅ 受容体に対して内因性リガンドである S1P と同じ部位に結合すること、高い結合阻害活性を有することが示された。

⁶⁾ 濃度反応曲線の最大値と最小値の差をアゴニスト作用の大きさを示す固有活性として算出した。内因性リガンドである S1P を陽性対照とし、S1P の固有活性を基準として標準化した。

表 6 ヒト S1P₁ 受容体及び S1P₅ 受容体に対する本薬及び代謝物の結合阻害活性

	S1P ₁ 受容体 Ki (nmol/L)	S1P ₅ 受容体 Ki (nmol/L)
S1P	6.07±0.71	5.36±1.18
本薬	0.29±0.04	5.54±0.35
CC112273	0.29±0.08	19.31±1.11
CC1084037	0.11±0.03	1.99±0.13
RP101124	NR	NR
RP101075	0.16±0.02	3.21±0.80
RP101988	0.30±0.05	22.56±4.25
RP101442	0.50±0.05	26.36±1.36
RP112289	0.35±0.07	8.55±2.18
RP112509	0.93±0.24	39.04±3.36

平均値±標準誤差、NR：反応なし

3.1.1.2 本薬及び代謝物の S1P 受容体内在化誘導作用 (CTD 参考資料 4.2.1.1-7 及び 8)

GFP 標識ヒト S1P₁ 受容体を過剰発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬及び代謝物 (CC112273、CC1084037、RP101124、RP101075、RP101988、RP101442、RP112289 及び RP112509) の S1P₁ 受容体内在化活性誘導能が検討された。本薬及び代謝物を一定時間作用させた後の平均蛍光強度の変化率を受容体内在化指標として評価した、本薬及び代謝物の受容体内在化活性 (EC₅₀) 及び固有活性⁷⁾ は表 7 のとおりであり、本薬及び代謝物 (RP101124 を除く) は S1P₁ 受容体内在化を誘導することが示され、その作用は作用時間に応じて増大する傾向が認められた。

表 7 本薬及び代謝物のヒト S1P₁ 受容体内在化活性 (EC₅₀) 及び固有活性

	作用時間			
	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
本薬	17.38±3.12	7.56±1.21	4.40±1.04	1.45±0.23
	72.08±7.13	75.57±3.17	73.18±1.68	64.72±0.61
CC112273	5.16±1.37	3.74±1.21	1.69±0.75	1.03±0.27
	77.83±9.08	77.03±7.73	86.64±4.04	54.71±4.98
CC1084037	4.35±1.04	2.84±0.48	1.21±0.33	1.04±0.16
	67.08±15.88	83.06±0.83	77.60±3.79	58.23±6.98
RP101124	NR	NR	NR	NR
RP101075	12.34±3.13	5.61±0.75	3.99±0.83	1.01±0.08
	76.88±3.81	76.68±34.57	69.73±3.28	65.25±3.85
RP101988	3.69±1.33	1.53±0.21	1.10±0.32	0.41±0.07
	66.64±1.55	69.36±8.96	65.42±8.31	65.53±3.55
RP101442	6.08±0.96	3.70±0.95	3.22±0.63	1.28±0.15
	66.97±4.68	81.27±4.91	83.11±10.35	57.12±6.75
RP112289	24.65±10.36	11.09±4.40	7.88±0.36	3.79±0.29
	60.27±8.86	76.92±6.63	74.73±0.68	59.06±4.10
RP112509	18.44±1.70	9.99±3.05	5.50±7.60	1.49±0.47
	64.78±6.14	87.76±3.74	73.18±1.68	55.33±7.29

平均値±標準誤差、NR：反応なし

上段：S1P₁ 受容体内在化活性 (EC₅₀) (nmol/L)、下段：固有活性 (%)

HA 標識ヒト S1P₅ 受容体を過剰発現させた CHO 細胞を用いて、本薬の S1P₅ 受容体内在化誘導能が検討された。本薬 (1 µmol/L) を 60 分間作用させた後、抗 HA タグ抗体を用いて S1P₅ 発現細胞の割合を評価した結果、本薬による S1P₅ 受容体内在化は認められなかった。

3.1.1.3 本薬及び代謝物のタンパク質キナーゼ B (AKT) 及び細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) タンパク質のリン酸化作用 (CTD 参考資料 4.2.1.1-9~12)

S1P 受容体を発現していることが知られているマウス、ラット及びヒトのアストロサイトの初代培養細胞を用いて、S1P シグナル伝達経路の下流因子である AKT 及び ERK のリン酸化を指標に、本薬及び

⁷⁾ 濃度反応曲線の最大値と最小値の差を受容体内在化誘導能の大きさを示す固有活性として算出し、溶媒群を基準として標準化した。

代謝物（RP101988 及び CC112273）の S1P 受容体細胞内シグナルに対する作用が検討された。各細胞に本薬又は代謝物（いずれも最高 1,000 nmol/L）を 10 分間作用させた後、細胞を溶解しリン酸化 AKT 及びリン酸化 ERK を定量した。本薬及び代謝物の AKT 及び ERK リン酸化作用の EC₅₀ は表 8 のとおりであり、本薬及び代謝物はマウス、ラット及びヒトの初代培養アストロサイトにおいて AKT 及び ERK のリン酸化を誘導することが示された。また、S1P₁ 受容体選択的作動薬（AUY954）、S1P₁ 受容体選択的拮抗薬（W146）及び S1P₅ 受容体選択的作動薬（A-971432）を用いた検討の結果、本薬による AKT 及び ERK のリン酸化誘導は S1P₁ 受容体を介することが示された。

表 8 マウス、ラット及びヒトアストロサイトにおける本薬及び代謝物のタンパク質リン酸化作用

	AKT リン酸化 EC ₅₀ (nmol/L)			ERK リン酸化 EC ₅₀ (nmol/L)		
	マウス	ラット	ヒト	マウス	ラット	ヒト
本薬	0.90±0.43	2.03±0.62	1.48±0.19	2.42±1.30	0.80±0.30	1.93±0.66
RP101988	0.13±0.06	0.23±0.08	0.14±0.03	0.23±0.05	0.11±0.06	0.50±0.15
CC112273	0.49±0.22	0.66±0.18	0.42±0.05	0.87±0.34	0.29±0.15	2.12±0.84

平均値±標準誤差

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 炎症性腸疾患モデルマウスにおける本薬の結腸に対する影響（CTD 4.2.1.1-13 及び 14）

雌性重症複合免疫不全マウス（各群 10 例）に CD4 陽性 CD45RB^{hi} T 細胞を養子移入した大腸炎モデルマウスに、本薬 0（溶媒⁸⁾）又は 1.2 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した際の結腸重量、循環血中リンパ球数及び病理組織学的所見が評価された。本薬 1.2 mg/kg 群において溶媒群と比較して結腸重量対長さ比の減少、循環血中リンパ球数の減少、病理組織学的スコア⁹⁾ の低下及び結腸粘膜肥厚の改善が認められた。

また、同モデルマウスに、本薬 0（溶媒¹⁰⁾）、0.3、0.6 又は 1.2 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した際の結腸重量及び結腸ホモジネート中サイトカイン量¹¹⁾ が評価された。本薬 1.2 mg/kg 群において溶媒群と比較して結腸重量対長さ比の減少が認められ、サイトカイン量は本薬の用量依存的に減少した。

3.1.2.2 TNBS 誘発大腸炎モデルラットにおける本薬の作用（CTD 4.2.1.1-16 及び 17）

雄性 TNBS 誘発大腸炎モデルラット¹²⁾（各群 8 例）に、本薬 0（溶媒¹⁰⁾）、0.1、0.3 又は 1.0 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の体重、一般状態、結腸重量及び病理組織学的所見が評価された。本薬による用量依存的な体重減少の抑制が認められ、本薬 1.0 mg/kg 群では自発行動の改善、結腸重量対長さ比の減少、病理組織学的スコア¹³⁾ の低下が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 本薬及び代謝物のオフターゲット作用（CTD 参考資料 4.2.1.2-1～8）

80 種類の非標的受容体、トランスポーター及びイオンチャネルへのリガンド結合に対する本薬及び代謝物（CC112273、CC1084037、RP101075、RP101442、RP101988、RP101124）の阻害作用が検討された。

⁸⁾ 5% DMSO/5% Tween 20

⁹⁾ 結腸における炎症、腺消失、過形成及び好中球スコアが評価された。

¹⁰⁾ 5% DMSO/5% Tween 20/90% 0.1mol/L 塩酸

¹¹⁾ 炎症性メディエーターである IFN- γ 、IL-10、IL-12 p70、IL-1 β 、IL-6、IL-8 及び TNF- α が評価された。

¹²⁾ 麻酔下で 5.5v/v% TNBS、50v/v% エタノール溶液 64 mg/kg を直腸から結腸内に注入して炎症を誘導し作製された。

¹³⁾ ラット毎に結腸における癒着及び狭窄の数、潰瘍の数及び大きさ並びに結腸壁の厚さが評価された。

本薬は、1 µmol/L で 5-HT トランスポーターに対してのみリガンド結合阻害活性を示し、その IC₅₀ 値は 3.66 µmol/L であった。この濃度は、日本人 UC 患者の定常状態における本薬の C_{max} の推定値 (1.11 nmol/L)¹⁴⁾ の約 3,300 倍に相当する。

CC1084037 は、10 µmol/L でアデノシン A3 受容体、メラトニン 1 受容体、5-HT_{2B}、オピオイド σ 受容体及び GABA 作動性 Cl⁻チャネルへのリガンド結合阻害活性を示し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 300 nmol/L、590 nmol/L、1,500 nmol/L、約 10 µmol/L 及び約 10 µmol/L であった。これらの濃度は、日本人 UC 患者の定常状態における CC1084037 の C_{max} の推定値 (3.94 nmol/L)¹⁵⁾ の 76 倍～2,538 倍に相当する。

CC112273、RP101124 及び RP101075 は 1 µmol/L で、RP101988 は 2 µmol/L で、RP101442 は 3 µmol/L で、それぞれ評価したいずれのリガンド結合に対しても阻害作用を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 9 に示す。

表 9 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	被験薬投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
心血管系	HEK293 細胞 (各群 3～4 標本)	hERG 電流	本薬: 0.060, 0.12, 0.32, 5.3 µmol/L CC112273: 0.2, 0.9, 2.9 µmol/L CC1084037: 0.3, 1, 3 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ 値 本薬: 0.21 µmol/L CC112273: 0.60 µmol/L CC1084037: >3 µmol/L	4.2.1.3-6 4.2.1.3-8 GLP 非適用 4.2.1.3-9
	サル (雄 4 例)	一般状態、体温、血圧、心拍数、心電図	本薬: 0 ^{a)} 、0.15、3、30 mg/kg	単回経口	≥3 mg/kg: 拡張期血圧の軽度な低下、PR 間隔の軽度な延長 30 mg/kg: 心拍数の軽度かつ持続的な減少、RR 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔の軽度かつ持続的な延長	4.2.1.3-11
中枢神経系	ラット (雌雄各群 15 例)	FOB 法、運動機能評価	本薬: 0 ^{a)} 、0.2、2、30 mg/kg 1 日 1 回 28 日間	反復経口	所見なし	4.2.3.2-3
呼吸系	ラット (雄各群 18 例)	プレチスモグラフィ法 呼吸数、1 回換気量、分時換気量、血液ガス評価	本薬: 0 ^{a)} 、0.2、2、30 mg/kg 1 日 1 回 7 日間	反復経口	2 mg/kg: 肺重量の増加 (約 40%) 30 mg/kg: 呼吸数の軽度かつ進行性の増加、肺重量の増加 (約 90%)、1 回換気量の軽度な減少 (有意差なし)、軽微なアシドーシス兆候 (有意差なし)	4.2.1.3-13

a) 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 (pH 2.2)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

本薬は S1P 受容体に作用する S1P 受容体調節薬であり、S1P 受容体の 5 つのサブタイプのうち S1P₁ 受容体及び S1P₅ 受容体に選択的に結合する。本薬が S1P₁ 受容体に結合し受容体が活性化すると、細胞表面に存在する S1P₁ 受容体の内在化が誘導され、本薬は S1P₁ 受容体の機能的拮抗薬として作用する。これによりリンパ球がリンパ組織と循環血中の S1P 濃度勾配を感知できず、リンパ球が末梢リンパ組織内

¹⁴⁾ 母集団薬物動態モデルにより日本人 UC 患者に本薬 0.92 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における本薬の C_{max} が推定された (6.2.16 参照)。

¹⁵⁾ 母集団薬物動態モデルにより日本人 UC 患者に本薬 0.92 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における CC112273 の C_{max} が推定された (6.2.16 参照)。定常状態における CC1084037 の C_{max} の推定値は、CC112273 と CC1084037 の関係に基づき、以下の式により算出した。

CC1084037 の C_{max} 推定値 = 0.193 × CC112273 の C_{max} 推定値 (20.4 nmol/L)

に保持され、循環血中のリンパ球数が減少することで、自己免疫が関与する UC に対し効果を発揮すると考えられる (Nat Chem Biol 2006; 2: 434-41)。

効力を裏付ける試験において、本薬及びヒト循環血中に認められる本薬の代謝物 (RP101124 を除く) は細胞表面に存在する S1P₁ 受容体を内在化させ、その活性に大きな差は認められなかった。また、本薬は大腸炎モデル動物において、結腸重量対長さ比の減少、循環血中のリンパ球数の減少等を示したことから、UC に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績から、本薬が S1P₁ 受容体の内在化を介して UC に対する治療効果を示すことが期待され则认为る。

3.R.2 安全性薬理について

申請者は、安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明している。

中枢神経系について、安全性薬理試験において問題となる所見は認められなかった。

心血管系について、本薬及び代謝物 CC112273 により hERG 電流の阻害が認められ、その IC₅₀ 値はそれぞれ 0.21 µmol/L 及び 0.60 µmol/L であった。この濃度は、日本人 UC 患者の定常状態における本薬の非結合型 C_{max} の推定値 (0.0198 nmol/L)¹⁶⁾ の 10,000 倍超に、CC112273 の非結合型 C_{max} の推定値 (0.184 nmol/L)¹⁷⁾ の約 3,200 倍にそれぞれ相当する。QT/QTc 間隔に対する薬物濃度-反応解析において、本薬及び代謝物 (CC112273 及び CC1084037) の血漿中濃度の上昇に伴い QTcP のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差 (ΔΔQTcP) が延長する傾向が認められたものの、モデルへの当てはまりの良かった CC112273 及び CC1084037 について、検討された濃度範囲の上限値における推定 ΔΔQTcP の片側 95%CI の上限値は 10 ms を下回った。以上より、本薬を申請用法・用量で投与した際に 10 ms を超える QT/QTc の延長が認められる可能性は低いと考える (6.2.15 参照)。本薬の単回経口投与後に心拍数の軽度な低下が認められているが、S1P 受容体調節薬は、心臓の心筋細胞、血管平滑筋細胞等に高発現している S1P₁ 受容体に作用し、心拍数の低下に関与すること、S1P 受容体調節薬の反復投与により、心臓の S1P₁ 受容体の脱感作、内在化及び分解が生じ、心拍数に対する作用は減弱することが報告されている (J Clin Pharmacol 2014; 54: 179-88)。

呼吸系について、肺への影響は他の S1P₁ 受容体調節薬でも報告されており、発現機序は明確ではないものの、S1P₁ 受容体は肺の内皮細胞の維持に関与するとの報告 (J Clin Invest 2011; 121: 2290-300、Pulm Pharmacol Ther 2023; 81: 102228 等) や、S1P₁ 受容体調節薬への継続的な曝露による血管内皮細胞の S1P₁ 受容体発現低下に伴う肺の血管透過性亢進及び線維化促進が寄与しているとの報告がある (Am J Respir Cell Mol Biol 2010; 43: 662-73)。ただし、反復投与毒性試験において本薬の反復経口投与後に肺重量の増加等が認められたものの、回復性が認められている (5.2 参照)。

以上より、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系において認められた所見に関連して、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、提出された安全性薬理試験成績及び申請者の説明を踏まえると、臨床使用時に本薬が中枢神経系に対して安全性上問題となる可能性は低いと考える。心血管系及び呼吸系への影響が安全性上問題

¹⁶⁾ 母集団薬物動態モデルにより日本人 UC 患者に本薬 0.92 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における本薬の C_{max} が推定された (6.2.16 参照)。本薬のタンパク結合率は、98.2%とした。

¹⁷⁾ 母集団薬物動態モデルにより日本人 UC 患者に本薬 0.92 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における CC112273 の C_{max} が推定された (6.2.16 参照)。本薬のタンパク結合率は、99.1%とした。

となる可能性は否定できないため、ヒトにおける安全性及び注意喚起の適切性については、非臨床試験の成績も踏まえて 7.R.2.4 で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びサルに本薬又は本薬の [¹⁴C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中における本薬未変化体及び代謝物 (RP101075、RP101442、RP101988、RP101124、CC112273 及び CC1084037) の濃度の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限¹⁸⁾は本薬未変化体が 0.057~0.4 ng/mL¹⁹⁾、RP101075 が 0.052~0.4 ng/mL²⁰⁾、RP101442 が 0.14~0.4 ng/mL²¹⁾、RP101988 が 0.054~0.4 ng/mL²²⁾、RP101124 が 0.24~0.4 ng/mL²³⁾、CC112273 が 0.05~0.1 ng/mL²⁴⁾、CC1084037 が 0.01 ng/mL であった。本薬の [¹⁴C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法及び定量的全身オートラジオグラフィ法が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 ラットにおける本薬の単回投与試験 (CTD 参考資料 4.2.2.2-6)

雌性ラットに、本薬を単回静脈内投与又は本薬カプセル剤若しくは懸濁液剤²⁵⁾を単回経口投与したときの本薬未変化体及び代謝物 (RP101075 及び RP101442) の血漿中薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 ラットに本薬を単回投与したときの本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{b)} (%)
静脈内	0.2	未変化体	36	0.02	104	11.9	—
		RP101075	3	0.08	21 ^{a)}	NC	—
		RP101442	0.4	24	16	22.7	—
経口 (カプセル剤)	0.2	未変化体	4	6	67	11.6	64
		RP101075	1	6	35	37.8	—
		RP101442	0.4	24	23	18.2	—
経口 (懸濁液剤)	0.2	未変化体	3	4	49	13.8	47
		RP101075	1	2	40	51.5	—
		RP101442	0.4	24	28	29.8	—

4 例の平均値、—：該当なし、NC：算出せず

a) AUC_{0-last}

b) (経口投与時の AUC_{0-inf}/経口投与量) / (静脈内投与時の AUC_{0-inf}/静脈内投与量) × 100

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 ラットにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.3.4-3)

雌雄ラットに本薬の懸濁液剤²⁶⁾を 2 年間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。検討した用量範囲において、本薬未変化体及び代謝物 (RP101075、RP101124、RP101442 及び RP101988) の C_{max} 及び AUC₀₋

¹⁸⁾ ラットにおける単回投与試験、血球移行性試験及び脳内移行性試験 (CTD 4.2.2.2-6 及び 16) の定量下限は不明であった。

¹⁹⁾ 胎盤移行及び乳汁中排泄試験 (CTD 4.2.2.3-10) : 0.057 ng/mL、ラットにおける反復投与試験 (CTD 4.2.3.4-3) : 0.4 ng/mL。

²⁰⁾ 胎盤移行及び乳汁中排泄試験 (CTD 4.2.2.3-10) : 0.052 ng/mL、ラットにおける反復投与試験 (CTD 4.2.3.4-3) : 0.4 ng/mL。

²¹⁾ 胎盤移行及び乳汁中排泄試験 (CTD 4.2.2.3-10) : 0.14 ng/mL、ラットにおける反復投与試験 (CTD 4.2.3.4-3) : 0.4 ng/mL。

²²⁾ 胎盤移行及び乳汁中排泄試験 (CTD 4.2.2.3-10) : 0.054 ng/mL、ラットにおける反復投与試験 (CTD 4.2.3.4-3) : 0.4 ng/mL。

²³⁾ 胎盤移行及び乳汁中排泄試験 (CTD 4.2.2.3-10) : 0.24 ng/mL、ラットにおける反復投与試験 (CTD 4.2.3.4-3) : 0.4 ng/mL。

²⁴⁾ ラットにおける反復投与試験 (CTD 4.2.3.4-3) : 0.1 ng/mL、サルにおける反復投与試験 (CTD 4.2.2.2-22) : 0.05 ng/mL。

²⁵⁾ 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 (pH 2) に本薬を懸濁した。

²⁶⁾ 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 (pH 2.2) に本薬を懸濁した。

last は、概ね用量に比例して増加し、投与 1 日目と比較して 186 日目に高値を示した。本薬未変化体及び代謝物のいずれでも、曝露量に明確な性差は認められなかった。

表 11 ラットに本薬を反復経口投与したときの本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/日)	測定対象	測定時点 (日)	雄		雌	
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)
0.2	未変化体	1	1.96	11.8	2.32	15.1
		186	2.88	32.9	5.09	49.7
	RP101075	1	BLQ	NC	BLQ	NC
		186	0.317	1.38	0.411	NC
	RP101124	1	1.65	21.2	1.98	34.2
		186	7.40	104	6.34	120
	RP101442	1	BLQ	NC	BLQ	NC
		186	1.69	28.1	0.968	18.2
0.7	未変化体	1	1.34	6.77	1.57	8.45
		186	5.73	56.5	6.25	50.1
	RP101075	1	7.60	45.1	9.19	122
		186	10.5	138	19.0	214
	RP101124	1	0.763	NC	0.454	NC
		186	1.88	33.1	1.78	32.8
	RP101442	1	4.34	63.1	7.71	123
		186	23.7	328	24.8	393
2.0	未変化体	1	0.921	NC	1.12	NC
		186	6.10	111	4.32	97.5
	RP101075	1	4.12	23.9	5.82	63.5
		186	19.7	206	16.0	186
	RP101124	1	19.0	269	26.8	385
		186	37.3	517	64.5	685
	RP101442	1	1.87	30.1	1.31	20.9
		186	7.49	141	5.54	98.4
2.0	未変化体	1	11.6	181	16.2	307
		186	29.9	570	49.6	1,050
	RP101075	1	3.74	54.6	2.58	35.8
		186	23.7	526	13.5	260
	RP101124	1	16.5	171	19.5	196
		186	53.0	759	59.8	580
	RP101442	1	—	—	—	—
		186	9.53	131 ^{b)}	8.35	92.6 ^{b)}

各測定時点の血漿中濃度の平均値から算出 (3 例/時点)、—: 該当なし、BLQ: 定量下限未満、NC: 算出せず

a) CC112273 に対する検討は本薬 2.0 mg/kg/日の投与 186 日目のみ実施したため、本薬 0.2 及び 0.7 mg/kg/日を投与したとき並びに本薬 2.0 mg/kg/日の投与 1 日目の CC112273 の血漿中濃度については評価していない。

b) AUC_{0-24h}

4.1.2.2 サルにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.2.2-22)

雌雄サルに本薬の懸濁液剤²⁶⁾を 14 日間反復経口投与したときの CC112273 及び CC1084037 の血漿中薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。検討した用量範囲において、CC112273 及び CC1084037 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、概ね用量に比例して増加した。また、CC112273 及び CC1084037 の曝露量は、投与 1 日目と投与 14 日目で明確な差は認められなかった。また、明確な性差は認められなかった。

表 12 サルに本薬を反復経口投与したときの CC112273 及び CC1084037 の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量 (mg/kg/日)	測定 対象	測定 時点 (日)	雄		雌	
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
0.1	CC112273	1	1.06	16.7	1.38	19.7
		14	1.29	20.9	1.44	21.5
	CC1084037	1	0.237	3.74	0.202	3.35
		14	0.303	5.30	0.242	4.37
1	CC112273	1	12.0	187	14.7	218
		14	14.0	212	13.4	194
	CC1084037	1	2.41	37.9	3.19	50.3
		14	2.62	45.4	2.72	40.5
15	CC112273	1	259	4,150	259	3,920
		14	203	3,670	252	4,520
	CC1084037	1	48.2	775	40.8	720
		14	41.2	736	55.4	1,160

4 例の平均値

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布（CTD 参考資料 4.2.2.3-9）

雄性有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体（5'部位標識体²⁷⁾ 又は 3'部位標識体²⁸⁾）0.5 mg/kg を単回経口投与し、投与 6、24、72、168、336 及び 504 時間後における各組織中²⁹⁾ の放射能濃度が検討された。放射能濃度は多くの組織において投与 6～24 時間後に最高値を示した。検討した組織のうち、骨及び水晶体を除く全ての組織中で、5'部位標識体又は 3'部位標識体のいずれかで投与 6 時間後に血液よりも放射能濃度が高く認められた。5'部位標識体又は 3'部位標識体のいずれかで投与 6 時間後に放射能濃度が血液の 20 倍以上であった消化管以外の組織は、ぶどう膜、下垂体、包皮腺、肺、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、ハーダー腺、肝臓及び脾臓であり、それぞれ血液の 102～105、22～47、44³⁰⁾、35、29～33、21～28、20～27、20～24、16～20 倍であった。投与 72 時間後には多くの組織で放射能は定量下限未満であったが、髄膜、有色皮膚、ぶどう膜、眼全体及びハーダー腺では投与 24 時間後以降の放射能濃度の低下が緩徐であり、ぶどう膜の放射能濃度は投与 504 時間後まで認められたことから、本薬又は代謝物のメラニンへの結合が示唆された。申請者は、以下の点を考慮すると、臨床使用時に本薬未変化体又は代謝物がメラニン含有組織に蓄積することにより安全性上の問題が生じる可能性は低いと説明している。

- マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた光毒性試験において、本薬未変化体及び代謝物（RP101075 及び RP101988）³¹⁾ による光毒性は認められていないこと（5.6.2 参照）。
- UC 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（RPC01-3103 試験）の導入期及び維持期並びに海外臨床試験の全安全性解析対象集団（7.R.2.4 参照）におけるメラニン含有組織への結合と関連する可能性のある有害事象（MedDRA/J SOC「眼障害」、「皮膚および皮下組織障害」及び「耳および迷路障害」）の発現割合は、プラセボ群に比較して本薬群で高い傾向が認められた（RPC01-3103 試験のプラセボ群 15.4%〈10/65 例〉、本薬 0.46 mg 群 14.7%〈10/68 例〉、本薬 0.92 mg 群 24.6%〈16/65 例〉、海外臨床試験の全安全性解析対象集団のプラセボ群 7.7%〈39/508 例〉、本薬 0.92 mg 群 17.7%〈205/1,158 例〉）。しかしながら、いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用は回転性めまい（RPC01-3103 試験の本薬 0.92 mg 群で 2 例）のみで、重篤な有害事象は白内障 2 例及び羞

²⁷⁾ オキサジアゾール環の酸素と窒素の間の炭素が標識された。

²⁸⁾ オキサジアゾール環の 2 つの窒素の間の炭素が標識された。

²⁹⁾ 盲腸、大腸、小腸、胃、脳、大脳、脈絡叢、海馬、髄膜、脊髄、視床、骨、皮膚（有色及び白色）、副腎、松果体、下垂体、甲状腺、肝臓、腎臓（皮質、髄質及び全体）、膀胱、脂肪（褐色及び白色）、眼（水晶体、ぶどう膜及び全体）、尿道球腺、精巣上体、包皮腺、前立腺、精巣、肺、眼窩外涙腺、ハーダー腺、眼窩内涙腺、脾臓、唾液腺、骨格筋、心筋、血液、骨髓、リンパ節、脾臓、胸腺

³⁰⁾ 5'部位標識体では包皮腺の放射能濃度は測定されなかった。

³¹⁾ CC112273、CC1084037 及び RP101124 は、本薬未変化体と化学構造及び UV/VIS が類似していたため評価されなかった。

明 1 例（いずれも海外臨床試験の全安全性解析対象集団の本薬 0.92 mg 群）のみであり、重篤な副作用は認められなかったことから、臨床的に問題となる傾向は認められていないこと。

4.2.2 タンパク結合（CTD 参考資料 4.2.2.3-1～6）

CD-1 マウス、ラット及びサル（マウス及びサルでは 300 nmol/L、ラットでは 500 nmol/L）のタンパク結合が検討された。CD-1 マウス、ラット及びサルにおける本薬未変化体のタンパク結合率はそれぞれ 98.7%、97.4%及び 97.7%であった。また、Balb/c マウス又は C57B1/6 マウスの血漿に本薬未変化体（100～500 nmol/L）を添加したときの本薬未変化体のタンパク結合率は、それぞれ 81.0～84.1%及び 91.4～93.6%であり、明らかな濃度依存性は認められなかった。

ラット及びサルの血漿を用いて、本薬の代謝物である RP101075、RP101124、RP101442、RP101988、CC112273 及び CC1084037（サルの RP101075 及び RP101442 では 300 nmol/L、その他は 500 nmol/L）のタンパク結合が検討された。ラット及びサルにおけるタンパク結合率は、RP101075 でそれぞれ 98.0%及び 98.8%、RP101124 でそれぞれ 88.7%及び 90.9%、RP101442 でそれぞれ 98.3%及び 98.7%、RP101988 でそれぞれ 97.7%及び 93.4%、CC112273 でそれぞれ 98.0%及び 99.1%、CC1084037 でそれぞれ 99.0%及び 99.4%であった。

4.2.3 血球移行性（CTD 参考資料 4.2.2.2-6 及び 16）

雌雄サルに本薬（1.5 mg/kg）を単回経口投与したときの本薬未変化体の血液／血漿の AUC_{0-inf} の比は 3.5 であった。また、雄性ラットに本薬（2 mg/kg）を単回経口投与したときの本薬未変化体並びに代謝物である RP101075、RP101124、RP101442、RP101988 及び CC112273 の血液／血漿の AUC_{0-24h} の比はそれぞれ 2.2、1.0、0.58、0.80、0.73 及び 0.79 であった。以上より、本薬未変化体は血液中の血球成分に速やかに移行することが示された。

4.2.4 脳内移行性（CTD 参考資料 4.2.2.2-16）

雄性ラットに本薬（2 mg/kg）を単回経口投与したときの本薬未変化体並びに代謝物である RP101075、RP101124、RP101442、RP101988 及び CC112273 の脳／血漿の AUC_{0-24h} の比は、それぞれ 10.7、26.9、0.02、2.07、0.08 及び 1.83 であった。

申請者は、本薬の中枢神経系への影響について、以下のように説明している。

UC 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（RPC01-3103 試験）の導入期及び維持期並びに海外臨床試験の全安全性解析対象集団（7.R.2.4 参照）における中枢神経系の有害事象（MedDRA/J SOC「神経系障害」）の発現割合は、プラセボ群に比較して本薬群で高い傾向が認められた（RPC01-3103 試験のプラセボ群 10.8%〈7/65 例〉、本薬 0.46 mg 群 14.7%〈10/68 例〉、本薬 0.92 mg 群 20.0%〈13/65 例〉、海外臨床試験の全安全性解析対象集団のプラセボ群 3.0%〈15/508 例〉、本薬 0.92 mg 群 8.6%〈100/1,158 例〉）。しかしながら、いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用は頭痛（RPC01-3103 試験のプラセボ群及び本薬 0.46 mg 群で各 2 例、本薬 0.92 mg 群で 1 例、海外臨床試験の全安全性解析対象集団の本薬 0.92 mg 群で 2 例）のみで、重篤な有害事象は片麻痺（RPC01-3103 試験の本薬 0.46 mg 群）、頭痛及び片頭痛（いずれも海外臨床試験の全安全性解析対象集団の本薬 0.92 mg 群）各 1 例のみであり、重篤な副作用は認められなかったことから、ラットで認められた本薬未変化体及び代謝物の脳内移行性が、臨床使用時に安全性上問題となる影響を及ぼす可能性は低い。

4.2.5 ラットにおける胎盤通過性 (CTD 参考資料 4.2.2.3-10)

雌性ラットに本薬 (0.2、0.7 及び 2.0 mg/kg/日) を妊娠 6～18 日目に反復経口投与したときの胎盤通過性を検討した。妊娠 18 日目の本薬未変化体の胎児血漿/母動物血漿の AUC_{0-24h} の比は 0.23～0.34 であり、本薬未変化体及び代謝物 (RP101988、RP101124、RP101075 及び RP101442) の総和の胎児血漿/母動物血漿の AUC_{0-24h} の比は 0.22～0.32 であったことから、本薬未変化体及び代謝物は胎盤関門を通過し胎児に移行することが示された。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* における代謝物の検討 (CTD 参考資料 4.2.2.4-11)

ラットの肝細胞を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体 (5'部位標識体) (10 µmol/L) をインキュベートした結果、試料中放射能の 5%を超えた代謝物として、RP101075 (*N*-脱アルキル化体) /M580 (*O*-グルクロン酸抱合体)³²⁾ 及び RP101988 (*C*-酸化体) が認められた。

4.3.2 血漿中、尿中、糞中及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合 (CTD 参考資料 4.2.2.4-8)

胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 (5'部位標識体又は 3'部位標識体) 0.5 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中、糞中及び胆汁中の代謝物を検討した。5'部位標識体投与 2～24 時間後の血漿中には、主に RP101124 (オキサジアゾール環開環体) /RP101988 (各時点の血漿中総放射能濃度に対する割合は 23.1～51.3%³³⁾、以下同様)、未変化体 (1.88～24.6%)、RP110005 (RP101075 の *C*-酸化体) (1.53～11.2%)、RP101442 (RP101075 の *N*-アセチル化体) (0.95～10.7%) 及び M420 (*C*-水酸化体又は *N*-酸化体)³⁴⁾ (3.03～10.3%) が認められた。3'部位標識体投与 2～24 時間後の血漿中には、主に RP101988 (各時点の血漿中総放射能濃度に対する割合は 4.63～27.6%、以下同様)、未変化体 (2.18～24.3%) 及び RP101442 (1.28～14.5%) が認められた。投与 48 時間後までの尿中には、総投与放射能の 11.5% (5'部位標識体) 及び 6.78% (3'部位標識体) が検出され、5'部位標識体では RP101124/RP101988 (尿中総放射能濃度の 55.1%³³⁾、以下同様) が主に認められ、3'部位標識体では RP101988 (62.8%) が主に認められた。投与 48 時間後までの糞中には、総投与放射能の 40.1% (5'部位標識体) 及び 39.5% (3'部位標識体) が検出され、5'部位標識体では M420 (*C*-水酸化体又は *N*-酸化体) /RP112374 (オキサジアゾール環開環体) (糞中総放射能濃度の 47.7%³⁵⁾、以下同様)、RP112480 (*C*-酸化・オキサジアゾール環開環体) (16.7%) 及び RP101124/RP101988 (14.7%³³⁾) が主に認められ、3'部位標識体では R2³⁶⁾ (37.3%) 及び RP112374 (33.8%) が主に認められた。投与 48 時間後までの胆汁中には、総投与放射能の 35.5% (5'部位標識体) 及び 39.8% (3'部位標識体) が検出され、投与 3～48 時間後までの胆汁中において、5'部位標識体では RP101124/RP101988 (胆汁中総放射能濃度の 24.4%³³⁾、以下同様) 及び M500 (*C*-酸化・硫酸抱合体) (15.6%) が、投与 1～48 時間後までの胆汁中において、3'部位標識体では RP101988 (30.2%) 及び M500 (13.9%) が主に認められた。本薬未変化体の各試料中の総放射能濃度に対する割合³⁷⁾ は尿中及び糞中でいずれも 0%、胆汁試料中で 1.10%であった。

³²⁾ RP101075 と M580 の分離は困難であった。

³³⁾ 5'部位標識体の代謝物では RP101124 と RP101988 の分離が困難であったため、RP101124/RP101988 として合計値を記載した。

³⁴⁾ M420 の構造は特定できなかった。なお、血漿中で認められた M420 と糞中で認められた M420 は保持時間が異なる (それぞれ 19.3 分又は 16.4 分)。

³⁵⁾ 5'部位標識体の代謝物では M420 と RP112374 の分離が困難であったため、M420/RP112374 として合計値を記載した。

³⁶⁾ 構造未同定。なお、ヒトマスバランス試験 (RPC01-1909 試験) で得られた血漿、尿及び糞中で検出された本薬の代謝物に代謝物 R2 と類似の保持時間を有する代謝物はなかった。

³⁷⁾ 5'部位標識体の尿では本薬未変化体の保持時間に代謝物が認められたため、3'部位標識体の結果のみを記載した。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿中及び糞中排泄（CTD 参考資料 4.2.2.3-9）

雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体（5'部位標識体又は 3'部位標識体）0.5 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 5.60～8.39%及び 83.3～83.4%であった。

4.4.2 乳汁中排泄（CTD 参考資料 4.2.2.3-10）

雌性ラットに本薬（0.2、0.7 及び 2.0 mg/kg/日）を妊娠 6 日目～授乳 12 日目に反復経口投与したときの乳汁中移行性を検討した。授乳 12 日目の本薬未変化体の乳汁／血漿の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の比は 1.65～1.99 であり、本薬未変化体及び代謝物（RP101988、RP101124、RP101075 及び RP101442）の総和の乳汁／血漿中の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の比は 8.58～13.7 であったことから、本薬未変化体及び代謝物は乳汁中に移行することが示された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（免疫毒性試験、光毒性試験、依存性試験及び代謝物の毒性試験）が実施された。以下に、主な試験成績を示す。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。

マウス、ラット及びサルを用いた本薬の反復経口投与毒性試験の初回投与後の評価において、死亡及び急性毒性の徴候は認められず、経口投与による本薬の概略の致死量は表 13 のとおりであった。

表 13 反復投与毒性試験における初回投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CByB6F1)	経口	0 ^{a)} 、0.4、4、80	>80 ^{d)}	4.2.3.4-1
雌雄ラット (SD)	経口	0 ^{a)} 、0.2、2、30	>30 ^{d)}	4.2.3.2-3
雌ラット (SD)	経口	0 ^{b)} 、50	>50 ^{d)}	GLP 非適用 4.2.3.2-2
雌雄カニクイザル	経口	0 ^{a)} 、0.15、3、15、45	>45 ^{d)}	GLP 非適用 4.2.3.2-6

a) 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 (pH 2.2)

b) 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 (pH 2.0)

c) 反復経口投与での初回投与後の評価において、死亡及び急性毒性の徴候は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

本薬のラットを用いた最大 26 週間の反復投与毒性試験、サルを用いた最大 39 週間の反復投与毒性試験等が実施された（表 14）。主な標的臓器は肺であり、肺の重量高値、肺泡マクロファージ集簇、肺浮腫等が認められた。

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量 (0.2 mg/kg/日) における本薬の AUC_{0-24h} は、日本人 UC 患者の定常状態における本薬の AUC_{tau} の推定値³⁸⁾ と比較して 6 倍であった。また、サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の無毒性量 (0.1 mg/kg/日) における本薬の AUC_{0-last} ³⁹⁾ は、日本人 UC 患者の定常状態における本薬の AUC_{tau} の推定値³⁸⁾ と比較して 2 倍であった。

³⁸⁾ 母集団薬物動態モデルにより日本人 UC 患者に本薬 0.92 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における本薬の AUC_{tau} が推定された (6.2.16 参照)。

³⁹⁾ 血漿中濃度は投与 24 時間後まで測定された。

表 14 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CByB6F1) ^{a)}	経口	4 週 (1 回/日)	0 ^{b)} 、0.4、4、80	≥0.4：肺・心臓の重量高値 ≥4：肺泡マクロファージ集簇 80：肝臓の重量高値	0.4 ^{c)}	4.2.3.4-1
雌雄 ラット (SD)	経口	4 週 (1 回/日) ＋ 休薬 2 週	0 ^{b)} 、0.2、2、30	≥2：摂餌量の低値、体重増加量の低値、肺胞浮腫・ 肺組織球症、雄の乳腺のびまん性肥大 30：肺の重量高値、近位尿細管上皮細胞の細胞質及 び核の大小不同・壊死 回復性：腎臓所見を除き回復性あり	0.2 ^{d)}	4.2.3.2-3
雌雄 ラット (SD)	経口	13 週 (1 回/日)	0 ^{b)} 、0.2、2、30	≥2：摂餌量の低値、体重の低値、肺の重量高値 30：近位尿細管上皮細胞の細胞質及び核の大小不 同・変性・再生、雄の乳腺のびまん性肥大、副腎束 状帯の肥大	0.2 ^{e)}	4.2.3.2-4
雌雄 ラット (SD)	経口	26 週 (1 回/日) ＋ 休薬 6 週	0 ^{b)} 、0.2、2、30	≥2：肺の重量高値 30：肺胞浮腫・肺胞の泡沫状マクロファージ集簇 回復性：あり	0.2 ^{f)}	4.2.3.2-5
雌雄 カニクイザル	経口	4 週 (1 回/日) ＋ 休薬 2 週	0 ^{b)} 、0.15、3、30	≥0.15：総タンパクの低値 ≥3：アルブミン・グロブリンの低値、塩素の高値、 肺の重量高値、肺胞・肺間質の空胞化マクロファージ 30：赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値 の低値、無機リンの低値、肺の血管周囲浮腫、腎臓 の集合管上皮のびまん性好塩基性化 回復性：あり	0.15 ^{g)}	4.2.3.2-7
雌雄 カニクイザル	経口	13 週 (1 回/日)	0 ^{b)} 、0.15、3、30	≥0.15：脱毛、肺・肝臓の重量高値 ≥3：軟便、変色便、排糞量減少、副腎の重量高値、 副腎皮質のびまん性肥大、近位尿細管上皮細胞の 細胞質及び核の大小不同・好塩基性尿細管 30：摂餌量の減少、体重増加量の低値、振戦、嘔吐、 脱水、活動量減少、肺胞・肺間質の空胞化マク ロファージ、十二指腸・空腸・回腸・腸間膜リンパ節 の空胞化マクロファージ、肝細胞肥大・壊死	0.15 ^{h)}	4.2.3.2-8
雌雄 カニクイザル	経口	39 週 (1 回/日) ＋ 休薬 6 週	0 ^{b)} 、0.1、1、15	≥1：肺の重量高値、肺組織球症 回復性：あり	0.1 ⁱ⁾	4.2.3.2-9

a) がん原性試験の用量設定のために実施

b) 0.5%カルボキシメチルセルローズ水溶液 (pH 2.2)

c) 薬理作用に関連すると考えられる変化として、0.4 mg/kg/日以上でリンパ球数の低値、脾臓の重量低値、胸腺の皮髄比の減少、並びに脾臓の辺縁帯の萎縮及び細胞密度減少、80 mg/kg/日で胸腺の重量低値が認められた。

d) 薬理作用に関連すると考えられる変化として、0.2 mg/kg/日以上で白血球数、リンパ球数及び好塩基球数の低値、2 mg/kg/日以上で脾臓の動脈周囲リンパ鞘のリンパ球枯渇が認められた。

e) 薬理作用に関連すると考えられる変化として、0.2 mg/kg/日以上で白血球数及びリンパ球数の低値、並びに脾臓の動脈周囲リンパ鞘のリンパ球枯渇、2 mg/kg/日以上で脾臓の重量低値が認められた。

f) 薬理作用に関連すると考えられる変化として、0.2 mg/kg/日以上で白血球数及びリンパ球数の低値、並びに胸腺の皮髄境界の消失、2 mg/kg/日以上で脾臓のリンパ球密度の減少が認められた。

g) 薬理作用に関連すると考えられる変化として、0.15 mg/kg/日以上で白血球数、リンパ球数及び好塩基球数の低値、3 mg/kg/日以上で好酸球数の低値、脾臓の重量低値、胸骨及び大腿骨骨髓のびまん性顆粒球過形成、並びに脾臓の動脈周囲リンパ鞘のリンパ球枯渇が認められた。

h) 薬理作用に関連すると考えられる変化として、0.15 mg/kg/日以上で白血球数、リンパ球数、好塩基球数、好酸球数及び単球数の低値、並びに脾臓の重量低値、30 mg/kg/日で脾臓の動脈周囲リンパ鞘のリンパ球枯渇、並びに胸骨及び大腿骨骨髓の顆粒球過形成が認められた。

i) 薬理作用に関連すると考えられる変化として、0.1 mg/kg/日以上で白血球数、リンパ球数、好中球数及び好塩基球数の低値、1 mg/kg/日以上で脾臓の重量低値、胸腺の皮髄比の減少、並びに脾臓の萎縮及び細胞密度減少が認められた。

5.3 遺伝毒性試験

本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラットを用いた小核試験が実施された (表 15)。いずれの試験の結果も陰性であったことから、申請者は、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと説明している。

表 15 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537	-/+	0 ^{a)} 、0.67、2.0、2.1、6.4、6.7、 11、20、21、33、64、65、102、 200、202、320、630、 1,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	- (24 時間)	0 ^{a)} 、0.17、0.25、0.3、0.53、 0.77、0.95、1.7、2.4、3.1、5.6、 7.4、10、23、72、224、700 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-3
			- (4 時間)	0 ^{a)} 、0.26、0.47、0.84、1.3、1.5、 2.3、2.6、4.1、4.7、7.3、8.4、 13、15、24、42、75 µg/mL		
			+ (4 時間)	0 ^{a)} 、1.7、3.0、5.3、9.5、17、 31、56、100 µg/mL		
in vivo	小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髓		0 ^{b)} 、251、448、800 mg/kg/日、 2 日間 (1 日 2 回) 経口投与	陰性	4.2.3.3.2-1

a) DMSO 又は無処置

b) 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 (pH 2.2)

5.4 がん原性試験

本薬のラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験及び Tg-rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験が実施された (表 16)。

ラットではがん原性は認められなかった。一方、Tg-rasH2 マウスでは、25 mg/kg/日以上で血管腫・血管肉腫の発生頻度増加が認められた。申請者は、S1P₁受容体調節薬であるシボニモドによるマウス血管肉腫は、血管内皮細胞の S1P₁受容体を介した血管新生に関連し、ラット及びヒトの血管内皮細胞では同様な反応を示さないことが報告されていること (Arch Toxicol 2018; 92: 1877-91) を踏まえ、本薬で認められた血管腫・血管肉腫の発現はマウスに特異的であると説明している。

表 16 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	結果						非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD			
雌雄ラット (SD)	経口	24 カ月 (1 回/日)	主な所見		匹	用量 (mg/kg/日)				2	4.2.3.4-3		
						0 ^{a)}	0.2	0.7	2				
						雄 65 雌 65	雄 65 雌 65	雄 64 雌 65	雄 64 雌 65				
			腫瘍性病変		特記事項なし								
			非腫瘍性病変	脳視床の鈣質沈着 ^{b)}	雄	2 (0)	10 (1)	32 (16)	47 (26)				
					雌	2 (0)	0 (0)	15 (3)	42 (15)				
				好塩基性肝細胞巢 ^{c)}	雄	18 (1)	29 (0)	28 (5)	32 (5)				
					雌	38 (6)	48 (19)	55 (31)	52 (28)				
				好酸性肝細胞巢 ^{c)}	雄	9 (3)	20 (7)	28 (14)	19 (4)				
雌	7 (0)	14 (2)			20 (1)	19 (3)							
その他の所見		≧0.2 : 体重の低値											
雌雄マウス (Tg-rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)	主な所見		匹	用量 (mg/kg/日)				8	4.2.3.4-2		
						0 ^{a)}	8	25	80				
						雄 25 雌 25	雄 25 雌 25	雄 25 雌 25	雄 25 雌 25				
			腫瘍性病変	血管腫・血管肉腫 ^{d)}	雄	0	5 ^{e)}	17	10				
					雌	0	3 ^{e)}	8	11				
			その他の所見 ^{f)}		≧8 : 赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の低値、網状赤血球数・血小板数の高値、リンパ球数・好中球数の低値、心臓重量の高値、心筋症、脾臓の髄外造血、肺の泡沫状マクロファージ浸潤、腸間膜リンパ節のリンパ球壊死、副腎皮質の空胞化 ≧25 : 死亡、円背位、自発運動低下、粗毛、肺の重量高値、副腎皮質の肥大 80 : 摂餌量の高値、体重の低値、副腎の重量高値、腸間膜リンパ節の色素含有マクロファージ浸潤、腺胃の腺拡張・粘膜過形成								

a) 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 (pH 2.2)

b) 軽微を除く軽度及び中等度の所見の発生頻度を括弧内に示す。

c) 軽微及び軽度を除く中等度及び重度の所見の発生頻度を括弧内に示す。

d) 脾臓、大腿骨髄、空腸、回腸、乳腺、卵巣、膵臓、胃、直腸、肺、皮膚、腰部脊髄、骨格筋のいずれかの組織、又は多中心性に認められた。

e) 8 mg/kg/日の血管腫及び血管肉腫の発現頻度は試験実施施設の背景値を超えなかった。

f) 本薬投与に関連した死亡は主に 25 mg/kg/日以上で認められ、その死因は主に血管肉腫であった。25 mg/kg/日の雄についてはその 40%が死亡した投与 26 週目に生存例の剖検を行い、25 mg/kg/日の雄以外のすべての生存例の剖検は投与 27 週目に行った。0、8、25 及び 80 mg/kg/日の生存率は、雄でそれぞれ 100%、96%、60%及び 64%、雌でそれぞれ 100%、96%、88%及び 64%であった。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬のラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット又はウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 17)。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では 5 mg/kg/日で生存胎児数の低値、並びに胎児の体重低値、奇形 (全身浮腫、精巣位置異常) 及び骨化遅延が、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では 2 mg/kg/日で流産及び生存胎児数の低値、0.6 mg/kg/日以上で胎児の大血管及び骨格の奇形並びに骨化遅延が認められた。申請者は、S1P₁受容体が血管の発達に重要とされていること (J Biol Chem 1990; 265: 9308-13、J Clin Invest 2000; 106: 951-61) を踏まえ、ラット胎児の全身浮腫及びウサギ胎児の大血管の奇形は、本薬投与に関連していると説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生試験の胚・胎児発生に関する無毒性量 (1 mg/kg/日) における本薬の AUC_{0-24h} は、日本人 UC 患者の定常状態における本薬の AUC_{tau} の推定値³⁸⁾ と比較して 35 倍であった。また、

ウサギを用いた胚・胎児発生試験の胚・胎児発生に関する無毒性量 (0.2 mg/kg/日) における本薬の AUC_{0-last}³⁹⁾ は、日本人 UC 患者の定常状態における本薬の AUC_{tau} の推定値³⁸⁾ と比較して 1 倍であった。

表 17 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄:交配前2週～剖検前日 雌:交配前2週～妊娠7日 (1回/日)	0 ^{a)} 、0.2、2、30	毒性変化なし	一般毒性: 30 生殖機能: 30 初期胚発生: 30	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠6～17日 (1回/日)	0 ^{a)} 、0.2、1、5	母動物: 5: 摂餌量の低値、体重増加量の低値、着床後胚死亡率の高値、生存胎児数の低値 胎児: 5: 体重の低値、奇形 (全身浮腫、精巣位置異常)、骨化遅延	母動物の一般毒性: 1 胚・胎児発生: 1	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠6～19日 (1回/日)	0 ^{a)} 、0.2、0.6、2	母動物: 2: 流産、着床後胚死亡率の高値、生存胎児数の低値 胎児: ≥0.6: 大血管 (主に大動脈弓) 及び骨格の奇形、骨化遅延 2: 動脈欠損	母動物の一般毒性: 0.6 胚・胎児発生: 0.2	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠6日～分娩後20日 (1回/日)	0 ^{a)} 、0.2、0.7、2	毒性変化なし	母動物の一般毒性: 2 F1 出生児の発生及び発育: 2	4.2.3.5.3-1

a) 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 (pH 2.2)

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 免疫毒性試験

本薬のラットを用いた免疫毒性試験が実施された (表 18)。その結果、血中リンパ球数の低値に加えて、一次及び二次抗原刺激による IgG 抗体産生に対する阻害作用等が認められた。

表 18 免疫毒性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	本薬 0 ^{a)} 、0.2、0.7 又は 2 mg/kg/日を 33 日間連日経口投与、投与 7 及び 25 日目に KLH 0.7 mg を皮下投与し、免疫毒性学的評価を実施	≥0.2: T 及び B リンパ球数の低値、NK 細胞の高値 ≥0.7: 一次及び二次抗原刺激による IgG 抗体産生の阻害 2: 脾臓の重量低値、抗 KLH IgM 抗体産生の阻害	4.2.3.7.2-1

a) 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 (pH 2.2)

5.6.2 光毒性試験

本薬のマウス 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施された（表 19）。その結果、陰性であったことから、申請者は、本薬が光毒性を示す可能性は低いと説明している。

表 19 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> 光毒性試験	Balb/c マウス 3T3 線維芽細胞	3T3 細胞を 124 µg/mL までの本薬で 1 時間処理した後、UVA (5 J/cm ²) を 50 分間照射し、培養後、ニュートラルレッド取込み法により細胞生存率を測定し、陰性対照に対する相対生存率、細胞増殖の IC ₅₀ 及び光毒性係数を算出した。	陰性	4.2.3.7.7-2

5.6.3 依存性試験

本薬又は CC112273 のラットを用いた自己投与試験が実施された（表 20）。その結果、自己投与回数の増加は認められなかったことから、申請者は、本薬又は CC112273 が依存性を示す可能性は低いと説明している。

表 20 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
自己投与試験	雌雄ラット (SD)	コカインを静脈内に自己投与するように訓練されたラットに、媒体対照 ^{a)} 、本薬 (0.01、0.032、0.1 mg/kg/回) 又は CC112273 (0.000714、0.00143、0.00214 mg/kg/回) を静脈内投与し、薬物乱用傾向に関する行動指標等を評価した。	自己投与回数の増加なし	4.2.3.7.4-1

a) 35%カプチゾール含有 5 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 4)

5.6.4 代謝物の毒性試験

ヒトに本薬を反復経口投与したときに総曝露量の 10%を超える代謝物として、3 種類の代謝物 (CC112273、CC1084037 及び RP101124) が同定された (6.2.11 参照)。CC112273 及び CC1084037 は、本薬と同様に S1P₁ 及び S1P₅ 受容体に対する活性及び選択性を有する活性代謝物であるが、RP101124 は非活性代謝物であった (3.1.1 参照)。

これらの 3 種類のヒト主要代謝物 (CC112273、CC1084037 及び RP101124) の遺伝毒性試験が実施された (表 21)。CC112273 の細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、並びに RP101124 の細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性であった。また、CC1084037 のヒトリンパ芽球 TK6 細胞を用いた小核試験では S9 代謝活性化系の非存在下で陽性を示したものの、細菌を用いた復帰突然変異試験、並びにラットを用いた小核試験及びコメット試験の結果は陰性であった。

表 21 3 種類のヒト主要代謝物を用いた遺伝毒性試験成績の概略

被験物質	試験の種類		試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
CC112273	in vitro	細菌を用いた復帰 突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	－/＋	0 ^{a)} 、15、50、150、500、 1,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-9
CC1084037				－/＋	0 ^{a)} 、15、50、150、500、 1,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-11
RP101124				－/＋	0 ^{a)} 、15、50、150、500、 1,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-7
CC112273		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	－（4 及び 20 時間）	0 ^{a)} 、5、10、20 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-10
				＋（4 時間）	0 ^{a)} 、5、10、35 µg/mL		
CC1084037		小核試験	ヒトリンパ芽球 TK6 細胞	－/＋（4 時間）	0 ^{a)} 、7、10、15、20、 30 µg/mL	陽性 ^{b)}	4.2.3.3.1-12
				－（27 時間）	0 ^{a)} 、1、4、5、6、7、 8 µg/mL		
CC1084037	in vivo	小核試験及びコ メット試験	雌雄ラット（SD） 骨髄及び肝臓		0 ^{c)} 、250、500、 1,000 mg/kg/日、 3 日間経口投与	陰性	4.2.3.3.2-2

a) DMSO

b) S9 代謝活性化系の非存在下の 4 時間曝露及び 27 時間曝露で小核誘発が認められ、抗動物抗体を用いた染色により混合型（異数性誘発性及び染色体異常誘発性）を示した。

c) 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液（pH 2.2）

上記代謝物の反復投与毒性及びがん原性については、動物での代謝物の曝露量が日本人 UC 患者における曝露量の 50%を超えていたことから、本薬を用いた試験の中で評価された（5.2 及び 5.4 参照）。一方、胚・胎児発生試験については、動物での活性代謝物の曝露量が日本人 UC 患者における曝露量の 50%未満であり、代謝物の毒性の特徴づけは十分ではなかったものの、本薬の薬理作用に関連した催奇形性が認められた（5.5 参照）。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床毒性は適切に評価されており、毒性試験の成績も踏まえた 5.R.1 の検討結果から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とすることが妥当と判断した。

5.R.1 妊婦への投与について

申請者は、本薬の妊婦への投与について、以下のように説明している。

本薬の胚・胎児発生試験において、本薬投与に関連した催奇形性が認められていることから（5.5 参照）、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は推奨されない。なお、胚・胎児発生試験における本薬の活性代謝物の曝露量はヒトでの臨床曝露量の 50%未満であり、代謝物の毒性の特徴づけは十分ではなかったものの（5.6.4 参照）、活性代謝物は本薬と同様に S1P₁ 及び S1P₅ 受容体に対する活性及び選択性を有すること、活性代謝物に S1P 受容体に対する作用以外の臨床的に意義のある標的外作用は認められないこと（3.2 参照）等から、活性代謝物も本薬と同様の催奇形性リスクを有すると考える。

機構は、本薬は催奇形性を有し、臨床用量での曝露量において十分な安全域が確保されていないこと、本薬の活性代謝物も催奇形性のリスクを有すると考えられること、他の S1P 受容体調節薬においても催奇形性が認められ禁忌となっていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とすることが妥当と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し成績が提出された臨床試験のうち、国内第 II/III 相試験（RPC01-3103 試験）及び食事の影響試験（RPC01-1901 試験）で用いられた製剤は、申請製剤とは[REDACTED]が異なるが、両製剤間の生物学的同等性は溶出試験により確認されている。一方、申請者は、申請製剤は、投与 1～7 日目に用いるスターターパックに含まれる 0.23 mg カプセル及び 0.46 mg カプセル、並びに投与 8 日目以降に用いる 0.92 mg カプセルであるが、含量違いの製剤間の互換使用は想定されないと説明し、含量違いの製剤間の生物学的同等性については検討しなかった。

血漿中における本薬未変化体並びに本薬の代謝物である RP101075、RP101442、RP101988、RP101124、CC112273、CC1084037 及び RP112289 の濃度は、いずれも LC-MS/MS 法で測定され、血漿中濃度の定量下限はそれぞれ 4.00 pg/mL⁴⁰⁾、4.00 pg/mL、8.00 pg/mL、16.0 pg/mL、8.00 pg/mL、25.0 pg/mL、4.00 pg/mL⁴⁰⁾ 及び 4.00 pg/mL であった。血漿中の放射能濃度の測定には加速器質量分析法が用いられ、尿及び糞中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンタ法が用いられた。

6.1.1 食事の影響に関する試験（CTD 参考資料 5.3.3.4-1：試験番号 RPC01-1901 <20[REDACTED]年[REDACTED]月>）

外国人健康成人（目標被験者数 24 例）を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.92 mg を空腹時又は高脂肪食⁴¹⁾ 若しくは低脂肪食⁴²⁾ 摂取開始 30 分後⁴³⁾ に単回投与することとされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

本薬が投与された 24 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

空腹時、高脂肪食後又は低脂肪食後に本薬を単回経口投与したときの本薬未変化体及び代謝物（RP101988 及び RP101075）の血漿中薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。本薬未変化体、RP101988 及び RP101075 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} に食事による明確な影響は認められなかった。申請者は、ヒトでの主要な代謝物である CC112273 及び CC1084037 の血漿中薬物動態パラメータへの食事の影響に関するデータは得られていないものの、食事は主に本薬未変化体の吸収に影響を及ぼし、CC112273 及び CC1084037 の生成、分布又は排泄に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

⁴⁰⁾ RPC-1063-CP-001 試験、RPC-1063-CP-004 試験、RPC-1063-CP-005 試験及び RPC01-3103 試験では 10.0 pg/mL。

⁴¹⁾ 総カロリー 900～1,100 kcal のうち脂質 500～600 kcal。

⁴²⁾ 総カロリー 270～340 kcal のうち脂質 19～46 kcal。

⁴³⁾ 食事は摂取開始 30 分以内に完了することとされた。

表 22 外国人健康成人に本薬を空腹時、高脂肪食後又は低脂肪食後に単回経口投与したときの
本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

食事条件	測定対象	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (pg・h/mL)	t _{1/2} (h)	空腹時投与に対する幾何平均値の比 [90%CI]	
						C _{max}	AUC _{0-inf}
空腹時	未変化体	181±55.4 (23)	8.0 [6.0, 12] (23)	5,714±1,765 (23)	19.2±2.90 (23)	—	
	RP101988	266±111 (23)	6.0 [6.0, 8.0] (23)	5,960±1,982 (21)	18.2±3.13 (23)	—	
	RP101075	37.1±12.2 (23)	6.0 [4.0, 12] (23)	850±283 (16)	17.0±4.63 (22)	—	
高脂肪食	未変化体	184±39.4 (21)	12 [6.0, 12] (21)	6,050±1,620 (20)	19.2±2.90 (21)	1.06 [0.969, 1.15] (20)	1.10 [1.05, 1.15] (19)
	RP101988	223±82.0 (21)	8.0 [6.0, 12] (21)	5,782±1,817 (20)	17.4±3.31 (21)	0.871 [0.819, 0.926] (20)	1.02 [0.959, 1.08] (17)
	RP101075	29.8±8.38 (21)	8.1 [4.0, 24] (21)	NC	17.5±4.54 (14)	0.818 [0.763, 0.878] (20)	NC
低脂肪食	未変化体	192±53.0 (24)	8.0 [6.0, 12] (24)	5,998±2,000 (24)	19.3±3.51 (24)	1.08 [1.02, 1.14] (23)	1.06 [1.02, 1.11] (23)
	RP101988	264±88.1 (24)	6.0 [6.0, 8.0] (24)	5,823±1,893 (24)	17.5±3.26 (24)	1.02 [0.973, 1.08] (23)	1.03 [0.981, 1.08] (21)
	RP101075	31.8±9.72 (24)	6.0 [3.0, 12] (24)	983±370 (12)	21.0±10.4 (23)	0.866 [0.801, 0.936] (23)	NC

平均値±標準偏差（例数）、NC：算出せず、—：該当なし

a) 中央値 [最小値, 最大値]

安全性について、有害事象は空腹時投与患者で 21.7% (5/23 例)、高脂肪食後投与患者で 28.6% (6/21 例) 及び低脂肪食後投与患者で 20.8% (5/24 例) に認められ、副作用は空腹時投与患者で 4.3% (1/23 例)、高脂肪食投与群で 9.5% (2/21 例)、低脂肪食投与群で 8.3% (2/24 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は、低脂肪食後投与患者で 4.2% (1/24 例：肝機能検査異常) に認められ、副作用とされたが、転帰は回復であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

6.1.2 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.2.1 タンパク結合 (CTD 参考資料 4.2.2.3-2～7)

ヒト血漿における本薬未変化体並びに本薬の代謝物である RP101075、RP101124、RP101442、RP101988、CC112273 及び CC1084037 (本薬未変化体は 500～1,000 nmol/L、RP101075 は 500～5,000 nmol/L、その他は 500 nmol/L) のタンパク結合が検討された。ヒトにおけるタンパク結合率は、本薬未変化体で 97.8～98.7%、RP101075 で 96.3～98.3%、RP101124 で 92.1%、RP101442 で 98.4%、RP101988 で 96.3%、CC112273 で 99.1%、CC1084037 で 99.3%であり、本薬未変化体及び RP101075 では明らかな濃度依存性は認められなかった。また、本薬未変化体及び CC112273 (いずれも 100～2,500 nmol/L) をヒト血清アルブミン溶液、α₁-酸性糖タンパク溶液又は高比重、低比重若しくは超低比重のリポタンパク質溶液に添加したときのタンパク結合率は、本薬未変化体でそれぞれ 91.9～94.0%、81.3～87.7%、97.6～98.6%、99.1～99.5%超及び 98.8～99.3%、CC112273 でそれぞれ 99.3～99.4%、96.4～97.9%、99.5～99.8%、98.5～99.5%超及び 99.3～99.8%であり、明らかな濃度依存性は認められなかった。

6.1.2.2 血球移行性 (CTD 参考資料 5.3.3.1-2)

ヒトに本薬の [¹⁴C] 標識体 (5'部位標識体) 0.92 mg を単回経口投与したとき、投与 1、6、24 及び 48 時間後における血液／血漿中放射能濃度比は、それぞれ 1.04、1.21、0.89 及び 0.71 であった。

6.1.2.3 *In vitro* における代謝物の検討 (CTD 参考資料 4.2.2.4-11)

ヒトの肝細胞を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体 (5'部位標識体) (10 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートした結果、試料中放射能の 5%を超えた代謝物として、RP101075/M580³²⁾ 及び CC112273 (RP101075 の酸化的脱アミノ化体) が認められた。

6.1.2.4 本薬の代謝に関与する代謝酵素の検討 (CTD 4.2.2.4-4、5 及び 7、参考資料 4.2.2.4-1~3)

ヒト肝ミクロソームに、本薬 (0.25 $\mu\text{mol/L}$) と、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A)、アルデヒドオキシダーゼ、ALDH 及び ADH に対する阻害剤⁴⁴⁾ を添加し、本薬未変化体から RP101988 への代謝、及び本薬未変化体から RP101075 への代謝に対する各薬物代謝酵素の寄与が検討された。本薬未変化体から RP101988 への代謝について、ALDH 阻害剤であるジスルフィラムは、RP101988 の生成を弱く阻害した。本薬未変化体から RP101075 への代謝について、CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール及び azumulin は RP101075 の生成を阻害した。

ヒト酵素発現系 (CYP1A1、1A2、2D6、2C9、2C19、3A4、2C8、2B6、2E1、4F12、4F3B、1B1、4F3A 及び 4F2) に本薬未変化体 (0.5 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、CYP1A1 及び 3A4 によって本薬未変化体から RP101075 が生成され、わずかながら CYP2D6 によっても生成された⁴⁵⁾。申請者は、CYP1A1 のヒトにおける発現量は CYP3A4 と比較して低いことを踏まえると、本薬未変化体から RP101075 への代謝には主に CYP3A4 が関与していると説明している。

ヒト酵素発現系 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に RP101442 (0.25 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、CYP3A4 による RP101075 への代謝が認められた。

ヒト酵素発現系 (NAT1 及び 2) に RP101075 (100 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、NAT2 による RP101442 への代謝が認められた。

ヒト肝ミクロソームに、RP101075 (10 $\mu\text{mol/L}$) と各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) に対する阻害剤⁴⁶⁾ を添加し、RP101075 の代謝に対する各 CYP 分子種の寄与が検討された。その結果、RP101075 からの RP112289 (RP101075 の *N*-酸化体) の生成は、CYP3A に対する阻害剤であるケトコナゾール及び troleanomycin、並びに CYP2C19 に対する阻害剤であるエソメブラゾールにより阻害され、阻害率はそれぞれ 77.8%、75.2%及び 21.9%であった。ヒト酵素発現系 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に RP101075 (10 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、主に CYP3A4 による RP101075 から RP112289 への代謝が認められた。申請者は、RP101075 から RP112289 への代謝には主に CYP3A が関与していると説明している。

ヒト酵素発現系 (MAO-A 及び B) 及びヒト肝ミクロソームに、RP101075 (1 $\mu\text{mol/L}$) と MAO-A 阻害剤 (chlorgyline) 及び MAO-B 阻害剤 (deprenyl) を添加し、RP101075 の代謝に対する MAO-A 及び MAO-B の寄与が検討された。その結果、MAO-B 阻害剤である deprenyl により、RP101075 から CC112273 の生成が阻害された。

ヒト肝ミクロソームと S9 の混合溶液に、CC112273 (0.2 $\mu\text{mol/L}$) と各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A)、キサンチンオキシダーゼ、アルデヒドオキシダーゼ及び AKR に対す

⁴⁴⁾ 以下の薬剤が用いられた。CYP1A2 : furafylline、CYP2B6 : チクロピジン、CYP2C8 : quercetin、CYP2C9 : sulfaphenazole、CYP2C19 : オキシブチニン及びチクロピジン、CYP2D6 : キニジン、CYP2E1 : clomethiazole、CYP3A : ケトコナゾール及び azumulin、アルデヒドオキシダーゼ : ラロキシフェン、ALDH : ジスルフィラム、ADH : 4-methylpyrazole

⁴⁵⁾ CYP1A1 における K_m 及び V_{max} はそれぞれ 181 nmol/L 及び 69 fmol/min/pmol CYP、CYP2D6 における K_m は 1,000 nmol/L 超 (V_{max} はデータ不足のため算出されなかった)、CYP3A4 における K_m 及び V_{max} はそれぞれ 1,000 nmol/L 超及び 25 fmol/min/pmol CYP 超であった (CTD 参考資料 4.2.2.4-6)。

⁴⁶⁾ 以下の薬剤が用いられた。CYP1A2 : furafylline、CYP2A6 : レトロゾール、CYP2B6 : phencyclidine、CYP2C8 : gemfibrozil glucuronide、CYP2C9 : tienilic acid、CYP2C19 : エソメブラゾール、CYP2D6 : キニジン及びパロキセチン、CYP2E1 : diethyldithiocarbamate、CYP3A : ケトコナゾール及び troleanomycin

る阻害剤⁴⁷⁾を添加し、CC112273 から RP112509 又は CC1084037 (CC112273 のカルボニル基還元体) への代謝に対する各薬物代謝酵素の寄与が検討された。その結果、CYP2C8 阻害剤である quercetin 及びオキシブチニン、AKR 阻害剤である flufenamic acid、並びにアルデヒドオキシダーゼ阻害剤であるラロキシフェンにより、CC112273 からの RP112509 (CC112273 の C-酸化体) の生成が阻害され、IC₅₀ 値はそれぞれ 3 µmol/L、16 µmol/L、25 µmol/L 及び 22 µmol/L であった。申請者は、CYP2C8 阻害剤である quercetin が RP112509 の生成を強く阻害したこと、ラロキシフェンはアルデヒドオキシダーゼに加えて、キサンチンオキシダーゼ及び CYP2C8 を阻害することを踏まえると、CC112273 から RP112509 への代謝には主に CYP2C8 が関与していると説明している。また、flufenamic acid による阻害も認められたことから、RP112509 の生成に AKR が副次的に関与している可能性があることを説明している。

ヒト肝ミクロソーム又はヒト肝サイトゾルに、CC112273⁴⁸⁾と各カルボニル酸化還元酵素 (AKR、CBR、キノンオキシドレダクターゼ及び 11β-HSD) に対する阻害剤⁴⁹⁾を添加し、CC112273 から CC1084037 (CC112273 のカルボニル基還元体) への代謝に対する各カルボニル酸化還元酵素の寄与が検討された。その結果、CBR 阻害剤である menadione 及び 11β-HSD 阻害剤である 18β-グリチルレチン酸により、CC112273 からの CC1084037 の生成が阻害された。申請者は、menadione (400 µmol/L) が CC1084037 の生成を 99%阻害したのに対して、18β-グリチルレチン酸 (500 nmol/L) による CC1084037 生成の阻害率は 40%と部分的であったことを踏まえると、CC112273 から CC1084037 への代謝には主に CBR が関与していると説明している。

ヒト酵素発現系 (AKR1A1、1B1、1B10、1C1、1C2、1C3、1C4、1D1、7A2 及び 7A3、ADH1B、ADH1C、CBR1、CBR3 並びに CBR4) に CC1084037 (5 µmol/L) を添加したとき、AKR1C1 及び 1C2 による CC112273 への代謝が認められた。

ヒト肝ミトコンドリア、ミクロソーム、サイトゾル及び S9 に、CC1084037 (5 µmol/L) と各カルボニル酸化還元酵素 (AKR、CBR、11β-HSD 及び 3β-HSD) に対する阻害剤⁵⁰⁾を添加し、CC112273 の代謝に対する各カルボニル還元酵素の寄与が検討された。その結果、AKR 阻害剤である flufenamic acid 及び phenolphthalein、11β-HSD 阻害剤であるグリチルレチン酸、並びに 3β-HSD 阻害剤であるトリロスタンにより、CC1084037 から CC112273 の生成が阻害された。

ヒト酵素発現系 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17) に、RP101124 (1 又は 10 µmol/L) を添加したとき、UGT1A9 及び 2B15 による RP112402 (アシルグルクロン酸抱合代謝物) の生成が見られた。

申請者は、以上の結果より、各代謝物の生成に関与する主な代謝酵素は、以下の図 1 のとおりと考えられる旨を説明している。

⁴⁷⁾ 以下の薬剤が用いられた。CYP1A2: furafylline、CYP2B6: チクロピジン、CYP2C8: quercetin 及びオキシブチニン、CYP2C9: sulfaphenazole、CYP2C19: チクロピジン及びオキシブチニン、CYP2D6: キニジン、CYP3A: ケトコナゾール及び azamulin、キサンチンオキシダーゼ: ラロキシフェン及びフェブキソスタット、アルデヒドオキシダーゼ: ラロキシフェン、AKR: flufenamic acid

⁴⁸⁾ CC112273 の検討濃度は不明であった。

⁴⁹⁾ 以下の薬剤が用いられた。AKR: flufenamic acid、CBR: menadione、キノンオキシドレダクターゼ: dicumarol、11β-HSD: 18β-グリチルレチン酸

⁵⁰⁾ 以下の薬剤が用いられた。AKR: flufenamic acid 及び phenolphthalein、CBR: menadione、11β-HSD: グリチルレチン酸、3β-HSD: トリロスタン

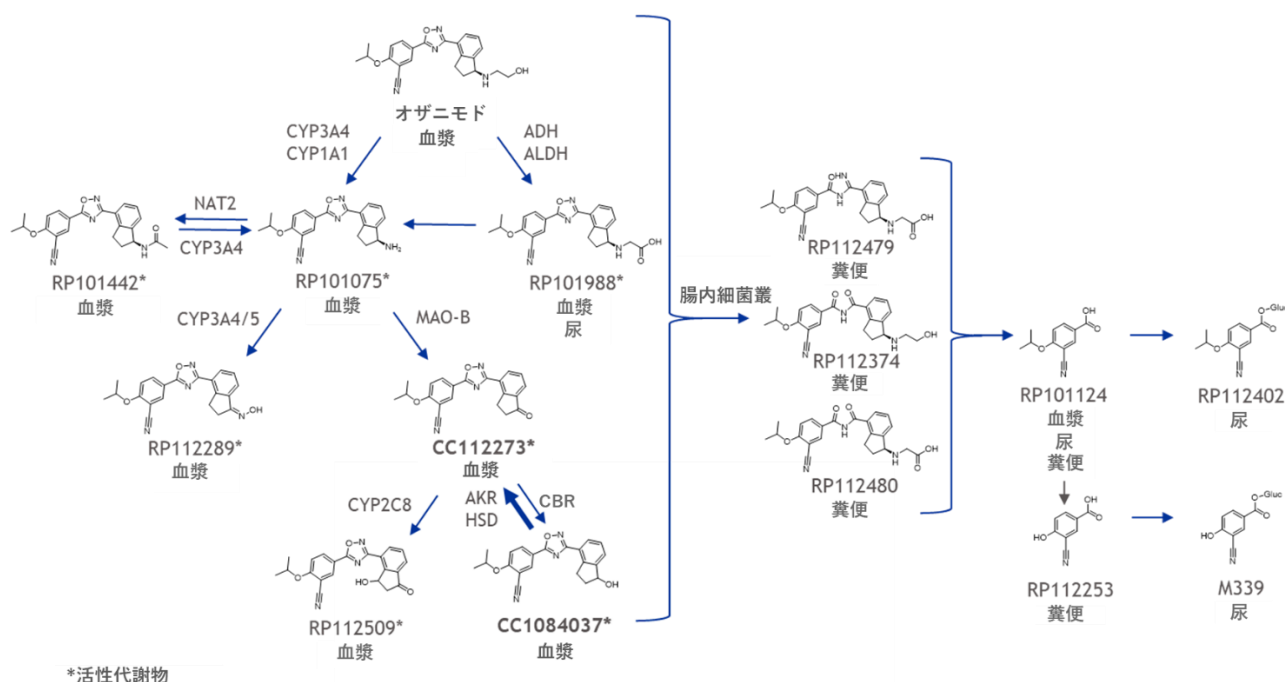


図1 本薬のヒトにおける各代謝物の生成に関与する主な代謝酵素

6.1.2.5 本薬のヒト薬物代謝酵素の阻害作用（CTD 4.2.2.6-7～10、参考資料 4.2.2.4-1、3 及び 4.2.2.6-6）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種⁵¹⁾（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）に対する本薬未変化体（0.01～30 $\mu\text{mol/L}$ ）、RP101075（0.01～30 $\mu\text{mol/L}$ ）、RP101442（0.01～30 $\mu\text{mol/L}$ ）、RP101988（0.1～30 $\mu\text{mol/L}$ ）、RP101124（0.1～30 $\mu\text{mol/L}$ ）、CC112273（0.001～1 $\mu\text{mol/L}$ ）及び CC1084037（0.0005～0.5 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬未変化体は CYP3A4（ IC_{50} ：テストステロンを基質とした際に 15 $\mu\text{mol/L}$ ）による代謝に対して阻害作用を示し、RP101075 は、CYP1A2（ IC_{50} ：9 $\mu\text{mol/L}$ ）、CYP2B6（ IC_{50} ：22 $\mu\text{mol/L}$ ）及び CYP3A4（ IC_{50} ：テストステロン及びミダゾラムを基質とした際にそれぞれ 8 及び 18 $\mu\text{mol/L}$ ）による代謝に対して阻害作用を示した。RP101988 は CYP2C19（ IC_{50} ：29 $\mu\text{mol/L}$ ）による代謝に対して阻害作用を示した。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT 分子種⁵²⁾（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7、2B15 及び 2B17）に対する RP101124 及び RP112402（いずれも 0.001～1 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された結果、いずれも検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト酵素発現系（MAO-A 及び B）を用いて、MAO-A 及び MAO-B⁵³⁾ に対する RP101075（MAO-A に対して 0.33～100 $\mu\text{mol/L}$ 、MAO-B に対して 0.003～1.0 $\mu\text{mol/L}$ ）、CC112273（MAO-A に対して 0.033～10 $\mu\text{mol/L}$ 、MAO-B に対して 0.0003～0.1 $\mu\text{mol/L}$ ）及び CC1084037（MAO-A に対して 0.01～10 $\mu\text{mol/L}$ 、MAO-B に対して 0.001～1 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、RP101075 は、MAO-A（ IC_{50} ：1,322 nmol/L）及び MAO-B（ IC_{50} ：56.13 nmol/L）による代謝に対して阻害作用を示した。CC112273 及び

⁵¹⁾ 以下が基質とされた。CYP1A2：phenacetin、CYP2B6：bupropion 及びエファアレックス（CC112273 及び CC1084037 のみ）、CYP2C8：パクリタキセル及び amodiaquine（CC112273 及び CC1084037 のみ）、CYP2C9：ジクロフェナク、CYP2C19：S-mephenytoin、CYP2D6：デキストロメトルファン、CYP3A4：テストステロン、ミダゾラム及びニフェジピン（本薬、RP101075 及び RP101442 のみ）

⁵²⁾ 以下が基質とされた。UGT1A1：17 β -エストラジオール、UGT1A3：ケノデオキシコール酸、UGT1A4：trifluoperazine、UGT1A6：1-Naphthol、UGT1A9：プロポフォール、UGT2B7：モルヒネ、UGT2B15：oxazepam、UGT2B17：テストステロン

⁵³⁾ kynuramine が基質とされた。

CC1084037 は、MAO-B (IC_{50} : それぞれ 5.72 nmol/L 及び 57.9 nmol/L) による代謝に対して阻害作用を示した。

申請者は、薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬及び代謝物の各 CYP 分子種及び MAO-A に対する阻害による薬物相互作用の可能性は低いと説明している。なお、本薬と MAO-B 基質との併用については 6.R.3 で検討する。

6.1.2.6 本薬のヒト薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6-11~14)

ヒト肝細胞と本薬未変化体 (1~10 $\mu\text{mol/L}$)、RP101988 (0.0003~0.1 $\mu\text{mol/L}$)、RP101075 (0.0003~0.1 $\mu\text{mol/L}$)、RP101124 (0.001~0.1 $\mu\text{mol/L}$)、CC112273 (0.003~1 $\mu\text{mol/L}$) 及び CC1084037 (0.05~0.5 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベーションしたときの、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の変動が検討された。その結果、本薬未変化体において、CYP3A4 の mRNA 発現量の誘導倍率は 0.476~4.92 倍 (陽性対照の -7.63~7.28%) であった。

申請者は、薬物相互作用ガイドライン等を踏まえた検討の結果、本薬の臨床使用時に本薬及び代謝物により CYP3A4 の誘導を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと説明している。

6.1.2.7 トランスポーターを介した輸送に関する検討 (CTD 4.2.2.6-1~4 及び 18)

P-gp を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬未変化体、RP101075、RP101988、RP101124、CC112273 (いずれも 1 $\mu\text{mol/L}$) 及び CC1084037 (0.5 $\mu\text{mol/L}$) の P-gp を介した輸送が検討された。その結果、本薬未変化体及び RP101988 の efflux ratio は、P-gp 阻害薬 (Valspodar、10 $\mu\text{mol/L}$) の非存在下及び存在下において、本薬未変化体ではそれぞれ 2.53 及び 1.34、RP101988 ではそれぞれ 23.8 及び 1.52 であり、P-gp 阻害薬の存在下で非存在下に比較して efflux ratio が低値を示したことから、申請者は、本薬未変化体及び RP101988 は P-gp の基質であると考えた旨を説明している。

BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬未変化体、RP101075、RP101988、RP101124、CC112273 (いずれも 1 $\mu\text{mol/L}$) 及び CC1084037 (0.1 $\mu\text{mol/L}$) の BCRP を介した輸送が検討された。その結果、RP101988 及び RP101124 の efflux ratio は、BCRP 阻害薬 (Ko143、1 $\mu\text{mol/L}$) の非存在下及び存在下において、RP101988 ではそれぞれ 22.6 及び 4.69、RP101124 ではそれぞれ 5.37 及び 0.94 であり、BCRP 阻害薬の存在下で非存在下に比較して efflux ratio が低値を示したことから、申請者は、RP101988 及び RP101124 は BCRP の基質であると考えた旨を説明している。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬未変化体、RP101075、RP101988、RP101124、CC112273 (いずれも 1 $\mu\text{mol/L}$) 及び CC1084037 (0.1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、RP101124 の非発現細胞に対する各トランスポーター発現細胞の取込み量の比は、OATP1B1 阻害剤 (Rifampin、10 $\mu\text{mol/L}$) の非存在下及び存在下において、それぞれ 2.09 及び 1.23 であり、OATP1B1 阻害剤の存在下で非発現細胞に対する各トランスポーター発現細胞の取込み量の比が低下したことから、申請者は、RP101124 は OATP1B1 の基質であると考えた旨を説明している。

MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬未変化体、RP101075、RP101988、RP101124 及び CC112273 (いずれも 1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬未変化体、RP101075、RP101988、RP101124 及び CC112273 の非発現細胞に対する各トランスポーター発現細胞の取込み量の比は 2 未満であった又は MATE1 及び MATE2-K 阻害剤 (Cimetidine、MATE1: 10 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE2-K: 100 $\mu\text{mol/L}$) による取込み量の比の低下は認められなかったことから、申請者は、いずれも MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと考えた旨を説明している。

6.1.2.8 トランスポーター阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6-1～3、17 及び 18)

Caco-2 細胞を用いて、本薬未変化体 (1～10 µmol/L)、RP101075、RP101988、RP101124 (いずれも 0.01～1 µmol/L)、CC112273 (0.003～1 µmol/L) 及び CC1084037 (0.05～0.5 µmol/L) が P-gp の標準物質⁵⁴⁾ の輸送に与える影響が検討された。本薬未変化体は P-gp に対する阻害作用を有し、IC₅₀ 値は 8.84 µmol/L であった。

BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬未変化体 (1～10 µmol/L)、RP101075、RP101988、RP101124 (いずれも 0.01～1 µmol/L)、CC112273 (0.003～1 µmol/L) 及び CC1084037 (0.001～0.5 µmol/L) が BCRP の標準物質⁵⁵⁾ の輸送に与える影響が検討された。本薬未変化体、CC112273 及び CC1084037 は BCRP に対する阻害作用を有し、IC₅₀ 値はそれぞれ 3.54、0.0252 及び 0.0228 µmol/L であった。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬未変化体 (1 µmol/L)、RP101075、RP101988、RP101124 (いずれも 0.01～1 µmol/L)、CC112273 (0.001～1 µmol/L) 及び CC1084037 (0.05～0.5 µmol/L) が標準物質⁵⁶⁾ の輸送に与える影響が検討された結果、いずれも検討された濃度範囲において OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する明確な阻害作用を示さなかった。

MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬未変化体、RP101075、RP101988、RP101124 (いずれも 0.0001～0.1 µmol/L)、CC112273 (0.001～1 µmol/L) 及び CC1084037 (0.05～0.5 µmol/L) が標準物質⁵⁷⁾ の輸送に与える影響が検討された結果、いずれも検討された濃度範囲において MATE1 及び MATE2-K に対する明確な阻害作用を示さなかった。

申請者は、薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬未変化体の P-gp 及び BCRP に対する阻害による薬物相互作用の可能性は低いと説明している。

また、申請者は、日本人 UC 患者を対象とした RPC01-3103 試験では、導入期及び維持期に BCRP の基質となる薬剤との併用投与を受けた被験者 (プラセボ群、本薬 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群でそれぞれ 16 例、16 例及び 17 例) における有害事象の発現割合は、併用の有無に関わらず同程度であり、有害事象の種類及び発現割合は本薬群とプラセボ群で同程度であったことを踏まえると、CC112273 及び CC1084037 と BCRP 基質との相互作用が臨床的に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第 I 相単回及び反復投与試験 (CTD 5.3.3.3-2 : 試験番号 RPC01-1905 <20 年 月～ 月>)

白人及び日本人健康成人 (目標被験者数 68 例 (パート 1 : 各コホート白人プラセボ群 2 例、白人本薬群 6 例、日本人プラセボ群 2 例及び日本人本薬群 6 例、計 3 コホート、パート 2 : 白人プラセボ群 2 例、白人本薬群 8 例、日本人プラセボ群 2 例及び日本人本薬群 8 例)) を対象に、本薬を単回及び反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が海外 1 施設で実施された。

⁵⁴⁾ ジゴキシシンが P-gp の基質として評価された。

⁵⁵⁾ プラゾシンが BCRP の基質として評価された。

⁵⁶⁾ 以下が基質として評価された。OATP1B1 及び OATP1B3 : [³H]-エストラジオール-17β-グルクロニド、OAT1 : [³H]-パラアミノ馬尿酸、OAT3 : [³H]-estrone-3-sulfate、OCT2 : [¹⁴C]-メトホルミン

⁵⁷⁾ [¹⁴C]-メトホルミンが MATE1 及び MATE2-K の基質として評価された。

<パート 1：単回経口投与>

用法・用量は、プラセボ又は本薬 0.23、0.46、若しくは 0.92 mg を朝食後に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 49 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 37 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回経口投与したときの本薬未変化体及び代謝物 (RP101988 及び RP101075) の血漿中薬物動態パラメータは表 23 のとおりであり、本薬未変化体及び RP101988 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は概ね用量に比例して増加した。日本人においては RP101075 の C_{max} は本薬 0.23 mg と 0.46 mg の間では概ね用量に比例して増加し、本薬 0.46 mg と 0.92 mg の間では用量比を上回った。

表 23 日本人及び白人健康成人に本薬を単回経口投与したときの本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	測定対象	人種	例数	C_{max} (pg/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{0-inf} (pg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.23 mg	未変化体	日本人	6	47.5±9.57	8.0 [6.1, 12]	1,583±202	18.8±2.05
		白人	6	37.3±5.14	10.0 [6.1, 12]	1,152±313 ^{d)}	17.7±4.01
	RP101988	日本人	6	58.1±20.4	8.0 [6.1, 8.0]	NC	15.3±1.58 ^{b)}
		白人	6	56.5±17.1	6.1 [6.1, 8.0]	NC	18.1±8.14 ^{c)}
	RP101075	日本人	6	12.2±4.34	8.0 [6.1, 8.0]	NC	NC
		白人	6	11.3±4.26	6.1 [4.0, 8.0]	NC	NC
0.46 mg	未変化体	日本人	6	112±34.5	7.0 [6.1, 8.0]	3,385±1,070	19.7±4.98
		白人	7	77.2±29.6	8.0 [6.1, 12]	2,031±425	16.9±4.43
	RP101988	日本人	6	134±46.4	8.0 [6.1, 8.0]	3,208±471 ^{d)}	14.5±3.55 ^{d)}
		白人	7	121±30.3	6.1 [6.1, 12]	2,552±688 ^{b)}	14.4±3.45
	RP101075	日本人	6	27.3±8.07	4.0 [4.0, 8.0]	NC	17.8±2.67 ^{d)}
		白人	7	44.6±22.3	6.1 [4.0, 24]	1,054±327 ^{b)}	14.6±1.57 ^{c)}
0.92 mg	未変化体	日本人	6	214±57.8	7.0 [6.1, 12]	6,624±1,581	19.0±3.17
		白人	6	162±14.2	10 [8.0, 12]	4,749±952	18.1±2.78
	RP101988	日本人	6	224±40.7	6.1 [6.1, 8.0]	5,873±2,404 ^{c)}	16.2±3.17
		白人	6	325±90.0	7.0 [6.1, 8.0]	6,801±1,906	15.0±3.24
	RP101075	日本人	6	89.7±19.4	6.1 [4.0, 6.1]	1,835±309	20.1±3.94
		白人	6	79.2±53.1	8.0 [8.0, 12]	1,570±702	17.4±4.27

平均値±標準偏差、NC：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 3 例、c) 4 例、d) 5 例

安全性について、有害事象は、白人プラセボ群 33.3% (2/6 例)、白人本薬 0.23 mg 群 16.7% (1/6 例)、日本人プラセボ群 33.3% (2/6 例)、日本人本薬 0.23 mg 群 16.7% (1/6 例)、日本人本薬 0.46 mg 群 33.3% (2/6 例)、日本人本薬 0.92 mg 群 33.3% (2/6 例) に認められたが、副作用は認められなかった。重篤な有害事象は、白人本薬 0.23 mg 群 16.7% (1/6 例：食物アレルギー) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<パート 2：反復経口投与>

用法・用量は、プラセボ又は本薬 (1～4 日目：0.23 mg、5～7 日目：0.46 mg、8～12 日目：0.92 mg) を 1 日 1 回朝食後に 12 日間反復経口投与することとされた。

治験薬が投与された 20 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 16 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの 12 日目の本薬未変化体及び代謝物 (RP101988 及び RP101075) の血漿中薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。日本人被験者では、白人被験者と比較して、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{tau} は高値を示し (それぞれ 1.31 及び 1.25 倍)、RP101988 で

わずかに低値を示し（それぞれ 0.91 及び 0.84 倍）、RP101075 でわずかに高値を示した（それぞれ 1.21 及び 1.09 倍）⁵⁸⁾。

表 24 日本人及び白人健康成人に本薬を反復経口投与したときの
12 日目の本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	人種	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{tau} (pg・h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体	日本人	8	359±56.3	6.1 [6.1, 12]	6,179±1,294	21.4±2.95
	白人	8	275±55.4	7.0 [3.0, 12]	4,964±1,213	19.6±3.28
RP101988	日本人	8	324±114	6.1 [6.1, 8.0]	4,796±1,675	20.6±5.17
	白人	8	347±84.9	6.1 [3.0, 8.0]	5,608±1,295	19.0±3.40
RP101075	日本人	8	106±34.7	6.1 [4.0, 8.0]	1,422±294	21.7±3.73
	白人	8	93.7±50.8	6.1 [3.0, 12]	1,401±666	26.6±7.33

平均値±標準偏差、NC：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

安全性について、有害事象は、白人本薬群 87.5% (7/8 例) 及び日本人本薬群 25.0% (2/8 例) に認められた。副作用は認められなかった。死亡例、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。

6.2.2 海外第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.4.1-3 : 試験番号 RPC01-1911 <20 年 月～ 月>)

白人及び日本人健康成人 (目標被験者数 84 例 (白人プラセボ群 6 例、白人本薬各群 12 例、日本人プラセボ群 6 例及び日本人本薬各群 12 例)) を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 0.46、0.92 若しくは 1.84 mg を朝食後に 1 日 1 回 28 日間反復経口投与することとされた⁵⁹⁾。

治験薬が投与された 81 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 69 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの本薬未変化体及び代謝物 (CC112273 及び RP101988) の血漿中薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。申請者は以下のように説明している。

- 白人及び日本人被験者のいずれにおいても、本薬未変化体及び RP101988 は、漸増後の維持投与開始から約 6 日後に定常状態に達した。CC112273 は、t_{1/2} の中央値が約 10～16 日であったのに対し、本試験では投与期間が 28 日間であったことから、約 40% の被験者で試験終了までに CC112273 が定常状態に到達しなかったため、CC112273 の定常状態の評価には限界があった。
- 日本人被験者では、28 日目の本薬未変化体、CC112273 及び RP101988 の C_{max} 及び AUC_{tau} は概ね用量に比例して増加した。
- いずれの本薬群においても、28 日目における本薬未変化体、CC112273 及び RP101988 の投与量で補正した C_{max} 及び AUC_{tau} は 1 日目と比較して高値を示した。
- 本薬 0.46 mg 群では、28 日目の本薬未変化体及び CC112273 の C_{max} 及び AUC_{tau} に日本人被験者と白人被験者で明確な差はなかった。
- 本薬 0.92 mg 群では、28 日目の日本人被験者での本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値

⁵⁸⁾ 対数変換した薬物動態パラメータについて、線形混合効果モデルを用いて解析された。

⁵⁹⁾ 本薬 0.46 mg 群では、1～4 日目は 0.23 mg、以降は 0.46 mg を 1 日 1 回経口投与した。本薬 0.92 mg 群では、1～4 日目は 0.23 mg、5～7 日目は 0.46 mg、以降は 0.92 mg を 1 日 1 回経口投与した。本薬 1.84 mg 群では、1～4 日目は 0.23 mg、5～7 日目は 0.46 mg、8～10 日目は 0.92 mg、以降は 1.84 mg を 1 日 1 回経口投与した。

は白人被験者と比較してそれぞれ 0.88 倍及び 0.97 倍、CC112273 はそれぞれ 1.3 倍及び 1.4 倍であった。

- 本薬 1.84 mg 群では、28 日目の日本人被験者での本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均値は白人被験者と比較してそれぞれ 1.2 倍及び 1.4 倍、CC112273 はそれぞれ 2.0 倍及び 2.1 倍であった。
- いずれの本薬群においても、28 日目の RP101988 の $C_{\max}$ 及び AUC_{τ} に日本人被験者と白人被験者で明確な差はなかった。

表 25 日本人及び白人健康成人に本薬を反復経口投与したときの
本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

測定時点 (日)	本薬投与量	測定 対象	人種	例数	$C_{\max}$ (pg/mL)	$t_{\max}^a)$ (h)	AUC_{τ} (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	0.23 mg	未変化体	日本人	33	39.0±10.1	12 [6.0, 16]	592±163	NC
			白人	36	36.6±9.64	8.0 [6.0, 14]	551±155	NC
		CC112273	日本人	33	102±17.8	16 [8.0, 24]	1,555±306	NC
			白人	36	88.6±25.6	10 [8.0, 24]	1,434±413	NC
		RP101988	日本人	33	44.5±12.7	8.0 [6.0, 14]	667±135 ^{d)}	NC
			白人	36	52.2±16.5	6.0 [6.0, 10]	818±147 ^{e)}	NC
28	0.46 mg	未変化体	日本人	11	126±22.0	10 [6.0, 14]	2,290±450	22.6±3.81
			白人	11	119±27.9	8.0 [6.0, 10]	2,077±466	21.4±4.27
		CC112273	日本人	11	1,972±626	10 [8.0, 14]	42,137±13,123	280±129 ^{c)}
			白人	11	1,518±483	6.3 [2.0, 10]	31,056±10,766	497±451 ^{b)}
		RP101988	日本人	11	139±32.9	6.0 [6.0, 12]	2,045±351	18.8±3.65
			白人	11	149±33.0	6.0 [6.0, 10]	2,220±605	18.5±3.59
	0.92 mg	未変化体	日本人	10	300±81.5	9.0 [0.0, 14]	5,587±1,405	24.5±4.51
			白人	12	303±97.2	8.0 [6.0, 10]	5,253±1,777	27.1±6.32
		CC112273	日本人	10	4,108±1,196	10 [0.0, 16]	86,856±24,446	321±210 ^{b)}
			白人	12	3,119±1,270	6.0 [4.0, 12]	62,592±25,415	361±160 ^{d)}
		RP101988	日本人	10	318±129	7.0 [0.0, 10]	4,985±1,811	20.9±4.83
			白人	12	288±65.4	6.0 [6.0, 8.1]	4,306±951	22.7±4.68
	1.84 mg	未変化体	日本人	12	599±115	8.0 [6.0, 14]	11,212±2,471	28.4±5.46
			白人	12	463±122	6.0 [6.0, 8.0]	8,001±2,007	22.6±4.77
		CC112273	日本人	12	7,998±1,760	10 [8.0, 24]	167,850±37,765	300±181
			白人	12	5,422±2,387	6.0 [4.0, 16]	111,731±49,869	435±246 ^{d)}
		RP101988	日本人	12	528±101	6.0 [6.0, 10]	8,421±1,699	23.8±5.13
			白人	12	756±497	6.0 [6.0, 8.0]	11,529±9,708	19.9±2.94

平均値±標準偏差、NC：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 8 例、c) 10 例、d) 11 例、e) 16 例、f) 17 例

安全性について、有害事象は、白人プラセボ群 50.0% (3/6 例)、白人本薬 0.46 mg 群 58.3% (7/12 例)、白人本薬 0.92 mg 群 41.7% (5/12 例)、白人本薬 1.84 mg 群 33.3% (4/12 例)、日本人プラセボ群 16.7% (1/6 例)、日本人本薬 0.46 mg 群 36.4% (4/11 例)、日本人本薬 0.92 mg 群 50.0% (5/10 例)、日本人本薬 1.84 mg 群 41.7% (5/12 例) に認められた。副作用は、白人プラセボ群 16.7% (1/6 例)、白人本薬 1.84 mg 群 8.3% (1/12 例)、日本人本薬 1.84 mg 群 16.7% (2/12 例) に認められた。死亡例、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。

6.2.3 海外第 I 相試験 (マスバランス試験) (CTD 参考資料 5.3.3.1-2 : 試験番号 RPC01-1909 <2016 年 10 月~11 月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 6 例) を対象に、本薬の [^{14}C] 標識体 (5'部位標識体) を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [^{14}C] 標識体 0.92 mg を朝食後に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 6 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

血漿中総放射能に対する未変化体、CC112273、RP101124、RP101988、RP101075、CC1084037、RP112289 及び RP112509 の AUC_{0-96h} の割合は、それぞれ 6.70%、33.2%、14.5%、6.98%、5.40%、5.48%、4.69% 及び 3.92% であった。

本薬の [^{14}C] 標識体の尿中（投与 240 時間後まで）及び糞中（投与 504 時間まで）排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 26% 及び 37% であった。投与 144 時間後までの尿中には、主に RP112402（投与放射能の 15.7%）が認められた。投与 24～408 時間までの糞中⁶⁰⁾には、主に RP112480（投与放射能の 12.2%）及び RP112533（RP101124 の O-脱アルキル化体）（投与放射能の 7.67%）が認められた。尿中及び糞中の総放射能回収率の合計が 63% と低かった原因について、申請者は、血漿中総放射能の $t_{1/2}$ が 99 時間と長く、排泄物中の放射能濃度が希釈され、検体中の放射能が定量下限未満となることが原因と考える旨を説明している。

6.2.4 海外第 I 相試験（肝機能障害の影響）（CTD 参考資料 5.3.4.2-2：試験番号 RPC-1063-CP-004 < 2020 年 12 月～2022 年 4 月 >）

外国人肝機能正常被験者、又は軽度（Child-Pugh 分類 A）若しくは中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者（目標症例数 32 例：軽度又は中等度肝機能障害群各 8 例、正常肝機能群 16 例）を対象に、肝機能障害が本薬未変化体及び代謝物の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、1～4 日目に本薬 0.23 mg、5～7 日目に本薬 0.46 mg、8 日目に本薬 0.92 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 26 例（肝機能正常被験者 10 例、軽度又は中等度肝機能障害を有する被験者各 8 例）全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

肝機能正常被験者に対する肝機能障害を有する被験者における本薬未変化体及び代謝物（CC112273 及び CC1084037）の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比は、表 26 のとおりであった。

⁶⁰⁾ 24～408 時間のうち、被験者によって異なるサンプリング期間の糞から得られた平均値。

表 26 肝機能正常被験者に対する肝機能障害を有する被験者における
本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

測定時点 (日目)	本薬 投与量	肝機能	測定対象	測定対象	C _{max}	AUC ^{a)}
1 ^{b)}	0.23 mg	軽度 肝機能 障害	総薬物 (結合形＋非結合形)	未変化体	1.18 [0.997, 1.39] (8)	1.21 [0.984, 1.48] (8)
				CC112273	1.02 [0.670, 1.54] (8 vs 7)	0.918 [0.624, 1.35] (8 vs 7)
			非結合形薬物	未変化体	1.34 [1.09, 1.67] (8)	1.38 [1.07, 1.77] (8)
				CC112273	1.18 [0.772, 1.80] (8 vs 7)	1.06 [0.676, 1.66] (8 vs 7)
		中等度 肝機能 障害	総薬物 (結合形＋非結合形)	未変化体	1.09 [0.893, 1.34] (8)	1.08 [0.825, 1.41] (8)
				CC112273	0.787 [0.652, 0.948] (7 vs 8)	0.755 [0.623, 0.915] (7 vs 8)
5	0.46 mg	軽度 肝機能 障害	総薬物 (結合形＋非結合形)	未変化体	1.19 [0.970, 1.46] (8)	1.22 [0.978, 1.51] (8)
				CC112273	1.21 [0.887, 1.65] (8)	1.20 [0.886, 1.64] (8)
			非結合形薬物	未変化体	1.27 [0.916, 1.77] (8)	1.07 [0.765, 1.51] (8 vs 7)
				CC112273	1.36 [1.07, 1.73] (8)	1.39 [1.05, 1.84] (8)
		中等度 肝機能 障害	総薬物 (結合形＋非結合形)	未変化体	1.36 [0.923, 1.99] (8)	1.35 [0.902, 2.02] (8)
				CC1084037	1.41 [0.959, 2.08] (8)	1.20 [0.780, 1.86] (8 vs 7)
非結合形薬物	未変化体		1.00 [0.767, 1.31] (8)	1.01 [0.767, 1.33] (8)		
	CC112273		0.771 [0.624, 0.952] (8)	0.778 [0.630, 0.960] (8)		
8	0.92 mg	軽度 肝機能 障害	総薬物 (結合形＋非結合形)	未変化体	0.920 [0.738, 1.15] (8)	0.909 [0.729, 1.13] (8)
				CC1084037	1.25 [0.934, 1.67] (8)	1.26 [0.936, 1.69] (7)
				CC112273	1.12 [0.807, 1.55] (8)	1.13 [0.819, 1.55] (8)
			非結合形薬物	未変化体	1.21 [0.964, 1.52] (8)	1.20 [0.952, 1.50] (8)
				CC1084037	1.63 [0.966, 2.76] (8)	1.13 [0.847, 1.51] (8 vs 7)
				CC112273	1.32 [0.870, 1.99] (8)	1.98 [1.02, 3.82] (8)
		中等度 肝機能 障害	総薬物 (結合形＋非結合形)	未変化体	1.31 [0.882, 1.94] (8)	2.07 [0.895, 4.79] (8)
				CC112273	1.86 [1.04, 3.35] (8)	1.25 [0.878, 1.79] (8 vs 7)
				CC1084037	1.47 [0.872, 2.49] (8)	2.21 [1.07, 4.60] (8)
			非結合形薬物	未変化体	1.45 [0.904, 2.33] (8)	2.30 [0.932, 5.66] (8)
				未変化体	1.36 [0.825, 2.23] (8)	0.983 [0.716, 1.35] (6 vs 7)
				CC112273	0.922 [0.634, 1.34] (8)	1.38 [0.878, 2.16] (8)
8	0.92 mg	中等度 肝機能 障害	非結合形薬物	CC1084037	1.03 [0.737, 1.44] (8)	1.61 [0.982, 2.65] (8)
				未変化体	1.69 [0.957, 2.98] (8)	1.18 [0.806, 1.74] (6 vs 7)
				CC112273	1.34 [0.848, 2.11] (8)	2.00 [1.20, 3.33] (8)
		中等度 肝機能 障害	非結合形薬物	CC1084037	1.36 [0.942, 1.96] (8)	2.12 [1.18, 3.82] (8)
				未変化体	1.63 [0.966, 2.76] (8)	1.13 [0.847, 1.51] (8 vs 7)
				CC112273	1.32 [0.870, 1.99] (8)	1.98 [1.02, 3.82] (8)

幾何平均値の比 [90%CI] (例数〈肝機能障害を有する被験者の例数 vs 肝機能正常被験者の例数〉)、NC: 算出せず

a) 1 日目及び 5 日目は AUC_{0-12h}、8 日目の未変化体は AUC_{0-inf}、8 日目の CC112273 及び CC1084037 は AUC_{0-last} を記載した。

b) 1 日目の CC1084037 の血漿中濃度は、いずれの測定時点でも定量下限未満であった。

安全性について、有害事象は、軽度肝機能障害群 25.0% (2/8 例)、中等度肝機能障害群 37.5% (3/8 例)、正常肝機能群 10.0% (1/10 例) に認められた。副作用は、軽度肝機能障害群 12.5% (1/8 例)、中等度肝機能障害群 12.5% (1/8 例) で認められた。死亡例、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。

6.2.5 海外第 I 相試験 (腎機能障害の影響) (CTD 参考資料 5.3.3.3-3: 試験番号 RPC01-1906 <20 年 月~20 年 月>)

外国人腎機能正常被験者又は末期腎不全 (eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満) を有する被験者 (目標症例数 16 例: 正常腎機能群又は末期腎不全群各 8 例) を対象に、腎機能障害が本薬未変化体及び代謝物の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.23 mg を朝食後に単回経口投与することとされた⁶¹⁾。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 16 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

⁶¹⁾ 血液透析を受けている末期腎不全を有する被験者は、血液透析直後に本薬を投与し、72 時間の薬物動態評価用の採血が完了するまで次の血液透析は行わないこととされた。

腎機能正常被験者に対する末期腎不全を有する被験者における本薬未変化体及び代謝物（CC112273、RP101988 及び RP101075）の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比は、表 27 のとおりであった。

表 27 腎機能正常被験者に対する末期腎不全を有する被験者における
本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

本薬 投与量	測定対象	測定対象	C _{max}	AUC _{0-last}
0.23 mg	総薬物 (結合形＋非結合形)	未変化体	0.922 [0.682, 1.25] (8)	1.27 [0.951, 1.70] (8)
		CC112273	0.781 [0.666, 0.917] (8)	0.766 [0.606, 0.969] (8)
		RP101988	1.13 [0.850, 1.49] (8)	1.67 [1.02, 2.75] (8)
		RP101075	0.806 [0.615, 1.06] (4 vs 5)	NC
	非結合形薬物	未変化体	1.05 [0.784, 1.42] (8)	1.45 [1.15, 1.83] (8)
		CC112273	0.822 [0.650, 1.04] (8)	0.806 [0.610, 1.07] (8)
		RP101988	1.09 [0.824, 1.45] (8)	1.63 [0.975, 2.71] (8)
		RP101075	1.08 [0.754, 1.55] (4 vs 5)	NC

幾何平均値の比 [90%CI] (例数〈腎不全被験者例数 vs 腎機能正常被験者例数〉)、NC：算出せず

安全性について、有害事象は、末期腎不全群 25.0% (2/8 例) 及び正常腎機能群 12.5% (1/8 例) に認められた。副作用は認められなかった。死亡例、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。

申請者は、末期腎不全を有する被験者では、腎機能正常被験者に比較して、本薬未変化体及び RP101988 の曝露量が高値を示したものの、以下の点を踏まえると、腎機能障害患者における曝露量の増加が臨床的に問題となる可能性は低い旨を説明している。

- 本薬 1.84 mg 1 日 1 回投与の 28 日目における本薬未変化体及び RP101988 の曝露量 (6.2.11 参照) は活性薬物の総曝露量のそれぞれ 6.1%及び 5.4%と低いこと。
- UC 患者を対象とした海外臨床試験の全安全性解析対象集団 (7.R.2.4 参照) において、腎機能が正常な被験者又は軽度⁶²⁾ 若しくは中等度⁶³⁾ の腎機能障害を有する被験者における有害事象の発現割合は、それぞれプラセボ群で 39.3% (107/272 例)、41.2% (93/226 例) 及び 70.0% (7/10 例)、本薬 0.92 mg 群で 71.5% (461/645 例)、69.2% (337/487 例) 及び 84.6% (22/26 例) であり、腎機能障害患者において明らかな安全性上の懸念やリスク増加を示唆する情報は得られていないこと。

6.2.6 海外第 I 相試験 (イトラコナゾール及びリファンピシンの薬物相互作用試験) (CTD 参考資料 5.3.3.4-2 : 試験番号 RPC01-1902 <20 年 月～ 月>)

外国人健康成人 (目標症例数：各薬剤検討パート 18 例) を対象に、イトラコナゾール (CYP3A 及び P-gp 阻害作用を有する薬剤) 及びリファンピシン (CYP3A 及び 2C8 誘導作用を有する薬剤) が本薬未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

本薬未変化体及び代謝物 (RP101988 及び RP101075) の血漿中薬物動態パラメータについて、イトラコナゾール又はリファンピシン併用時の非併用時に対する幾何平均値の比は、表 28 のとおりであった。

⁶²⁾ ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上及び 90 mL/min/1.73 m² 未満

⁶³⁾ ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上及び 60 mL/min/1.73 m² 未満

表 28 イトラコナゾール又はリファンピシン併用時の非併用時に対する
本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

本薬 投与量	併用薬	測定対象	C _{max}	AUC _{0-last}	AUC _{0-inf}
0.23 mg 単回 投与	イトラコナゾール ^{a)}	未変化体	1.07 [0.977, 1.17] (15)	1.06 [0.983, 1.13] (15)	1.06 [0.998, 1.13] (11)
		RP101988	1.00 [0.918, 1.10] (15)	0.958 [0.718, 1.28] (15)	NC
		RP101075	0.754 [0.675, 0.841] (13)	0.769 [0.512, 1.16] (6)	NC
0.92 mg 単回 投与	リファンピシン ^{b)}	未変化体	0.862 [0.771, 0.963] (16)	0.772 [0.686, 0.869] (16)	0.754 [0.671, 0.849] (16)
		RP101988	1.69 [1.46, 1.96] (16)	1.15 [0.984, 1.33] (16)	1.16 [1.04, 1.29] (15)
		RP101075	1.20 [0.972, 1.47] (16)	0.781 [0.606, 1.01] (16)	0.864 [0.821, 0.909] (9)

幾何平均値の比 [90%CI] (例数)、NC：算出せず

a) 1 日目に本薬 0.23 mg を絶食時に単回経口投与後、7 日間の休薬期間を設けた。8～10 日目にイトラコナゾール 200 mg を食事中に 1 日 1 回反復経口投与し、11 日目にイトラコナゾール 200 mg を絶食時に単回経口投与し、1 時間後に本薬 0.23 mg を単回経口投与した。12～16 日目にイトラコナゾール 200 mg を食事中に 1 日 1 回反復経口投与した。

b) 1 日目に本薬 0.92 mg を絶食時に単回経口投与後、7 日間の休薬期間を設けた。8～14 日目にリファンピシン 600 mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与し、14 日目に本薬 0.92 mg を絶食時に単回経口投与した。

6.2.7 海外第 I 相試験 (gemfibrozil、イトラコナゾール及びリファンピシンの薬物相互作用試験) (CTD

参考資料 5.3.3.4-6：試験番号 RPC01-1912 <2018 年 6 月～8 月>)

外国人健康成人 (目標症例数：gemfibrozil 検討パート 40 例 (非併用群及び併用群各 20 例)、イトラコナゾール又はリファンピシン検討パート 60 例 (非併用群及び各薬剤併用群各 20 例)) を対象に、gemfibrozil (CYP2C8 阻害作用を有する薬剤)、イトラコナゾール (CYP3A 及び P-gp 阻害作用を有する薬剤) 及びリファンピシン (CYP2C8 及び 3A 誘導作用を有する薬剤) が本薬未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間試験が海外 1 施設で実施された。

本薬未変化体及び代謝物 (CC112273、CC1084037、RP101988、RP112289 及び RP101124) の血漿中薬物動態パラメータについて、gemfibrozil、イトラコナゾール又はリファンピシン併用群の非併用群に対する幾何平均値の比は、表 29 のとおりであった。

表 29 Gemfibrozil、イトラコナゾール又はリファンピシン併用群の非併用群に対する
本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

本薬 投与量	併用薬	測定対象	C _{max}	AUC _{0-last}	AUC _{0-inf}
0.46 mg 単回 投与	gemfibrozil ^{a)}	未変化体	1.08 [0.946, 1.24] (20)	0.972 [0.846, 1.12] (19 vs 20)	0.972 [0.850, 1.11] (19 vs 20)
		CC112273	1.27 [1.08, 1.48] (20)	1.47 [1.11, 1.95] (19 vs 20)	NC
		CC1084037	1.35 [1.14, 1.61] (20)	1.69 [1.25, 2.27] (19 vs 20)	NC
		RP101988	1.44 [1.21, 1.71] (20)	1.56 [1.26, 1.92] (19 vs 20)	1.31 [1.05, 1.64] (16 vs 8)
		RP112289	1.26 [1.05, 1.50] (20)	1.28 [0.973, 1.68] (19)	NC
		RP101124	1.30 [1.07, 1.57] (20)	1.25 [0.984, 1.59] (19 vs 20)	0.974 [0.708, 1.34] (6 vs 9)
0.92 mg 単回 投与	イトラコナ ゾール ^{b)}	未変化体	1.03 [0.898, 1.17] (20)	1.13 [0.969, 1.31] (19)	1.13 [0.970, 1.30] (19)
		CC112273	0.786 [0.694, 0.889] (20)	0.945 [0.811, 1.10] (19)	NC
		CC1084037	0.775 [0.665, 0.904] (20)	0.883 [0.755, 1.03] (19)	NC
		RP101988	0.835 [0.732, 0.952] (20)	0.949 [0.828, 1.09] (19)	0.975 [0.864, 1.10] (18 vs 19)
		RP112289	0.862 [0.676, 1.10] (20)	0.738 [0.575, 0.947] (19)	NC
		RP101124	1.08 [0.862, 1.36] (20)	0.955 [0.742, 1.23] (19)	0.960 [0.807, 1.14] (16 vs 17)
	リファンピシ ン ^{b)}	未変化体	0.789 [0.676, 0.920] (20)	0.749 [0.628, 0.893] (19)	0.758 [0.641, 0.897] (19)
		CC112273	0.868 [0.747, 1.01] (20)	0.402 [0.319, 0.506] (19)	NC
		CC1084037	0.848 [0.720, 0.998] (20)	0.446 [0.346, 0.577] (19)	NC
		RP101988	1.38 [1.20, 1.58] (20)	1.04 [0.903, 1.20] (19)	1.05 [0.924, 1.19] (17 vs 19)
		RP112289	1.40 [1.16, 1.68] (20)	0.796 [0.636, 0.997] (19)	NC
		RP101124	1.07 [0.912, 1.25] (20)	0.760 [0.632, 0.913] (19)	0.761 [0.654, 0.885] (13 vs 17)

幾何平均値の比 [90%CI] (例数 (併用群 vs 非併用群))、NC：算出せず

a) 非併用群では本薬 0.46 mg を絶食時に単回経口投与した。Gemfibrozil 併用群では 1～3 日目に gemfibrozil 600 mg を朝食前及び夕食前に 1 日 2 回反復経口投与し、4 日目の朝に gemfibrozil 600 mg と本薬 0.46 mg を絶食時に単回経口投与、4 日目の夜～17 日目に gemfibrozil 600 mg を朝食前及び夕食前に 1 日 2 回反復経口投与した。

b) 非併用群では本薬 0.92 mg を絶食時に単回経口投与した。イトラコナゾール併用群では 1～3 日目にイトラコナゾール 200 mg を食事中に 1 日 1 回反復経口投与し、4 日目にイトラコナゾール 200 mg を絶食時に単回経口投与し、1 時間後に本薬 0.92 mg を単回経口投与、5～17 日目にイトラコナゾール 200 mg を食事中に 1 日 1 回反復経口投与した。リファンピシン併用群では 1～7 日目にリファンピシン 600 mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与し、8 日目にリファンピシン 600 mg と本薬 0.92 mg を絶食時に単回経口投与、9～21 日目にリファンピシン 600 mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与した。

6.2.8 海外第 I 相試験（シクロスポリンの薬物相互作用試験）（CTD 参考資料 5.3.3.4-3：試験番号 RPC01-1903 <2011 年 11 月>）

外国人健康成人（目標症例数 18 例）を対象に、シクロスポリン（P-gp、BCRP 及び OATP1B1 阻害作用を有する薬剤）が本薬未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

本薬未変化体及び代謝物（RP101988、RP101075 及び RP101124）の血漿中薬物動態パラメータについて、シクロスポリン併用時の非併用時に対する幾何平均値の比は、表 30 のとおりであった。

表 30 シクロスポリン併用時の非併用時に対する
本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

本薬 投与量	併用薬	測定対象	C _{max}	AUC _{0-last}	AUC _{0-inf}
0.23 mg 単回 投与	シクロスポリン ^{a)}	未変化体	0.975 [0.909, 1.05] (16)	1.02 [0.950, 1.09] (16)	1.01 [0.950, 1.08] (12)
		RP101988	1.96 [1.78, 2.16] (16)	2.32 [2.01, 2.69] (16)	NC
		RP101075	1.97 [1.66, 2.33] (16)	1.84 [1.47, 2.30] (16)	NC
		RP101124	1.02 [0.944, 1.11] (16)	1.12 [0.956, 1.30] (14)	NC

幾何平均値の比 [90%CI]（例数）、NC：算出せず

a) 1 日目に本薬 0.23 mg を絶食時に単回経口投与後、7 日間の休薬期間を設けた。8 日目に本薬 0.23 mg とシクロスポリン 600 mg を絶食時に併用経口投与した。

6.2.9 海外第 I 相試験（シクロスポリンの薬物相互作用試験）（CTD 参考資料 5.3.3.4-10：試験番号 RPC-1063-CP-001 <2019 年 10 月～12 月>）

外国人健康成人（目標症例数 40 例：非併用群及び併用群各 20 例）を対象に、シクロスポリン（P-gp、BCRP 及び OATP1B1 阻害作用を有する薬剤）が本薬未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間試験が海外 1 施設で実施された。

本薬未変化体及び代謝物（CC112273、CC1084037 及び RP101988）の血漿中薬物動態パラメータについて、シクロスポリン併用群の非併用群に対する幾何平均値の比は、表 31 のとおりであった。

表 31 シクロスポリン併用群の非併用群に対する
本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

本薬 投与量	併用薬	測定対象	C _{max}	AUC _{0-last}	AUC _{0-inf}
0.46 mg 単回 投与	シクロスポリン ^{a)}	未変化体	1.01 [0.881, 1.15] (20)	1.07 [0.916, 1.26] (19 vs 20)	1.19 [0.997, 1.43] (13 vs 16)
		CC112273	0.865 [0.746, 1.00] (20)	1.02 [0.850, 1.22] (19 vs 20)	NC
		CC1084037	0.992 [0.865, 1.14] (20)	1.11 [0.714, 1.72] (18 vs 20)	NC
		RP101988	1.96 [1.70, 2.25] (20)	1.75 [1.47, 2.09] (19 vs 20)	NC

幾何平均値の比 [90%CI]（例数〈併用群 vs 非併用群〉）、NC：算出せず

a) 非併用群では本薬 0.46 mg を単回経口投与した。シクロスポリン併用群では 1 日目に本薬 0.46 mg とシクロスポリン 600 mg を絶食時に併用経口投与した。

申請者は、シクロスポリンは RP101075（P-gp 及び BCRP の基質ではない）及び RP101988（P-gp 及び BCRP 基質）の曝露量を約 2 倍に増加させたが、以下の理由から、シクロスポリンとの併用による RP101075 及び RP101988 の曝露量の増加が臨床的に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- いずれも曝露量として活性薬物の総曝露量の 6%に満たない微量活性代謝物であり、本薬未変化体及び活性代謝物の間には明らかな *in vitro* 薬理活性の差はないこと。
- BCRP 阻害作用を示す薬剤との併用投与に関して、海外における製造販売後の安全性情報は限られているものの、現時点では安全性上の懸念は示唆されていないこと。

6.2.10 海外第 I 相試験（経口 tyramine の薬物相互作用試験）（CTD 参考資料 5.3.3.4-11：試験番号 RPC-1063-CP-005 <2021 年 7 月～2021 年 12 月>）

外国人健康成人（目標症例数 136 例）を対象に、本薬が tyramine 経口投与による昇圧反応に及ぼす影響及び本薬が tyramine（MAO-A 及び MAO-B 基質）の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、1～7 日目に tyramine 100～700 mg を 1 日 1 回漸増投与することとされた⁶⁴⁾。8～85 日目には、プラセボ、本薬 0.92 mg を 1 日 1 回⁶⁵⁾、本薬 1.84 mg を 1 日 1 回⁶⁶⁾、phenelzine（非選択的 MAO 阻害作用を有する薬剤）15 mg を 1 日 2 回⁶⁷⁾、又はラサギリン（MAO-B 阻害作用を有する薬剤）1 mg を 1 日 1 回⁶⁸⁾ 反復経口投与することとされた。いずれの投与群においても 73 日目に tyramine のプラセボを単回経口投与⁶⁹⁾ し、74～85 日目に tyramine 6.25～700 mg（phenelzine 群は 6.25～225 mg まで）を 1 日 1 回漸増投与することとされた⁷⁰⁾。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 145 例全例が安全性解析対象集団とされた。tyramine が投与された 145 例全例が tyramine 薬物動態解析対象集団とされ、試験を完了した 99 例全例が tyramine 昇圧反応の解析対象集団とされた。

Tyramine の平均血漿中濃度について、本薬、phenelzine 又はラサギリン併用群の非併用群に対する幾何平均値の比は、表 32 のとおりであった。

表 32 本薬、phenelzine 又はラサギリン併用群の非併用群に対する tyramine の平均血漿中濃度の幾何平均値の比

併用薬	tyramine 投与量	平均血漿中濃度 ^{a)}
本薬 0.92 mg	50 mg	1.78 [0.978, 3.22] (13 vs 15)
	100 mg	1.41 [0.844, 2.36] (20 vs 18)
	150 mg	0.821 [0.495, 1.36] (20 vs 19)
	200 mg	0.777 [0.465, 1.30] (19 vs 19)
	300 mg	1.19 [0.703, 2.01] (18 vs 18)
本薬 1.84 mg	50 mg	1.26 [0.747, 2.11] (12 vs 15)
	100 mg	1.41 [0.907, 2.19] (22 vs 18)
	150 mg	0.960 [0.619, 1.49] (21 vs 19)
	200 mg	1.16 [0.744, 1.79] (21 vs 19)
	300 mg	1.28 [0.815, 2.02] (19 vs 18)
Phenelzine	50 mg	23.1 [13.4, 39.8] (14 vs 15)
	100 mg	11.6 [6.65, 20.3] (11 vs 18)
	150 mg	3.63 [1.71, 7.71] (4 vs 19)
	200 mg	0.817 [0.305, 2.19] (2 vs 19)
	300 mg	NC
ラサギリン	50 mg	4.38 [2.78, 6.91] (18 vs 15)
	100 mg	5.54 [3.58, 8.57] (18 vs 18)
	150 mg	2.34 [1.52, 3.61] (18 vs 19)
	200 mg	1.79 [1.16, 2.77] (17 vs 19)
	300 mg	2.18 [1.37, 3.47] (14 vs 18)

幾何平均値の比 [90%CI]（例数〈併用群 vs 非併用群〉）、NC：算出せず

a) tyramine 投与 0.5 時間後と 1 時間後の血漿中濃度の平均値

⁶⁴⁾ Tyramine は 1 日目は 100 mg から開始し、2～7 日目は 1 日毎に 100 mg ずつ漸増した用量（7 日目には 700 mg）を投与することとされた。投与 4 時間以内に 30 mmHg 以上の収縮期血圧の上昇が 3 回連続して認められた時点、又は投与 7 日目のいずれか早い時点で tyramine の投与を中止した。投与 4 時間以内に 30 mmHg 以上収縮期血圧を上昇させたときの tyramine の投与量（Tyr30）が 200 mg 以上 700 mg 以下の被験者のみを以降の投与群に割り付けた。

⁶⁵⁾ 8～11 日目は本薬 0.23 mg、12～14 日目は本薬 0.46 mg、15～85 日目は本薬 0.92 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。

⁶⁶⁾ 8～11 日目は本薬 0.23 mg、12～14 日目は本薬 0.46 mg、15～17 日目は本薬 0.92 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、18～85 日目は本薬 1.84 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。

⁶⁷⁾ 8～58 日目はプラセボ、59～85 日目は phenelzine 1 mg を 1 日 2 回反復経口投与することとされた。

⁶⁸⁾ 8～58 日目はプラセボ、59～85 日目はラサギリン 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。

⁶⁹⁾ 偽陽性をコントロールする目的で投与された。

⁷⁰⁾ Tyramine は 74 日目は 6.25 mg から開始し、75～78 日目は 1 日毎に倍量に漸増した用量（78 日目は 100 mg）を投与し、79 日目は 150 mg、80 日目は 200 mg、81～85 日目は 1 日毎に 100 mg ずつ漸増した用量（85 日目には 700 mg）を投与することとされた。Tyr30 を達成した時点又は 85 日目のいずれか早い時点で投与を中止した。

本薬、phenelzine 又はラサギリン併用群の非併用群に対する tyramine sensitivity factor (TSF)⁷¹⁾ の幾何平均値の比 [90%CI] は、本薬 0.92 mg 群では 1.29 [0.98, 1.70]、本薬 1.84 mg 群では 1.12 [0.86, 1.46]、Phenelzine 群では 5.51 [4.20, 7.24]、ラサギリン群では 1.49 [1.13, 1.95] であった。申請者は、陽性対照である phenelzine 投与群及び実薬対照であるラサギリン投与群と比較して、本薬投与群における TSF への影響は小さいことから、本薬の併用投与は tyramine 感受性に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考える旨を説明している。

6.2.11 海外第 I 相試験 (プソイドエフェドリンの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-8: 試験番号 RPC01-1914<2018 年 7 月～9 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 60 例: 各群 30 例) を対象に、本薬がプソイドエフェドリンによる収縮期血圧の反応に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 54 例全例が安全性及び薬力学解析対象集団とされ、試験を完了した 52 例が心血管系への影響及び薬物動態解析対象集団とされた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 1.84 mg を 1 日 1 回 30 日間反復経口投与し⁷²⁾、30 日目にプソイドエフェドリン 60 mg を単回経口投与することとされた。

プラセボ又は本薬併用下におけるプソイドエフェドリン投与後の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の最大変化量は、表 33 のとおりであった。収縮期血圧及び拡張期血圧の最大変化量では、プラセボ群と比較して本薬群で明らかな高値を示す傾向は認められなかったが、心拍数の最大変化量は、プラセボ群と比較して本薬群で高値を示した。

表 33 プラセボ又は本薬併用下におけるプソイドエフェドリン投与後の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の最大変化量^{a)}

プソイドエフェドリン 投与量	併用薬	例数	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	心拍数 (bpm)	本薬群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 [90%CI]		
						収縮期血圧	拡張期血圧	心拍数
60 mg	本薬	28	15.50±5.418	9.63±3.683	13.91±5.350	0.86	0.64	3.03
	プラセボ	24	14.64±5.952	8.96±4.444	10.90±4.637	[-1.81, 3.53]	[-1.23, 2.51]	[0.71, 5.35]

平均値±標準偏差

a) プソイドエフェドリン投与前 (29 日目) からのプソイドエフェドリン投与後 (30 日目) における同測定時刻での最大変化量

本薬未変化体及び代謝物 (CC112273、CC1084037、RP101988、RP101442、RP112289 及び RP101124) の血漿中薬物動態パラメータは、表 34 のとおりであった⁷³⁾。本薬未変化体、CC112273、CC1084037 及び RP101124 はそれぞれ、投与 28 日目の循環血中の総曝露量 (AUC_{0-24h}) の 5.44%、65.6%、13.1%及び 10.3%を占めていた⁷⁴⁾。

⁷¹⁾ 74～85 日目 (併用投与期) に対する 1～7 日目 (tyramine 単独投与期) の「収縮期血圧をベースラインから 30 mm Hg 以上上昇させる tyramine の量 (Tyr30)」の比。

⁷²⁾ 本薬は 1～4 日目に 0.23 mg、5～7 日目に 0.46 mg、8～10 日目に 0.92 mg、11～30 日目に 1.84 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。

⁷³⁾ RP101075 は再分析における分析精度が不十分であったため、薬物動態パラメータは決定されなかった。

⁷⁴⁾ 総曝露量 (AUC_{0-24h}) に対する割合は、本薬未変化体及び代謝物の AUC_{0-24h} を分子量で補正して算出した。

表 34 本薬を反復経口投与したときの本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

測定時点 (日目)	本薬投与量	測定 対象	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (pg・h/mL)
1	0.23 mg	未変化体	42.6±10.9 (28)	10 [6.2, 14] (28)	684±171 (28)
		CC112273	72.9±17.3 (28)	12 [8.1, 24] (28)	1,160±304 (28)
		CC1084037	9.66±3.36 (28)	24 [10, 24] (28)	117±45.6 (28)
		RP101988	48.1±15.8 (28)	8.1 [4.1, 12] (28)	753±235 (16)
		RP101442	NC	NC	NC
		RP112289	4.51±2.79 (28)	6.1 [4.1, 10] (22)	19.2±50.8 (7)
28	1.84 mg	RP101124	24.2±11.9 (28)	24 [10, 24] (27)	280±148 (26)
		未変化体	639±213 (28)	8.1 [6.1, 12] (28)	11,370±4,009 (28)
		CC112273	6,338±1,913 (28)	10 [0.0, 24] (28)	125,970±41,328 (28)
		CC1084037	1,250±354 (28)	4.1 [0.0, 24] (28)	25,205±8,281 (28)
		RP101988	646±206 (28)	6.1 [6.1, 12] (28)	10,364±3,473 (28)
		RP101442	11.4±12.9 (27)	6.1 [0.0, 24] (14)	216±244 (26)
		RP112289	72.7±26.0 (28)	6.1 [1.1, 16] (28)	1,135±421 (28)
		RP101124	595±214 (28)	13 [0.0, 24] (28)	10,826±3,767 (28)

平均値±標準偏差 (例数)、NC：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値] (例数)

6.2.12 海外第 I 相試験 (経口避妊薬の薬物相互作用試験) (CTD 参考資料 5.3.3.4-4: 試験番号 RPC01-1907 <20 年 月～ 月>)

外国人健康成人女性 (目標症例数 24 例) を対象に、本薬がエチニルエストラジオール及びノルエチステロン (経口避妊薬) の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血漿中薬物動態パラメータについて、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値の比は、表 35 のとおりであった。なお、申請者は、本薬の投与期間は 13 日間であり、CC112273 及び CC1084037 が定常状態に達するのに十分な期間ではなかったものの、*in vitro* 試験において CC112273 及び CC1084037 による CYP 阻害作用又は誘導作用は認められていないことから (6.1.2.5 及び 6.1.2.6 参照)、これらの代謝物がエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

表 35 本薬併用時の非併用時に対するエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

本薬 投与量	併用薬	測定対象	C _{max}	AUC _{0-inf}
0.92 mg 反復投与	エチニルエストラジオール/ ノルエチステロン配合剤 ^{a)}	エチニルエストラジオール	0.999 [0.937, 1.07] (21)	0.948 [0.917, 0.981] (16)
		ノルエチステロン	0.924 [0.839, 1.02] (21)	0.922 [0.873, 0.974] (21)

幾何平均値の比 [90%CI] (例数)

a) 非併用期では、エチニルエストラジオール 35 µg 及びノルエチステロン 1 mg を含有する経口避妊薬を絶食時に単回投与した。併用期では、1～4 日目に本薬 0.23 mg、5～7 日目に本薬 0.46 mg、8～11 日目に本薬 0.92 mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与し、12 日目にエチニルエストラジオール 35 µg 及びノルエチステロン 1 mg を含有する経口避妊薬と本薬 0.92 mg を絶食時に併用経口投与し、13 日目に本薬 0.92 mg を食後に単回経口投与した。非併用期と併用期の休薬期間は 14 日間とされた。

6.2.13 海外第 I 相試験 (プロプラノロール及びジルチアゼムの薬物相互作用試験) (CTD 参考資料 5.3.3.4-5: 試験番号 RPC01-1908 <20 年 月～20 年 月>)

外国人健康成人 (目標症例数: 各薬剤検討パート 18 例) を対象に、プロプラノロール (β 遮断薬) 又はジルチアゼム (カルシウムチャネル拮抗薬) を投与中の被験者に本薬の投与を開始した際の心血管系への影響を検討する目的で、無作為化二重盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、グループ 1 (本薬単独群) は 1～5 日目にプラセボを朝食後に 1 日 1 回反復経口投与し、5 日目に本薬 0.23 mg を朝食後に単回投与することとされた。グループ 2 (プロプラノロール又はジルチアゼム単独群) は 1～5 日目にプロプラノロール 80 mg 又はジルチアゼム 240 mg を朝食後に 1 日 1 回反

復経口投与し、5 日目にプラセボを単回経口投与することとされた。グループ 3（本薬とプロプラノロール又はジルチアゼム併用群）は 1～5 日目にプロプラノロール 80 mg 又はジルチアゼム 240 mg を朝食後に 1 日 1 回反復経口投与し、5 日目に本薬 0.23 mg を朝食後に単回経口投与することとされた。各期の休薬期間は 7～10 日間とされた。

本薬とプロプラノロール又はジルチアゼム併用群の投与 12 時間後までの心拍数の最低値について、各薬剤単独群に対する最小二乗平均値の差又は幾何平均値の比は、表 36 のとおりであった。本薬とプロプラノロール又はジルチアゼムの併用投与は、心拍数に明確な影響を及ぼさなかった。

表 36 本薬とプロプラノロール又はジルチアゼム併用投与群の
各薬剤単独投与群に対する心血管系パラメータの最小二乗平均値の差又は幾何平均値の比

本薬 投与量	併用薬		投与 12 時間までの心拍数の 最低値 (bpm)
0.23 mg 単回投与	プロプラノロール	本薬単独群との差	0.47 [-2.18, 3.12] (18)
		本薬単独群との比	1.01 [0.97, 1.05] (18)
		併用薬単独群との差	-3.60 [-5.09, -2.12] (18)
		併用薬単独群との比	0.94 [0.92, 0.96] (18)
	ジルチアゼム	本薬単独群との差	-1.39 [-3.17, 0.39] (15)
		本薬単独群との比	0.98 [0.95, 1.00] (15)
		併用薬単独群との差	-4.60 [-7.49, -1.71] (16)
		併用薬単独群との比	0.93 [0.90, 0.96] (16)

最小二乗平均値の差 [95%CI] (例数) 又は幾何平均値の比 [90%CI] (例数)

6.2.14 海外第 I 相試験 (QT/QTc 評価試験) (CTD 5.3.4.1-1 : 試験番号 RPC01-102 <20 年 月～20 年 月>)

外国人健康成人（目標症例数 120～132 例）を対象に、本薬反復経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、モキシフロキサシンを陽性対照としたプラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、グループ 1（本薬群）では、1～4 日目には本薬 0.23 mg、5～7 日目には本薬 0.46 mg、8～10 日目には本薬 0.92 mg、11～14 日目には本薬 1.84 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。グループ 2（プラセボ及びモキシフロキサシン群）では、2 日目又は 17 日目にモキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回経口投与することとされた⁷⁵⁾。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 124 例全例が安全性解析対象集団、薬物動態解析集団及び QT/QTc 解析対象集団とされた。

本薬 0.92 mg 及び 1.84 mg 投与時⁷⁶⁾ の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ群⁷⁷⁾ との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最大値 (90%CI の上限値) はそれぞれ 4.46 (7.56) ms 及び 3.30 (6.94) ms であり、90%CI の上限値がいずれも 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン群⁷⁸⁾ の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値は 11.1 ms であり、5 ms を上回ったことから、試験は分析感度を有すると判断された。

本薬を反復経口投与したときの本薬未変化体及び代謝物 (RP101075、RP101442 及び RP101988) の血漿中薬物動態パラメータは表 37 のとおりであった。

⁷⁵⁾ グループ 2 は、グループ 2a 及び 2b で構成された。グループ 2a では 2 日目にモキシフロキサシン 400 mg、17 日目にプラセボを単回経口投与することとされた。グループ 2b では、2 日目にプラセボ、17 日目にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与することとされた。

⁷⁶⁾ 本薬 0.92 mg 投与時の心電図評価はグループ 1 の 10 日目、本薬 1.84 mg 投与時の心電図評価はグループ 2 の 14 日目に実施された。

⁷⁷⁾ プラセボ群の心電図評価はグループ 2a の 17 日目及びグループ 2b の 2 日目に実施された。

⁷⁸⁾ モキシフロキサシン群の心電図評価はグループ 2a の 2 日目及びグループ 2b の 17 日目に実施された。

表 37 本薬を反復経口投与したときの本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

測定時点 (日目)	本薬 投与量	測定対象	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-last} (pg・h/mL)	AUC _{0-inf} (pg・h/mL)	t _{1/2} (h)
10	0.92 mg	未変化体	205±46.0 (57)	6.1 [3.1, 12] (57)	3,405±7,667 (57)	NC	NC
		RP101075	63.7±22.3 (57)	6.1 [2.1, 12] (57)	875±290 (57)	NC	NC
		RP101442	NC	NC	NC	NC	NC
		RP101988	354±96.0 (57)	6.1 [3.1, 8.1] (57)	4,930±1,358 (57)	NC	NC
14	1.84 mg	未変化体	406±74.3 (56)	6.1 [2.1, 12] (56)	11,478±2,752 (56)	11,707±2,851 (56)	20.1±2.41 (56)
		RP101075	132±49.5 (56)	6.1 [2.1, 8.1] (56)	2,612±832 (56)	2,805±820 (55)	21.5±5.73 (56)
		RP101442	11.5±3.02 (10)	96 [1.1, 120] (10)	1,093±458 (10)	3,766 (1) ^{b)}	224 (1) ^{b)}
		RP101988	688±186 (56)	4.1 [3.1, 8.1] (56)	14,339±3,983 (56)	15,070±4,021 (56)	19.1±2.98 (56)

平均値±標準偏差 (例数)、NC：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 1 例の個別値

安全性について、有害事象は本薬群（グループ 1）で 77.4%（48/62 例）、プラセボ及びモキシフロキサシン群（グループ 2）で 74.2%（46/62 例）に認められ、副作用は本薬群で 21.0%（13/62 例）、プラセボ及びモキシフロキサシン群で 17.7%（11/62 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は本薬群で 6.5%（4/62 例）、プラセボ及びモキシフロキサシン群で 4.8%（3/62 例）に認められ、投与中止に至った副作用は、本薬投与群で 4.8%（3/62 例：湿疹、蕁麻疹及び心室性頻脈各 1 例）、プラセボ及びモキシフロキサシン群で 1.6%（1/62 例：胃食道逆流性疾患、潮紅及び悪心各 1 例〈重複あり〉）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.15 QT/QTc 間隔に対する薬物濃度－反応解析（CTD 5.3.4.1-3 及び 5.3.3.4-8）

外国人及び日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（RPC01-1911 試験〈6.2.2 参照〉）並びに外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（RPC01-1914 試験〈6.2.11 参照〉）のデータに基づき、E_{max} モデルを用いて薬物濃度－反応解析が実施された。その結果、未変化体、CC112273、CC1084037 及び RP101988 の血漿中濃度の上昇に伴い QTcP のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差（ΔΔQTcP）が増大する傾向が認められた。モデルへの当てはまりの良かった CC112273 及び CC1084037 について、日本人 UC 患者に本薬 0.92 mg を 1 日 1 回投与したときの、worst case scenario（女性、CYP2C8 阻害薬併用で約 2 倍の曝露量上昇）における CC112273 及び CC1084037 の定常状態における C_{max} の幾何平均値は、母集団薬物動態解析（6.2.16 参照）及び CC112273 と CC1084037 の C_{max} の相関関係⁷⁹⁾ によりそれぞれ 14,663 pg/mL 及び 2,846 pg/mL と推定され、濃度-QTc 解析において検討された CC112273 及び CC1084037 の濃度範囲（濃度範囲の上限は、CC112273 で 12,002 pg/mL、CC1084037 で 2,270 pg/mL）を上回った。しかし、CC112273 及び CC1084037 の濃度がそれぞれ約 5,390 pg/mL 及び約 72 pg/mL 以上では、ΔΔQTcP への影響はプラトーになり、検討された濃度範囲の上限値における推定 ΔΔQTcP の片側 95%CI の上限値は 10 ms を下回ったことから、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に 10 ms を超える QT/QTc 間隔の延長が認められる可能性は低いと説明している。

6.2.16 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-4）

⁷⁹⁾ RPC01-1914 試験で本薬 1.84 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与後の CC112273 及び CC1084037 の C_{max} に相関関係が認められた（[CC1084037 の C_{max}] = 0.193 × [CC112273 の C_{max}]、R² = 0.976）。

健康成人を対象とした試験（RPC01-1910 試験⁸⁰⁾、RPC01-1911 試験、RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験⁸¹⁾、RPC01-1914 試験及び RPC01-1915 試験⁸²⁾）、RMS 患者を対象とした試験（RPC01-1001 試験⁸³⁾、RPC01-201B 試験⁸⁴⁾ 及び RPC01-301 試験⁸⁵⁾）及び UC 患者を対象とした試験（RPC01-202 試験⁸⁶⁾、RPC01-3103 試験及び RPC01-3101 試験⁸⁷⁾）で得られた本薬未変化体の薬物動態データ（計 3,103 例、19,097 測定時点）及び CC112273 の薬物動態データ（計 3,114 例、20,195 測定時点）を用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.3 及び 7.5.1、R Version 4.2.0 及び 4.2.2、並びに Perl-speaks-NONMEM Version 4.8.1）。

UC 患者における本薬未変化体の薬物動態は、0 次及び 1 次吸収並びに線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量の検討⁸⁸⁾の結果、本薬未変化体の CL/F に対して体重、年齢、eGFR、ビリルビン、疾患（UC/RMS/健康被験者）及び人種（日本人/日本人以外）が、Vc/F に対して疾患（UC/RMS/健康被験者）が、Ka に対して体重、性及び疾患（UC/RMS/健康被験者）が選択された。

UC 患者における CC112273 の薬物動態は、線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。CC112273 の生成速度は、本薬未変化体の投与コンパートメントから中央コンパートメントへの CC112273 の移行速度及びラグタイム、並びに相対的バイオアベイラビリティを用いて評価した。共変量の検討⁸⁹⁾の結果、CC112273 の CL/F に対して体重、年齢、ビリルビン、性、人種（白人/白人以外）、疾患（UC/RMS/健康）、喫煙の有無及び肝機能障害の有無が、Vc/F に対して体重、性及び肝機能障害の有無が、Ka に対して体重、性、肝機能障害の有無及び疾患（UC/RMS/健康被験者）が、相対的バイオアベイラビリティに対して人種（日本人/日本人以外）が選択された。

最終モデルから推定された日本人及び外国人 UC 患者に本薬 0.92 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における本薬未変化体及び CC112273 の薬物動態パラメータは表 38 のとおりであった。日本人 UC 患者の本薬未変化体及び CC112273 の曝露量はアジア人以外の UC 患者と比較してそれぞれ約 1.5 倍及び約 2 倍であったが、申請者は、日本人 UC 患者でアジア人以外と比較して本薬及び CC112273 の曝露量が増加した原因は不明である旨を説明している。

⁸⁰⁾ 外国人健康成人を対象に、休薬期間後に本薬の投与を再開したときの心血管系に対する影響を検討することを目的として、本薬 0.92 mg を 28 日間（7 日間の漸増投与を含む）反復経口投与した海外第 I 相試験。

⁸¹⁾ 外国人健康成人を対象に、本薬と経口 tyramine を併用投与した時の影響を評価することを目的として、本薬 1.84 mg を 1 日 1 回 28 日間（10 日間の漸増投与を含む）反復経口投与した海外第 I 相試験。

⁸²⁾ 海外第 I 相試験（RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験）の最終投与後 75±10 日目までの薬力学及び薬物動態を評価することを目的とした海外第 I 相継続投与試験。

⁸³⁾ 外国人 RMS 患者を対象に、本薬 0.46 mg 又は 0.92 mg を 1 日 1 回 85±5 日間（4 又は 7 日間の漸増投与を含む）反復経口投与した海外第 I 相試験。

⁸⁴⁾ 外国人 RMS 患者を対象に、本薬 0.46 mg 又は 0.92 mg を 1 日 1 回 24 カ月間（4 又は 7 日間の漸増投与を含む）反復経口投与した海外第 III 相試験。

⁸⁵⁾ 外国人 RMS 患者を対象に、本薬 0.46 mg 又は 0.92 mg を 1 日 1 回 12 カ月間以上（4 又は 7 日間の漸増投与を含む）反復経口投与した海外第 III 相試験。

⁸⁶⁾ 外国人 UC 患者を対象に、本薬 0.46 mg 又は 0.92 mg を 1 日 1 回 33 週間（4 又は 7 日間の漸増投与を含む）反復経口投与した海外第 II 相試験。

⁸⁷⁾ 外国人 UC 患者を対象に、本薬 0.92 mg を 1 日 1 回 52 週間（7 日間の漸増投与を含む）反復経口投与した海外第 III 相試験。

⁸⁸⁾ CL/F に対する共変量として、体重、年齢、eGFR、ALT、ビリルビン、性、人種（白人/白人以外、日本人/日本人以外）、疾患の有無及び喫煙の有無、Vc/F に対する共変量として、体重、年齢、性及び疾患（UC/RMS/健康被験者）、Ka に対する共変量として、体重、性、疾患（UC/RMS/健康被験者）及び製剤の種類が検討された。

⁸⁹⁾ CL/F に対する共変量として、体重、年齢、ビリルビン、性、人種（白人/白人以外、日本人/日本人以外）、疾患（UC/RMS/健康被験者）、喫煙状況及び肝機能障害の有無、Vc/F に対する共変量として、体重、性及び肝機能障害の有無、Ka に対する共変量として、体重、性、肝機能障害の有無及び疾患（UC/RMS/健康被験者）、相対的バイオアベイラビリティに対する共変量として人種（日本人/日本人以外）が検討された。

表 38 母集団薬物動態モデルを用いて推定した本薬 0.92 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における本薬未変化体及び CC112273 の薬物動態パラメータ

測定対象	人種	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-∞} (pg・h/mL)
本薬未変化体	日本人	127	447 (18.1)	8,140 (18.8)
	アジア人以外	917	297 (24.1)	5,400 (23.7)
CC112273	日本人	143	7,332 (48.2)	172,507 (48.9)
	アジア人以外	890	3,594 (64.2)	84,097 (65.3)

幾何平均値 (変動係数%)

6.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の薬物動態や作用の特性を踏まえると、薬物相互作用の検討等が十分とまでは言えないものの、提出された資料より、本薬の薬物動態は概ね適切に評価されていると考える。提出された試験の成績及び 6.R.1～6.R.4 の検討結果を踏まえると、CYP2C8 阻害又は誘導作用を有する薬剤、MAO-B 阻害作用を有する薬剤、並びに QT を延長する薬剤及び心拍数を低下させる可能性のある薬剤との併用について注意喚起することが適切と考える。また、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、7.R.4.2 で検討する。

6.R.1 CYP2C8 阻害又は誘導作用を有する薬剤との併用について

申請者は、本薬と CYP2C8 阻害又は誘導作用を有する薬剤との併用について、以下のように説明している。

外国人健康成人を対象に、強い CYP2C8 阻害作用を有する gemfibrozil が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、gemfibrozil との併用により CC112273 及び CC1084037 の AUC_{0-last} はそれぞれ 1.47 倍及び 1.69 倍となった (6.2.7 参照)。CC112273 及び CC1084037 の曝露量の増加について、曝露－反応関係の検討⁹⁰⁾ から、日本人 UC 患者における CC112273 の曝露量が 2 倍になった際に、投与 52 週間の ALT 又は AST 上昇の発現割合が女性及び男性でそれぞれ 2.9% から 7.0% 及び 6.7% から 15.3% に増加する傾向が示唆されたが、感染症及び寄生虫症の発現リスクと CC112273 の曝露量との明らかな関連は認められなかった。また、海外における製造販売後の安全性情報からは、CYP2C8 阻害作用を有する薬剤を併用した患者において特定の安全性上の懸念は示唆されていない。一方で、強い CYP2C8 阻害作用を有する薬剤は本薬の主要な活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の体内動態に影響を及ぼすことが示されたことから、併用注意とすることが適切と考える。

中程度の CYP2C8 誘導作用を有するリファンピシンと併用したときの CC112273 及び CC1084037 の曝露量 (AUC_{0-last}) はそれぞれ 0.402 倍及び 0.446 倍であった (6.2.7 参照)。活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の曝露量が低下し、本薬の有効性が減弱する可能性があることから、併用しないことが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

強い CYP2C8 阻害作用又は中程度の CYP2C8 誘導作用を有する薬剤との併用により、本薬の主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度の変動が認められ、本薬の有効性及び安全性に影

⁹⁰⁾ UC 患者を対象とした臨床試験 (RPC01-202 試験、RPC01-3101 試験及び RPC01-3103 試験) 及び RMS 患者を対象とした臨床試験 (RPC01-201B 試験及び RPC01-301 試験) から得られた有効性及び安全性に係るデータ並びに母集団薬物動態モデル (6.2.16 参照) に基づき推定された CC112273 の血漿中濃度及び定常状態における AUC_{0-∞} の推定値を用いて、リンパ球数減少、RPC01-3103 試験の導入期及び維持期における有効性 (導入期 12 週の臨床的改善〈完全 Mayo スコア〉及び臨床的寛解〈9 点 Mayo スコア〉並びに維持期 52 週の臨床的寛解〈9 点 Mayo スコア〉) 並びに注目すべき有害事象 (ALT 又は AST の上昇並びに感染症及び寄生虫症の発現) に対して検討された。

響を及ぼす可能性が示された。CYP2C8 は CC112273 の代謝に関わる重要な酵素であること、薬物相互作用試験を行っていない中程度及び弱い CYP2C8 阻害作用又は弱い CYP2C8 誘導作用を有する薬剤との併用による本薬の薬物動態、有効性及び安全性への影響は不明であることを踏まえると、「強力な CYP2C8 阻害作用」又は「中程度の CYP2C8 誘導作用」を有する薬剤と限定せず、CYP2C8 阻害作用又は誘導作用を有する薬剤との併用について注意喚起することが適切である。

6.R.2 MAO-B 阻害作用を有する薬剤との併用について

申請者は、本薬と MAO-B 阻害作用を有する薬剤との併用について、以下のように説明している。

本薬の主要活性代謝物である CC112273 は、MAO-B により RP101075 から代謝されて生成される (6.1.2.4 参照)。したがって、MAO-B 阻害作用を有する薬剤の併用は、CC112273 及び CC1084037 の曝露量を低下させ、本薬投与後の有効性を減弱させる可能性がある。

また、MAO-B の阻害により微量活性代謝物である RP101075、RP101442、RP112289 等の曝露量が増加する可能性があるものの、以下の検討結果を踏まえると、これらの代謝物の曝露量の増加は、臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

本薬とその活性代謝物との間に考慮すべき *in vitro* 薬理活性の差はないと考える。その上で、本薬未変化体、CC112273、RP101075 及びその他の活性代謝物 (RP101075、RP101988、RP101442 及び RP112289) の 4 つの母集団薬物動態モデル⁹¹⁾ を構築し、感度分析⁹²⁾ により MAO-B 阻害薬併用投与時の本薬未変化体及び活性代謝物の曝露量を推定した⁹³⁾。下記に検討結果を示す。

- 本薬 0.92 mg の反復経口投与後の総活性薬物⁹⁴⁾ の曝露量について、いずれの感度分析の条件においても、MAO-B 阻害のない場合と比較して低くなると推定された。
- RP101075 について、MAO-B 阻害率が 98% の場合、MAO-B 阻害薬により本薬反復投与時の定常状態における RP101075 の C_{max} は 11.3 倍、 AUC_{tau} は 14.4 倍に増加することが推定された。また、MAO-B の最大阻害率を 98%、RP101075 の総クリアランスに対する MAO-B の寄与率を 95% とすると、MAO-B 阻害薬併用時の RP101075 の曝露量は、非臨床毒性試験の無毒性量における曝露量を上回ることが示唆された。しかし、非臨床毒性試験において RP101075 は複数の動物種で一定の曝露が認められており、非臨床試験において一定の安全性は評価されていると考える。
- RP101442 について、非臨床毒性試験での曝露量とヒトでの曝露量の比は 100 倍を超えており、十分な安全域が確認されている。したがって、本薬を MAO-B 阻害薬と併用投与したときに RP101442 の曝露量が RP101075 と同様に最大で約 14 倍に増加した場合も、安全性に懸念が生じる可能性は低いと考える。
- RP112289 について、ヒトでの曝露量は微量 (総活性薬物⁹⁴⁾ の曝露量の 0.2%) であり、RP112289 の *in vitro* 薬理活性は、他の代謝物と比較して高値を示す傾向は認められていないことから、本薬を

⁹¹⁾ RPC01-1001 試験、RPC01-1912 試験及び RPC01-1914 試験で得られた本薬未変化体又は代謝物の薬物動態データを用いて、母集団薬物動態解析 (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.5、R Version 4.0.3 及び Perl-speaks-NONMEM Version 4.9.0) が実施され、本薬未変化体及び代謝物の曝露量を評価する母集団薬物動態モデルが構築された。本薬未変化体及び CC112273 の母集団薬物動態モデルはこれまでに構築した最終モデル (6.2.16 参照) に基づいており、統計学的に有意でなかった共変量を変数減少法により除いて最終モデルを構築した。RP101075 及びその他の活性代謝物の母集団薬物動態解析では、検討したベースモデルのうち、目的関数値が最も低い値を示し、血漿中濃度推移を十分に記述する構造モデルを構築した。なお、RP101075、RP101988、RP101442 及び RP112289 の活性代謝物の濃度の総和を「その他の活性代謝物」の濃度と定義した。

⁹²⁾ 感度分析の条件は①「その他の活性代謝物」のクリアランスに対する MAO-B の寄与率を 2~95% とした場合、及び② CC112273 への代謝に対する MAO-B 阻害の割合 (MAO-B 阻害率) を 0~98% とした場合とした。

⁹³⁾ CC1084037 の PK は、RPC01-1914 試験で認められた CC112273 と CC1084037 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の相関関係 ($[CC1084037 \text{ の } C_{max}] = 0.193 \times [CC112273 \text{ の } C_{max}]$ 、 $[CC1084037 \text{ の } AUC_{0-24h}] = 0.197 \times [CC112273 \text{ の } AUC_{0-24h}]$) に基づいて算出した。

⁹⁴⁾ 本薬未変化体、CC112273、CC1084037 及びその他の微量活性代謝物 (RP101075、RP101988、RP101442、RP112289) を合わせたもの。

MAO-B 阻害薬と併用投与したときに RP112289 の曝露量が RP101075 と同様に最大で約 14 倍に増加した場合も、RP101075 と同様に安全性に懸念が生じる可能性は低いと考える。

以上より、安全性に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えるものの、MAO-B 阻害薬の併用投与によって有効性が低下する可能性があることから、MAO-B 阻害作用を有する薬剤との併用は推奨されない旨を注意喚起することが妥当である。

機構は、以下のように考える。

本薬の各代謝物の生成に関与する主な代謝酵素（6.1.2.4 参照）を踏まえると、MAO-B 阻害作用を有する薬剤との併用により CC112273 及び CC1084037 の曝露量が低下する又は微量活性代謝物の曝露量が増加する可能性がある。しかしながら、本薬と MAO-B 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用試験は実施されておらず、MAO-B 阻害作用を有する薬剤との併用による活性代謝物の曝露量増減の程度や本薬の有効性及び安全性への影響は不明である。したがって、MAO-B 阻害作用を有する薬剤とは併用しないことが望ましい旨を注意喚起することは適切である。

6.R.3 本薬及び本薬の代謝物が MAO-B に及ぼす影響について

申請者は、本薬の主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 は MAO-B に対する阻害作用を有すると考えられたこと（6.1.2.5 参照）を踏まえ、本薬の MAO-B を介した薬物相互作用について、以下のように説明している。

本薬の MAO 阻害の可能性を評価するための臨床試験を実施した結果は、下記のとおりであった。

- RPC-1063-CP-005 試験において、本薬の投与は、腸管及び肝臓の MAO-B 及び MAO-A の基質である経口 tyramine の全身曝露量に明確な影響を及ぼさなかった。また、本薬の投与は tyramine 感受性に明確な影響を及ぼさなかった（6.2.10 参照）。
- RPC01-1914 試験において、プソイドエフェドリン 60 mg と本薬 1.84 mg を併用投与したとき、プソイドエフェドリン誘発性昇圧反応（収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇）の明らかな増強は認められなかった（6.2.11 参照）。また、プラセボと比較して、中枢性の MAO-B 活性のバイオマーカーである血小板の MAO-B 活性に対する阻害作用は認められなかった。

以上より、本薬が MAO 阻害によってセロトニン作動薬及びアドレナリン作動薬と臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと予想しており、これらの薬物との併用について添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

Tyramine 及びプソイドエフェドリンとの薬物相互作用試験において、本薬の MAO-B 阻害作用を示唆する結果は得られていないことを踏まえると、本薬とセロトニン作動薬及びアドレナリン作動薬との併用に関する注意喚起は不要とする申請者の方針は妥当と考える。

6.R.4 抗不整脈薬、QT 延長薬及び心拍数を低下させる可能性のある薬剤との併用について

申請者は、抗不整脈薬、QT 延長薬及び心拍数を低下させる可能性のある薬剤との併用について、以下のように説明している。

クラス Ia 又はクラス III の抗不整脈薬は催不整脈作用として QT 延長を起こすことが知られており、UC 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（RPC01-3103 試験）では併用禁止とし、本薬との併用に関する薬

物相互作用試験も実施していない。本薬の国内外の臨床試験において、本薬の投与により臨床的に重要な QT 延長は認められていないことから、クラス Ia 又はクラス III の抗不整脈薬の併用投与を禁忌とする必要はないと考えるものの、本薬は投与開始時に一過性の心拍数低下作用があり、クラス Ia 又はクラス III の抗不整脈薬の投与下で本薬を開始することにより、心拍数減少に相加的な作用を及ぼす可能性があることから、併用注意とする。

QT/QTc 間隔延長作用のある薬剤との併用に関する薬物相互作用試験は実施していない。しかし、本薬を申請用法・用量で投与した際に 10 ms を超える QT/QTc 間隔の延長が認められる可能性は低いこと（6.2.14 及び 6.2.15 参照）、RPC01-3103 試験の導入期及び維持期において 500 ms 超及び 480 ms 超、並びにベースラインから 60 ms 超及び 30 ms 超の QTcF の延長を示した患者の割合は、プラセボ群でいずれも 0%（0/65 例）、本薬 0.46 mg 群で 3.0%（2/67 例）、3.0%（2/67 例）、3.0%（2/67 例）及び 7.5%（5/67 例）、本薬 0.92 mg 群で 0%（0/64 例）、0%（0/64 例）、0%（0/64 例）及び 6.3%（4/64 例）であり、本薬投与量に依存した明らかな QTcF の延長傾向は示唆されなかったことから、QT/QTc 間隔延長作用を有する薬剤の併用が、本薬投与後の安全性に対して臨床上的問題となる影響を及ぼす可能性は低い。したがって、QT/QTc 間隔延長作用を有する薬剤との併用について、添付文書において注意喚起する必要はないと考える。

本薬の投与開始時に一過性の心拍数低下作用があるものの、本薬と β 遮断薬（プロプラノロール）又はカルシウムチャネル拮抗薬（ジルチアゼム）との併用投与は、心拍数に明確な影響を及ぼさなかったことから（6.2.13 参照）、心拍数を低下させる可能性のある薬剤（ β 遮断薬又はカルシウムチャネル拮抗薬）との併用時における注意喚起は不要と考える。ただし、本薬、 β 遮断薬及びカルシウムチャネル拮抗薬の 3 剤を併用した薬物相互作用試験は実施されておらず、3 剤併用時の安全性は不明であることから、本薬の投与開始時に 3 剤の併用は推奨されない旨を注意喚起する。

機構は以下のように考える。

クラス Ia 又はクラス III の抗不整脈薬を含む QT/QTc 間隔延長作用を有する薬剤との併用について、これらの薬剤との薬物相互作用試験は実施されておらず、併用時の安全性は不明である。現時点で本薬による明らかな QT 延長のリスクは認められていないものの、本薬は投与開始時に一過性の心拍数低下作用があること（7.R.2.4.1 参照）等を踏まえると、クラス Ia 又はクラス III の抗不整脈薬を含む QT/QTc 間隔延長作用を有する薬剤と本薬との併用により、不整脈が増強され、Torsades de pointes 等の重篤な不整脈を引き起こす可能性は否定できない。したがって、クラス Ia 又はクラス III の抗不整脈薬を含む QT/QTc 間隔延長作用を有する薬剤との併用について、注意喚起を行うことが適切である。

外国人健康成人を対象とした臨床薬物相互作用試験において、プロプラノロール（ β 遮断薬）又はジルチアゼム（カルシウムチャネル拮抗薬）の投与下で本薬 0.23 mg を単回経口投与した被験者において、本薬を単独投与した被験者と比較して、明らかな心拍数の低下は認められなかった。しかしながら、RPC01-3103 試験において心室性期外収縮及び心室性不整脈の既往歴があり、併用薬としてビソプロロールフマル酸塩（ β 遮断薬）を投与されていた 1 例において、本薬の初回投与 8 日目に臨床的に重大な徐脈が認められたこと（7.R.2.4.1 参照）を踏まえると、製造販売後において、心拍数を低下させる可能性のある薬剤の投与下で本薬を開始した場合、重度の徐脈が発現する可能性は否定できない。したがって、心拍数を低下させる可能性のある薬剤との併用について、注意喚起を行うことが適切である。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 II/III 相試験 1 試験の成績が提出された（表 39）。

表 39 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	相	試験名	対象患者	デザイン	群、例数、投与期間	用法・用量の概略 ^{a)}	主な有効性評価項目
国内	II/III	RPC01-3103	中等症又は重症の活動期 UC 患者	プラセボ対照二重盲検無作為化	<u>導入期（12 週間、二重盲検）</u> プラセボ群 65 例 本薬 0.46 mg 群 68 例 本薬 0.92 mg 群 65 例 <u>維持期（40 週間、二重盲検）</u> 導入期完了時に臨床的改善を認めた被験者に導入期と同用量で継続 <u>オープンラベル継続投与（OLE）期^{b)}（単群非盲検）</u> 導入期完了時に臨床的改善を認めなかった被験者、維持期で再燃した被験者及び維持期を完了した被験者を対象にした長期継続投与試験	<u>導入期</u> 1～4 日目： プラセボ又は本薬 0.23 mg 5～7 日目： プラセボ又は本薬 0.46 mg 8 日目以降： プラセボ、本薬 0.46 mg 又は本薬 0.92 mg <u>維持期</u> 導入期と同じ用量で継続 <u>OLE 期</u> 1～4 日目：本薬 0.23 mg 5～7 日目：本薬 0.46 mg 8 日目以降：本薬 0.92 mg	<u>導入期</u> 12 週時点で臨床的改善を認めた被験者の割合 <u>維持期</u> 52 週時点で臨床的寛解を認めた被験者の割合

a) 各群いずれも 1 日 1 回経口投与

b) 本邦で上市されるまで継続

7.1 国内第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 RPC01-3103 <2019 年 6 月～実施中⁹⁵⁾ [データカットオフ：20 年 月 日⁹⁶⁾] >）

中等症から重症の活動期の UC 患者（表 40）（目標症例数 195 例⁹⁷⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が国内 施設で実施された。

表 40 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・ 治験薬初回投与の 3 カ月以上前に UC と診断された 18 歳以上 75 歳以下の日本人の男女 ・ UC の病変の長さは肛門縁から 15 cm 以上である ・ 活動期（Mayo スコアが 6 点以上、内視鏡所見サブスコアが 2 点以上、直腸出血サブスコアが 1 点以上及び排便回数サブスコアが 1 点以上の場合）であること（表 41） ・ 経口 5-ASA 製剤又はステロイドによる治療歴を有する <主な除外基準> ・ 重症かつ広範囲に及ぶ大腸炎、クローン病又は分類不能腸炎を有する ・ クローン病による瘻孔の既往歴又は現症を有する ・ 顕微鏡的大腸炎、放射線大腸炎又は虚血性大腸炎を有する ・ 便検査で病原体陽性又は毒素産生性 <i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> 検査陽性 ・ 臨床的に重要な肝疾患、神経系疾患、肺疾患、眼疾患、内分泌系疾患、精神疾患又はその他の重要な全身性疾患を有する ・ 臨床的に重要な心血管系疾患の既往歴又は現症を有する ・ 糖尿病（1 型糖尿病、コントロール不良の 2 型糖尿病又は重大な合併症を伴う糖尿病）、ぶどう膜炎又は黄斑浮腫の既往歴を有する
--

本試験で用いられた Mayo スコアは表 41、有効性評価項目の効果判定基準は表 42 のとおりとされた。

⁹⁵⁾ 本邦における本薬の UC 治療薬としての上市又は治験依頼者による開発中止まで OLE 期を継続することとされた。

⁹⁶⁾ 維持期に組み入れられた最後の被験者の 52 週完了時点

⁹⁷⁾ 中等症から重症の活動期の UC 患者を対象とした海外第 II 相試験（RPC01-202 試験）における本薬群及びプラセボ群の結果、並びに他の UC 治療薬のプラセボ対照試験（N Engl J Med 2017; 376: 1723-36、N Engl J Med 2013; 369: 699-710 等）におけるプラセボ群の結果から、12 週時点で臨床的改善が認められる被験者の割合について、本薬 0.92 mg 群 60%、本薬 0.46 mg 群 55%及びプラセボ群 32%と仮定し、割付け比率 1:1:1 及び有意水準両側 5%のもとで、本薬 0.92 mg 群とプラセボ群に対する χ^2 検定による 2 標本仮説検定で検出力 90%を確保するために必要な症例数は 195 例（各群 65 例）とされた。

表 41 Mayo スコア

完全 Mayo スコア：以下の 4 項目のサブスコアの合計値 (0~12) 9 点 Mayo スコア：以下の医師による全般的評価を除いた 3 項目のサブスコアの合計値 (0~9) 部分的 Mayo スコア：以下の内視鏡所見を除いた 3 項目のサブスコアの合計値 (0~9)	
排便回数	0：この患者の正常な排便回数 1：正常な排便回数より 1~2 回多い 2：正常な排便回数より 3~4 回多い 3：正常な排便回数より 5 回以上多い
直腸出血	0：出血は認められない 1：排便回数の半分以下でわずかに血液が認められる 2：ほとんどの排便時に明らかな出血がある 3：ほとんどが血液である
内視鏡所見	0：正常又は非活動性疾患 1：軽症（発赤、血管透見像の減少、軽度の脆弱） 2：中等症（顕著な紅斑、血管透見像の消失、脆弱、びらん） 3：重症（自然出血、潰瘍）
医師による全般的評価	0：正常 1：軽症 2：中等症 3：重症

表 42 有効性評価項目の効果判定基準

臨床的寛解 (完全 Mayo スコア)	完全 Mayo スコアが 2 点以下で、かつ各サブスコアが 1 点以下の場合
臨床的寛解 (9 点 Mayo スコア)	直腸出血サブスコアが 0 点、排便回数サブスコアが 1 点以下で（かつ排便回数サブスコアがベースラインから 1 点以上低下）、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 点以下の場合
臨床的改善 (完全 Mayo スコア)	完全 Mayo スコアがベースラインから 3 点以上かつ 30%以上低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから 1 点以上低下又は 1 点以下となった場合
臨床的改善 (9 点 Mayo スコア)	9 点 Mayo スコアがベースラインから 2 点以上かつ 35%以上低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから 1 点以上低下又は 1 点以下となった場合
臨床的改善 (部分的 Mayo スコア)	部分的 Mayo スコアがベースラインから 2 点以上かつ 30%以上低下、かつ直腸出血サブスコアが 1 点以上低下又は 1 点以下となった場合
内視鏡的改善	内視鏡所見サブスコアが 1 点以下の場合
粘膜治癒	内視鏡所見サブスコアが 1 点以下で、かつ Geboes index スコアが 2.0 未満 ^{a)} の場合

a) Geboes index スコアは UC の組織学的活動性評価の指標であり、2.0 未満は、上皮及び粘膜固有層への好中球及び好酸球浸潤、陰窩の破壊、びらん、潰瘍及び肉芽組織のいずれも認めないことを示す。

本試験は、導入期（12 週）、維持期（40 週）及び OLE 期⁹⁵⁾で構成された。

用法・用量は、導入期では、1~4 日目はプラセボ又は本薬 0.23 mg、5~7 日目はプラセボ又は本薬 0.46 mg、8 日目以降はプラセボ、本薬 0.46 mg 又は本薬 0.92 mg を二重盲検下で 1 日 1 回経口投与することとされた。経口 5-ASA 製剤又は経口ステロイドを使用中の患者では、これらの薬剤の使用を継続し、導入期では用量を変更しないこととされた⁹⁸⁾。導入期を完了し、12 週時点で臨床的改善が認められた被験者は、維持期へ移行した。維持期では二重盲検下で導入期と同じ治験薬及び用量を継続することとされた⁹⁹⁾。12 週時点で臨床的改善が認められなかった被験者、維持期移行後に再燃¹⁰⁰⁾が認められた被験者又は維持期を完了して臨床的改善が維持された被験者は、OLE 期への移行が可能とされた¹⁰¹⁾。OLE 期の用法・用量は、すべての被験者で本薬 0.92 mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、導入期と同様

⁹⁸⁾ 経口 5-ASA 製剤又は経口ステロイドを使用中ではない患者は、導入期及び維持期において、これらの薬剤を新たに開始しないこととされた。

⁹⁹⁾ 経口 5-ASA 製剤を使用中の患者では、維持期でも経口 5-ASA 製剤の使用を継続し用量を変更しないことが望ましいとされた。経口ステロイドを使用中の患者では、維持期では経口ステロイドを漸減する（ただし、漸減又は中止により再発した場合には、試験開始時点の用量まで増量した後、再度漸減する）こととされた。

¹⁰⁰⁾ 以下のいずれにも該当する場合に再燃と判断された。

- ・ UC の疾患活動性の増加（部分的 Mayo スコアが 12 週時点と比較して 2 点以上増加、かつ部分的 Mayo スコアが 4 点以上）
- ・ 内視鏡所見サブスコアが 2 点以上
- ・ UC の疾患活動性の増加について、UC とは無関係な原因（感染症、薬物療法の変更等）による可能性の否定

¹⁰¹⁾ OLE 期の本薬投与開始 12 週間後に臨床的改善が認められなかった被験者は、試験を中止することとした。OLE 期は、本邦での本薬の UC 治療薬としての上市まで又は治験依頼者による開発プログラムの中止まで継続することとされた。

に用量漸増（1～4日目は本薬 0.23 mg、5～7日目は本薬 0.46 mg、8日目以降は本薬 0.92 mg を1日1回経口投与）が適用された。

無作為に割り付けられた 198 例（プラセボ群 65 例、本薬 0.46 mg 群 68 例、本薬 0.92 mg 群 65 例）全例に治験薬が投与され、ITT 集団及び導入期の安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。導入期の治験薬の投与中止例は、22 例（プラセボ群 6 例、本薬 0.46 mg 群 9 例、本薬 0.92 mg 群 7 例）であった。中止理由は、「有効性の欠如」8 例（プラセボ群 3 例、本薬 0.46 mg 群 4 例、本薬 0.92 mg 群 1 例、以下同順）、「有害事象」5 例（1 例、2 例、2 例）、「自発的な中止」3 例（0 例、1 例、2 例）、「既存治療薬へ移行」2 例（1 例、0 例、1 例）、「再燃」1 例（1 例、0 例、0 例）、「継続基準不適合」1 例（0 例、1 例、0 例）、「その他」2 例（0 例、1 例、1 例）であった。

維持期に移行した被験者は 97 例（プラセボ群 20 例、本薬 0.46 mg 群 37 例、本薬 0.92 mg 群 40 例）であり¹⁰²⁾、全例が維持期の安全性解析対象集団とされた。維持期の治験薬の投与中止例は、19 例（プラセボ群 8 例、本薬 0.46 mg 群 6 例、本薬 0.92 mg 群 5 例、以下同順）であった。中止理由は、「再燃」12 例（5 例、4 例、3 例）、「有害事象」3 例（0 例、1 例、2 例）、「自発的な中止」2 例（2 例、0 例、0 例）、「有効性の欠如」1 例（1 例、0 例、0 例）、「既存治療薬への移行」1 例（0 例、1 例、0 例）であった。

OLE 期に移行した被験者は 168 例で、全例が OLE 期の安全性解析対象集団とされた。OLE 期の治験薬の投与中止例は、52 例（導入期で割り付けられた投与群別にプラセボ群 17 例、本薬 0.46 mg 群 19 例、本薬 0.92 mg 群 16 例、以下同順）であった。中止理由は、「有効性の欠如」22 例（5 例、13 例、4 例）、「有害事象」9 例（5 例、1 例、3 例）、「再燃」8 例（4 例、0 例、4 例）、「自発的な中止」5 例（1 例、3 例、1 例）、「既存治療薬への移行」4 例（0 例、1 例、3 例）、「継続基準不適合」2 例（0 例、1 例、1 例）、「その他」2 例（2 例、0 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「12 週時の完全 Mayo スコアによる臨床的改善が認められた被験者の割合」は、表 43 のとおりであり、本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 43 主要評価項目の結果（導入期〈12 週時点〉、ITT 集団）

	プラセボ群 (65 例)	本薬 0.46 mg 群 (68 例)	本薬 0.92 mg 群 (65 例)
12 週時の完全 Mayo スコアによる 臨床的改善が認められた被験者の割合% (例数)	32.3 (21)	52.9 (36)	61.5 (40)
群間差 (本薬各群－プラセボ群) % [95%CI] ^{a)}	—	20.6 [4.4, 36.7]	30.1 [14.0, 46.2]
p 値 ^{b)}	—	0.0158	0.0006

—：該当なし

ノンレスポンス補完法による欠測値補完

a) スクリーニング時のステロイド使用の有無及び生物製剤治療歴の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出

b) スクリーニング時のステロイド使用の有無及び生物製剤治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定、固定順序法による多重性調整（本薬 0.92 mg 群、本薬 0.46 mg 群の順で検定）、有意水準両側 5%

導入期における安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 55.4%（36/65 例）、本薬 0.46 mg 群 58.8%（40/68 例）、本薬 0.92 mg 群 58.5%（38/65 例）であり、副作用の発現割合は、プラセボ群 13.8%

¹⁰²⁾ 12 週時点で臨床的改善が認められたが維持期へ移行しなかった症例は 3 例（プラセボ群 2 例、本薬 0.92 mg 群 1 例）であった。理由は、「有害事象による治験中止」1 例（本薬 0.92 mg 群）、「維持期への移行時に用いた排便回数又は直腸出血サブスコアの入力誤り」2 例（プラセボ群 2 例）であった。また、12 週時点で臨床的改善が認められなかったが維持期へ移行した症例は 3 例（プラセボ群、本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群各 1 例）であった。理由は、「導入期に 5-ASA 製剤又はステロイドを新たに開始したことが判明したため中央判定による有効性解析では臨床的改善とされなかった」2 例（プラセボ群及び本薬 0.92 mg 群各 1 例）、「維持期への移行時と中央判定による有効性解析における計算方法の差異」1 例（本薬 0.46 mg 群）であった。

(9/65 例)、本薬 0.46 mg 群 14.7% (10/68 例)、本薬 0.92 mg 群 23.1% (15/65 例) であった。導入期においていずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、以下の表 44 及び表 45 のとおりであった。

表 44 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（導入期、安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (65 例)	本薬 0.46 mg 群 (68 例)	本薬 0.92 mg 群 (65 例)	事象名	プラセボ群 (65 例)	本薬 0.46 mg 群 (68 例)	本薬 0.92 mg 群 (65 例)
全有害事象	55.4 (36)	58.8 (40)	58.5 (38)	上腹部痛	1.5 (1)	2.9 (2)	1.5 (1)
上咽頭炎	6.2 (4)	7.4 (5)	7.7 (5)	発疹	1.5 (1)	2.9 (2)	1.5 (1)
頭痛	6.2 (4)	5.9 (4)	6.2 (4)	肝機能検査値上昇	0	2.9 (2)	1.5 (1)
潰瘍性大腸炎	1.5 (1)	5.9 (4)	6.2 (4)	末梢性浮腫	3.1 (2)	0	1.5 (1)
関節痛	1.5 (1)	2.9 (2)	4.6 (3)	齦歯	1.5 (1)	4.4 (3)	0
背部痛	7.7 (5)	2.9 (2)	4.6 (3)	腹痛	1.5 (1)	2.9 (2)	0
発熱	3.1 (2)	8.8 (6)	3.1 (2)	口腔咽頭痛	1.5 (1)	2.9 (2)	0
倦怠感	1.5 (1)	1.5 (1)	3.1 (2)	消化不良	0	2.9 (2)	0
ALT 増加	0	1.5 (1)	3.1 (2)	鼻出血	0	2.9 (2)	0
肝機能異常	1.5 (1)	0	3.1 (2)	肝酵素上昇	0	2.9 (2)	0
AST 増加	0	0	3.1 (2)	高血圧	0	2.9 (2)	0
口腔咽頭不快感	0	0	3.1 (2)	鼻前庭炎	0	2.9 (2)	0
創傷	0	0	3.1 (2)	口内炎	0	2.9 (2)	0
COVID-19	3.1 (2)	2.9 (2)	1.5 (1)	免疫反応	4.6 (3)	1.5 (1)	0

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 26.0

表 45 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（導入期、安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (65 例)	本薬 0.46 mg 群 (68 例)	本薬 0.92 mg 群 (65 例)
全副作用	13.8 (9)	14.7 (10)	23.1 (15)
ALT 増加	0	1.5 (1)	3.1 (2)
肝機能異常	1.5 (1)	0	3.1 (2)
AST 増加	0	0	3.1 (2)
肝機能検査値上昇	0	2.9 (2)	1.5 (1)
頭痛	3.1 (2)	0	1.5 (1)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 26.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.1% (2/65 例：間質性肺疾患及び潰瘍性大腸炎各 1 例)、本薬 0.46 mg 群 5.9% (4/68 例：潰瘍性大腸炎 4 例)、本薬 0.92 mg 群 6.2% (4/65 例：潰瘍性大腸炎 3 例、双極性障害 1 例) であった。重篤な副作用は、プラセボ群の間質性肺疾患 1 例、本薬 0.46 mg 群の潰瘍性大腸炎 1 例であり、転帰は間質性肺炎が未回復、潰瘍性大腸炎が軽快であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.1% (2/65 例：間質性肺疾患及び潰瘍性大腸炎各 1 例)、本薬 0.46 mg 群 4.4% (3/68 例：潰瘍性大腸炎 2 例、発熱 1 例)、本薬 0.92 mg 群 4.6% (3/65 例：ALT 増加及び AST 増加各 2 例、薬物性肝障害 1 例〈重複あり〉) であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、プラセボ群の間質性肺疾患 1 例、本薬 0.46 mg 群の発熱 1 例、本薬 0.92 mg 群の ALT 増加及び AST 増加各 2 例並びに薬物性肝障害 1 例であり、転帰は間質性肺疾患が未回復、薬物性肝障害が軽快、その他の事象はいずれも回復であった。

維持期における安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 70.0% (14/20 例)、本薬 0.46 mg 群 78.4% (29/37 例)、本薬 0.92 mg 群 77.5% (31/40 例) であり、副作用の発現割合は、プラセボ群 0% (0/20 例)、本薬 0.46 mg 群 18.9% (7/37 例)、本薬 0.92 mg 群 20.0% (8/40 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、以下の表 46 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、 γ -GT 増加 (プラセボ群 0% 〈0/20 例〉、本薬 0.46 mg 群 10.8% 〈4/37 例〉、本薬 0.92 mg 群 2.5% 〈1/40 例〉) 及び頭痛 (プラセボ群 0% 〈0/20 例〉、本薬 0.46 mg 群 5.4% 〈2/37 例〉、本薬 0.92 mg 群 0% 〈0/40 例〉) であった。

表 46 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（維持期、安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (20 例)	本薬 0.46mg 群 (37 例)	本薬 0.92mg 群 (40 例)	事象名	プラセボ群 (20 例)	本薬 0.46mg 群 (37 例)	本薬 0.92mg 群 (40 例)
全有害事象	70.0 (14)	78.4 (29)	77.5 (31)	浮動性めまい	5.0 (1)	0	5.0 (2)
発熱	5.0 (1)	13.5 (5)	15.0 (6)	便秘	0	0	5.0 (2)
上咽頭炎	10.0 (2)	13.5 (5)	10.0 (4)	不眠症	0	0	5.0 (2)
頭痛	5.0 (1)	13.5 (5)	10.0 (4)	起立性低血圧	0	0	5.0 (2)
COVID-19	5.0 (1)	5.4 (2)	10.0 (4)	γ -GT 増加	0	10.8 (4)	2.5 (1)
背部痛	0	8.1 (3)	7.5 (3)	口腔ヘルペス	0	5.4 (2)	2.5 (1)
回転性めまい	0	0	7.5 (3)	歯周病	0	5.4 (2)	2.5 (1)
関節痛	5.0 (1)	5.4 (2)	5.0 (2)	胃腸炎	10.0 (2)	5.4 (2)	0
腹痛	0	5.4 (2)	5.0 (2)	齦歯	5.0 (1)	5.4 (2)	0
SARS-CoV-2 検査陽性	5.0 (1)	2.7 (1)	5.0 (2)	膀胱炎	0	5.4 (2)	0
下痢	0	2.7 (1)	5.0 (2)	口内炎	0	5.4 (2)	0
悪心	0	2.7 (1)	5.0 (2)	創傷	0	5.4 (2)	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver. 26.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 0%（0/20 例）、本薬 0.46 mg 群 2.7%（1/37 例：片麻痺 1 例）及び本薬 0.92 mg 群 2.5%（1/40 例：COVID-19 1 例）であった。重篤な副作用は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0%（0/20 例）、本薬 0.46 mg 群 2.7%（1/37 例：片麻痺 1 例）、本薬 0.92 mg 群 2.5%（1/40 例：黄斑浮腫 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、本薬 0.92 mg 群の黄斑浮腫 1 例であり、転帰は回復であった。

OLE 期における安全性について、有害事象の発現割合は、81.5%（137/168 例）であり、副作用の発現割合は 31.0%（52/168 例）であった。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、以下の表 47 及び表 48 のとおりであった。

表 47 2%以上に認められた有害事象（OLE 期、安全性解析対象集団）

事象名	本薬 0.92 mg 投与例 (168 例)	事象名	本薬 0.92 mg 投与例 (168 例)
全有害事象	81.5 (137)	帯状疱疹	3.0 (5)
COVID-19	22.0 (37)	痔核	3.0 (5)
上咽頭炎	20.2 (34)	ALT 増加	3.0 (5)
発熱	13.1 (22)	咽頭炎	3.0 (5)
リンパ球減少症	10.7 (18)	季節性アレルギー	3.0 (5)
頭痛	10.1 (17)	コロナウイルス感染	2.4 (4)
肝機能異常	5.4 (9)	口内炎	2.4 (4)
関節痛	5.4 (9)	口腔ヘルペス	2.4 (4)
咳嗽	5.4 (9)	腹痛	2.4 (4)
背部痛	4.8 (8)	潰瘍性大腸炎	2.4 (4)
γ -GT 増加	4.8 (8)	便秘	2.4 (4)
口腔咽頭痛	3.6 (6)	下痢	2.4 (4)
齦歯	3.6 (6)	倦怠感	2.4 (4)
高血圧	3.6 (6)	歯周炎	2.4 (4)
上腹部痛	3.0 (5)	そう痒症	2.4 (4)

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver. 26.0

表 48 2%以上に認められた副作用（OLE 期、安全性解析対象集団）

	本薬 0.92 mg 投与例 (168 例)
全副作用	31.0 (52)
リンパ球減少症	10.7 (18)
γ -GT 増加	4.2 (7)
肝機能異常	2.4 (4)
ALT 増加	2.4 (4)
高血圧	2.4 (4)

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver. 26.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、7.1%（12/168 例：潰瘍性大腸炎 4 例、虫垂炎 2 例、発熱、精巣癌、動脈解離、リンパ増殖性障害、骨壊死、感染性腸炎、蜂巣炎及び尿路結石各 1 例〈重複あり〉）であった。重篤な副作用は、リンパ増殖性障害 1 例であり、転帰は軽快であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、5.4%（9/168 例：肝不全、胸部不快感、肝機能検査値上昇、子宮頸部上皮異形成、精巣癌、リンパ球減少症、リンパ増殖性障害、感染性腸炎及び肝機能異常各 1 例）であり、治験薬の投与中止に至った副作用は、肝不全、肝機能検査値上昇、リンパ球減少症、リンパ増殖性障害及び肝機能異常各 1 例であり、転帰はリンパ増殖性障害及び肝機能異常は軽快、その他の事象は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、提出された資料及び 7.R.1.1～7.R.1.2 の検討により、中等症から重症の UC 患者に対する本薬の臨床的に意義がある有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 導入期について

7.R.1.1.1 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について

申請者は、RPC01-3103 試験の評価項目の設定理由及び結果について、以下のように説明している。

本薬は海外での開発が先行しており、海外第 III 相試験に日本が参加することは困難であったため、国内臨床試験として RPC01-3103 試験を計画した。有効性評価には、UC に対する薬効評価の指標として汎用されており、UC 患者を対象とした本薬の海外第 III 相試験（RPC01-3101 試験）でも評価指標とされた Mayo スコアを用いた。活動性 UC 患者に対する最大の治療目的は寛解とその維持であり、治療効果として臨床的寛解を評価することは重要である。しかしながら、主要評価項目を導入期で「臨床的寛解が認められた被験者の割合」とした試験では多くの症例数¹⁰³⁾が必要となり、本邦のみで実施される国内試験で必要症例数を確保することは困難であった。加えて、中等症から重症の UC 患者においては、寛解に至らずとも完全 Mayo スコアの一定の改善が認められることにも臨床的意義があることから、RPC01-3103 試験の主要評価項目は「完全 Mayo スコアによる臨床的改善が認められた被験者の割合」とし、臨床的寛解は副次評価項目として評価することとした。

評価時期については、海外第 II 相試験（RPC01-202 試験）¹⁰⁴⁾の結果から、本薬投与開始から 9 週以降も本薬投与を継続することで改善が認められる被験者の割合が増加することが示唆されたことから、9 週以降が適していると考え、RPC01-3103 試験では主要評価時期を 12 週時点（用量漸増後 11 週時点）と設定した。

RPC-3103 試験では、主要評価項目である「12 週時の完全 Mayo スコアによる臨床的改善が認められた被験者の割合」について、本薬 0.46 mg 及び本薬 0.92 mg のプラセボに対する優越性がそれぞれ検証された（表 43）。

¹⁰³⁾ 仮に主要評価項目を「臨床的寛解が認められた被験者の割合」とした臨床試験を実施する場合、海外第 II 相試験（RPC01-202 試験）の 9 週時点の臨床的寛解の結果（プラセボ群 6.2%、本薬 0.92 mg 群 16.4%）を踏まえ、プラセボ群及び本薬 0.92 mg 群の臨床的寛解の割合をそれぞれ 6%及び 16%と仮定した上で、有意水準両側 5%の χ^2 検定による 2 標本仮説検定で検出力 90%を確保するために必要な症例数は 612 例（プラセボ群、本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群の各群 204 例）と算出された。

¹⁰⁴⁾ 中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした本薬の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験。導入期（9 週間）、維持期（24 週間）及び OLE 期で構成された。主要評価項目は「9 週時に臨床的寛解（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合」とされた。

また、RPC01-3103 試験の導入期（12 週時点）に関する主な副次評価項目の結果は、表 49 のとおりであり、臨床的寛解の他、いずれの評価項目においても、プラセボ群に比べて本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群でそれぞれ達成した被験者の割合が高い傾向が認められた。

表 49 主な副次評価項目の結果（RPC01-3103 試験、導入期〈12 週時点〉、ITT 集団）

副次評価項目 ^{a)}		プラセボ群 (65 例)	本薬 0.46 mg 群 (68 例)	本薬 0.92 mg 群 (65 例)
完全 Mayo スコア による臨床的寛解	達成した被験者の割合%（例数）	1.5 (1)	13.2 (9)	16.9 (11)
	群間差（本薬各群－プラセボ群）% [95%CI] ^{b)}	—	11.6 [3.0, 20.2]	15.1 [5.6, 24.6]
9 点 Mayo スコア による臨床的寛解	達成した被験者の割合%（例数）	1.5 (1)	17.6 (12)	24.6 (16)
	群間差（本薬各群－プラセボ群）% [95%CI] ^{b)}	—	16.0 [6.3, 25.6]	22.4 [11.5, 33.3]
9 点 Mayo スコア による臨床的改善	達成した被験者の割合%（例数）	20.0 (13)	48.5 (33)	58.5 (38)
	群間差（本薬各群－プラセボ群）% [95%CI] ^{b)}	—	28.4 [13.1, 43.7]	39.3 [24.1, 54.6]
内視鏡的改善	達成した被験者の割合%（例数）	7.7 (5)	27.9 (19)	29.2 (19)
	群間差（本薬各群－プラセボ群）% [95%CI] ^{b)}	—	20.2 [7.6, 32.8]	21.1 [8.0, 34.1]
粘膜治癒	達成した被験者の割合%（例数）	1.5 (1)	5.9 (4)	7.7 (5)
	群間差（本薬各群－プラセボ群）% [95%CI] ^{b)}	—	4.4 [-2.0, 10.8]	6.4 [-0.8, 13.5]

—：該当なし

ノンレスポonder補完法による欠測値補完

a) 表 42 参照

b) スクリーニング時のステロイド使用の有無及び生物製剤治療歴の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出

以上より、RPC-3103 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果に基づき、中等症から重症の活動期 UC 患者における本薬の有効性が示され、その効果は本薬 0.46 mg に比べて本薬 0.92 mg で高い傾向が認められた。

7.R.1.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、RPC01-3103 試験の導入期に関する患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

RPC01-3103 試験における主な患者背景別の「12 週時の完全 Mayo スコアによる臨床的改善が認められた被験者の割合」は表 50 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られるものの、いずれの部分集団においても本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群はプラセボ群と比較してそれぞれ高い傾向が認められた。さらに、プラセボ群との群間差は本薬 0.46 mg 群と比べて本薬 0.92 mg 群で概ね高い傾向が認められた。

表 50 主な患者背景別の 12 週時の完全 Mayo スコアによる臨床的改善が認められた被験者の割合 (RPC01-3103 試験、導入期〈12 週時点〉、ITT 集団)

患者背景		プラセボ群 (65 例)	本薬 0.46 mg 群 (68 例)	本薬 0.92 mg 群 (65 例)
性	女性	34.6 (9/26)	54.5 (12/22)	70.8 (17/24)
	男性	30.8 (12/39)	52.2 (24/46)	56.1 (23/41)
年齢	中央値以下 ^{a)}	25.7 (9/35)	50.0 (15/30)	65.7 (23/35)
	中央値超 ^{a)}	40.0 (12/30)	55.3 (21/38)	56.7 (17/30)
リンパ球数	1,500/mm ³ 以下	33.3 (10/30)	42.9 (15/35)	56.4 (22/39)
	1,500/mm ³ 超	31.4 (11/35)	63.6 (21/33)	69.2 (18/26)
罹病期間	4 年以下	19.2 (5/26)	44.4 (16/36)	58.8 (20/34)
	4 年超	41.0 (16/39)	62.5 (20/32)	64.5 (20/31)
病型	左側大腸炎型	33.3 (9/27)	43.2 (16/37)	69.2 (18/26)
	全大腸炎型	31.6 (12/38)	64.5 (20/31)	56.4 (22/39)
ベースライン時の完全 Mayo スコア ^{b)}	9 点以下	32.1 (17/53)	53.8 (28/52)	59.6 (28/47)
	9 点超	33.3 (4/12)	53.3 (8/15)	66.7 (12/18)
スクリーニング時のステロイド使用	あり	20.0 (3/15)	33.3 (5/15)	56.3 (9/16)
	なし	36.0 (18/50)	58.5 (31/53)	63.3 (31/49)
生物製剤治療歴	あり	21.4 (3/14)	40.0 (6/15)	53.8 (7/13)
	なし	35.3 (18/51)	56.6 (30/53)	63.5 (33/52)
5-ASA 製剤の併用	あり	35.0 (21/60)	54.5 (30/55)	63.8 (37/58)
	なし	0 (0/5)	46.2 (6/13)	42.9 (3/7)
ステロイドの併用	あり	16.7 (3/18)	23.5 (4/17)	43.8 (7/16)
	なし	38.3 (18/47)	62.7 (32/51)	67.3 (33/49)
前治療の 5-ASA 製剤の効果	無効又は不耐以外	40.0 (4/10)	50.0 (5/10)	62.9 (9/13)
	無効又は不耐	30.9 (17/55)	53.4 (31/58)	59.6 (31/52)
前治療のステロイドの効果	無効又は不耐以外	29.2 (7/24)	42.3 (11/26)	56.0 (14/25)
	無効又は不耐	30.3 (10/33)	53.1 (17/32)	63.0 (17/27)

被験者の割合% (達成例数/評価例数)

ノンレスポonder補完法による欠測値補完

a) 年齢中央値: 43.0 歳

b) 本薬 0.46 mg 群の 1 例で、ベースライン時の完全 Mayo スコアが算出不能であったため、本解析からは除外された。

機構は、7.R.1.1.1~7.R.1.1.2 を踏まえ、導入期における本薬の有効性について、以下のように考える。

UC 治療における導入期の最大の目標は寛解導入であるが、臨床的寛解を主要評価項目とする場合に必要となる症例数を考慮すると、国内臨床試験である RPC01-3103 試験において「12 週時の完全 Mayo スコアにより臨床的改善が認められた被験者の割合」を主要評価項目としたことはやむを得ない。

RPC01-3103 試験の主要評価項目において、プラセボに対する本薬 0.46 mg 及び 0.92 mg の優越性が示されたこと、副次評価項目である 12 週時における臨床的寛解が認められた被験者の割合がプラセボ群に比べて本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群でそれぞれ高い傾向が認められたことを踏まえると、中等症から重症の活動期 UC 患者に対する本薬の導入期の臨床的に意義のある有効性は示された。また、RPC01-3103 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を踏まえ、本薬 0.46 mg に比べて本薬 0.92 mg で高い臨床的有効性が得られるものと判断した (7.R.4.1 参照)。

7.R.1.2 維持期について

7.R.1.2.1 維持期の試験デザインと主な副次評価項目の結果について

申請者は、維持期の試験デザインと主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

本薬の海外第 III 相試験に日本が参加することは困難であったことから、国内臨床試験として RPC01-3103 試験を計画した (7.R.1.1.1 参照)。維持効果を検証する試験デザインとしては、導入期で一定の改善を認めた本薬群の患者を再無作為化してプラセボ等の比較対照又は本薬に割り付け、プラセボ等の比較対照に対する優越性を検証する方法等考えられるが、維持効果の検証と本薬の複数用量の検討のため

には非常に多くの再無作為化及び組入れ症例数¹⁰⁵⁾が必要となり、日本人のみの国内試験で症例数を確保することが難しい。そのため、RPC01-3103 試験では維持効果の検証は目的とせず、再無作為化は行わずに導入期の用法・用量を継続することとし、52 週時の臨床的寛解等を副次的に評価することとした。

RPC01-3103 試験の維持期（52 週時点）に関する主な副次評価項目の結果は表 51 のとおりであり、いずれの評価項目においても、プラセボ群に比べて本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群でそれぞれ高い傾向が認められた。さらに、臨床的寛解、内視鏡的改善及び粘膜治癒が認められた被験者の割合については、本薬 0.46 mg 群に比べて本薬 0.92 mg 群で高い傾向が認められた。

表 51 主な副次評価項目の結果（RPC01-3103 試験、維持期（52 週時点）、ITT 集団）

主な副次評価項目 ^{a)}		プラセボ群 (65 例)	本薬 0.46 mg 群 (68 例)	本薬 0.92 mg 群 (65 例)
完全 Mayo スコア による臨床的寛解	達成した被験者の割合% (例数)	7.7 (5)	17.6 (12)	32.3 (21)
	群間差 (本薬各群－プラセボ群) % [95%CI] ^{b)}	—	9.9 [-1.2, 20.9]	24.7 [11.8, 37.7]
9 点 Mayo スコア による臨床的寛解	達成した被験者の割合% (例数)	7.7 (5)	17.6 (12)	29.2 (19)
	群間差 (本薬各群－プラセボ群) % [95%CI] ^{b)}	—	9.8 [-1.2, 20.7]	21.4 [8.5, 34.3]
内視鏡的改善	達成した被験者の割合% (例数)	9.2 (6)	25.0 (17)	35.4 (23)
	群間差 (本薬各群－プラセボ群) % [95%CI] ^{b)}	—	15.6 [3.3, 28.0]	26.1 [12.5, 39.7]
粘膜治癒	達成した被験者の割合% (例数)	4.6 (3)	11.8 (8)	18.5 (12)
	群間差 (本薬各群－プラセボ群) % [95%CI] ^{b)}	—	7.2 [-1.9, 16.3]	13.7 [3.0, 24.5]

—：該当なし

ノンレスポンス補完法による欠測値補完

a) 表 42 参照

b) スクリーニング時のステロイド使用の有無及び生物製剤治療歴の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出

以上より、RPC-3103 試験の維持期の主な副次評価項目（臨床的寛解、内視鏡的改善及び粘膜治癒）の結果に基づき、中等症から重症の活動期 UC 患者において、導入期の臨床的改善後に本薬を継続した際の有効性は期待され、その効果は本薬 0.46 mg に比べて本薬 0.92 mg で高い傾向が認められた。

7.R.1.2.2 患者背景別の維持期の有効性について

申請者は、RPC01-3103 試験の維持期に関する患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

RPC01-3103 試験における主な患者背景別の「52 週の完全 Mayo スコア又は 9 点 Mayo スコアによる臨床的寛解が認められた被験者の割合」は表 52 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られるものの、多くの部分集団において本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群はプラセボ群と比べてそれぞれ高い傾向が認められた。さらに、本薬 0.46 mg 群に比べて本薬 0.92 mg 群で高い傾向が認められた。

¹⁰⁵⁾ 仮に導入期で一定の改善を認めた本薬群の患者を再無作為化する臨床試験を実施する場合、52 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合をプラセボ群 16%、本薬 0.92 mg 群 30%と仮定した上で、有意水準両側 5%の χ^2 検定による 2 標本仮説検定で検出力 90%を確保することを考えると、再無作為化時（投与開始後 12 週時点）に必要な症例数は 1 群 188 例、本薬 0.46 mg 群、本薬 0.92 mg 群及びプラセボ群の 3 群で合計 564 例となるとされた。また、導入期（投与開始後 12 週時点）で臨床的改善が認められた被験者の割合をプラセボ群 32%、本薬 0.46 mg 群 55%、0.96 mg 群 60%と仮定し、投与開始後 12 週時点で臨床的改善が認められたものの維持期に移行しない被験者の割合を 10%と仮定すると、本試験の組入れ時に必要な症例数は 1 群 427 例であり、本薬 0.46 mg 群、本薬 0.92 mg 群及びプラセボ群の 3 群で合計 1,281 例となるとされた。

表 52 主な患者背景因子別の 52 週時の完全 Mayo スコア又は 9 点 Mayo スコアによる
臨床的寛解が認められた被験者の割合 (RPC01-3103 試験、維持期〈52 週時点〉、ITT 集団)

患者背景		プラセボ群 (65 例)		本薬 0.46 mg 群 (68 例)		本薬 0.92 mg 群 (65 例)	
		完全 Mayo スコア	9 点 Mayo スコア	完全 Mayo スコア	9 点 Mayo スコア	完全 Mayo スコア	9 点 Mayo スコア
性	女性	11.5 (3/26)	7.7 (2/26)	22.7 (5/22)	27.3 (6/22)	33.3 (8/24)	29.2 (7/24)
	男性	5.1 (2/39)	7.7 (3/39)	15.2 (7/46)	13.0 (6/46)	31.7 (13/41)	29.3 (12/41)
年齢	中央値以下 ^{a)}	2.9 (1/35)	2.9 (1/35)	23.3 (7/30)	23.3 (7/30)	34.3 (12/35)	31.4 (11/35)
	中央値超 ^{a)}	13.3 (4/30)	13.3 (4/30)	13.2 (5/38)	13.2 (5/38)	30.0 (9/30)	26.7 (8/30)
リンパ球数	1,500/mm ³ 以下	10.0 (3/30)	10.0 (3/30)	11.4 (4/35)	14.3 (5/35)	30.8 (12/39)	30.8 (12/39)
	1,500/mm ³ 超	5.7 (2/35)	5.7 (2/35)	24.2 (8/33)	21.2 (7/33)	34.6 (9/26)	26.9 (7/26)
罹病期間	4 年以下	3.8 (1/26)	3.8 (1/26)	13.9 (5/36)	13.9 (5/36)	35.3 (12/34)	32.4 (11/34)
	4 年超	10.3 (4/39)	10.3 (4/39)	21.9 (7/32)	21.9 (7/32)	29.0 (9/31)	25.8 (8/31)
病型	左側大腸炎型	7.4 (2/27)	7.4 (2/27)	10.8 (4/37)	13.5 (5/37)	46.2 (12/26)	42.3 (11/26)
	全大腸炎型	7.9 (3/38)	7.9 (3/38)	25.8 (8/31)	22.6 (7/31)	23.1 (9/39)	20.5 (8/39)
ベースライン時の 完全 Mayo スコア ^{b)}	9 点以下	7.5 (4/53)	5.7 (3/53)	17.3 (9/52)	15.4 (8/52)	31.9 (15/47)	27.7 (13/47)
	9 点超	8.3 (1/12)	16.7 (2/12)	20.0 (3/15)	26.7 (4/15)	33.3 (6/18)	33.3 (6/18)
スクリーニング時の ステロイド使用	あり	0 (0/15)	0 (0/15)	6.7 (1/15)	0 (0/15)	31.3 (5/16)	31.3 (5/16)
	なし	10.0 (5/50)	10.0 (5/50)	20.8 (11/53)	22.6 (12/53)	32.7 (16/49)	28.6 (14/49)
生物製剤治療歴	あり	0 (0/14)	7.1 (1/14)	20.0 (3/15)	13.3 (2/15)	15.4 (2/13)	15.4 (2/13)
	なし	9.8 (5/51)	7.8 (4/51)	17.0 (9/53)	18.9 (10/53)	36.5 (19/52)	32.7 (17/52)
5-ASA 製剤の併用	あり	8.3 (5/60)	8.3 (5/60)	16.4 (9/55)	16.4 (9/55)	32.8 (19/58)	29.3 (17/58)
	なし	0 (0/5)	0 (0/5)	23.1 (3/13)	23.1 (3/13)	28.6 (2/7)	28.6 (2/7)
ステロイドの併用	あり	0 (0/18)	0 (0/18)	5.9 (1/17)	0 (0/17)	18.8 (3/16)	18.8 (3/16)
	なし	10.6 (5/47)	10.6 (5/47)	21.6 (11/51)	23.5 (12/51)	36.7 (18/49)	32.7 (16/49)
前治療の 5-ASA 製剤の効果	無効又は不耐以外	20.0 (2/10)	20.0 (2/10)	20.0 (2/10)	20.0 (2/10)	23.1 (3/13)	23.1 (3/13)
	無効又は不耐	5.5 (3/55)	5.5 (3/55)	17.2 (10/58)	17.2 (10/58)	34.6 (18/52)	30.8 (16/52)
前治療の ステロイドの効果	無効又は不耐以外	12.5 (3/24)	12.5 (3/24)	11.5 (3/26)	7.7 (2/26)	28.0 (7/25)	28.0 (7/25)
	無効又は不耐	6.1 (2/33)	6.1 (2/33)	15.6 (5/32)	18.8 (6/32)	33.3 (9/27)	29.6 (8/27)

被験者の割合% (達成例数/評価例数)

ノンレスポonder補完法による欠測値補完

a) 年齢中央値: 43.0 歳

b) 本薬 0.46 mg 群の 1 例で、ベースライン時の完全 Mayo スコアが算出不能であったため、本解析からは除外された。

機構は、7.R.1.2.1～7.R.1.2.2 を踏まえ、維持期における本薬の有効性について、以下のように考える。

RPC01-3103 試験の維持期における評価項目について、国内試験において導入期で臨床的改善が認められた患者を再無作為化して検討を行えるほどの症例数を確保することは困難であることから、維持期では維持効果を検証する主要評価項目を設定せず、副次評価項目として本薬の投与開始後 52 週 (維持期の投与 40 週) 時点における臨床的寛解等を設定したことはやむを得ない。この場合、患者背景を考慮した寛解の維持効果を評価する指標として最適とは言えないものの、52 週時の臨床的寛解等を評価することで、本薬による UC の臨床的改善後における有効性の維持効果を推定することは可能と考える。

RPC01-3103 試験の維持期に関する副次的評価項目である、52 週時の臨床的寛解、内視鏡的改善及び粘膜治癒が認められた被験者の割合は、いずれもプラセボ群に比べて本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群でそれぞれ高い傾向が認められたことから、中等症から重症の活動期 UC 患者の導入期での臨床的改善後に本薬 0.46 mg 及び 0.92 mg を継続することにより、臨床的意義のある有効性の維持が一定の確度で期待できると考える。また、その際にも、臨床的寛解が認められた被験者の割合は、本薬 0.46 mg 群に比べて本薬 0.92 mg 群で高い傾向であったことから、本薬 0.46 mg に比べて本薬 0.92 mg において高い臨床的有効性が期待できるものと判断した (7.R.4.1 参照)。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.5 の検討から、「徐脈及び心伝導異常」、「黄斑浮腫」、「肝機能障害」、「リンパ球数の減少及び感染症 (進行性多巣性白質脳症を含む)」及び「可逆性後白質脳症症候群」に関する

る注意喚起が必要と考える。その上で、UC 治療を熟知している医師が本薬について十分に理解して使用する場合は本薬の安全性は管理可能であり、得られる有効性を考慮すれば、臨床的に許容可能と考える。ただし、「悪性腫瘍」、「血栓塞栓症」、「呼吸器関連疾患」及び「QT 延長」については、本薬のリスクベネフィットバランスに影響を及ぼす可能性があるにもかかわらず、臨床試験での検討が十分とは言えないことから、製造販売後において本薬の安全性情報を収集する必要があると考える。

7.R.2.1 導入期について

申請者は、RPC01-3103 試験における導入期の安全性について、以下のように説明している。

RPC01-3103 試験の導入期の有害事象等の発現状況は表 53 のとおりであり、有害事象等の発現割合は、いずれの投与群でも同程度であった。副作用の発現割合はプラセボ群及び本薬 0.46 mg 群に比べて本薬 0.92 mg 群で高かったが、本薬 0.92 mg 群で肝機能検査値異常関連の事象が多く報告されたためと考える（表 45）。これらの副作用はいずれも非重篤であり、本薬の忍容性に問題はなく臨床的に問題となるような用量依存性は認められなかった。

表 53 有害事象及び副作用等の概要（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (65 例)	本薬 0.46 mg 群 (68 例)	本薬 0.92 mg 群 (65 例)
全有害事象	55.4 (36)	58.8 (40)	58.5 (38)
全副作用	13.8 (9)	14.7 (10)	23.1 (15)
重篤な有害事象	3.1 (2)	5.9 (4)	6.2 (4)
重篤な副作用	1.5 (1)	1.5 (1)	0
死亡	0	0	0
投与中止に至った有害事象	3.1 (2)	4.4 (3)	4.6 (3)
投与中止に至った副作用	1.5 (1)	1.5 (1)	4.6 (3)

発現割合% (例数)

機構は、RPC-3103 試験の導入期における有害事象等の発現状況から、中等症から重症の UC 患者での本薬に対する忍容性の観点からは、臨床的に大きな問題はないと考える。一方で、申請者が本薬の高用量投与で多く報告された旨を説明している肝機能障害を含む注目すべき有害事象については、7.R.2.4 で引き続き検討する。

7.R.2.2 維持期について

申請者は、RPC01-3103 試験における維持期の安全性について、以下のように説明している。

RPC01-3103 試験の維持期の有害事象等の発現状況の概要は表 54 のとおりであり、有害事象の発現割合はいずれの群も同程度であった。副作用の発現割合はプラセボ群に比べて本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群でそれぞれ高かったが、本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群で「 γ -GT 増加」等の肝機能検査値異常関連の事象が多く報告されたためであると考え（7.1 参照）。これらの副作用はいずれも非重篤であり、本薬の忍容性に問題はないと考える。維持期の有害事象等の発現割合について本薬 0.46 mg 群と 0.92 mg 群の間に大きな違いは認められなかった。

表 54 維持期の有害事象及び副作用等の概要（RPC01-3103 試験、維持期、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (20 例)	本薬 0.46 mg 群 (37 例)	本薬 0.92 mg 群 (40 例)
全有害事象	70.0 (14)	78.4 (29)	77.5 (31)
全副作用	0	18.9 (7)	20.0 (8)
重篤な有害事象	0	2.7 (1)	2.5 (1)
重篤な副作用	0	0	0
死亡	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	2.7 (1)	2.5 (1)
投与中止に至った副作用	0	0	2.5 (1)

発現割合% (例数)

機構は、以下のように考える。

維持期の安全性について、RPC01-3103 試験において、プラセボ群と比較して、本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群で「発熱」の発現割合が高い傾向にあるものの（表 46）、いずれも非重篤であり、副作用とされたのは本薬 0.46 mg 群の 1 例のみであった。維持期における有害事象等の発現状況から、中等症から重症の UC 患者での本薬に対する忍容性の観点からは、臨床的に大きな問題はないと考えるが、一方で、申請者が本薬群で多く報告された旨を説明している肝機能障害を含む注目すべき有害事象については、7.R.2.4 で引き続き検討する。

7.R.2.3 投与期間別の安全性について

申請者は、RPC01-3103 試験における本薬の投与期間別の安全性について、以下のように説明している。

RPC01-3103 試験の導入期、維持期及び OLE 期で申請用法・用量である本薬 0.92 mg が投与された合計 177 例の時期別の有害事象状況は、表 55 のとおりであった。52 週時以降の有害事象は、投与期間が長いこと、他の期間に比べて発現割合が高くなったと考えるが、52 週時までの時期別の有害事象の発現割合は、本薬 0.92 mg の投与期間の長期化に伴って増加する傾向は認められなかった。

表 55 本薬 0.92 mg の時期別^{a)}の有害事象の発現状況
(RPC01-3103 試験、導入期、維持期及び OLE 期の本薬 0.92 mg 投与例)

	0～12 週時 (177 例)	13～25 週時 (159 例)	26～38 週時 (145 例)	39～52 週時 (133 例)	52 週時以降 (110 例)	全期間 (177 例)
全有害事象	52.0 (92)	49.1 (78)	42.8 (62)	43.6 (58)	66.4 (73)	87.0 (154)
全副作用	19.8 (35)	15.7 (25)	10.3 (15)	7.5 (10)	12.7 (14)	36.7 (65)
重篤な有害事象	2.8 (5)	1.3 (2)	2.1 (3)	0	7.3 (8)	8.5 (15)
重篤な副作用	0	0	0	0	0.9 (1)	0.6 (1)
投与中止に至った有害事象	3.4 (6)	1.3 (2)	1.4 (2)	0	2.7 (3)	7.3 (13)
投与中止に至った副作用	2.3 (4)	1.3 (2)	1.4 (2)	0	0.9 (1)	5.1 (9)
全期間で 5%以上に認められた有害事象						
COVID-19	2.8 (5)	3.1 (5)	3.4 (5)	3.8 (5)	20.0 (22)	23.7 (42)
上咽頭炎	5.1 (9)	6.3 (10)	3.4 (5)	6.8 (9)	16.4 (18)	23.2 (41)
発熱	6.2 (11)	5.7 (9)	2.8 (4)	3.0 (4)	7.3 (8)	15.3 (27)
頭痛	4.5 (8)	2.5 (4)	2.1 (3)	1.5 (2)	8.2 (9)	12.4 (22)
リンパ球減少症	4.0 (7)	3.1 (5)	1.4 (2)	0.8 (1)	3.6 (4)	10.2 (18)
背部痛	2.8 (5)	2.5 (4)	1.4 (2)	0	4.5 (5)	7.9 (14)
関節痛	3.4 (6)	3.1 (5)	2.1 (3)	2.3 (3)	0	7.3 (13)
咳嗽	0.6 (1)	0.6 (1)	0.7 (1)	2.3 (3)	4.5 (5)	6.2 (11)
肝機能異常	2.3 (4)	2.5 (4)	0	2.3 (3)	1.8 (2)	5.6 (10)
γ-GT 増加	1.7 (3)	1.9 (3)	1.4 (2)	0.8 (1)	0.9 (1)	5.1 (9)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 26.0

a) 本薬 0.92 mg が初めて投与された時点からの時期（1 週間の漸増投与を含む）

機構は、本薬 0.92 mg を長期投与した時の時期別の有害事象等の発現状況から、本薬の投与期間の長期化に伴って本薬の安全性に係るリスクが増加する傾向は認められていないと考える。なお、注目すべき有害事象については、7.R.2.4 で引き続き検討する。

7.R.2.4 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の作用機序、非臨床試験、臨床試験及び海外の市販後データから特に注目すべき有害事象として、「徐脈及び心伝導異常」、「黄斑浮腫」、「肝機能障害」、「リンパ球数等の減少及び感染症」、「進行性多巣性白質脳症（PML）」、「可逆性後白質脳症症候群（PRES）」、「悪性腫瘍」、「呼吸器関連事象」及び「血栓塞栓症」について、個別に海外臨床試験も含めて検討を行った。本項での安全性解析対象集団の構成は、表 56 のとおりである。

表 56 海外臨床試験の安全性解析対象集団の構成

解析対象集団	臨床試験
導入期安全性解析対象集団	RPC01-202 試験 ^{a)} （導入期の 9 週間）：プラセボ群 65 例、本薬 0.92 mg 群 67 例 RPC01-3101 試験 ^{b)} （導入期コホート 1 の 10 週間）：プラセボ群 216 例、本薬 0.92 mg 群 429 例
全安全性解析対象集団	RPC01-202 試験 ^{a)} （導入期 9 週間、維持期 24 週間及び OLE 期）：プラセボ群 65 例、本薬 0.92 mg 群 178 例 RPC01-3101 試験 ^{b)} （導入期コホート 1 の 10 週間、導入期コホート 2 の 10 週間、維持期 42 週間）：プラセボ群 443 例、本薬 0.92 mg 群 796 例 RPC01-3102 試験 ^{c)} ：本薬 0.92 mg 群 184 例

a) RPC01-202 試験：中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした本薬の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験。導入期（9 週間）、維持期（24 週間）及び OLE 期で構成された。OLE 期の本薬 0.92 mg 群には、導入期にプラセボ群又は本薬 0.46 mg 群に割り付けられた被験者が含まれた。

b) RPC01-3101 試験：中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした本薬の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験。導入期（10 週間）及び導入期のレスポnderを再度無作為化した維持期（42 週間）で構成された。なお、導入期は、コホート 1（二重盲検下で本薬又はプラセボを投与）及びコホート 2（非盲検下で本薬を投与）に分けられた。

c) RPC01-3102 試験：RPC01-3101 試験に参加していた被験者又は RPC01-202 試験の OLE 期を少なくとも 1 年間完了した被験者を対象とした OLE 試験。本薬 0.92 mg 群には、RPC01-3101 試験でプラセボ投与を受け RPC01-3102 試験で本薬 0.92 mg 投与を受けた被験者が含まれた。

7.R.2.4.1 徐脈及び心伝導異常について

申請者は、徐脈及び心伝導異常について、以下のように説明している。

S1P 受容体調節薬である本薬は、心臓の心房心筋細胞、中隔心筋細胞、心室心筋細胞、心臓血管内皮細胞、血管平滑筋細胞等に高発現している S1P₁ 受容体に作用し、心拍数の低下に関与する。また、S1P 受容体調節薬の反復投与により、心臓の S1P₁ 受容体の脱感作、内在化及び分解が生じ、心拍数に対する作用は減弱することが報告されている（J Clin Pharmacol 2014; 54: 179-88）。以上より、本薬は、投与開始後に一過性の徐脈性不整脈を起こす可能性がある。

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（RPCS001 試験）¹⁰⁶⁾ において、低用量から開始し 0.92 mg まで用量漸増した被験者では、本薬 0.92 mg から開始した被験者と比較して、心拍数の低下が軽減された。この結果を踏まえ、UC 患者を対象とした海外臨床試験（RPC01-202 試験）等では、本薬は 0.23 mg から投与を開始して漸増投与する用法を設定したところ、臨床的に問題となるような心拍数低下や心電図異常は認められなかった。これらに基づき、RPC01-3103 試験でも同様に、本薬を低用量から開始し、漸増した（7.1 参照）。

¹⁰⁶⁾ パート A～D で構成された。パート A では、プラセボ又は本薬 0.276、0.92、1.84 若しくは 2.76 mg を単回経口投与した。パート B では、プラセボ又は本薬 0.276、0.92 若しくは 1.84 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。パート C では、プラセボ又は本薬 0.276、0.92 若しくは 1.38 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した。パート D では、7 日間の漸増投与（1～3 日目に本薬 0.276 mg、4～5 日目に本薬 0.55 mg、6～7 日目に本薬 0.92 mg を 1 日 1 回反復経口投与）の後、固定用量で 3 日間投与（8～10 日目に 1.84 mg を 1 日 1 回反復経口投与）した。

RPC01-3103 試験では、治験開始時は全被験者を対象に治験薬の初回投与時（治験薬投与を中断した場合の再開時を含む）、投与前及び投与後 6 時間までの心臓モニタリング¹⁰⁷⁾を実施する規定とした¹⁰⁸⁾。その後、海外臨床試験（RPC01-3101 試験等）での同様の心臓モニタリングの結果が得られ、臨床的に重要な心拍数低下や心伝導異常は認められていなかったことから、治験実施中に RPC01-3103 試験の治験実施計画書を改訂（第 3 版）し、以降は心臓モニタリングの対象を全被験者から心疾患のリスクを有する患者のみに変更した。RPC01-3103 試験の心疾患関連の除外基準及び心臓モニタリングの概要は、表 57 のとおりである。

表 57 RPC01-3103 試験の心疾患関連の除外基準及び心臓モニタリングの概要

心疾患関連の除外基準	- スクリーニング 6 カ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、症候性徐脈、入院を必要とする非代償性心不全、NYHA 分類 III 度又は IV 度の心不全を発症した患者 - スクリーニング 6 カ月以内に未治療かつ重症の睡眠時無呼吸のある患者 - ペースメーカーを装着していないモビッツ II 型第二度房室ブロック、第三度房室ブロック、洞不全症候群又は洞房ブロックのある患者 - QTcF 延長が認められる患者（男性は 450 ms 超、女性は 470 ms 超） - スクリーニング時の安静時脈拍数が 55 bpm 未満の患者 - クラス Ia 又はクラス III 抗不整脈薬で治療中の患者
心疾患のリスクを有する被験者 （治験実施計画書改訂第 3 版以降は、該当する被験者のみ心臓モニタリングを実施）	- 心筋梗塞又は心不全の既往歴のある患者（スクリーニング 6 カ月以内に心筋梗塞又は心不全を発症した患者を除く） - モビッツ I 型第二度房室ブロックのある患者 - スクリーニング時及び本薬初回投与前の安静時脈拍数が 55～59 bpm の患者（治験実施計画書改訂第 3 版までは、本薬初回投与前の安静時脈拍数が 55 bpm 未満の患者） 以下の被験者は、事前に循環器の専門医により治験参加が適格と判断された場合に 6 時間の心臓モニタリングを実施 - スクリーニング 6 カ月より以前に虚血性心疾患、心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧、再発性の失神、症候性徐脈の既往歴のある患者 - ペースメーカーを装着しているモビッツ II 型第二度房室ブロック、第三度房室ブロック、洞不全症候群又は洞房ブロックのある患者 - 徐脈を惹起する可能性のある薬剤を使用している患者
心臓モニタリング延長条件	- 投与 6 時間後の脈拍数が 45 bpm 未満 - 投与 6 時間後の脈拍数が投与後の最低値であり、その他の時点よりも低い場合 - 投与 6 時間後に第二度以上の房室ブロックが新たに認められた場合 - 投与 6 時間後に QTcF 延長（500 ms 以上）が認められた場合（治験実施計画書改訂第 2 版までは、男性で 450 ms 超、女性で 470 ms 超）

① 徐脈及び心伝導異常について

RPC01-3103 試験では、臨床的に重大な徐脈（症候性、脈拍数 45 bpm 未満、又は治療を必要とする）、又は第二度及び第三度の房室ブロックを注目すべき有害事象とした。RPC01-3103 試験の導入期及び維持期では注目すべき有害事象に該当する徐脈の発現はなかったが、OLE 期では 1 例で注目すべき有害事象に該当する徐脈（43 bpm）が認められた。また、徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象（MedDRA/J SOC「心臓障害」）は、導入期では「右脚ブロック」（プラセボ群 0%〈0/65 例〉、本薬 0.46 mg 群 0%〈0/68 例〉、0.92 mg 群 1.5%〈1/65 例〉、以下同順）、「洞性不整脈」（0%〈0/65 例〉、1.5%〈1/68 例〉、0%〈0/65 例〉）、「洞性徐脈」（1.5%〈1/65 例〉、0%〈0/68 例〉、1.5%〈1/65 例〉）が認められ、そのうち「洞性不整脈」1 例及び「洞性徐脈」2 例はいずれも副作用とされた。維持期では、徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象の発現は認められなかった。OLE 期では、徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象は、「徐脈」（1.2%〈2/168 例〉）、「洞性徐脈」（0.6%〈1/168 例〉）、「動悸」（0.6%〈1/168 例〉）が認められた。

¹⁰⁷⁾ 本薬の初回投与前及び投与 6 時間後の心電図測定に加え、本薬の初回投与前及び投与 6 時間後まで 1 時間ごとにバイタルサインを測定することとされた。また、14 日を超える本薬の投与中断後に再開した際にも同様の心臓モニタリングが実施された。

¹⁰⁸⁾ 心臓モニタリングを実施した被験者数は、導入期では、プラセボ群 24 例、本薬 0.46 mg 群 21 例、本薬 0.92 mg 群 22 例であり、導入期でプラセボ群に割り付けられ、OLE 期にて初めて本薬が投与された被験者として 15 例であった。

例)) が認められ、いずれも副作用とされた。いずれの期においても、徐脈及び心伝導異常に関連する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。

海外臨床試験では、徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象の発現割合は、導入期安全性解析対象集団ではプラセボ群 1.1% (3/281 例)、本薬 0.92 mg 群 0.8% (4/496 例) であり、両群で同程度であった。全安全性解析対象集団の徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象の時期別の発現状況は、表 58 に示すとおりであり、「徐脈」はいずれも本薬投与開始後 3 カ月以内に発現が認められ、その他の徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象も含めて投与期間の長期化に伴ったリスクの増加は認められなかった。

以上より、徐脈及び心伝導異常について臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

表 58 徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象の時期別の発現状況 (海外臨床試験の全安全性解析対象集団)

	0～3 カ月		>3～6 カ月		>6～9 カ月		>9～12 カ月	
	プラセボ群 (508 例)	本薬 0.92 mg 群 (1,158 例)	プラセボ群 (292 例)	本薬 0.92 mg 群 (1,043 例)	プラセボ群 (223 例)	本薬 0.92 mg 群 (937 例)	プラセボ群 (181 例)	本薬 0.92 mg 群 (865 例)
徐脈	0	0.4 (5)	0	0	0	0	0	0
動悸	0.4 (2)	0.3 (3)	0	0	0	0.2 (2)	0	0
頻脈	0	0.3 (3)	0	<0.1 (1)	0	0	0	0
心房細動	0	<0.1 (1)	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	<0.1 (1)	0	0	0	0.1 (1)	0	0
不整脈	0	0	0	0	0.4 (1)	0.2 (2)	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	0.1 (1)

発現割合% (例数)、MedDRA ver. 22.1

② QT 延長について

RPC01-3103 試験の導入期において、心電図が評価された症例のうち、QTcF が 500 ms 超及び 480 ms 超、並びにベースラインから 60 ms 超及び 30 ms 超であった患者の割合は、プラセボ群でいずれも 0% (0/65 例)、本薬 0.46 mg 群でそれぞれ 1.5% (1/67 例)、1.5% (1/67 例)、1.5% (1/67 例) 及び 4.5% (3/67 例)、本薬 0.92 mg 群でそれぞれ 0% (0/64 例)、0% (0/64 例)、0% (0/64 例) 及び 4.7% (3/64 例) であった。導入期において QT 延長関連の有害事象 (MedDRA/J SMQ「トルサード ド ポアント /QT 延長」) は認められなかった。維持期で QTcF が 500 ms 超及び 480 ms 超、並びにベースラインから 60 ms 超及び 30 ms 超であった患者は、プラセボ群ではいずれも 0 例、本薬 0.46 mg 群でそれぞれ 1 例、1 例、1 例及び 2 例、本薬 0.92 mg 群ではそれぞれ 0 例、0 例、0 例及び 1 例であった。維持期での QT 延長関連の有害事象は、本薬 0.92 mg 群に「意識消失」 (2.5% (1/40 例)) が認められたが、副作用、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。OLE 期では、心電図が評価された症例のうち、QTcF が 500 ms 超及び 480 ms 超、並びにベースラインから 60 ms 超及び 30 ms 超であった患者の割合は、それぞれ 0% (0/78 例)、0% (0/78 例)、0% (0/78 例) 及び 3.8% (3/78 例) であった。OLE 期の QT 延長関連の有害事象は認められなかった。導入期及び維持期で QTcF が 500 ms 超となった 2 例は、いずれも一過性の QT 延長であった。

海外臨床試験の安全性解析対象集団では、導入期安全性解析対象集団において、QT 延長関連の有害事象は「心電図 QT 延長」 (プラセボ群 0.4% (1/281 例)、本薬 0.92 mg 群 0.2% (1/496 例)) が認められ、プラセボ群で発現した事象のみ副作用と判断された。QT 延長関連の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。全安全性解析対象集団において、QT 延長関連の有害事象は、「心電図 QT 延長」 (プラセボ群 0.4% (2/508 例)、本薬 0.92 mg 群 0.3% (3/1,158 例))、「失神」 (本薬 0.92 mg 群 0.3% (3/1,158 例))、「心室性頻脈」 (本薬 0.92 mg 群 0.1%未満 (1/1,158 例))、「突然死」 (本薬 0.92 mg 群 0.1%未満 (1/1,158 例)) が認められたが、副作用はプラセボ群で発現した「心電図 QT 延長」 1 例であった。QT 延長関連の重篤な有害事象は、本薬 0.92 mg 群で「失神」及び「突然

死」各 1 例が認められたものの、重篤な副作用は認められなかった。QT 延長関連の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、QT 延長について臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

③ 心臓モニタリングの結果について

RPC01-3103 試験で実施された心臓モニタリング（表 57）の結果は以下のとおりであった。

RPC01-3103 試験の導入期において、心臓モニタリングが実施された被験者の仰臥位脈拍数及び立位脈拍数の推移は、表 59 のとおりであり、プラセボ群と比較して、本薬 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群でベースラインから低下する傾向が認められたが、45 bpm を下回る被験者は認められなかった。

表 59 心臓モニタリングが実施された被験者の仰臥位脈拍数及び立位脈拍数の推移（RPC01-3103 試験、導入期）

		プラセボ群 (24 例)	本薬 0.46 mg 群 (21 例)	本薬 0.92 mg 群 (22 例)
仰臥位脈拍数 (bpm)	ベースライン	68.5±10.03	71.3±10.34	69.1±8.84
	1 時間後	66.7±9.07	69.3±9.90	73.0±9.18
	ベースラインからの変化量	-0.5±5.60	-2.2±7.47	0.4±8.48
	2 時間後	69.4±9.48	72.3±10.35	70.1±8.89
	ベースラインからの変化量	2.2±7.87	0.7±8.63	-2.4±7.27
	3 時間後	70.0±9.50	72.2±9.43	67.7±10.26
	ベースラインからの変化量	2.8±8.50	0.7±8.38	-4.8±7.25
	4 時間後	68.5±7.62	70.1±8.99	70.2±7.99
	ベースラインからの変化量	1.3±7.40	-1.5±9.72	-2.4±8.29
立位脈拍数 (bpm)	5 時間後	66.9±7.10	69.2±9.63	68.2±9.47
	ベースラインからの変化量	-0.3±6.15	-2.3±9.68	-4.3±7.71
	6 時間後	67.8±9.92	68.3±8.57	67.2±8.22
	ベースラインからの変化量	0.6±7.95	-3.3±9.13	-5.3±7.75
	ベースライン	81.0±13.97	85.0±12.24	82.8±11.33
	1 時間後	78.6±11.64	82.5±12.42	84.5±9.48
	ベースラインからの変化量	-1.3±7.84	-1.4±9.29	1.9±9.79
	2 時間後	84.4±12.45	85.8±14.71	80.2±9.69
	ベースラインからの変化量	4.5±10.68	1.9±11.57	-2.4±8.70
立位脈拍数 (bpm)	3 時間後	87.7±13.12	83.7±13.08	80.4±8.66
	ベースラインからの変化量	7.9±11.75	-0.2±10.40	-2.2±8.51
	4 時間後	85.2±9.39	82.2±10.12	80.8±9.60
	ベースラインからの変化量	5.3±10.19	-1.7±10.86	-1.8±9.55
	5 時間後	80.4±9.59	80.2±9.65	79.6±11.31
	ベースラインからの変化量	0.5±10.32	-3.7±9.84	-2.9±12.03
	6 時間後	79.3±9.68	80.1±9.29	76.0±9.40
	ベースラインからの変化量	-0.6±8.70	-3.8±8.58	-6.5±10.59

平均値±標準偏差

また、RPC01-3103 試験の導入期において心臓モニタリングを延長した被験者はプラセボ群 1 例、本薬 0.46 mg 群 4 例、本薬 0.92 mg 群 3 例であり、心臓モニタリングを延長した理由のほとんどが「投与 6 時間後の脈拍数が投与後の最低値」であり、投与 8 時間後までには回復した。

心臓モニタリングの実施対象が全被験者から心疾患のリスクを有する患者のみに変更された治験実施計画書改訂第 3 版以降に、RPC01-3103 試験の導入期及び OLE 期の初回投与時に心臓モニタリングを実施した被験者は 10 例であった。心室性期外収縮及び心室性不整脈の既往歴があり、併用薬としてビソプロロールフマル酸塩（β 遮断薬）を投与されていた 1 例を除き、心拍数に問題はなく、心臓関連の有害事象も報告されなかった。ビソプロロールフマル酸塩（β 遮断薬）を投与されていた 1 例は、導入期ではプラセボ群に割り付けられ、導入期完了後に OLE 期に移行し本薬の投与開始 8 日目に徐脈（脈拍数は仰臥位で 43 bpm、立位で 47 bpm）が認められ、13 日間の休薬後、再度本薬の漸増投与¹⁰⁹⁾を行い、投与

¹⁰⁹⁾ 本被験者では RPC01-3103 試験にて規定された漸増スケジュールを変更し、再開 1～7 日目は本薬 0.23 mg、再開 8～14 日目は本薬 0.46 mg、再開 15 日目以降は本薬 0.92 mg を投与された。

再開 8 日目に心臓モニタリングを実施した。心臓モニタリングの結果、投与 6 時間後の脈拍数が最低値 (51 bpm) であったため投与 7 時間後まで心臓モニタリングを延長し、その後脈拍数は回復した。

以上より、心臓モニタリングが実施された患者において、臨床的に問題となる徐脈は認められなかった。

上記①～③より、本薬の漸増投与を実施した臨床試験では、心臓モニタリングが実施された患者も含め、臨床上的の問題となる心拍数の低下や心伝導異常の発現は認められなかったことから、初回投与時及び再開時の心臓モニタリングの実施は、心疾患のリスクを有する患者も含めて不要と考えた。

RPC01-3103 試験にて除外された患者 (表 57) への本薬投与は禁忌とすることが適切である。ただし、「QTcF 延長が認められる患者 (男性は 450 ms 超、女性は 470 ms 超)」について、UC 患者を対象とした臨床試験で組み入れられた QT 延長が認められない患者において、本薬投与により臨床的に重要な QT 延長が認められていないことから、当該患者を禁忌とする必要はないと考える。また、「スクリーニング時の安静時脈拍数が 55 bpm 未満の患者」について、患者によって心拍数が一過的に 55 bpm 未満に低下する場合もあり、UC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (RPC01-3101 試験) では、スクリーニング後、本薬投与開始前の安静時脈拍数が 55 bpm 未満であった被験者も組み入れられ、初回投与後の心臓モニタリングを実施中に安静時脈拍数が 45 bpm 未満に低下した被験者は認められなかったことから、当該患者を禁忌とする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬による徐脈のリスクを軽減するために漸増投与が必要と考える。一方、漸増投与した場合でも、RPC01-3103 試験ではプラセボ群に比べて本薬群の脈拍数がベースラインから低下する傾向が認められた。したがって、RPC01-3103 試験で除外された比較的徐脈に係るリスクが高い心関連疾患である、「投与開始前 6 カ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、症候性徐脈、入院を必要とする非代償性心不全、NYHA 分類 III 度又は IV 度の心不全を発症した患者」、「ペースメーカー植込み術後患者を除くモビッツ II 型第二度房室ブロック、第三度房室ブロック又は洞不全症候群の既往歴又は合併症のある患者」及び「未治療かつ重症の睡眠時無呼吸のある患者」への本薬投与は禁忌とすべきとの申請者の説明は妥当である。

QT 延長のリスクについては、UC 患者を対象とした国内外の臨床試験における安全性情報、QT/QTc 評価試験 (6.2.14 参照) 及び QT/QTc 間隔に対する薬物濃度－反応解析 (6.2.15 参照) の結果を踏まえると、本薬の臨床用量において、UC 患者を対象とした臨床試験で組み入れられたベースラインで QTcF 延長が認められない患者 (男性は 450 ms 以下、女性は 470 ms 以下) においては、現時点で本薬による明らかな QT 延長のリスクは認められていないとの申請者の説明は妥当と考える。一方、RPC01-3103 試験では「QTcF 延長が認められる患者 (男性は 450 ms 超、女性は 470 ms 超)」は除外されており、これらの患者に本薬を投与した場合の QT 延長等のリスクは不明であることから、QT 延長等の心伝導異常や不整脈を含めた心疾患のリスクを有する患者では、本薬投与による有益性と危険性を考慮した上で、本薬投与の可否を慎重に検討するよう注意喚起する必要がある。また、RPC01-3103 試験において QT 延長のリスクは認められていないとはいえ、プラセボ群と比較して本薬群で心電図異常が認められた被験者数が多かったこと等を踏まえると、製造販売後においても、本薬による QT 延長について引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報から、本薬のリスクベネフィットバランスへの影響を検討する必要がある。

RPC01-3103 試験では除外された「スクリーニング時の安静時脈拍数が 55 bpm 未満の患者」についても、本薬投与後の脈拍低下の程度を踏まえると、一律に禁忌とする必要はない。

申請者は、本薬投与開始時（投与後 6 時間まで）の心電図によるモニタリングは心疾患のリスクを有する患者も含めて不要と説明しているが、心疾患のリスクの有する患者では、わずかな徐脈であっても重大なリスクにつながり得る可能性があること、RPC01-3103 試験にて心疾患の既往歴があり、 β 遮断薬を併用していた患者に本薬を投与した際に、心拍数が 45 bpm を下回った例も認められていることから、当該リスクのある患者では本薬投与後はバイタルサインや心電図を注意深くモニタリングすべきである。したがって、本薬の投与開始前にはすべての患者においてバイタルサインの確認及び心電図検査を実施し、これらの異常の有無を確認した上で、心拍数低下、心伝導異常や不整脈を含めた心疾患のリスクを有する又はこれらのリスクを有する薬剤を投与中の患者では、初回投与時及び再開時における心臓モニタリングを RPC01-3103 試験に準じて実施するよう注意喚起することが適切である。

また、本薬の作用機序から、漸増投与を行っても徐脈性不整脈が生じる可能性はあることから、患者には本薬投与後に徐脈性不整脈に関する徴候又は症状が認められた場合には速やかに医療機関に連絡するよう注意喚起する必要がある。さらに、そのような連絡を受けた場合は、徐脈の程度によっては本薬の投与を中止し、循環器を専門とする医師と連携して対応する等、適切な処置が行える管理下で本薬を投与するよう添付文書にて注意喚起する必要がある。

なお、投与開始時の用量漸増方法に関しては、7.R.4.1 で検討する。

7.R.2.4.2 黄斑浮腫について

申請者は、黄斑浮腫について、以下のように説明している。

S1P 受容体調節薬は、血管内皮細胞の S1P₁ 受容体に作用することで血管血液網膜関門の機能を低下させ、黄斑浮腫を引き起こすことが知られている。RPC01-3103 試験における黄斑浮腫に関連する有害事象¹¹⁰⁾ は、導入期及び OLE 期では認められず、維持期ではプラセボ群及び本薬 0.46 mg 群には認められなかったが、本薬 0.92 mg 群で「黄斑浮腫」2.5% (1/40 例) が認められた。維持期で発現した黄斑浮腫は、副作用と判断されたが、非重篤であり、本薬の中止により回復した。

海外臨床試験の安全性解析対象集団では、導入期安全性解析対象集団における黄斑浮腫に関連する有害事象¹¹¹⁾ の発現割合は、プラセボ群 0% (0/281 例)、本薬 0.92 mg 群 0.2% (1/496 例) であり、本薬群の「黄斑浮腫」1 例は副作用と判断され、非重篤であったが、投与中止に至った。全安全性解析対象集団における発現割合は、プラセボ群 0% (0/508 例)、本薬 0.92 mg 群 0.6% (7/1,158 例) であり、いずれも非重篤であり、副作用と判断され、そのうち 4 例が投与中止に至った。

RPC01-3103 試験及び海外臨床試験の全安全性解析対象集団の本薬 0.92 mg 群で黄斑浮腫が認められた 8 例中 6 例は、黄斑浮腫に対するリスク因子（糖尿病、ぶどう膜炎、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈血栓症、視神経乳頭症、緑内障、網膜上膜、全身性エリテマトーデス〈重複あり〉）を有していた。

以上を踏まえると、本薬投与により黄斑浮腫が発現する可能性があることから、黄斑浮腫の既往又はリスク因子を有する患者では、本薬投与前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、本薬投与中も定期的な眼科学的検査を実施することを注意喚起する。また、本薬投与中に黄斑浮腫が疑われる症状が発現した場合は眼科学的検査を実施し、黄斑浮腫が確認された場合には、本薬の投与を中止することを添付文書において注意喚起する。

¹¹⁰⁾ 眼科医により黄斑浮腫と確定診断された有害事象

¹¹¹⁾ MedDRA/J PT「黄斑浮腫」又は「囊胞様黄斑浮腫」に該当する有害事象

機構は、以下のように考える。

本薬の作用機序も踏まえると、本薬の投与により黄斑浮腫の発現が懸念される。また、国内外の臨床試験において、黄斑浮腫の既往又はリスク因子の有無にかかわらず、本薬群では黄斑浮腫の発現が認められている。以上に加え、黄斑浮腫の状態を長期間放置すると失明に至る可能性があることも考慮し、以下を添付文書で注意喚起する必要がある。

- 本薬は黄斑浮腫が発現した際に、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合に使用すること。
- 黄斑浮腫の既往又はリスク因子を有する患者（ぶどう膜炎、糖尿病等）では黄斑浮腫の有無を確認するため本薬投与開始前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。
- 黄斑浮腫の既往又はリスク因子の有無にかかわらず、本薬投与中は眼底検査を含む定期的な眼科学的検査を実施すること。
- 投与中に視覚に異常が認められた場合及び患者が視覚障害を訴えた場合には眼科学的検査を実施すること及び黄斑浮腫が確認された場合には本薬を中止すること。

7.R.2.4.3 肝機能障害について

申請者は、肝機能障害について、以下のように説明している。

他の S1P 受容体調節薬の投与により肝酵素上昇が認められていることから、RPC01-3103 試験では、肝機能に関する臨床検査値が以下（表 60）に該当し、かつ治験薬投与以外の理由で説明できない場合、治験薬の投与を中止した。

表 60 肝機能障害発現時の治験薬中止基準

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• ALT 又は AST が基準値上限の 8 倍超• ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超、かつ 2 週間以内に実施した再検査でも同様であった場合• ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍超又は PT-INR が 1.5 超の場合• ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超、かつ疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛、右上腹部圧痛、発熱、発疹又は好酸球増加症（5%超）を呈した場合 |
|--|

RPC01-3103 試験の導入期に発現した肝機能障害に関連する有害事象及び副作用¹¹²⁾ は表 61 のとおりであり、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は、本薬各群でプラセボ群よりも高く、本薬 0.46 mg 群と本薬 0.92 mg 群との間で大きく異ならなかったものの、副作用の発現割合は本薬 0.46 mg 群に比較して本薬 0.92 mg 群で高かった。いずれの有害事象も非重篤であり、重症度も軽度又は中等度の無症候性であった。投与中止に至った有害事象は、本薬 0.92 mg 群の「ALT 増加」及び「AST 増加」各 2 例、並びに「薬物性肝障害」1 例であり、いずれも副作用と判断された。本薬群 0.92 mg の「薬物性肝障害」の 1 例が表 60 の中止基準に該当し、治験薬の中止により軽快した。

¹¹²⁾ MedDRA/J SOC 「臨床検査」 又は 「肝胆道系障害」 のうち、肝機能障害に関連する有害事象

表 61 肝障害に関連する有害事象及び副作用の発現状況 (RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (65 例)		本薬 0.46 mg 群 (68 例)		本薬 0.92 mg 群 (65 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	1.5 (1)	1.5 (1)	10.3 (7)	4.4 (3)	10.8 (7)	10.8 (7)
ALT 増加	0	0	1.5 (1)	1.5 (1)	3.1 (2)	3.1 (2)
肝機能異常	1.5 (1)	1.5 (1)	0	0	3.1 (2)	3.1 (2)
AST 増加	0	0	0	0	3.1 (2)	3.1 (2)
肝機能検査値上昇	0	0	2.9 (2)	2.9 (2)	1.5 (1)	1.5 (1)
γ-GT 増加	0	0	1.5 (1)	0	1.5 (1)	1.5 (1)
薬物性肝障害	0	0	0	0	1.5 (1)	1.5 (1)
肝酵素上昇	0	0	2.9 (2)	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	0	0	1.5 (1)	0	0	0

発現割合 (例数)、MedDRA/J ver. 26.0

維持期に発現した肝機能障害に関連した有害事象は、「γ-GT 増加」(本薬 0.46 mg 群 10.8% (4/37 例)、本薬 0.92 mg 群 2.5% (1/40 例))、「ALT 増加」(プラセボ群 5.0% (1/20 例)、本薬 0.92 mg 群 2.5% (1/40 例))、「肝機能異常」(プラセボ群 5.0% (1/20 例)、本薬 0.92 mg 群 2.5% (1/40 例))、「肝機能検査値上昇」(本薬 0.92 mg 群 2.5% (1/40 例))、「AST 増加」(本薬 0.46 mg 群 2.7% (1/37 例))であった。維持期に発現した肝機能障害に関連した副作用は、「γ-GT 増加」(本薬 0.46 mg 群 10.8% (4/37 例)、本薬 0.92 mg 群 2.5% (1/40 例))、「ALT 増加」(本薬 0.92 mg 群 2.5% (1/40 例))、「肝機能検査値上昇」(本薬 0.92 mg 群 2.5% (1/40 例))、「AST 増加」(本薬 0.46 mg 群 2.7% (1/37 例))であった。いずれの有害事象も非重篤及び軽度であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

OLE 期に 2 例以上に発現した肝機能障害に関連した有害事象の発現割合は、「肝機能異常」5.4% (9/168 例)、「γ-GT 増加」4.8% (8/168 例)、「ALT 増加」3.0% (5/168 例)、「AST 増加」1.8% (3/168 例)、「肝機能検査値上昇」1.8% (3/168 例)、「肝障害」1.8% (3/168 例)、「肝酵素上昇」1.2% (2/168 例)、「脂肪肝」1.2% (2/168 例)であった。OLE 期の肝機能障害に関連した副作用の発現割合は、「γ-GT 増加」4.2% (7/168 例)、「ALT 増加」及び「肝機能異常」各 2.4% (4/168 例)、「AST 増加」及び「肝酵素上昇」1.2% (2/168 例)、「肝機能検査値上昇」、「肝障害」及び「肝不全」各 0.6% (1/168 例)であった。いずれの有害事象も非重篤及び軽度又は中等度であった。投与中止に至った有害事象は、「肝機能異常」、「肝不全」及び「肝機能検査値上昇」各 1 例であり、いずれも副作用と判断された。「肝不全」1 例が表 60 の中止基準に該当し、治験薬の中止により回復した。

海外臨床試験の安全性解析対象集団では、導入期安全性解析対象集団において発現割合が 1%以上であった肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群では認められず、本薬 0.92 mg 群では、「ALT 増加」(2.4% (12/496 例))、「AST 増加」(1.2% (6/496 例))及び「γ-GT 増加」(1.2% (6/496 例))が認められた。重篤な肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群で「黄疸」1 例が認められ、本薬 0.92 mg 群では認められなかった。投与中止に至った肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群では認められず、本薬 0.92 mg 群では「ALT 増加」及び「肝酵素上昇」各 1 例が認められた。全安全性解析対象集団において発現割合が 1%以上であった肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群では認められず、本薬 0.92 mg 群では、「ALT 増加」(6.6% (77/1,158 例))、「γ-GT 増加」(4.6% (53/1,158 例))、「AST 増加」(3.1% (36/1,158 例))、「肝機能検査値上昇」(1.6% (19/1,158 例))及び「肝酵素上昇」(1.5% (17/1,158 例))が認められた。重篤な肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群で「急性胆嚢炎」、「胆石症」及び「黄疸」各 1 例、本薬 0.92 mg 群で「胆嚢炎」、「急性胆嚢炎」、「胆石症」、「黄疸」、「高ビリルビン血症」及び「肝機能検査値上昇」各 1 例で認められた。治験薬の投与中止に至った肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群では認められず、本薬 0.92 mg 群で

「ALT 増加」4 例、「肝機能検査値上昇」2 例、「胆汁うっ滞」、「薬物性肝障害」、「高ビリルビン血症」、「黄疸」、「 γ -GT 増加」及び「肝酵素上昇」各 1 例で認められた。

海外の製造販売後に本薬 0.92 mg 投与を受けた RMS 患者 1 例において、本薬投与開始 10 日目に黄疸を認めたものの、本薬の投与を継続し、本薬投与開始 32 日目に急性肝不全を発現し、肝移植が実施されたとの報告があった。当該患者では非アルコール性脂肪肝炎を合併しており、その影響も考えられたものの、本薬との因果関係は否定されなかった。

以上のような本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の肝機能障害関連の発現状況を踏まえ、本薬の重大な副作用として肝機能障害がおこる可能性があること、また、本薬投与後は、肝機能障害を示唆する症状が発現した患者では肝機能検査を行うことを注意喚起する必要がある。

機構は、以下のように考える。

RPC01-3103 試験において、肝機能障害に関連する有害事象及び副作用の発現割合が、プラセボ群に比べ本薬投与群で高い傾向が認められており、海外の製造販売後に本薬との因果関係が否定できない重度の肝機能障害の発現が認められたことも踏まえると、重大な副作用として肝機能障害が発現する可能性がある旨を注意喚起することが適切である。また、RPC01-3103 試験は定期的な肝機能検査が設定されており、治験薬中止基準に該当した 2 例はいずれも本薬の中止により回復又は軽快し、重篤に至った症例は認められなかった。したがって、本薬投与前は肝機能検査を実施し、本薬投与後にも、RPC01-3103 試験に準じて、肝機能障害が疑われる症状がなくても、定期的に肝機能検査を行うことを注意喚起することが適切である。

7.R.2.4.4 リンパ球数の減少及び感染症について

申請者は、リンパ球数減少及び感染症について、以下のように説明している。

本薬がリンパ球上の S1P 受容体に作用することで、末梢リンパ組織内にリンパ球が保持され、循環血中のリンパ球が減少する（3.R.1 参照）ため、リンパ球数の減少に起因する感染症の発現が懸念される。

本薬の作用による血中リンパ球数の減少に関して、RPC01-3103 試験では、リンパ球絶対数が $200/\text{mm}^3$ 未満となった場合、治験薬の投与を休薬し、その後は週 1 回の頻度で検査し、リンパ球絶対数が $500/\text{mm}^3$ を上回った時点で治験薬を投与再開することと規定されていた。導入期及び維持期で、リンパ球絶対数が $200/\text{mm}^3$ 未満となった被験者の割合¹¹³⁾ は、プラセボ群で 0% (0/65 例)、本薬 0.46 mg 群で 3.0% (2/67 例)、本薬 0.92 mg 群で 13.8% (9/65 例) であり、このうち感染症が発現した被験者は認められなかった。リンパ球絶対数が $200/\text{mm}^3$ 未満となって治験薬の投与を休薬した 11 例のリンパ球絶対数の推移は、休薬後 2 週間以内に全例が $200/\text{mm}^3$ 以上に、11 例中 4 例は $500/\text{mm}^3$ 以上になり、最終的には全例で $500/\text{mm}^3$ 以上まで回復し、11 例中 9 例で治験薬の投与が再開された。OLE 期では、リンパ球絶対数が $200/\text{mm}^3$ 未満となった被験者の割合¹¹³⁾ は 10.8% (18/165 例) であり、このうち 1 例で軽度かつ非重篤な上咽頭炎及び細菌性結膜炎が認められた。リンパ球絶対数が $200/\text{mm}^3$ 未満になった時期に重篤な感染症が発現した被験者は認められなかった。

UC 患者を対象とした本薬の臨床試験では、表 62 の感染症関連の選択基準を満たした場合に臨床試験に参加できることとした。

¹¹³⁾ 治験薬投与後に末梢リンパ球絶対数を評価することができた症例数に対する割合

表 62 感染症関連の選択基準

- ・抗 VZV IgG 抗体が陽性である又は無作為化 30 日以上前に VZV ワクチン接種が完了している
- ・活動性感染が認められない、スクリーニング前 30 日以内に入院若しくは抗生剤の静脈投与又はスクリーニング前 14 日以内に抗生剤の経口投与が必要な重大な感染症が認められない
- ・再発性又は慢性感染症（B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 等）の既往又は合併がない
- ・無作為化 4 週間以内に生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種を受けていない

RPC01-3103 試験の導入期における感染症に関する有害事象（MedDRA/J SOC「感染症および寄生虫症」）の発現状況は表 63 のとおりであった。感染症に関する副作用の発現頻度は、プラセボ群 1.5%（1/65 例：扁桃炎）、本薬 0.46 mg 群 2.9%（2/68 例：上咽頭炎及び歯周炎各 1 例）、本薬 0.92 mg 群 1.5%（1/65 例：帯状疱疹）であった。感染症に関する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。

表 63 感染症に関する有害事象の発現状況（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (65 例)	本薬 0.46 mg 群 (68 例)	本薬 0.92 mg 群 (65 例)
感染症	20.0 (13)	13.2 (9)	12.3 (8)
本薬 0.46 mg 群又は 0.92 mg 群に 1 例以上発現した有害事象			
上咽頭炎	6.2 (4)	7.4 (5)	7.7 (5)
COVID-19	3.1 (2)	2.9 (2)	1.5 (1)
帯状疱疹	1.5 (1)	0	1.5 (1)
爪囲炎	0	0	1.5 (1)
肺炎	0	0	1.5 (1)
鼻前庭炎	0	2.9 (2)	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1.5 (1)	0
歯周炎	0	1.5 (1)	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver. 26.0

維持期における感染症に関する有害事象の発現状況は表 64 のとおりであった。感染症に関する副作用の発現頻度は、プラセボ群 0%（0/20 例）、本薬 0.46 mg 群 8.1%（3/37 例：帯状疱疹、歯肉炎及び歯周炎各 1 例）、本薬 0.92 mg 群 2.5%（1/40 例：帯状疱疹）であった。維持期で発現した重篤な感染症に関する有害事象は、本薬 0.92 mg 群の 1 例（COVID-19）に認められたものの、副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 64 感染症に関する有害事象の発現状況（RPC01-3103 試験、維持期、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (20 例)	本薬 0.46 mg 群 (37 例)	本薬 0.92 mg 群 (40 例)
感染症	45.0 (9)	43.2 (16)	35.0 (14)
本薬 0.46 mg 群又は 0.92 mg 群に 1 例以上発現した有害事象			
上咽頭炎	10.0 (2)	13.5 (5)	10.4 (4)
COVID-19	5.0 (1)	5.4 (2)	10.0 (4)
口腔ヘルペス	0	5.4 (2)	2.5 (1)
歯周炎	5.0 (1)	2.7 (1)	2.5 (1)
コロナウイルス感染	0	2.7 (1)	2.5 (1)
帯状疱疹	0	2.7 (1)	2.5 (1)
感染性腸炎	0	2.7 (1)	2.5 (1)
感染性小腸結腸炎	0	0	2.5 (1)
上気道感染	0	0	2.5 (1)
胃腸炎	10.0 (2)	5.4 (2)	0
膀胱炎	0	5.4 (2)	0
麦粒腫	5.0 (1)	2.7 (1)	0
歯肉炎	0	2.7 (1)	0
副鼻腔炎	0	2.7 (1)	0
白癬感染	0	2.7 (1)	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver. 26.0

OLE 期における感染症に関する有害事象の発現割合は 48.8% (82/168 例) であった。2%以上認められた感染症に関する有害事象の発現割合は、「COVID-19」22.0% (37/168 例)、「上咽頭炎」20.2% (34/168 例)、「帯状疱疹」及び「咽頭炎」各 3.0% (5/168 例)、「コロナウイルス感染」、「口腔ヘルペス」及び「歯周炎」各 2.4% (4/168 例) であった。重篤な有害事象として、「虫垂炎」2 例、「感染性腸炎」及び「蜂巣炎」各 1 例が認められたが、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象として「感染性腸炎」1 例が認められたが、投与中止に至った副作用は認められなかった。

海外臨床試験の安全性解析対象集団では、導入期安全性解析対象集団における感染症に関する有害事象の発現割合は、プラセボ群 10.7% (30/281 例)、本薬 0.92 mg 群 9.9% (49/496 例) で同程度であった。いずれかの群で 3 例以上に発現した感染症は、「上咽頭炎」(プラセボ群 1.1% <3/281 例)、本薬 0.92 mg 群 3.0% <15/496 例)、 「上気道感染」 (プラセボ群 1.1% <3/281 例)、本薬 0.92 mg 群 1.2% <6/496 例)) であった。感染症に関する重篤な有害事象は、プラセボ群で「気管支炎」1 例、本薬 0.92 mg 群で「虫垂炎」、「上咽頭炎」、「腎盂腎炎」及び「前庭神経炎」各 1 例であった。感染症に関する投与中止に至った有害事象は認められなかった。全安全性解析対象集団において、プラセボ群より本薬 0.92 mg 群で 1%以上発現割合が高かった感染症は、「上咽頭炎」(プラセボ群 2.0% <10/508 例)、本薬 0.92 mg 群 7.5% <87/1,158 例)、 以下同順)、「上気道感染」 (2.2% <11/508 例)、5.3% <61/1,158 例))、「気管支炎」 (0.6% <3/508 例)、2.5% <29/1,158 例))、「帯状疱疹」 (0.4% <2/508 例)、2.4% <28/1,158 例))、「副鼻腔炎」 (0.4% <2/508 例)、2.1% <24/1,158 例))、「気道感染」 (0.4% <2/508 例)、1.4% <16/1,158 例)) 及び「ウイルス性気道感染」 (0% <0/508 例)、1.2% <14/1,158 例)) であった。感染症に関連する重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.4% (7/508 例)、本薬 0.92 mg 群 2.4% (28/1,158 例) であり、本薬 0.92 mg 群で 3 例以上に認められた重篤な感染症に関連する事象は、「虫垂炎」(プラセボ群 0.2% <1/508 例)、本薬 0.92 mg 群 0.5% <6/1,158 例)、 以下同順)、「肺炎」 (0% <0/508 例)、0.4% <5/1,158 例))、「コロナウイルス感染」 (0% <0/508 例)、0.3% <3/1,158 例)) であった。感染症に関連する投与中止に至った有害事象は、「帯状疱疹」(プラセボ群 0% <0/508 例)、本薬 0.92 mg 群 0.3% <3/1,158 例))、「クロストリジウム・ディフィシレ感染」、「丹毒」、「結核」、「尿路感染」 (いずれもプラセボ群 0% <0/508 例)、本薬 0.92 mg 群 0.1%未満 <1/1,158 例)) であった。

以上より、RPC01-3103 試験等において、本薬の投与により循環血中のリンパ球数の減少及び感染症の発現が認められたことから、本薬投与による循環血中のリンパ球の減少により、感染症のリスクが高まる可能性があること、本薬投与開始前にリンパ球数を確認することを、添付文書において注意喚起する。ただし、RPC01-3103 試験では、リンパ球絶対数が $200/\text{mm}^3$ 未満になったときに重篤な感染症が発現した被験者は認められず、リンパ球絶対数が $200/\text{mm}^3$ 未満になることで感染症のリスクが増加するとの明確なデータは得られなかったことから、本邦の添付文書ではリンパ球数の減少を基準として本薬の中断及び再開の規定を設定する必要性はないと考える。

また、主要活性代謝物である CC112273 の $t_{1/2}$ の中央値は約 10~16 日であり (6.2.2 参照)、被験者間のばらつきも考慮すると、CC112273 の消失には 3 カ月要することがある。海外臨床試験の全安全性解析対象集団を用いた解析¹¹⁴⁾ では、被験者の 66.1%は投与中止 2 カ月後に、被験者の 79.0%は投与中止 3

¹¹⁴⁾ 本薬 0.92 mg を 90 日間以上投与され、リンパ球数が評価された 353 例において、Kaplan-Meier 法により、末梢リンパ球絶対数が基準値範囲内に回復する被験者の割合が推定された。

カ月後に、末梢リンパ球絶対数が基準値範囲内（1,000/mm³）に回復することが推定された。以上を踏まえ、投与中止してもその後3カ月は感染症に対する観察を継続することを注意喚起する。

さらに、国内外の臨床試験では抗 VZV IgG 抗体が陽性である又は無作為化 30 日以上前に VZV ワクチン接種が完了している患者のみ組み入れており、本薬の投与中に VZV に初感染すると重症化するおそれがあることから、本薬投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往歴や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮すること、接種する場合はワクチンの効果が得られるまで期間を空けて本薬投与開始することを注意喚起する。加えて、本薬投与中の弱毒生ワクチンの接種は感染症を誘発する可能性があることから、本薬投与中及び投与終了後3カ月間は弱毒生ワクチン接種を避けることを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験における感染症の発現割合は、プラセボ群と本薬投与群との間に大きな差は認められていないものの、本薬投与群で重篤な感染症に関連する有害事象が認められており、本薬の作用機序及び薬物動態も踏まえると、本薬投与中及び投与中止後3カ月間は、循環血中のリンパ球の減少及び感染症の発現に十分注意する必要があると考える。

RPC01-3103 試験では、リンパ球数に関する定期的な検査と、リンパ球数に応じた治験薬の投薬休業及び再開の基準が規定されており、その結果として、臨床的に問題となるような感染症は認められなかった。また、RPC01-3103 試験で末梢リンパ球絶対数が 200/mm³ 未満となった被験者で感染症が認められなかったとはいえ、その結果を以てリンパ球数による管理が不必要と結論付けることが適切とは判断できない。したがって、RPC01-3103 試験に準じて、添付文書において、本薬投与中は定期的に血液検査を行い、リンパ球数が 200/mm³ 未満となった場合には、本薬を休業し、感染症の徴候に注意し、投与再開についてはリンパ球数が 500/mm³ 以上まで回復することを目安とするよう注意喚起することが適切と考える。

国内外の臨床試験では抗 VZV IgG 抗体が陽性である又は無作為化 30 日以上前に VZV ワクチン接種完了している患者のみ組み入れられており、国内外の臨床試験において発現割合は低いものの「帯状疱疹」の有害事象の発現が認められていることから、本薬投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往歴や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮すること、接種する場合はワクチンの効果が得られるまで期間を空けて本薬投与を開始することを注意喚起するとの申請者の説明は妥当である。さらに、生ワクチンについては感染症を誘発する可能性があることから、本薬投与中の生ワクチン接種は避けるよう注意喚起することも適切である。

7.R.2.4.5 進行性多巣性白質脳症（PML）について

申請者は、PML について、以下のように説明している。

S1P 受容体調節薬が投与された患者で、JC ウイルス（JCV）による脳への日和見感染症である PML が発現することが知られている。RPC01-3103 試験では、PML を発現した被験者は認められなかったが、UC 以外を対象した試験も含む海外臨床試験において、本薬が投与された 6,057 例（データカットオフ：2020 年 12 月 31 日）のうち、RMS 患者を対象とした海外臨床試験の被験者 1 例に PML の発現が認められた。

以上を踏まえて、本薬の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察し、PML が疑われる症状があらわれた場合には、本薬の投与を中止し、適切な処置を行うよう、添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

RPC01-3103 試験及び UC を対象とした海外臨床試験では PML の発現は認められなかったものの、RMS 患者を対象とした海外臨床試験では本薬投与後に 1 例で PML が認められていること、PML は他の S1P 受容体調節薬の既知のリスクであること、本薬の作用機序を踏まえると、本薬の投与に際して PML の発症に十分注意する必要がある。したがって、添付文書において、本薬の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察し、PML が疑われる症状があらわれた場合には、本薬の投与中であれば本薬の投与を中止することも含め、適切な処置を行うよう注意喚起することが適切である。

7.R.2.4.6 可逆性後白質脳症症候群（PRES）について

申請者は、PRES について、以下のように説明している。

他の S1P 受容体調節薬が投与された患者で、PRES の発現が報告されている。RPC01-3103 試験では PRES の発現は認められなかった。海外臨床試験においては、本薬投与を受けた 6,057 例（データカットオフ：20██ 年 █ 月 █ 日）のうち、RMS 患者を対象とした海外臨床試験の被験者 1 例で、PRES の発現が認められたが、当該症例は PRES の併発が知られているギラン・バレー症候群が発現した患者であった。当該患者 1 例以外は PRES の報告はなく、本薬投与により PRES が発現する機序は不明であることから、添付文書の「その他の注意」において、RMS 患者を対象とした臨床試験において、ギラン・バレー症候群に併発した PRES が報告されている旨を記載する。

機構は、以下のように考える。

PRES は他の S1P 受容体調節薬の既知のリスクであり、RPC01-3103 試験では PRES の発現は認められなかったものの、海外臨床試験では本薬を投与された RMS 患者で PRES が認められている。したがって、本薬の投与に際して PRES の発現に注意が必要であり、PRES が疑われる症状があらわれた場合には、本薬の投与を中止し、適切な処置を行うよう、添付文書で注意喚起する必要がある。

7.R.2.4.7 悪性腫瘍について

申請者は、悪性腫瘍について、以下のように説明している。

本薬は循環血中のリンパ球数を減少させることから、悪性腫瘍のリスクに影響する可能性は否定できない。

RPC01-3103 試験における悪性腫瘍に関連する有害事象¹¹⁵⁾は、導入期及び維持期では認められず、OLE 期に「精巣癌」1 例が認められた。

海外臨床試験の安全性解析対象集団では、導入期安全性解析対象集団における悪性腫瘍に関連する有害事象は、プラセボ群では認められず、本薬 0.92 mg 群で「扁平上皮癌」1 例が認められた。全安全性解析対象集団における悪性腫瘍に関する有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.4%（2/508 例）及び本薬 0.92 mg 群 1.3%（15/1,158 例）であった。本薬 0.92 mg 群で発現した悪性腫瘍は、「基底細胞癌」0.4%（5/1,158 例）、「腺癌」、「結腸腺癌」、「乳癌」、「皮膚上皮内癌」、「子宮頸部癌第 0 期」、「肺の悪性新生物」、「前立腺癌」、「直腸腺癌」、「直腸癌第 2 期」及び「扁平上皮癌」各 1 例であった。本薬 0.92 mg 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かったものの、全安全性解析対象集団では、プラ

¹¹⁵⁾ MedDRA/J SMQ「悪性腫瘍」に該当する有害事象

セボ群よりも本薬 0.92 mg 群の投与期間が長かったこと（プラセボ群 249.2 人・年及び本薬群 2,196.4 人・年）が影響していると考ええる。

以上より、本薬の国内外の臨床試験において悪性腫瘍の発現は限られており、本薬との因果関係は明確ではないものの、国内外の臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されている旨を添付文書の「その他の注意」に記載する。

機構は、以下のように考える。

本薬の国内外の臨床試験において悪性腫瘍の発現は限られており、現時点において、本薬と悪性腫瘍との関連性は明確ではないものの、本薬と悪性腫瘍の関係を十分に検討可能な規模での評価ができているとは言えないこと、本薬は循環血中のリンパ球数を減少させ、悪性腫瘍に対する免疫応答を抑制する可能性もあることから、臨床試験における悪性腫瘍の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することが適切である。また、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.2.4.8 呼吸器関連事象（感染症を除く）について

申請者は、呼吸器関連事象（感染症を除く）について、以下のように説明している。

本薬の非臨床試験において認められた肺の重量高値、肺泡マクロファージ集簇等は S1P₁ 受容体のクラスエフェクトと考えられ（3.R.2 参照）、いずれも回復性が認められた（5.2 参照）。

RPC01-3103 試験では重度の肺疾患患者は除外された。RPC01-3103 試験の導入期における呼吸器に関連する有害事象¹¹⁶⁾の発現割合は、プラセボ群 1.5%（1/65 例：間質性肺疾患）、本薬 0.46 mg 群 0%（0/68 例）、本薬 0.92 mg 群 1.5%（1/65 例：咳嗽）であり、プラセボ群の間質性肺疾患 1 例は副作用と判断された。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、いずれもプラセボ群で 1.5%（1/65 例：間質性肺疾患）に認められ、本薬 0.46 mg 群及び本薬 0.92 mg 群では認められなかった。維持期における呼吸器に関連する有害事象の発現割合は、本薬 0.46 mg 群 2.7%（1/37 例：呼吸困難）、本薬 0.92 mg 群 2.5%（1/40 例：咳嗽）であったが、いずれも副作用とは判断されず、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。OLE 期における呼吸器に関連する有害事象の発現割合は、「咳嗽」5.4%（9/168 例）、「喘息」1.8%（3/168 例）、「咳喘息」1.2%（2/168 例）であり、「咳嗽」及び「咳喘息」各 1 例は副作用と判断されたが、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。

海外臨床試験の安全性解析対象集団において、導入期安全性解析対象集団では、呼吸器に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.4%（4/281 例）、本薬 0.92 mg 群 2.2%（11/496 例）であったが、副作用は認められなかった。呼吸器に関連する重篤な有害事象は認められなかったが、投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 0%（0/281 例）、本薬 0.92 mg 群 0.2%（1/496 例：呼吸困難）に認められた。全安全性解析対象集団では、呼吸器に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.6%（13/508 例）、本薬 0.92 mg 群 8.0%（93/1,158 例）であったが、副作用は認められなかった。呼吸器に関連する重篤な有害事象は、本薬 0.92 mg 群のみで 0.6%（7/1,158 例：急性呼吸窮迫症候群、特発性肺線維症、間質性肺疾患、胸膜炎、気胸、嚢胞性肺疾患、肺塞栓症、肺微小塞栓各 1 例〈重複あり〉）に認められた。呼吸器に関連する投与中止に至った有害事象は、本薬 0.92 mg 群のみで 0.4%（5/1,158 例：呼吸困難 2 例、間質性肺疾患、胸膜炎及び肺塞栓症各 1 例）に認められた。

¹¹⁶⁾ MedDRA/J SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」のうち、呼吸器に関連する有害事象

海外臨床試験の全安全性解析対象集団では、全般的にプラセボ群よりも本薬 0.92 mg 群の投与期間が長く、曝露期間で調整した 1,000 人・年あたりの呼吸器に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群で 52.7、本薬 0.92 mg 群で 45.0 であり、両群に明確な差異は認められなかった。さらに、海外臨床試験において、本薬 0.92 mg 群でのみ重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が認められたが、いずれも副作用とは判断されず、2 例以上認められたものは投与中止に至った有害事象の「呼吸困難」2 例（いずれも非重篤）のみであった。

海外臨床試験の全安全性解析対象集団のうち、24 カ月時点まで本薬 0.92 mg が投与され、かつ FEV₁ 及び FVC のデータを有する 261 例において、FEV₁ 及び FVC のベースラインからの変化率の中央値は、10 週時点でそれぞれ-2.9%及び-1.9%、12 カ月時点でそれぞれ-2.7%及び-1.1%、18 カ月時点でそれぞれ-3.5%及び-2.7%、24 カ月時点でそれぞれ-3.6%及び-2.9%であり、長期投与により FEV₁ 及び FVC の低下が認められたものの、臨床的に問題となるような変化は認められなかった。以上より、重大な呼吸器疾患に対する注意喚起や重度の肺疾患を有する患者への本薬の使用に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

RPC01-3103 試験において本薬が投与された被験者に、呼吸器に関連する重篤な有害事象は認められていない。しかしながら、本薬の非臨床試験において肺への影響が認められていること、海外臨床試験では呼吸機能の低下が認められたこと、RPC01-3103 試験には重度の肺疾患を有する被験者は組入れられていないことを踏まえ、重度の呼吸器疾患を有する患者に本薬を投与する場合には、症状が増悪するおそれがあることを添付文書において注意喚起した上で、製造販売後において呼吸器関連事象の発現状況を情報収集する必要があると考える。

7.R.2.4.9 血栓塞栓症について

機構は、他の S1P 受容体調節薬で血栓塞栓症の発現が認められていることを踏まえ、本薬による血栓塞栓症について説明を求め、申請者は以下のように説明している。

RPC01-3103 試験の導入期における血栓塞栓症に関連する有害事象¹¹⁷⁾は、「末梢性浮腫」（プラセボ群 3.1%〈2/65 例〉、本薬 0.46 mg 群 0%〈0/68 例〉、本薬 0.92 mg 群 1.5%〈1/65 例〉）が認められたが、副作用とされたのはプラセボ群の末梢性浮腫 1 例であり、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。維持期における血栓塞栓症に関連する有害事象は、「末梢性浮腫」（プラセボ群 5.0%〈1/20 例〉、本薬 0.46 mg 群 0%〈0/37 例〉、本薬 0.92 mg 群 2.5%〈1/40 例〉）、「片麻痺」（プラセボ群 0%〈0/20 例〉、本薬 0.46 mg 群 2.7%〈1/37 例〉、本薬 0.92 mg 群 0%〈0/40 例〉）が認められ、副作用は認められなかったが、本薬 0.46 mg 群で認められた片麻痺 1 例は重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象であった。OLE 期における血栓塞栓症に関連する有害事象は、「脳梗塞」及び「末梢性浮腫」（いずれも 0.6%〈1/168 例〉）が認められたが、副作用は認められず、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。

海外臨床試験の導入期安全性解析対象集団において、血栓塞栓症に関連する有害事象は、プラセボ群で 1.4%（4/281 例）、本薬 0.92 mg 群で 1.2%（6/496 例）に認められたが、副作用は認められなかった。血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象は本薬 0.92 mg 群のみで 0.2%（1/496 例：虚血性脳卒中）に認められた。血栓塞栓症に関連する投与中止に至った有害事象は認められなかった。全安全性解析対象集団

¹¹⁷⁾ MedDRA SMQ「心不全」、「動脈の塞栓および血栓」、「静脈の塞栓および血栓」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」、「心筋梗塞」又は「その他の虚血性心疾患」に該当する有害事象

において、血栓塞栓症に関連する有害事象は、プラセボ群で 1.4% (7/508 例)、本薬 0.92 mg 群で 4.2% (49/1,158 例) で認められたが、副作用は認められなかった。血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象は、本薬 0.92 mg 群のみで 0.8% (9/1,158 例：虚血性脳卒中 4 例、脳血管障害、急性冠動脈症候群、狭心症、冠動脈狭窄、肺塞栓症及び肺微小塞栓各 1 例〈重複あり〉) に認められた。血栓塞栓症に関連する投与中止に至った有害事象は、本薬 0.92 mg 群のみで 0.3% (4/1,158 例：虚血性脳卒中 2 例、狭心症及び肺塞栓症各 1 例) に認められた。

以上より、RPC01-3103 試験で血栓塞栓症に関連する有害事象の発現状況は、プラセボ群と本薬群との間で明確な差異は認められなかったこと、海外臨床試験の全安全性解析対象集団において、プラセボ群に比較して、本薬 0.92 mg 群で血栓塞栓症の発現割合が高かったものの、重篤な有害事象の発現割合は低く、副作用は認められなかったことから、本薬の投与により血栓塞栓症が発現するリスクが増加するかは明確ではなく、血栓塞栓症に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、現時点で本薬による血栓塞栓症について注意喚起が必要な状況とは言えないと考える。ただし、他の S1P 受容体調節薬の投与による血栓塞栓症の発現が報告されていることも踏まえると、製造販売後において血栓塞栓症の発現状況を情報収集する必要があると考える。

7.R.2.5 海外における本薬の市販後の安全性情報

申請者は、海外における本薬の市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬の最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER、調査単位期間：20 年 月 日から 20 年 月 日) では、本薬の最初の承認日 (国際誕生日：2020 年 3 月 25 日) 以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれている。本薬は、最新の PBRER の報告時点 (20 年 月 日) までに、UC 及び RMS の治療薬として、54 の国又は地域で承認を取得している。2020 年 3 月 25 日から 20 年 月 日までの本薬の累計曝露量は 人・年と推定される。調査単位期間終了時点までに得られた臨床試験における安全性データ、公表文献、海外市販後の安全性データ等を評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、申請者が説明した現時点までの海外における本薬の市販後情報を見る限り、新たな安全性の問題は認められていないと判断した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

UC の治療では、重症度や罹患範囲、QOL の状態等を考慮して、活動期には寛解導入を目標に治療を行い、寛解導入後は維持期として再燃を予防するための治療を行う。治療の中心は 5-ASA 製剤とステロイドである。しかしながら、5-ASA は不耐例の増加が報告されている (J Gastroenterol Hepatol 2021; 36: 137-43)。また、ステロイドは合併症等で投与できない患者もおり、効果が認められた場合でも、副作用等への懸念から 3 カ月を目途に漸減中止することとされている。ステロイド抵抗例ではタクロリムスや生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤等が使用されている。 (『潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版 (令和 6 年 3 月 31 日)』厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」 (久松班) 令和 5 年度分担研究報告書)。

本薬は、S1P 受容体に対する調節作用により、リンパ節等のリンパ系組織にリンパ球を滞留させることで、腸等の炎症部位へのリンパ球の遊走を抑制することにより、抗炎症作用を発揮し、疾患活動性を低下させ、粘膜を治癒させることが期待される。

RPC01-3103 試験は、本薬投与前に少なくとも 5-ASA 製剤又はステロイドの治療での治療歴がある中等症から重症の UC 患者を対象として実施した。当該試験において、5-ASA 製剤、ステロイド等の前治療の種類や効果判定にかかわらず、プラセボ群に比較して本薬 0.92 mg 群で本薬の治療効果が高い傾向が認められ（表 50 及び表 52）、安全性については臨床問題となる懸念は認められなかった（7.R.2 参照）。

以上を踏まえ、本薬の効能・効果は、既存治療で効果不十分な患者に限定せず、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療」と設定した上で、効能・効果に関連する注意において、5-アミノサリチル酸製剤又はステロイドによる治療歴のある患者に投与することを注意喚起することが適切である。

機構は、以下のように考える。

本薬の UC 患者を対象とした RPC01-3103 試験では、5-ASA 製剤又はステロイドが無効又は不耐の患者は全体の 84.3%（167/198 例）、本試験のスクリーニング時点で 5-ASA 製剤又はステロイドを使用していた患者は 88.9%（176/198 例）であり、組入れ時点で中等症から重症の活動期 UC 患者が対象とされていることから、実際には、主に 5-ASA 製剤又はステロイドの治療で効果が不十分な中等症から重症の UC 患者を対象としていた。当該試験の結果、本薬の改善効果が検証され（7.R.1 参照）、また、示された有効性を踏まえると安全性（7.R.2 参照）は許容可能であった。以上に加えて、本邦の医療現場では、中等症又は重症の UC 患者への初期治療は 5-ASA 製剤又はステロイド投与が推奨されていること、並びに本薬は既存治療とは異なる作用機序を有する経口製剤であり、本薬の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）の検討結果を踏まえると、本薬の臨床的位置付けは、5-ASA 製剤、ステロイド等で効果不十分な場合又は不耐な場合における中等症から重症の UC に対する治療の新たな選択肢の一つとなる。

以上の点から、5-ASA 製剤、ステロイド等の治療で効果不十分な中等症又は重症の UC に係る効能・効果で既に承認されている薬剤と同様に、効能・効果において既存治療で効果不十分な場合に限る旨を明記し、効能・効果に関連する注意において、他の薬物療法（5-ASA 製剤、ステロイド等）で適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与する旨を注意喚起することが適切と考える。また、RPC01-3103 試験では、導入期にて臨床的改善が認められた患者を再無作為化し本薬の維持効果を検証する試験デザインではなかったことを踏まえると、UC の寛解とその維持を明示することはできず、本薬の効能・効果は「中等症から重症の UC の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とすることが妥当と考える。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（RPCS001 試験）¹⁰⁶⁾の結果から、本薬 0.46 mg 及び 0.92 mg の投与で末梢リンパ球がそれぞれ約 50%及び 70%減少すると予測したこと、他の S1P 受容体調節薬の RMS 患者を対象とした試験で末梢リンパ球の減少が 70%を超える用量を投与した場合でも有効性は増大しなかったとの報告があることから（N Engl J Med 2010; 362: 402-15、New Engl J Med 2006 14; 355: 1124-40 等）、UC 患者を対象とした本薬の海外第 II 相試験（RPC01-202 試験）では、本薬の用量として 0.46 mg

及び 0.92 mg を選択した。RPC01-202 試験で、プラセボ、本薬 0.46 mg 又は 0.92 mg を 1 日 1 回投与した結果、主要評価項目である投与 9 週時点で臨床的寛解（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合は、プラセボ群で 6.2%（4/65 例）、本薬 0.46 mg 群で 13.8%（9/65 例）、本薬 0.92 mg 群で 16.4%（11/67 例）であり、本薬 0.46 mg 群と比較して本薬 0.92 mg 群で高い傾向が認められ、本薬 0.92 mg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（ $p=0.0482$ 、抗 TNF 療法歴の有無を層別因子とした CMH 検定、有意水準両側 5%）。安全性は本薬 0.46 mg 群と 0.92 mg 群で同様であり、大きな問題は認められなかった。また、日本人及び白人の健康成人を対象とした海外第 I 相試験（RPC01-1905 試験及び RPC01-1911 試験）では、本薬 0.92 mg までの単回及び反復投与時の薬物動態等に日本人と白人で明らかな差異はなく、有害事象の発現状況も同様であった。以上より、RPC01-3103 試験では、日本人の UC 患者での本薬の有効性及び安全性、並びに用量反応性を確認するために、本薬 0.46 mg 及び 0.92 mg を選択した。

S1P 受容体調節薬は、投与開始後に一過性かつ用量依存的に徐脈性不整脈を引き起こすリスクが知られている。健康成人を対象とした海外第 I 相試験（RPCS001 試験）では、低用量から 0.92 mg まで用量漸増した被験者では、本薬 0.92 mg から開始した被験者に比較し、心拍数の低下が軽減された（7.R.2.4.1 参照）。以上を踏まえ、RPC01-3103 試験では、1～4 日目は本薬 0.23 mg、5～7 日目は 0.46 mg、8 日以降は 0.92 mg を 1 日 1 回投与する用量漸増法を採用した。

RPC01-3103 試験の導入期の 12 週時点では、本薬 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群では、プラセボ群と比べて、主要評価項目である臨床的改善が認められた被験者の割合が統計学的に有意に高く、臨床的寛解、内視鏡的改善及び粘膜治癒を指標とした治療効果についても高い傾向が認められた。さらに、本薬 0.92 mg 群では本薬 0.46 mg 群に比較して治療効果が高い傾向を示した。また、維持期の 52 週時点でも、本薬 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群では、プラセボ群と比較して、治療効果が高い傾向が認められ、さらに、本薬 0.92 mg 群では本薬 0.46 mg 群に比較して治療効果が高い傾向が認められた（7.R.1 参照）。安全性については、RPC01-3103 試験で心臓モニタリングを実施した被験者で、臨床的に問題となる心拍数の低下や心伝導異常は認められず（7.R.2.4.1 参照）、また、導入期及び維持期を通してプラセボ群と本薬各群との間に臨床的に問題となる違いは認められず、用量依存的な安全性の懸念も認められなかった（7.R.2 参照）。

以上より、本薬の用法・用量は「通常、成人にはオザニモドとして 1～4 日目は 0.23 mg、5～7 日目は 0.46 mg、8 日目以降は 0.92 mg を 1 日 1 回経口投与する」とすることが妥当と考えた。

機構は、RPC01-3103 試験成績を踏まえ、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する本薬の用法・用量を「通常、成人にはオザニモドとして 1～4 日目は 0.23 mg、5～7 日目は 0.46 mg、8 日目以降は 0.92 mg を 1 日 1 回経口投与する」と設定するとして申請者の説明は妥当と考える。

7.R.4.2 肝機能障害を有する患者への投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

RPC-1063-CP-004 試験（6.2.4 参照）において、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者において肝機能正常被験者と比較して漸増投与中（投与 1 日目及び 5 日目）の本薬未変化体及び代謝物の濃度に明らかに異なる傾向は認められなかったことから、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者では漸増投与期（1～4 日目は 0.23 mg、5～7 日目は 0.46 mg）における用量調節は不要と考える。一方、肝機能正常被験者と比較して、軽度又は中程度の肝機能障害を有する被験者における投与 8 日目の本薬の主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の総薬物の AUC_{0-last} はそれぞれ 1.38～1.98 倍及び 1.61～2.07

倍、CC112273 及び CC1084037 の非結合形の AUC_{0-last} はそれぞれ 2.00～2.21 倍及び 2.12～2.30 倍であった。

投与開始 8 日目以降の用法・用量について、RPC-1063-CP-004 試験のデータを用いて CC112273 の母集団薬物動態解析¹¹⁸⁾ を実施し検討した¹¹⁹⁾ ところ、肝機能正常被験者又は軽度若しくは中等度の肝機能障害を有する被験者に本薬 0.46 mg 又は 0.92 mg を 1 日 1 回又は 2 日に 1 回投与したときの定常状態における CC112273 の血漿中の総薬物 (結合形及び非結合形) 又は非結合形の推定血漿中薬物動態パラメータは、表 65 のとおりであった。軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に本薬 0.92 mg を 2 日に 1 回又は 0.46 mg を 1 日 1 回経口投与することで、肝機能正常患者に本薬 0.92 mg を 1 日 1 回経口投与したときと同程度の CC112273 の曝露量が得られることが示唆された。0.46 mg カプセルは投与開始から 7 日間の漸増投与時に用いるスターターパックのみに含まれ、0.46 mg カプセルのみでの供給は国内外のいずれでも予定していないことから、製品の安定供給等の観点を踏まえ、軽度又は中等度の肝機能障害患者における 7 日間の漸増投与後の本薬の用量は、0.92 mg を 2 日に 1 回投与とする。

表 65 肝機能正常被験者又は軽度若しくは中等度の肝機能障害を有する被験者の定常状態における CC112273 の推定血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	肝機能	用法・用量	例数	C_{max} (pg/mL)	C_{min} (pg/mL)	AUC_{tau} (pg·h/mL)
総薬物 (結合形＋ 非結合形)	正常	0.92 mg 1 日 1 回	10	3,330	2,990	76,100
	軽度 肝機能障害	0.92 mg 1 日 1 回	8	6,900	6,510	161,000
		0.92 mg 2 日に 1 回	8	3,510	3,300	81,900
		0.46 mg 1 日 1 回	8	3,450	3,250	80,700
	中等度 肝機能障害	0.92 mg 1 日 1 回	8	8,360	8,060	197,000
		0.92 mg 2 日に 1 回	8	4,230	4,060	99,400
		0.46 mg 1 日 1 回	8	4,180	4,030	98,500
非結合形 薬物	正常	0.92 mg 1 日 1 回	10	9.07	8.15	207
	軽度 肝機能障害	0.92 mg 1 日 1 回	8	21.00	19.80	492
		0.92 mg 2 日に 1 回	8	10.70	10.10	250
		0.46 mg 1 日 1 回	8	10.50	9.91	246
	中等度 肝機能障害	0.92 mg 1 日 1 回	8	31.10	30.00	734
		0.92 mg 2 日に 1 回	8	15.70	15.10	370
		0.46 mg 1 日 1 回	8	15.60	15.00	367

幾何平均値

また、重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者に対する本薬の投与について、重度の肝機能障害を有する患者における本薬未変化体及び代謝物の曝露量並びに安全性プロファイルは不明であること、本薬は肝機能障害のリスクがあり、重度の肝機能障害患者に投与したときに肝機能障害がさらに悪化し重症化する可能性があることから、当該患者への本薬の投与は禁忌とする。

機構は、以下のように考える。

本薬は肝機能障害のリスクがあること (7.R.2.4.3 参照)、国内第 II/III 相試験 (RPC01-3103 試験) に肝機能障害を有する日本人の UC 患者は組み入れられておらず安全性が確認されていないこと等から、軽度及び中等度の肝機能障害を有する日本人の UC 患者に本薬を投与した場合の薬物動態及び安全性は不明であり、本薬を投与した際に肝機能障害がさらに悪化する懸念は払拭できない。したがって、軽度及び中等度の肝機能障害を有する UC 患者には投与しないことが望ましい。仮に、そのようなリスクを

¹¹⁸⁾ 米国及び欧州の承認申請の際に構築された母集団薬物動態モデル (CTD 5.3.3.5-1、第 I 相試験 7 試験、第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 3 試験のデータを用いて構築) を用いて、海外第 I 相試験 (RPC-1063-CP-004 試験) における外国人肝機能正常被験者、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者の CC112273 の薬物動態が推定された (使用ソフトウェア: NONMEM version 7.5)。なお、個別別薬物動態パラメータの誤差を最小限とするために、吸収パラメータに時間変動を含めるよう母集団薬物動態モデルを修正した。

¹¹⁹⁾ CC1084037 は CC112273 の相互変換代謝物であり、RPC-1063-CP-004 試験でも CC112273 と CC1084037 の血漿中濃度には高い相関が認められたため、CC112273 でのみ検討を行った。

考慮しても、本薬を軽度及び中等度の肝機能障害を有する UC 患者に投与する必要がある場合には、RPC-1063-CP-004 試験の結果を踏まえ、肝機能正常患者に比べて軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者では、本薬の投与開始 8 日目以降の CC112273 及び CC1084037 の曝露量が 2 倍程度上昇する可能性があることから、減量が必要と考える。減量する場合の用法・用量については、0.46 mg カプセルのみでの供給は予定していない旨及び肝機能正常患者に本薬 0.92 mg を 1 日 1 回経口投与した場合と軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に 0.92 mg を 2 日に 1 回投与した場合とで曝露量は同程度であると予想されるとの申請者の説明を踏まえると、本薬の投与開始 8 日目以降の用法・用量を本薬 0.92 mg を 2 日に 1 回投与に減量することの他に妥当な方法はない。また、減量する場合でも、肝機能を含む患者の状態を慎重に観察する必要がある。

重度の肝機能障害を有する UC 患者について、重度の肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は検討されておらず不明であり、軽度及び中等度の肝機能障害を有する UC 患者よりも本薬及び代謝物の曝露量がさらに増加する可能性がある。また、本薬は肝機能障害のリスクがあることから、重度の肝機能障害患者に本薬を投与した場合に、肝機能障害がさらに悪化し重症化する可能性もある。以上を踏まえると、本薬を重度の肝機能障害患者に投与した際に安全性に重大な問題が生じる懸念は払拭できないことから、禁忌とすることが適切である。

7.R.4.3 休薬後の投与再開時における用法・用量について

申請者は、本薬の休薬後の投与再開時における用法・用量について、以下のように説明している。

RPC01-3103 試験では、治験薬を休薬した場合の投与再開の規定を表 66 のとおり設定した。その結果、「本薬 0.92 mg を 28 日を超えて連続投与され、3 日以上 14 日以内の休薬後、漸増投与せずに本薬 0.92 mg で投与再開した被験者」は 29 例、「本薬 0.92 mg を 15～28 日間連続投与後に 7 日以内の休薬をし、漸増投与せずに本薬 0.92 mg で投与再開した被験者」は 4 例（いずれも休薬期間は 1 日）であったが、いずれにも心臓関連の有害事象は認められなかった。

表 66 RPC01-3103 試験における休薬後の投与再開時の本薬の用法・用量の規定

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">・ 以下の場合、7 日間の漸増投与を再度実施する。<ul style="list-style-type: none">① 投与開始（投与再開を含む）後 14 日以内に治験薬の服用を 1 回忘れた場合② 投与開始 15～28 日目の間に連続 7 日間を超えて治験薬を服用しなかった場合・ 14 日を超えて治験薬を服用しなかった場合、治験薬の再開手順をメディカルモニターと協議する。 |
|---|

S1P 受容体調節薬の反復投与により、心臓の S1P1 受容体の脱感作、内在化及び分解が生じ、心拍数に対する作用は減弱することが報告されていることから（J Clin Pharmacol 2014; 54: 179-88）、本薬及び活性代謝物の血漿中濃度が一定程度維持されていれば、本薬投与時の心拍数に対する作用は軽減できると考える。そこで、CC112273 の母集団薬物動態モデル（6.2.16 参照）及び UC 患者を対象とした臨床試験（RPC01-202 試験、RPC01-3101 試験及び RPC01-3103 試験）の患者背景データを用いて、本薬を投与後に休薬したときの CC112273 の血漿中濃度推移のシミュレーションを実施し、目安として投与開始 8 日目（漸増投与後、本薬 0.92 mg を開始する日）の CC112273 の C_{min} を下回る期間を検討した。本薬を 9～13 日間投与後に休薬した場合、休薬後 1～12 日で投与開始 8 日目の C_{min} を下回ると考えた。また、本薬を 14 日間投与後に休薬した場合、休薬後 10～14 日で投与開始 8 日目の C_{min} を下回ると考えた。以上より、投与開始 14 日以内に 1 日以上休薬した場合及び投与開始 15～28 日目に 7 日を超えて休薬した場合に漸増投与を行うことは適切と考えた。

海外第 I 相試験（RPC01-1910 試験）¹²⁰⁾において、本薬を 28 日間反復投与後に一定期間休薬し、本薬 0.92 mg を投与再開した被験者¹²¹⁾における心拍数のベースライン（第 1 期の治験薬投与開始前）からの変化量のプラセボを投与した被験者¹²²⁾との差（90%CI の下限値）は休薬期間 3、7 及び 14 日間でそれぞれ 1.78 (-1.76) bpm、-1.02 (-3.88) bpm 及び -1.54 (-4.20) bpm であり、心拍数に臨床的に意義のある変化は認められなかった¹²³⁾。一方、14 日間を超えて休薬した際の投与再開時の心拍数への影響は検討されていないことから、投与開始後 28 日を経過した後に 14 日間を超えて連続して休薬した場合、再開時には再度漸増投与を行うことが適切と考えた。

以上を踏まえ、①投与開始 14 日以内に 1 日以上休薬した場合、②投与開始 15～28 日目に 7 日を超えて休薬した場合、及び③投与開始 29 日目以降に 14 日を超えて休薬した場合に、漸増投与を行うよう添付文書で注意喚起することが適切と考える。

機構は、本薬の休薬後の投与再開時の用法・用量に関する申請者の説明は妥当であり、申請者の提案のように注意喚起することが適切と考える。

7.R.4.4 本薬の治療効果の判定と継続投与の判断について

申請者は、本薬の治療効果の判定と継続投与の判断について、以下のように説明している。

RPC01-3103 試験の本薬 0.92 mg 群では、導入期 12 週時点で臨床的改善が認められなかった被験者 25 例のうち、18 例が OLE 期に移行し、そのうち 12 例で OLE 期の 12 週時で部分的 Mayo スコアによる臨床的改善が認められた。

以上のように、本薬の臨床試験で本薬 0.92 mg を投与され、RPC01-3103 試験の導入期で臨床的改善に達しなかった被験者でも本薬による治療を継続する意義はあると考える。よって、治療の継続については患者の状態に応じて医師が適切に判断することが妥当である。

機構は、以下のように考える。

本薬は中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者が対象となることを踏まえると、一定期間本薬を投与しても効果が得られない場合には、適時的に本薬の投与継続の是非を判断するよう注意喚起することが適切と考える。RPC01-3103 試験では、導入期の 12 週時に臨床的改善が認められた場合には臨床的意義があるとして主要評価項目が設定されたこと、導入期 12 週時に臨床的改善が認められた被験者を対象として維持期の有効性が評価されたことを踏まえると、本薬投与開始 12 週時を目安に本薬の治療効果の有無を判断し、効果が認められない場合には他の治療法への切り替えを考慮するよう注意喚起することが妥当である。

7.R.4.5 既存の UC 治療薬との併用及び切替えについて

¹²⁰⁾ 外国人健康成人を対象に、休薬期間後に本薬の投与を再開したときの心血管系に対する影響を検討する目的で実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検試験。用法・用量は、第 1 期には、1～4 日目に本薬 0.23 mg、5～7 日目に本薬 0.46 mg、8～28 日目に本薬 0.92 mg 又は 1～28 日目にプラセボを 1 日 1 回反復経口投与し、3、7 又は 14 日間休薬することとされた。その後の第 2 期には、本薬 0.92 mg 又はプラセボを単回経口投与することとされた。

¹²¹⁾ 第 1 期及び第 2 期のいずれも本薬を投与された被験者

¹²²⁾ 第 1 期及び第 2 期のいずれもプラセボを投与された被験者

¹²³⁾ RPC01-102 試験の投与 1、5、8 及び 11 日目における投与 24 時間までの心拍数の最低値について、本薬群（グループ 1）とプラセボ及びモキシフロキサシン群（グループ 2）との差の平均値は、投与 8 日目で最も大きく、-4.7 bpm であった。RPC01-102 試験における心拍数の最低値について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施したところ、残差変動の推定値は、標準偏差として 3 bpm であった。以上より、プラセボを投与した被験者との差が -5 bpm 以上でありかつ 90%CI の下限が -8 bpm 以上である場合に、心拍数に臨床的意義がある変化ではないと判断した。

申請者は、本薬と既存の UC 治療薬との併用及び切替えについて、以下のように説明している。

RPC01-3103 試験では、173/198 例 (87.4%) が 5-ASA 製剤を、51/198 例 (25.8%) がステロイドを併用していた。一方、その他の UC 治療薬 (免疫抑制剤、免疫調節剤、生物製剤又は JAK 阻害剤) は安全性の観点から、RPC01-3103 試験では併用禁止としていたため、これらの UC 治療薬を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。

以上を踏まえ、ステロイド以外の免疫抑制剤又は免疫調節剤の併用により免疫抑制のリスクが増加する可能性があることから、慎重に併用する旨を注意喚起する。

また、本薬から既存の UC 治療薬に切り替える場合には、CC112273 の消失には 3 カ月を要すること (7.R.2.4.4 参照) も踏まえて、慎重に観察する必要がある。なお、RPC01-3103 試験では、本薬 0.92 mg を 28 日を超えて投与された後に治験を中止した被験者のうち、本薬の最終投与から 3 カ月以内に 5-ASA 及びステロイド以外の UC 治療薬を開始した症例が 31 例¹²⁴⁾ 認められた。このうち、トファシチニブに切り替えた 1 例 (偽膜性大腸炎) 及びアザチオプリンに切り替えた 2 例 (サイトメガロウイルス感染症及び COVID-19 各 1 例) で感染症が認められたが、いずれも非重篤であった。

機構は、以下のように考える。

5-ASA 製剤及びステロイド以外の UC 治療薬との併用による感染症の発症リスクの上昇が否定できないが、臨床試験で併用した際の成績がなくリスクの大きさが不明であるため、5-ASA 製剤及びステロイド以外の UC 治療薬との併用を避けるよう注意喚起することが適切である。また、投与中止後の本薬の消失には 3 カ月を要する場合があることも考慮して、本薬投与終了から 3 カ月以内にこれらの薬剤を投与する場合は、患者の状態をより慎重に観察し、感染症等の副作用の発現に十分注意することを注意喚起することが適切である。

7.R.5 小児の UC に対する開発について

申請者は、小児の UC に対する本薬の開発について、以下のように説明している。

2 歳以上 17 歳以下の中等症又は重症の UC 患者を対象とした本薬の国際共同試験を本邦も参加して実施中である。 [REDACTED]

機構は、以下のように考える。

小児における UC の罹患状況を踏まえると、小児患者に対する本薬の開発の必要性はあると判断する。

また、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」 (令和 6 年 1 月 12 日付け 医薬薬審発 0112 第 3 号) に基づき、本薬の小児の UC に対する開発計画を確認した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

RPC01-3103 試験では PML を含む重篤な日和見感染症及び悪性腫瘍の発現は限られているものの、本薬の作用機序等を踏まえるとこれらの発現が懸念されることから、比較対照群を設定した上で、長期間の観察を行うことができる製造販売後データベース調査を実施し、本薬の使用実態下における「重篤な

¹²⁴⁾ 本薬投与中止後 3 カ月間は 5-ASA 及びステロイド以外の UC 治療薬 (免疫抑制剤、免疫調節剤、生物製剤又は JAK 阻害剤) は併用禁止としていたが、UC の悪化等で早急な次治療が必要な患者には、これらの UC 治療薬が使用された。

日和見感染症（PMLを含む）」及び「悪性腫瘍」の発現状況を確認することを計画している。なお、「黄斑浮腫」、「重度の肝障害」、「症候性徐脈」、「可逆性後白質脳症症候群」及び「妊婦における胚・胎児毒性」については、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集する。

機構は、以下のように考える。

7.R.2.4における検討等を踏まえると、「悪性腫瘍」を追加の医薬品安全性監視活動として情報収集するとの申請者の説明は妥当である。また、「重篤な日和見感染症（PMLを含む）」は日和見感染症に限らず「感染症（PMLを含む）」として情報収集することが適切である。さらに、「血栓塞栓症」、「呼吸器関連疾患」及び「QT延長」についても、製造販売後に適切な医薬品安全性監視活動の中で、情報収集する必要がある。製造販売後における検討事項の適切性及び情報収集の方法については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は潰瘍性大腸炎における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 11 月 14 日

申請品目

[販 売 名] ゼポジアカプセル 0.92 mg、同カプセルスターターパック
[一 般 名] オザニモド塩酸塩
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 26 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のとおり本剤の添付文書の警告欄で注意喚起することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[警告] (安全性に係る内容を抜粋)

- 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。
- 本剤の投与により心拍数の低下がみられ、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高いことから、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で本剤の投与を開始すること。
- 本剤の投与により、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合に使用すること。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果を以下のとおり設定するとともに、効能・効果に関連する注意及び警告で以下の注意喚起をすることが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[効能・効果に関連する注意]

過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等）で適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤を投与すること。

[警告]（効能・効果に係る内容を抜粋）

本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等）の使用を十分勘案すること。

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.4 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から概ね支持され、他に、漸増投与後の本薬の用法・用量について、以下のような意見も出された。

- RPC01-3103 試験において本薬 0.46 mg 群に比較して本薬 0.92 mg 群では高い有効性が認められているものの、本薬 0.46 mg 群においても一定の有効性が認められていることから、個々の患者の状態や副作用の発現状況等によって本薬 0.46 mg を 1 日 1 回投与への減量を可能とすることも有用である可能性がある。

機構は、漸増投与後の本薬 0.46 mg を 1 日 1 回投与への減量について、以下のように考える。

RPC01-3103 試験での有効性について、本薬 0.46 mg 群に比較して本薬 0.92 mg 群で高い傾向が認められ、特に維持期において臨床的に重要と考えられる「52 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合」では差が大きい傾向が認められたが、安全性について、用量依存的な明らかな安全性の懸念は認められておらず、減量した際のメリットが明確とは言えない。また、どのような患者やタイミングで本薬 0.46 mg を 1 日 1 回投与する必要があるかを見出すことのできる具体的な根拠データは得られていないことから、漸増投与後の本薬の用法・用量において、本薬 0.46 mg を 1 日 1 回投与への減量を設定しないことは妥当である。

以上の本薬の用法・用量で漸増投与後の規定を本薬 0.92 mg を 1 日 1 回投与のみとする機構の判断は最終的に専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、用法・用量を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおり設定するとともに、用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人にはオザニモドとして 1～4 日目は 0.23 mg、5～7 日目は 0.46 mg、8 日目以降は 0.92 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[用法・用量に関連する注意]

- 本剤投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、心拍数の低下が生じる可能性が高くなることから、用法・用量を遵守すること。
- 本剤の休薬期間が以下に該当する場合は、休薬前と同一の用量で投与再開した場合に一過性の心拍数低下が生じる可能性があるため、0.23 mg から投与を再開し、用法・用量のとおり漸増すること。
 - ・ 投与開始後 14 日以内に 1 日以上休薬
 - ・ 投与開始後 15～28 日の間に 7 日間を超えて連続して休薬
 - ・ 投与開始後 28 日を経過した後に 14 日間を超えて連続して休薬
- 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）のある患者へは投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には、1～4 日目は 0.23 mg、5～7 日目は 0.46 mg を 1 日 1 回、8 日目以降は 1 回 0.92 mg を 2 日に 1 回経口投与すること。
- 本剤の投与開始後 12 週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。
- 感染症のリスクが増加する可能性があるため、本剤とステロイドを除く免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン等）、生物製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤等との併用を避けること。本剤とこれらの薬剤を併用した臨床試験は実施していない。また、投与中止後の本剤の消失には 3 カ月を要することがあるため、本剤投与終了から 3 カ月以内にこれらの薬剤を投与する場合は、患者の状態をより慎重に観察し、感染症等の副作用の発現に十分注意すること。
- スターターパックに含まれるカプセル（0.23 mg カプセル及び 0.46 mg カプセル）と 0.92 mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、1～7 日目はスターターパック、8 日目以降は 0.92 mg カプセルを使用し、互換使用を行わないこと。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 67 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 68 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することは適切と判断した。なお、製造販売後データベース調査の実施計画の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

表 67 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・感染症（進行性多巣性白質脳症を含む） ・黄斑浮腫 ・徐脈性不整脈（伝導障害を含む） ・リンパ球数減少 ・肝機能障害 ・生殖発生毒性	・悪性腫瘍 ・可逆性後白質脳症症候群 ・血栓塞栓症 ・呼吸器関連事象 ・QT 延長	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 68 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査〔感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）〕 ・製造販売後データベース調査〔悪性腫瘍〕	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

〔効能・効果〕

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

〔用法・用量〕

通常、成人にはオザニモドとして 1～4 日目は 0.23 mg、5～7 日目は 0.46 mg、8 日目以降は 0.92 mg を 1 日 1 回経口投与する。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AKR	Aldo-keto reductase	アルド-ケトレダクターゼ
AKT	—	プロテインキナーゼ B
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
5-ASA	5-aminosalicylic acid	5-アセチルサリチル酸
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	—	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{0-96h}	—	投与後 0 時間から 96 時間までの AUC
AUC _{0-inf}	—	投与後 0 時間から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{0-last}	—	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{tau}	—	投与間隔での AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
Caco-2 細胞	—	ヒト結腸がん由来細胞
CBR	Carbonyl reductase	カルボニルレダクターゼ
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巢由来細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
C _{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethylsulfoxide	—
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E _{max}	Maximum effect	最大効果
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GABA	Gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GFP	Green fluorescent protein	緑色蛍光タンパク質
GTPγS	Guanosine 5'-O-(3-thio)triphosphate	グアノシン 5'-O- (3-チオ) 三リン酸
HA	Hemagglutinin	ヘマグルチニン
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSD	Hydroxysteroid dehydrogenase	ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ

5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN- γ	Interferon gamma	インターフェロン γ
IL	Interleukin	インターロイキン
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	—
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JCV	John Cunningham virus	JC ウイルス
ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
Ki	Inhibitory constant	阻害定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
K _m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MATE	Multidrug and toxic extrusion transporter	多剤排出輸送体
MDCKII 細胞	Mardin-Darby canine kidney cells	イヌ腎臓尿細管上皮由来 MDCK 細胞株 II
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NAT	N-acetyltransferase	N-アセチルトランスフェラーゼ
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OLE	Open-label extension	オープンラベル継続投与
PBRER	Periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PRES	Posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PT	Preferred term	基本語
PT-INR	Prothrombin time-international normalized time	プロトロンビン時間国際標準比
PTP	Press through packaging	—
QOL	Quality of life	—
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔

QTcP	QT interval corrected using population derived formula	試験特有の式により補正した QT 間隔
RMS	Relapsing multiple sclerosis	再発性多発性硬化症
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	—
SD	Sprague-Dawley	—
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
S1P	Sphingosine 1-phosphate	スフィンゴシン 1-リン酸
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
Tg	Transgenic	トランスジェニック
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNBS	2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid	2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TSF	Tyramine sensitivity factor	—
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A 波
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V _c /F	Apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメントの分布容積
V _{max}	Maximum reaction velocity	最大反応速度
VZV	Varicella zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス
γ-GT	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ゼボジアカプセル 0.92 mg、同カプセルスターターパック
本薬	—	オザニモド塩酸塩
薬物相互作用ガイドライン	—	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号）