ゼポジアカプセル 0.92 mg、
ゼポジアカプセルスターターパック
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

オザニモド塩酸塩（本剤）は、米国 Receptos 社（現：ブリストル・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）受容体のサブタイプ 1（$S1P_1$）と 5（$S1P_5$）に対して作用する経口投与が可能な調節薬である。また、本剤は、既承認の他の潰瘍性大腸炎に対する治療薬とは全く異なり、リンパ球表面の $S1P_1$ に作用することでリンパ球をリンパ組織に滞留させるという新規作用機序を有する。欧米では、再発性多発性硬化症の適応で 2020 年に、中等症から重症の潰瘍性大腸炎の適応で 2021 年に承認されている。

本邦では、海外で実施した日本人と白人の健康被験者を対象とした第 1 相試験（RPC01-1905 試験、RPC01-1911 試験）及び[redacted]の結果を踏まえ、20[redacted] 年に独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談を実施した（[redacted]）。その助言に基づき、国内第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験）を実施し、本剤の検討用量をオザニモドとして 0.46 mg と 0.92 mg に設定し、中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎被験者の有効性及び安全性を評価した。3103 試験の主要評価項目（12 週時点の臨床的改善）の結果からプラセボに対する本剤（オザニモドとして）0.92 mg の優越性が検証され、その有効性が長期に維持され、本剤の忍容性・安全性に問題ないことが確認された。なお、非臨床及び臨床データパッケージの充足性に関する[redacted]相談も[redacted]に行った（[redacted]）。

以上より、本剤の申請効能又は効果を「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療」とし、申請用法及び用量を「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。」とし、本申請を行うこととした。

オザニモドを含む S1P 受容体調節薬では投与開始後に一過性かつ用量依存的な徐脈性不整脈が報告されている。本剤（オザニモドとして）0.23 mg から 7 日間かけて用量を漸増（0.23 mg を 4 日間、0.46 mg を 3 日間、8 日目から 0.92 mg）することにより臨床的に意味のある徐脈性不整脈の発現をコントロールすることができた。市販後に患者が用法・用量を間違えずに服用できるよう投与初日から 7 日分の市販製剤の包装形態にはスターターパック包装を用いることで心拍数低下のリスクを最小化することとし、本申請では以下 2 品目の製造販売承認申請を行うこととした。

- ゼポジアカプセルスターターパック（0.23 mg カプセル×4，0.46 mg カプセル×3）
- ゼポジアカプセル 0.92 mg（0.92 mg カプセル）

ゼポジアカプセルスターターパックには患者への服薬指導として、投与開始の 7 日分の薬剤が入っていること、用量の漸増方法と漸増する目的、服用方法、飲み忘れた際の対応、保管方法、各カプセル剤の横に服用する順番がわかるガイド等を記載する予定である。

起原又は発見の経緯、及び開発の経緯については、当該内容を主に第 2 部（5）に記載し、記載箇所を Table 1-1 に示した。本申請における品質に関する試験、非臨床試験及び臨床試験の経緯（実施時期）を Figure 1-1 に示す。

Approved v1.0

Table 1-1: M1.5 に関する内容の M2 での記載箇所

M1.5 に記載すべき内容	M2 での記載箇所	
起原又は発見の経緯	2.5.1	製品開発の根拠
潰瘍性大腸炎の病態及び疫学	2.5.1.1.1	潰瘍性大腸炎の概要
潰瘍性大腸炎の治療	2.5.1.1.2	潰瘍性大腸炎に対する既存治療
開発の経緯	2.5.1.3	臨床開発計画
品質に関する試験	2.3.P.2	製剤開発の経緯
非臨床試験の概略	2.4	非臨床試験の概括評価

Approved v1.0

Figure 1-1:　　開発経緯図

試験項目		試験内容	
品質	海外	原薬	
		製剤	
薬理	海外	効力を裏付ける試験	
		副次的薬理試験	
		安全性薬理試験	
薬物動態	海外	分析法及びバリデーション	
		吸収	
		分布	
		代謝	
		排泄	
		薬物動態学的薬物相互作用	
毒性	海外	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	
		その他の試験	
臨床薬理	海外	P1	外国人 健康成人 / RPC01-102
			日本人及び白人 健康成人 / RPC01-1905
			外国人 健康成人 / RPC01-1910
			白人及び日本人健康成人 / RPC01-1911
			外国人 健康成人 / RPC01-1914
臨床	国内	P2/3	比較対照試験 / RPC01-3103
	海外	P2	比較対照試験 / RPC01-202（参考資料）
		P3	比較対照試験 / RPC01-3101（参考資料）
			非対照試験 / RPC01-3102（参考資料）

[redacted]

Approved v1.0

2 申請効能以外の開発

2.1 小児潰瘍性大腸炎患者に係る開発

2.1.1 本邦において小児開発が必要と判断した理由

小児潰瘍性大腸炎では、発症後、直腸炎型が全大腸炎型へ進展しやすいなど、成人に比べて病変範囲の拡大、重症化がみられやすい特徴がある[1]。国内レジストリーによると、2003 年から 2006 年の間に、新たに登録された潰瘍性大腸炎患者 14,857 人のうち、880 人（5.9%）は 16 歳以下であった。2005 年に登録されていた 37,846 人のうち、2,355 人（6.2%）が 16 歳以下で発症していた。また、2,355 人の小児潰瘍性大腸炎患者における発症年齢の分布は 8～10 歳以降に増加する傾向を有していたと報告されている[2]。

小児の潰瘍性大腸炎患者に対する薬物治療の種類は，成人とほぼ同様であるが、成長障害にも配慮した治療が必要とされている。また、小児潰瘍性大腸炎治療指針（2023 年 3 月改訂）において、大半の薬剤は小児への適用は承認されていない、又は小児潰瘍性大腸炎患者に対する臨床試験が進行中とされている [1]。

本剤は、これまで実施した成人の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者に対する臨床評価において、高い有効性と許容可能な安全性プロファイルが示されたことから、小児の潰瘍性大腸炎患者に対しても、経口投与可能な新たな治療選択肢の 1 つになり得ると考える。また、日本から国際共同臨床試験に参加し、小児の潰瘍性大腸炎患者の年齢に応じた本剤での有効性及び安全性を評価することは意義があると考えられる。

2.1.2 開発計画の概略（臨床試験の実施予定時期等）

現在、中等症又は重症の小児潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤を経口投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を評価する、多施設共同、ランダム化、二重盲検、国際共同第 2/3 相試験（IM047-001）を実施中であり、本邦では 20[redacted] 年[redacted] 月に本試験に対する治験計画届を提出している。本試験の結果をもって、[redacted]行う予定である。

IM047-001 試験の概要

本治験の主要評価項目は投与 52 週時点の臨床的寛解を達成した被験者の割合である。本治験では、薬物動態及び薬力学の検討並びに小児被験者にオザニモドの 2 用量を投与したときの安全性も評価する。本治験は[redacted]で構成され、約 120 例の被験者を対象に実施する。日本人の予定被験者数は[redacted]を計画している。治験デザインの概略を Figure 2.1.2-1 に示す。

Approved v1.0

Figure 2.1.2-1: 治験デザイン



を Figure 2.1.2-2 に示す。本治験の被験者は
する。

被験者を
でランダムに割り付ける。

Figure 2.1.2-2: コホートの進め方及び中間解析



3 参考文献

1 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」の報告書である「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針」（令和 4 年度改訂版）

2 Ishige T, Tomomasa T, Takebayashi T, et al. Inflammatory bowel disease in children: epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan. J Gastroenterol. 2010 Sep;45(9):911-7.

1 外国における使用状況

オザニモドは、米国で 2020 年 3 月に多発性硬化症、2021 年 5 月に潰瘍性大腸炎の治療薬として承認を取得して以降、アジア、オーストラリア、欧州、北米及び南米を含む、40 か国以上にて潰瘍性大腸炎の適応で承認されている。

本剤の米国添付文書（USPI）及び欧州製品概要（SmPC）の概要（和訳）をそれぞれ Table 1-1 及び Table 1-2 に示す。両文書の原文、並びに企業中核データシート（CCDS）を添付資料としてそれぞれモジュール 1.6.2、モジュール 1.6.3、モジュール 1.6.4 へ添付した。

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 8 月版）
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
効能･効果	ZEPOSIA は以下の治療を適応とする。 • 成人の再発型多発性硬化症（MS）（CIS、再発寛解型、活動性の二次進行型を含む） • 成人の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（UC）
用法･用量	**2.1 ZEPOSIA の初回投与前の評価** ZEPOSIA の投与を開始する前に以下を評価する。 心臓の評価 心電図（ECG）を測定し、既存の伝導異常の有無を確認する。特定の既存の疾患を有する患者については、循環器を専門とする医師の助言を求めること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。 全血算 最近（すなわち、過去 6 ヵ月以内又は MS 又は UC に対する前治療の中止後）のリンパ球数を含む全血球数（CBC）を測定する*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。 肝機能検査 最近（すなわち、過去 6 ヵ月以内）のトランスアミナーゼ値及びビリルビン値を測定する*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。 眼科学的評価 ZEPOSIA の投与開始時近くに、黄斑を含む眼底のベースライン評価を行う*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*。 皮膚検査 ZEPOSIA の投与開始前又は投与開始直後にベースラインの皮膚検査を実施する。疑わしい皮膚病変が認められた場合は、速やかに評価すること*［警告及び使用上の注意 (5.9) 参照］*。 現在又は過去の投薬 • 患者が抗腫瘍療法、コルチコステロイド以外の免疫抑制療法又は免疫調節療法を受けている場合、もしくはこれらの薬剤の前治療歴がある場合は、ZEPOSIA の投与開始前に、意図しない相加的な免疫抑制作用の可能性を考慮すること*［警告及び使用上の注*

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 8 月版）
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
	意（5.1）及び薬物相互作用（7）参照］。 • 患者が心拍数又は房室伝導を低下させる可能性のある薬剤を服用しているかどうかを判断すること *［警告及び使用上の注意（5.3）及び薬物相互作用（7）参照］*。 ワクチン接種 水痘の既往が医療従事者により確認されていない患者、又は水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）に対する一連のワクチン接種の記録がない患者は、ZEPOSIA の開始前に抗 VZV 抗体の検査を受けること。抗体陰性患者には、ZEPOSIA による治療開始前に VZV ワクチン接種を行うことが推奨される *［警告及び使用上の注意（5.1）及び薬物相互作用（7）参照］*。 *弱毒*生ワクチン接種が必要な場合は、ZEPOSIA 開始の 1 ヵ月以上前に接種すること。 **2.2 多発性硬化症及び潰瘍性大腸炎に対する推奨用量** Table 1 に示すように、7 日間の漸増期間を設けて ZEPOSIA の投与を開始する *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。漸増期の後、8 日目から推奨用量 0.92 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ZEPOSIA カプセルは食事の有無に関係なくそのまま飲み込むこと *［臨床薬理（12.3）参照］*。 **Table 1：用量漸増レジメン** 1～4 日目：0.23 mg 1 日 1 回 5～7 日目：0.46 mg 1 日 1 回 8 日目以降：0.92 mg 1 日 1 回* * 軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）には、本剤 0.92 mg を隔日投与すること *［肝機能障害患者における推奨用量（2.3）参照］*。 **2.3 肝機能障害患者における推奨用量** 軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）には、Table 1 に示すように、7 日間の漸増期間を設けて ZEPOSIA の投与を開始する。漸増期の後、8 日目からこれらの患者における推奨用量 0.92 mg を隔日経口投与する *［特別な集団への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）参照］*。 **2.4 投与中断後の ZEPOSIA の投与再開** 投与開始から 2 週間以内に ZEPOSIA の投与を忘れた場合は、漸増法を用いて投与を再開すること *［用法・用量（2.2）参照］*。 投与開始から 2 週間の経過後に ZEPOSIA の投与を忘れた場合は、予定どおり投与を継続する。
禁忌	以下の患者には ZEPOSIA は禁忌である。 • 過去 6 ヵ月以内に、心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作（TIA）、入院を要する非代償性心不全、もしくはクラス III 又は IV の心不全が認められた患者 *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］* • Mobitz II 型の第二度又は第三度房室（AV）ブロック、洞不全症候群、又は洞房ブロックを有する患者（ペースメーカーが機能している患者は除く） *［警告及び使用上の注*

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 8 月版）
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
	意（5.3）参照］ • 重度の未治療の睡眠時無呼吸を有する患者*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］* • モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害薬を服用している患者*［薬物相互作用（7）参照］*
警告及び使用上の注意	**5.1 感染症** 感染症のリスク ZEPOSIA はリンパ組織にリンパ球を可逆的に保持することにより、末梢血リンパ球数をベースライン値の平均約 45%まで減少させる*［臨床薬理（12.2）参照］*。したがって、ZEPOSIA は重篤な感染症への感受性を高める可能性がある。ZEPOSIA の投与を受けた患者において、生命を脅かす感染症及びまれに致死的な感染症が発現している。 ZEPOSIA の投与開始前に、リンパ球数を含む最近（すなわち、6 ヵ月以内又は MS 又は UC に対する前治療の中止後）の全血球数（CBC）を測定すること。 活動性の感染症のある患者では、感染症が消失するまで ZEPOSIA の投与を延期する。 MS に対する試験 1 及び試験 2 において、ZEPOSIA 投与患者における感染症の発現率及び重篤な感染症の発現率は、インターフェロン（IFN）β-1a 投与患者と同様であった（それぞれ 35% vs. 34%及び 1% vs. 0.8%）。UC に対する試験 1 及び試験 3 において、ZEPOSIA 投与患者における感染症の発現率及び重篤な感染症の発現率はプラセボ投与患者と同程度であった（それぞれ 9.9% vs. 10.7%及び 0.8% vs. 0.4%）。UC に対する試験 2 では、感染症の発現率は ZEPOSIA 投与患者でプラセボ投与患者よりも高く（23% vs. 12%）、重篤な感染症の発現率は同様であった（0.9% vs. 1.8%）。 ZEPOSIA はウイルス性上気道感染、尿路感染及びヘルペス感染のリスクを増大させた*［副作用（6.1）参照］*。 リンパ球数が 0.2×10^9/L 未満となった ZEPOSIA 投与患者の割合は、MS に対する試験 1 及び試験 2 では 3.3%であった。リンパ球数が 0.2×10^9/L 未満であった ZEPOSIA 投与患者の割合は、UC を対象とした試験 1 及び試験 3 では 2%、試験 2 では 2.3%であった。これらの値は患者が ZEPOSIA の投与を継続している間に概して 0.2×10^9/L 超まで回復した。 ZEPOSIA 0.92 mg の投与中止後、末梢血リンパ球数が基準値範囲に回復するまでの期間の中央値は約 30 日であり、患者の約 80%～90%が 3 ヵ月以内に基準値範囲内に回復した*［臨床薬理（12.2）参照］*。 重篤な感染症が発現した場合は、ZEPOSIA の投与中断を考慮すること。 中止後の ZEPOSIA の消失には最長 3 ヵ月を要することがあるため、この期間中は感染症のモニタリングを継続すること。 *ヘルペスウイルス感染* ZEPOSIA の臨床試験において、限局性ヘルペスウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス等）の症例が認められた。 MS に対する試験 1 及び試験 2 では、副作用として帯状疱疹が ZEPOSIA 0.92mg 投与患者の 0.6%、IFNβ-1a 投与患者の 0.2%に報告された。 UC に対する試験 1 及び試験 3 では、帯状疱疹は ZEPOSIA 投与患者の 0.4%に報告されたが、プラセボ投与患者では報告されなかった。試験 2 では、帯状疱疹は ZEPOSIA 投与患者の 2.2%、プラセボ投与患者の 0.4%に報告された。重篤な事象及び播種性の事象は認められなかった。

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 8 月版）
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
	スフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節薬において、単純ヘルペス脳炎及び水痘帯状疱疹髄膜炎が報告されている。医療従事者により水痘の既往が確認されていない患者、又は水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）に対する全回数のワクチン接種の記録がない患者には、ZEPOSIA の投与開始前に VZV 抗体検査を行うこと *（以下のワクチン接種を参照）*。 *クリプトコッカス感染* 致死的なクリプトコッカス性髄膜炎（CM）及び播種性クリプトコッカス感染症の症例が S1P 受容体調節薬で報告されている。医師は CM の臨床症状又は徴候に注意すること。クリプトコッカス感染症と一致する症状又は徴候を呈する患者には、迅速な診断的評価及び治療を行う。クリプトコッカス感染症が除外されるまで、ZEPOSIA の投与を中断する。CM と診断された場合は、適切な治療を開始する。 抗腫瘍薬、非コルチコステロイド免疫抑制剤又は免疫調節薬による前治療及び併用療法 MS 及び UC を対象とした臨床試験において、ZEPOSIA を投与された患者は、MS 及び UC の治療に用いられる抗腫瘍薬、コルチコステロイド以外の免疫抑制剤又は免疫調節薬の併用を受けないこととした。これらの治療法のいずれかと ZEPOSIA を併用すると免疫抑制のリスクが増加することが予想される。UC 患者を対象とした試験では、コルチコステロイドの併用が許可されており、本剤の安全性及び有効性に影響を及ぼさないと考えられた *［臨床試験（14.2）参照］*。 抗腫瘍薬、免疫調節薬又は免疫抑制剤（コルチコステロイドを含む）は、治療中に免疫系に対する相加作用のリスクがあるため、併用投与は注意すること。免疫抑制剤から ZEPOSIA に切り替える場合は、効果の持続期間及び作用機序を考慮し、意図しない相加的な免疫抑制作用を避けること。 ワクチン接種 水痘の既往が医療従事者により確認されていない患者、又は VZV に対する全回数のワクチン接種の記録がない患者は、ZEPOSIA の投与開始前に VZV 抗体検査を行うこと。抗体陰性患者には、ZEPOSIA の投与開始前に、全回数の水痘ワクチン接種が推奨され、その後、ワクチン接種の効果が十分に得られるまで ZEPOSIA の投与開始を 4 週間延期する。 ZEPOSIA 投与中の患者におけるワクチン接種の有効性及び安全性に関する臨床データは得られていない。ZEPOSIA 投与中にワクチン接種を行った場合、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。 *弱毒*生ワクチン接種が必要な場合は、ZEPOSIA の投与開始の 1 ヵ月以上前に接種すること。ZEPOSIA の投与中及び投与終了後 3 ヵ月間は *弱毒*生ワクチンの接種を避けること。 **5.2 進行性多巣性白質脳症** 進行性多巣性白質脳症（PML）は、JC ウイルス（JCV）に起因する脳のウイルス性日和見感染症であり、典型的には免疫不全患者に発現し、通常は死亡又は重度の障害に至る。PML に関連する典型的な症状は多様で、体の片側の進行性脱力や四肢の不器用さ、視覚障害、錯乱や人格変化につながる思考、記憶、見当識の変化などが含まれ、数日から数週間かけて進行する。 ZEPOSIA を含む S1P 受容体調節薬、並びにその他の多発性硬化症（MS）及び UC 治療薬を投与された患者で PML が報告されており、いくつかのリスク因子（例：免疫不全患者、免疫抑制剤による多剤療法、使用期間）と関連している。MS 患者のデータでは、S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者では、投与期間が長いほど PML のリスクが高く、PML 症例

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 8 月版）
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
	の大半は S1P 受容体調節薬の投与を 18 ヵ月以上受けた患者に発現している。医師は、PML を示唆する臨床症状又は MRI 所見に注意すること。MRI 所見は臨床的な徴候又は症状に先行することがある。PML が疑われる場合は、適切な診断評価により PML が除外されるまで ZEPOSIA の投与を中断すること。 PML が確認された場合には、ZEPOSIA の投与を中止すること。 S1P 受容体調節薬の投与を受け、PML を発症してその後に投与を中止した MS 患者において、免疫再構築症候群（IRIS）が報告されている。IRIS は、患者の状態が急速に悪化することがあり、重篤な神経学的合併症又は死亡に至る可能性があり、しばしば MRI 上の特徴的な変化を伴う。PML 患者における IRIS 発現までの期間は、概して S1P 受容体調節薬の投与中止後数ヵ月以内であった。IRIS の発現のモニタリング及び関連する炎症の適切な治療を行うこと。 **5.3 徐脈性不整脈及び房室伝導遅延** ZEPOSIA の投与開始により一過性の心拍数減少及び房室伝導の遅延があらわれることがあるので、ZEPOSIA の維持用量に達するまで漸増投与法を用いること*［用法・用量（2.2）及び臨床薬理（12.2）参照］*。 以下の患者における ZEPOSIA の試験は実施されていない。 • 過去 6 ヵ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、TIA、又は入院を要する非代償性心不全 • NYHA 分類 III/IV の心不全 • 洞不全症候群、著しい QT 延長（男性で 450 msec 超、女性で 470 msec 超の QTcF）、QT 延長のリスク因子を含む心臓伝導障害又は心調律障害、その他の伝導異常又は治験責任医師により患者の健康を危険にさらす可能性があると判断された心臓の状態 • 循環器を専門とする医師の許可を得ていない安定したその他の心疾患の既往 • 重度の未治療の睡眠時無呼吸 • ベースライン時の安静時心拍数が 55 bpm 未満 <u>心拍数減少</u> ZEPOSIA の投与開始により心拍数が一過性に減少することがある。ZEPOSIA 0.23 mg の初回投与後、心拍数のベースラインからの平均減少量が最も大きかったのは 1 日目の 5 時間目であり（MS に対する試験 1 及び試験 2 では 1.2 bpm 減少、UC に対する試験 1 及び試験 3 では 0.7 bpm 減少）、6 時間目にはベースライン近くまで回復した。用量漸増を継続することにより、オザニモドによる心拍数への影響は 8 日目に最大となった。ZEPOSIA の臨床試験で検討された患者と同様の特徴を有する患者に ZEPOSIA を投与開始する際に初回投与時の心臓モニタリングを実施することの有用性は不明である。40 bpm 未満の心拍数は認められなかった。用量を漸増せずに ZEPOSIA の投与を開始すると、心拍数がさらに低下する可能性がある*［用法・用量（2.2）参照］*。 MS に対する試験 1 及び試験 2 では、投与開始日に ZEPOSIA 投与患者の 0.6%で徐脈が報告されたのに対し、IFNβ-1a 投与患者では報告されなかった。1 日目以降の徐脈の発現率は、ZEPOSIA 投与患者では 0.8%であったのに対し、IFNβ-1a 投与患者では 0.7%であった。UC に対する試験 1 及び試験 3 では、投与開始日に徐脈が ZEPOSIA 投与患者の 1 例（0.2%）に認められたのに対し、プラセボ投与患者では認められなかった。1 日目以降では、ZEPOSIA

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 8 月版）
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
	の投与を受けた 1 例（0.2%）に徐脈が認められた。試験 2 では、徐脈は報告されなかった。 房室伝導遅延 ZEPOSIA の投与開始により、一過性の房室伝導遅延が生じることがある。用量を漸増しない推奨用量を上回る ZEPOSIA の曝露量では、健康被験者に第 1 度及び第 2 度 I 型房室ブロックが認められたが、用量漸増法を用いた MS を対象とした試験 1 及び試験 2 並びに UC を対象とした試験 1 及び試験 3 では、ZEPOSIA の投与を受けた患者にモビッツ II 型の第 2 度又は第 3 度房室ブロックは報告されなかった。 以下の患者に ZEPOSIA の投与を考慮する場合は、循環器を専門とする医師の助言を求めること： • 著しい QT 延長（男性で 450 msec、女性で 470 msec を超える QTcF）のある患者 • クラス Ia 又はクラス III の抗不整脈薬の投与を必要とする不整脈のある患者 • 虚血性心疾患、心不全、心停止又は心筋梗塞の既往、脳血管疾患、及びコントロール不良の高血圧症のある患者 • モビッツ II 型第 2 度又はそれより重度の房室ブロック、洞不全症候群又は洞房ブロックの既往歴のある患者 *［禁忌（4）参照］* **5.4 肝障害** 市販後において、ZEPOSIA 投与患者に移植を要する急性肝不全を含む臨床的に重大な肝障害が認められている。初回投与後 10 日という早期に、血清肝酵素上昇及び総ビリルビン上昇を含む肝障害の徴候が認められた。 MS を対象とした試験 1 及び試験 2 において、基準値上限（ULN）の 5 倍以上の ALT の増加は、ZEPOSIA 0.92 mg 投与患者の 1.6%、IFNβ-1a 投与患者の 1.3%に発現した。ULN の 3 倍以上の増加は、ZEPOSIA 投与患者の 5.5%、IFNβ-1a 投与患者の 3.1%に発現した。ULN の 3 倍の上昇までの期間の中央値は 6 ヵ月であった。患者の大部分（79%）は ZEPOSIA の投与を継続し、約 2～4 週間以内に基準値上限の 3 倍未満に回復した。ULN の 5 倍を超える上昇が確認された患者は、ZEPOSIA の投与を中止した。全体として、肝酵素上昇による中止率は、ZEPOSIA 0.92 mg を投与した MS 患者の 1.1%、 IFNβ-1a を投与した患者の 0.8%であった。 ULN の 5 倍以上の ALT の増加は、UC を対象とした試験 1 では ZEPOSIA 0.92 mg 投与患者で 0.9%、プラセボ投与患者で 0.5%であり、試験 2 ではそれぞれ 0.9%及び 0 例であった。ULN の 3 倍以上の ALT の増加は、UC 試験 1 では ZEPOSIA 0.92 mg 投与患者で 2.6%、プラセボ投与患者で 0.5%であり、試験 2 ではそれぞれ 2.3%及び 0 例であった。UC 患者を対象とした比較対照試験及び非比較対照試験では、ALT が ULN の 3 倍を超えた患者の大部分（96%）が ZEPOSIA の投与を継続し、約 2～4 週間以内に ULN の 3 倍未満に回復した。全体として、UC を対象とした比較対照試験における肝酵素上昇による中止率は、ZEPOSIA 0.92 mg 投与患者で 0.4%であり、プラセボ投与患者では認められなかった。 AST 又は ALT が ULN の 1.5 倍を超えている患者は MS を対象とした試験 1 及び試験 2 から除外され、ULN の 2 倍を超えている患者は UC を対象とした試験 1 及び試験 3 から除外された。既存の肝疾患のある患者で ZEPOSIA 投与時に肝機能検査値が上昇するリスクが高いことを確認できるデータはない。軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）には用量調節が必要であり *［用法・用量（2.3）参照］*、重度の肝機能障害患者

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 8 月版）
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
	（Child-Pugh 分類 C）への ZEPOSIA の投与は推奨されない*［特別な集団への投与（8.6）参照］*。 最近（すなわち、6 ヵ月以内）のトランスアミナーゼ値及びビリルビン値が得られていなければ、ZEPOSIA の投与開始前に測定すること。投与中及び ZEPOSIA の投与中止 2 ヵ月後まで定期的にトランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を測定する。 肝障害の徴候及び症状について患者をモニタリングすること。 原因不明の悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、又は黄疸及び/又は暗色尿など、肝機能障害を示唆する症状が発現した患者は、速やかに肝酵素の検査を行い、ZEPOSIA の投与を中断する。これらの患者には重度の薬物性肝障害のリスクがあるため、徴候及び症状に対して妥当な別の原因が確認できない場合は、投与を再開しないこと。 **5.5 胎児へのリスク** 妊婦を対象とした適切かつ十分な比較対照試験は実施されていない。非臨床試験に基づき、ZEPOSIA は胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［特別な集団への投与(8.1)参照］*。ZEPOSIA の体内からの消失には約 3 ヵ月を要するため、妊娠可能な女性は、投与中及び ZEPOSIA の投与中止後 3 ヵ月間は妊娠を避けるために有効な避妊法を使用すること*［特別な集団への投与（8.3）参照］*。 **5.6 血圧上昇** MS を対象とした試験 1 及び試験 2 において、 ZEPOSIA 投与患者は IFNβ-1a 投与患者と比べて収縮期血圧が平均で約 1～2 mmHg 上昇したが、拡張期血圧への影響は認められなかった。収縮期血圧の上昇は投与開始後約 3 ヵ月で最初に検出され、投与期間を通して持続した。高血圧の副作用は、ZEPOSIA 0.92 mg 投与患者の 3.9%、IFNβ-1a 投与患者の 2.1%で報告されている。MS を対象とした試験 1 で ZEPOSIA の投与を受けた 2 例及び試験 2 で IFNβ-1a の投与を受けた 1 例に、併用薬の明らかな影響を受けない高血圧クリーゼが発現した。 ZEPOSIA の投与を受けた UC 患者における収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）の上昇の平均値は MS 患者と同程度である。UC を対象とした試験 1 及び試験 3 では、SBP のベースラインからの平均上昇量は、 ZEPOSIA 投与患者で 3.7 mmHg、プラセボ投与患者で 2.3 mmHg であった。試験 2 では、SBP のベースラインからの平均上昇量は、ZEPOSIA 投与患者で 5.1 mmHg、プラセボ投与患者で 1.5 mmHg であった。DBP に対する影響は認められなかった。 高血圧の副作用は、UC を対象とした試験 1 及び試験 3 では、ZEPOSIA 0.92 mg 投与患者の 1.2%に報告されたが、プラセボ投与患者では報告されず、試験 2 では、それぞれ 2.2%及び 2.2%に報告された。高血圧クリーゼは ZEPOSIA 投与患者の 2 例とプラセボ投与患者の 1 例に報告された。 ZEPOSIA 投与中は血圧をモニタリングし、適切に管理すること。 **5.7 呼吸器への影響** ZEPOSIA の投与を受けた MS 患者において、早ければ投与開始から 3 ヵ月後に、1 秒量（FEV_1）の用量依存的な低下が認められた。MS を対象とした試験 1 及び試験 2 の併合解析において、IFNβ-1a 投与患者と比較したときの ZEPOSIA 投与患者のベースラインから 12 ヵ月後にかけての FEV_1 絶対値の低下は、60 mL（95% CI：-100、-20）であった。ZEPOSIA 投与患者と IFNβ-1a 投与患者における 12 ヵ月後の%FEV_1 の予測値に対する平均差は 1.9%（95% CI：-2.9、-0.8）であった。努力肺活量（FVC）の用量依存的な低下（絶対値及び予

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 8 月版）
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
	測値に対する%）も、ZEPOSIA 投与患者と IFNβ-1a 投与患者を比較した併合解析で 3 ヵ月目に認められた［60 mL（95% CI：-110、-10）；1.4%（95% CI：-2.6、-0.2）］が、他の時点では有意な減少は認められなかった。投与中止後の FEV_1 又は FVC 低下の可逆性を判断するには情報が不十分である。MS を対象とした試験 1 の 1 例が呼吸困難のために ZEPOSIA の投与を中止した。 UC を対象とした試験 1 において、10 週時の FEV_1 絶対値のベースラインからの低下量の ZEPOSIA 投与患者とプラセボ投与患者との平均差は 22 mL（95% CI：-84、39）であった。10 週時の正常予測値%FEV_1 の ZEPOSIA 投与患者とプラセボ投与患者との平均差は 0.8%であった（95% CI：-2.6、1.0）。UC を対象とした試験 1 では、ZEPOSIA の投与を受けた患者とプラセボの投与を受けた患者とを比較したとき、10 週目に認められた FVC の減少の差（絶対値及び予測値に対する%）はそれぞれ 44 mL（95% CI：-114、26）及び 0.5%（95% CI：-2.3、1.2）であった。ZEPOSIA の投与中止後に認められた FEV_1 又は FVC の低下の可逆性、又は継続投与により変化が進行する可能性について判断するための情報は不十分である。 臨床的に必要であれば、ZEPOSIA の投与期間中に呼吸機能のスパイロメトリー評価を実施すること。 **5.8 黄斑浮腫** ZEPOSIA を含む S1P 受容体調節薬は、黄斑浮腫のリスク増加と関連している。ZEPOSIA の投与開始時近くに、黄斑を含む眼底のベースライン評価を実施する。投与中定期的に及び視覚に変化があった場合はいつでも、黄斑を含む眼底検査を実施する。 MS を対象とした試験 1 及び試験 2 では、黄斑浮腫は ZEPOSIA 投与患者の 0.3%、IFNβ-1a 投与患者の 0.3%に認められた。黄斑浮腫は、UC を対象とした試験 1 及び試験 3 で計 1 例（0.2%）、試験 2 で ZEPOSIA 投与患者の 1 例（0.4%）に報告されたが、プラセボ投与患者では報告されなかった。 黄斑浮腫の患者における ZEPOSIA の投与継続については評価されていない。長期間（すなわち、6 ヵ月）にわたる黄斑浮腫は、永久的な視力喪失に至る可能性がある。黄斑浮腫が発現した場合は ZEPOSIA の投与中止を検討する。この決定には、個々の患者に対する潜在的なベネフィット及びリスクの評価を含めること。再投与後の再発リスクは評価されていない。 <u>ぶどう膜炎又は糖尿病の病歴がある患者における黄斑浮腫</u> ぶどう膜炎の既往歴を有する患者及び糖尿病の既往歴を有する患者は、 ZEPOSIA 投与中の黄斑浮腫のリスクが高い。 **5.9 皮膚悪性腫瘍** S1P 受容体調節薬の投与を受けている患者では、皮膚悪性腫瘍（基底細胞癌（BCC）、扁平上皮癌（SCC）、黒色腫を含む）のリスクが上昇する。ZEPOSIA を投与された患者に基底細胞癌、扁平上皮癌及び悪性黒色腫の症例が報告されている；悪性黒色腫及び基底細胞癌は比較対照試験で報告されている*［副作用（6.1）参照］*。S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者では、カポジ肉腫及びメルケル細胞癌も市販後に報告されている。 すべての患者、特に皮膚癌の危険因子を有する患者に対して、投与開始前又は開始直後、及びその後定期的に皮膚検査を行うことが推奨される。医療提供者及び患者には、疑わしい皮膚病変がないか観察することが推奨される。疑わしい皮膚病変が認められた場合は、速やかに評価を行うこと。皮膚癌のリスクが高い患者では通常どおり、保護衣を着用し、

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 8 月版）
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
	保護係数の高い日焼け止めを使用して、日光及び紫外線への曝露を制限すべきである。UV-B 放射線療法又は PUVA 光化学療法との併用は ZEPOSIA 投与患者には推奨されない。 **5.10 可逆性後白質脳症症候群** S1P 受容体調節薬の投与を受けている患者において、可逆性後白質脳症症候群（PRES）のまれな症例が報告されている。ZEPOSIA の MS の対照臨床試験において、PRES が 1 例報告された。ZEPOSIA の投与を受けた患者に、予期しない神経学的又は精神学的症状/徴候（認知障害、行動の変化、皮質視覚障害、又はその他の皮質性の神経症状/徴候等）、頭蓋内圧上昇を示唆する症状/徴候、又は急速な神経症状の悪化が認められた場合、医師は詳細な身体的及び神経学的検査を速やかに計画し、MRI を検討すること。PRES の症状は通常可逆的であるが、虚血性脳卒中又は脳出血に進行することがある。診断及び治療の遅れは永続的な神経学的後遺症につながる可能性がある。PRES が疑われる場合は、ZEPOSIA の投与を中止すること。 **5.11 免疫抑制剤又は免疫調節薬による前治療からの意図しない付加的な免疫抑制作用** 長期にわたる免疫作用を有する薬剤から切り替える場合は、意図しない相加的な免疫抑制作用を避けると同時に、疾患の再燃のリスクを最小限に抑えるため、ZEPOSIA の投与開始時には、これらの薬剤の半減期及び作用機序を考慮すること。 アレムツズマブ投与後に ZEPOSIA の投与を開始することは推奨されない*［薬物相互作用（7）参照］*。 **5.12 ZEPOSIA 投与中止後の多発性硬化症による障害の重度の悪化増加** MS で、S1P 受容体調節薬の投与中止後に、疾患のリバウンドを含む重度の疾患増悪がまれに報告されている。ZEPOSIA 投与中止後は、重度の疾患増悪の可能性を考慮すること。ZEPOSIA の投与中止時には障害の重度の悪化について患者を観察し、必要に応じて適切な治療を開始すること。 PML による ZEPOSIA の投与中止後は、免疫再構築症候群（PML-IRIS）の発現をモニタリングすること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。 **5.13 ZEPOSIA 投与中止後の免疫系への影響** ZEPOSIA の投与中止後、末梢血リンパ球数が基準値範囲に回復するまでの期間の中央値は約 30 日であり、患者の約 80%～90%が 3 ヵ月以内に基準値範囲内に回復した*［臨床薬理（12.2）参照］*。この期間中に免疫抑制剤を使用すると免疫系に対する相加的な作用が生じる可能性があるため、ZEPOSIA の最終投与後の 4 週間に他の薬剤の投与を開始する場合は注意が必要である*［薬物相互作用（7）参照］*。
副作用	以下の重篤な副作用については添付文書の別の項目箇所に記載されている。 • 感染症*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］* • 進行性多巣性白質脳症*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］* • 徐脈性不整脈及び房室伝導の遅延*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］* • 肝障害*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］* • 胎児へのリスク*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］* • 血圧上昇*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>USPI（2024 年 8 月版）</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use</td></tr>
<tr><td></td><td>

呼吸器系への影響［警告及び使用上の注意（5.7）参照］
黄斑浮腫［警告及び使用上の注意（5.8）］
皮膚悪性腫瘍［警告及び使用上の注意（5.9）参照］
可逆性後白質脳症症候群［警告及び使用上の注意（5.10）参照］
免疫抑制剤又は免疫調節薬による前治療による意図しない相加的な免疫抑制作用［警告及び使用上の注意（5.11）参照］
ZEPOSIA 投与中止後の多発性硬化症による障害の重度の悪化［警告及び使用上の注意（5.12）参照］
ZEPOSIA 投与中止後の免疫系への影響［警告及び使用上の注意（5.13）参照］

6.1 臨床試験での使用経験
臨床試験は大きく異なる条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を他の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。
<u>主な副作用</u>
多発性硬化症
ZEPOSIA の安全性は、882 例の患者（MS を対象とした試験 1 及び試験 2）に ZEPOSIA 0.92 mg を投与した 2 つの無作為化、二重盲検、実薬対照臨床試験で評価された［臨床試験（14.1）参照］。
Table 2 には、ZEPOSIA による治療を受けた患者の 2%以上に発現し、対照薬による治療を受けた患者よりも発現率が高かった副作用を示す。ZEPOSIA の投与を受けた患者の 4%以上に発現し、IFNβ-1a の投与を受けた患者よりも発現率が高かった主な副作用は、上気道感染、肝トランスアミナーゼ上昇、起立性低血圧、尿路感染、背部痛及び高血圧であった。
Table 2 : ZEPOSIA による治療を受けた MS 患者で発現頻度が 2%以上、かつ多発性硬化症患者で発現頻度が IFNβ-1a より 1%以上高かった副作用（MS を対象とした試験 1 と試験 2 の統合データ）[a]
<table>
<tr><th rowspan="2">副作用</th><th colspan="2">MS を対象とした試験 1 及び試験 2</th></tr>
<tr><th>ZEPOSIA
0.92 mg 1 日 1 回 [c]
（n=882）
%</th><th>IFNβ-1a
30 mcg を週 1 回筋肉内投与
（n=885）
%</th></tr>
<tr><td>上気道感染 [b]</td><td>26</td><td>23</td></tr>
<tr><td>肝トランスアミナーゼ上昇 [c]</td><td>10</td><td>5</td></tr>
<tr><td>起立性低血圧</td><td>4</td><td>3</td></tr>
<tr><td>尿路感染</td><td>4</td><td>3</td></tr>
<tr><td>背部痛</td><td>4</td><td>3</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 8 月版）
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use

高血圧 [d]	4	2
上腹部痛	2	1

a データは、ZEPOSIA と実薬対照の発現率を比較するための十分な根拠ではない
b 鼻咽頭炎、上気道感染、咽頭炎、気道感染、気管支炎、鼻炎、ウイルス性気道感染、ウイルス性上気道感染、鼻漏、気管炎及び喉頭炎を含む
c アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇を含む
d 高血圧症、本態性高血圧症、起立性高血圧症を含む
e ZEPOSIA は 7 日間の漸増投与から開始した*［用法・用量（2.2）参照］*

潰瘍性大腸炎

中等症から重症の活動期 UC の成人患者を対象とした 2 つの無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験［試験 1（寛解導入療法）、n=429 及び試験 2（維持療法）、n=230］において、ZEPOSIA の安全性を評価した*［臨床試験（14.2）］*。ランダム化二重盲検プラセボ対照試験（試験 3、NCT01647516）の導入期からの追加データには、ZEPOSIA 0.92 mg の 1 日 1 回投与を受けた 67 例が含まれた。

UC を対象とした試験 1 及び試験 3、並びに試験 2 で発現した主な副作用を、それぞれ Table 3 及び Table 4 に示す。ZEPOSIA 投与患者の 4%以上に発現し、プラセボ投与患者よりも発現率が高かった主な副作用は、肝機能検査値上昇、上気道感染及び頭痛であった。

Table 3 : ZEPOSIA による治療を受けた UC 患者で発現頻度が 2%以上かつプラセボ群より 1%以上高かった副作用（UC 患者を対象とした試験 1 と試験 3 の統合データ）

副作用	寛解導入期（UC を対象とした試験 1 及び試験 3）	
	ZEPOSIA 0.92 mg 1 日 1 回（n=496）[c、d] %	プラセボ（n=281）%[d]
上気道感染の感染症 [a]	5	4
肝機能検査増加 [b]	5	0
頭痛	4	3
発熱	3	2
悪心	3	2
関節痛	3	1

a レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、細菌性咽頭炎、鼻咽頭炎、上気道感染、咽頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、ウイルス性上気道感染、喉頭炎、急性副鼻腔炎、カタル、慢性副鼻腔炎、上気道の炎症、慢性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性副鼻腔炎、細菌性副鼻腔炎、細菌性上気道感染、ウイルス性迷路炎、喉頭の炎症、咽頭の炎症を含む
b γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アス

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>USPI（2024 年 8 月版）</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use</td></tr>
<tr><td></td><td>
パラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、高ビリルビン血症、肝機能検査値上昇、血中アルカリホスファターゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇を含む
c ZEPOSIA は 7 日間の漸増投与から開始した［用法・用量（2.2）参照］
d 割合は、各試験の割合の合計に Cochran-Mantel-Haenszel weight を乗じて算出した

Table 4：ZEPOSIA 投与患者で発現頻度が 4%以上かつ UC 患者で発現頻度がプラセボより 1%以上高かった副作用（UC を対象とした試験 2）
<table>
<tr><th rowspan="2">副作用</th><th colspan="2">維持期（UC を対象とした試験 2）</th></tr>
<tr><th>ZEPOSIA
0.92 mg 1 日 1 回
（n=230）
%</th><th>プラセボ
（n=227）
%</th></tr>
<tr><td>肝機能検査値上昇 [a]</td><td>11</td><td>2</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>5</td><td>＜1</td></tr>
</table>
a γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、高ビリルビン血症、血中ビリルビン増加、肝機能検査値上昇、血中アルカリホスファターゼ増加を含む

<u>その他の副作用</u>

心拍数減少

MS 患者及び UC 患者において、ZEPOSIA の投与開始により一過性の心拍数減少に至ることがある［警告及び使用上の注意（5.3）参照］。

呼吸器への影響

ZEPOSIA を投与した MS 患者及び UC 患者では、絶対的 FEV_1 及び FVC の用量依存的な減少が認められた［警告及び使用上の注意（5.7）参照］。

悪性腫瘍

悪性黒色腫、基底細胞癌、乳癌、セミノーマ、子宮頸癌及び腺癌（直腸腺癌を含む）などの悪性腫瘍が、MS 及び UC を対象とした比較試験で ZEPOSIA 投与により報告されている。S1P 受容体調節薬で皮膚悪性腫瘍のリスク増加が報告されている［警告及び使用上の注意（5.9）参照］。

過敏症

MS の実薬対照試験において、ZEPOSIA 投与に伴う発疹及び蕁麻疹を含む過敏症が報告されている。

末梢性浮腫

UC を対象とした試験 2 において、ZEPOSIA 投与患者の 3%及びプラセボ投与患者の 0.4%に末梢性浮腫が認められた。

6.2 市販後の使用経験

ZEPOSIA の承認後の使用において、以下の副作用が認められている。これらの副作用は規模不明の集団から自発的に報告されたものであるため、その発現頻度を確実に推定し、薬
</td></tr>
</table>

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>USPI（2024 年 8 月版）</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use</td></tr>
<tr><td></td><td>物曝露との因果関係を確立することは必ずしも可能ではない。
肝胆道系障害：肝障害［警告及び使用上の注意（5.4）参照］</td></tr>
<tr><td>相互作用</td><td>Table 5 及び Table 6 には、ZEPOSIA と併用投与した場合に臨床的に重要な薬物及びワクチンの相互作用が生じる薬剤、並びにそれらの予防又は管理に関する指示を示す。
Table 5：ZEPOSIA と併用投与する場合に薬剤及びワクチンに影響を及ぼす臨床的に重要な相互作用
<table>
<tr><th colspan="2">抗腫瘍薬、免疫調節薬又は非コルチコステロイド免疫抑制剤</th></tr>
<tr><td>臨床的影響：</td><td>ZEPOSIA は、薬物動態学的相互作用が認められなかったシクロスポリンを除き、抗腫瘍薬、免疫調節薬又はコルチコステロイド以外の免疫抑制剤との併用は検討されていない［臨床薬理（12.3）参照］。</td></tr>
<tr><td>予防又は管理：</td><td>併用投与中及び投与後数週間は相加的な免疫作用が生じるリスクがあるため、併用は注意すること［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。
持続的な免疫作用のある薬剤から切り替える場合は、意図しない相加的な免疫抑制作用を避けるため、これらの薬剤の半減期及び作用機序を考慮すること［警告及び使用上の注意（5.11）参照］。
アレムツズマブ：アレムツズマブの免疫抑制作用の特徴及び持続期間から、アレムツズマブの投与後に ZEPOSIA の投与開始は推奨されない。
β インターフェロン又はグラチラマー酢酸塩：通常、β インターフェロン又はグラチラマー酢酸塩を中止直後に ZEPOSIA を開始することができる。</td></tr>
<tr><th colspan="2">抗不整脈薬、QT 延長作用のある薬剤、心拍数を低下させる可能性のある薬剤</th></tr>
<tr><td>臨床的影響：</td><td>ZEPOSIA は、QT 延長作用のある薬剤を服用している患者を対象とした試験は実施されていない。
クラス Ia（例：キニジン、プロカインアミド）及びクラス III（例:アミオダロン、ソタロール）の抗不整脈薬は、徐脈のある患者におけるトルサード・ド・ポアントの症例に関連している。</td></tr>
<tr><td>予防又は管理：</td><td>クラス Ia 又はクラス III の抗不整脈薬を投与中の患者に ZEPOSIA の投与を考慮する場合は、循環器を専門とする医師に助言を求めること［警告及び使用上の注意（5.3）参照］。
心拍数に対する相加的な影響が生じる可能性があるため、催不整脈作用が知られている QT 延長作用のある薬剤を投与中の患者には、通常、ZEPOSIA の投与を開始しない［警告及び使用上の注意（5.3）参照］。QT 延長作用のある薬剤を投与中の患者に ZEPOSIA の投与開始を考慮する場合は、循環器を専門とする医師の助言を求めること。</td></tr>
<tr><th colspan="2">β 遮断薬とカルシウム拮抗薬の併用</th></tr>
<tr><td>臨床的影響：</td><td>ZEPOSIA と β 遮断薬及びカルシウム拮抗薬の両方との併用は検討されていない。しかし、心拍数に対しては相加的な影響が生じる可能性がある。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th colspan="2">USPI（2024 年 8 月版）</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td colspan="2">ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">
<table>
<tr><td>予防又は管理：</td><td>一般に、心拍数を低下させるカルシウム拮抗薬（例：ベラパミル、ジルチアゼム）及びとβ遮断薬の両方を併用している患者には、ZEPOSIA の投与を開始しないこと。［警告及び使用上の注意（5.3）参照］。心拍数を低下させるカルシウム拮抗薬とβ遮断薬の両方を投与中の患者に ZEPOSIA の投与開始を考慮する場合は、循環器を専門とする医師の助言を求めること。</td></tr>
<tr><td colspan="2">ワクチン接種</td></tr>
<tr><td>臨床的影響：</td><td>ZEPOSIA による治療中及び投与中止後 3 ヵ月間は、ワクチン接種の効果が低下する可能性がある。弱毒生ワクチンの使用は感染のリスクを伴う可能性がある。</td></tr>
<tr><td>予防又は管理：</td><td>ZEPOSIA 投与中及び投与中止後 3 ヵ月間は弱毒生ワクチンの接種を避けること［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。</td></tr>
</table>
Table 6：他の薬剤と併用投与する場合に ZEPOSIA に影響を及ぼす臨床的に重要な相互作用
<table>
<tr><td colspan="2">モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤</td></tr>
<tr><td>臨床的影響：</td><td>MAO 阻害がオザニモド及び/又はその代謝物に及ぼす影響は臨床試験では検討されていない。MAO 阻害剤との併用によりオザニモド及び/又はその代謝物の曝露量が変化し、有効性又は安全性に影響を及ぼす可能性は否定できない。</td></tr>
<tr><td>予防又は管理：</td><td>ZEPOSIA と MAO 阻害薬（セレギリン、フェネルジン、リネゾリドなど）の併用投与は禁忌である。ZEPOSIA の投与中止から MAO 阻害剤薬の投与開始までには少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。</td></tr>
<tr><td colspan="2">強力な CYP2C8 阻害剤</td></tr>
<tr><td>臨床的影響：</td><td>ZEPOSIA を強力な CYP2C8 阻害剤と併用するとオザニモドの活性代謝物の曝露量が増加するため［臨床薬理（12.3）参照］、ZEPOSIA の副作用のリスクが増加する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>予防又は管理：</td><td>ZEPOSIA と強力な CYP2C8 阻害剤（例:ゲムフィブロジル）との併用は推奨されない。</td></tr>
<tr><td colspan="2">強力な CYP2C8 誘導剤</td></tr>
<tr><td>臨床的影響：</td><td>ZEPOSIA を強力な CYP2C8 誘導剤（例:リファンピシン）と併用すると、オザニモドの主要活性代謝物の曝露量が減少するため［臨床薬理（12.3）参照］、ZEPOSIA の効果が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>予防又は管理：</td><td>強力な CYP2C8 誘導剤との併用は避けること。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>特別な集団への投与</td><td colspan="2">8.1 妊娠
<u>妊娠中の曝露レジストリ</u></td></tr>
</table>

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 8 月版）
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
	妊娠中に ZEPOSIA に曝露した女性の妊娠転帰を観察する妊娠中の曝露に関するレジストリがある。医療従事者はオンラインで患者を登録することが推奨され、妊婦は www.zeposiapregnancyregistry.com 又は 1-877-301-9314 に電話して登録することができる。現在、本レジストリでは MS の女性を登録しているが、今後、UC の妊婦の登録に関する情報が得られる予定である。 リスクの要約 妊婦において ZEPOSIA の投与に関連する発生リスクに関する十分なデータはない。動物試験で妊娠中にオザニモドを投与した結果、母体毒性はみられなかったが、胚致死、胎児奇形の増加及び神経行動学的変化などの発生に対する有害作用が認められた。ウサギでは、臨床的に意義のあるオザニモド及びその代謝物の曝露量で胎児の血管奇形が認められた*（データ参照）*。オザニモドの影響を受ける受容体（スフィンゴシン 1-リン酸）は、血管及び神経発生を含む胚発生に重要な役割を果たすことが示されている。 米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。適応症集団における重大な先天異常及び推定背景リスクは不明である。 データ *動物データ* 器官形成期の雌ラットにオザニモド（0、0.2、1 又は 5 mg/kg/日）を経口投与した結果、検討した最高用量で、胚・胎児死亡率の顕著な増加、胎児奇形及び骨格変異（骨化遅延/異常）の増加、胎児体重の減少が認められた。母体毒性は認められなかった。胚・胎児発生に対する有害作用の無作用量（1 mg/kg/日）でのオザニモドの血漿中曝露量（AUC）は、最大臨床推奨用量（MRHD）である 0.92 mg/日を投与したときのヒトの血漿中曝露量の約 60 倍であった。ヒトの主要代謝物である CC112273 及び CC1084037 の血漿中 AUC は、MRHD におけるヒトの AUC と同程度及びそれ未満であった。 器官形成期の雌ウサギにオザニモド（0、0.2、0.6 又は 2.0 mg/kg/日）を経口投与したところ、検討した最高用量で胚・胎児死亡率の顕著な増加がみられ、中及び高用量で胎児の奇形（血管奇形）及び骨格変異が増加した。母体毒性は認められなかった。ウサギの胚・胎児発生に対する有害作用の無作用量（0.2 mg/kg/日）でのオザニモドの血漿中曝露量（AUC）は、ヒトに MRHD を投与したときの曝露量の約 2 倍であった。ヒトの主要代謝物である CC112273 及び CC1084037 の血漿中 AUC は、MRHD におけるヒトの AUC よりも低かった。 オザニモド（0、0.2、0.7 又は 2 mg/kg/日）を妊娠期間及び授乳期を通して雌ラットに経口投与した結果、検討した最高用量で体重減少が持続し、出生児の生殖機能（発情周期の延長）及び神経行動学的機能（自発運動量の増加）に長期的な影響が認められたが、母動物毒性は認められなかった。出生前及び出生後の発生に対する有害作用の無作用量（0.7 mg/kg/日）でのオザニモドの血漿中曝露量（AUC）は、MRHD でのヒトの曝露量の 30 倍であった。また、ヒトの主要代謝物である CC112273 及び CC1084037 の血漿中 AUC は、MRHD におけるヒトの AUC よりも低かった。 **8.2 授乳婦** リスクの要約 オザニモドのヒト乳汁中への移行、授乳中の児への影響、乳汁産生への影響に関するデータは得られていない。オザニモドを経口投与したとき、授乳ラットの乳汁中にオザニモド

Approved v2.0

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 8 月版）
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
	及び/又は代謝物が母体血漿中よりも高い濃度で検出された。 母乳栄養の発達及び健康への有益性と、母親に対する ZEPOSIA の臨床的必要性及び ZEPOSIA 又は母親の基礎疾患が授乳児に及ぼす潜在的な有害作用とともに考慮すること。 **8.3 生殖能を有する女性及び男性** 避妊 ZEPOSIA の投与開始前に、妊娠可能な女性に対しては、胎児への重大なリスクの可能性及び ZEPOSIA 投与中の避妊の必要性について説明すること*［特別な集団への投与（8.1 項）参照］*。投与中止後、薬物が体内から消失するまでに時間がかかるため、胎児に対する潜在的リスクが持続する可能性があることから、妊娠可能年齢の女性は ZEPOSIA の投与中止後 3 ヵ月間は有効な避妊法を使用すること。 **8.4 小児等への投与** 小児患者における安全性及び有効性は確立していない。 **8.5 高齢者への投与** ZEPOSIA の臨床試験では 65 歳以上の被験者数が不十分であったため、より若年の被験者の反応と差があるかは不明である。オザニモド及び CC112273 の薬物動態に年齢による臨床的に意味のある差は認められなかった*［臨床薬理（12.3）参照］*。高齢者では心機能及び肝機能の低下の頻度が高いため、高齢患者では心臓及び肝臓の副作用についてモニタリングすること。 **8.6 肝機能障害** 軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者では、オザニモド及びその活性代謝物の曝露量が健康対照よりも高く*［臨床薬理（12.3）参照］*、副作用のリスクが増大する可能性がある。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害患者では用量調節が必要である*［用法・用量（2.3）参照］*。 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）ではオザニモド及びその活性代謝物の薬物動態は評価しなかった。したがって、重度の肝機能障害患者への ZEPOSIA の投与は推奨されない。

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 7 月版）
販売名	Zeposia 0.23 mg hard capsules Zeposia 0.46 mg hard capsules Zeposia 0.92 mg hard capsules
効能・効果	多発性硬化症 Zeposia は、臨床所見又は画像所見により定義される活動性疾患を有する再発寛解型多発性硬化症（RRMS）の成人患者の治療を適応とする。

Approved v2.0

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>SmPC（2024 年 7 月版）</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>Zeposia 0.23 mg hard capsules
Zeposia 0.46 mg hard capsules
Zeposia 0.92 mg hard capsules</td></tr>
<tr><td></td><td>潰瘍性大腸炎
Zeposia は、従来の治療薬又は生物学的製剤のいずれかに対して効果不十分、効果減弱又は不耐容な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（UC）の成人患者の治療を適応とする。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>多発性硬化症（MS）又は潰瘍性大腸炎（UC）の管理に経験を有する医師の監督下で投与を開始すること。
用量
推奨用量は、オザニモド 0.92 mg の 1 日 1 回投与である。
1 日目から 7 日目までオザニモドの開始用量漸増レジメンが必要であり、以下の Table 1 に示す。7 日間の用量漸増後、8 日目から 0.92 mg の 1 日 1 回投与である。
Table 1:用量漸増レジメン
<table>
<tr><td>1～4 日目</td><td>0.23 mg 1 日 1 回</td></tr>
<tr><td>5～7 日目</td><td>0.46 mg 1 日 1 回</td></tr>
<tr><td>8 日目以降</td><td>0.92 mg 1 日 1 回</td></tr>
</table>
休薬後の投与再開
以下のように投与を休薬する場合は、Table 1 に記載したのと同じ用量漸増レジメンが推奨される。
• 治療の最初の 14 日間に 1 日以上
• 投与 15 日目から投与 28 日目までの間に連続 7 日間を超える
• 投与 28 日目以降に連続 14 日を超える
休薬期間が上記よりも短い場合は、次回投与を予定どおり継続する。
特別な集団
55 歳を超える成人及び高齢者集団
55 歳を超える RRMS 患者及び 65 歳以上の UC 患者に関して得られているデータは限られている。55 歳を超える患者に対する用量調節は不要である。55 歳を超える MS 患者及び 65 歳を超える UC 患者については、利用可能なデータが限られていること、これらの患者集団では特に長期投与時に副作用のリスクが上昇する可能性があることから注意すること（5.1 項及び 5.2 項参照）。
腎機能障害
腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。
肝機能障害
軽度又は中等度の慢性肝障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）では、7 日間の用量漸増レジメンを完了した後、0.92 mg を隔日投与することが推奨される（5.2 項参照）。
重度の肝機能障害患者を対象としたオザニモドの評価は実施しなかった。したがって、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）にオザニモドを投与してはならない（4.3 項及び 5.2 項を参照）。</td></tr>
</table>

Approved v2.0

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 7 月版）
販売名	Zeposia 0.23 mg hard capsules Zeposia 0.46 mg hard capsules Zeposia 0.92 mg hard capsules
	小児集団 18 歳未満の小児及び青年における Zeposia の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。 投与方法 経口投与 カプセルは食事の有無にかかわらず服用できる。
禁忌	• 本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症 • 免疫不全状態（4.4 項参照） • 過去 6 ヵ月以内に、心筋梗塞（MI）、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作（TIA）、入院を必要とする非代償性心不全又はニューヨーク心臓協会（NYHA）分類 III/IV の心不全を発症した患者 • モービッツ II 型第 2 度房室ブロック、第 3 度房室ブロック又は洞不全症候群の既往又は合併がある患者（ペースメーカーが機能している場合を除く） • 重度の活動性感染症、肝炎や結核などの活動性の慢性感染症（4.4 項参照） • 活動性の悪性腫瘍 • 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C） • 妊娠中及び有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性（4.4 項及び 4.6 項を参照）
警告及び使用上の注意	徐脈性不整脈 *オザニモドの投与開始* オザニモドの投与開始前に、既存の心臓異常の有無を確認するためすべての患者で心電図をとること。特定の既存疾患を有する患者では、初回投与時のモニタリングが推奨される（下記参照）。 オザニモドの投与を開始すると心拍数が一過性に低下する可能性があるため（4.8 項及び 5.1 項を参照）、8 日目に維持用量（0.92 mg）に達するまで開始用量漸増レジメンに従うこと（4.2 項参照）。 オザニモド 0.23 mg の初回投与後、心拍数の減少は 4 時間目に始まり、5 時間目に最大の減少が認められ、6 時間目にベースラインに戻る。用量漸増を継続しても、臨床的に重要な心拍数減少は認められなかった。40 bpm 未満の心拍数は認められなかった。必要であれば、オザニモドにより誘発された心拍数の減少はアトロピン又はイソプレナリンの非経口投与により回復する。 心拍数低下作用が相加的に作用する可能性があるため、β 遮断薬又はカルシウム拮抗薬（ジルチアゼム、ベラパミルなど）の投与を受けている患者にオザニモドの投与を開始する場合は注意すること。一定用量のオザニモドの投与を受けている患者では、β 遮断薬及びカルシウム拮抗薬の投与を開始することができる。 β 遮断薬とカルシウム拮抗薬を併用している患者を対象としたオザニモドの併用投与試験は実施していない（4.5 項参照）。

Approved v2.0

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 7 月版）
販売名	Zeposia 0.23 mg hard capsules Zeposia 0.46 mg hard capsules Zeposia 0.92 mg hard capsules
	特定の既存の心疾患を有する患者における初回投与モニタリング オザニモドの投与開始に伴い心拍数が一過性に低下するリスクがあるため、安静時心拍数が 55 bpm 未満、第 2 度（モビッツ I 型）房室ブロック、心筋梗塞又は心不全の既往歴のある患者では、初回投与時に症候性徐脈の徴候及び症状を 6 時間モニタリングすることが推奨される（4.3 項参照）。 この 6 時間中は 1 時間ごとに脈拍及び血圧を測定し、患者をモニタリングする。投与前及びこの 6 時間の終了時に心電図検査を実施することが推奨される。 投与 6 時間後に以下が認められた場合は、追加のモニタリングが推奨される。 • 心拍数が 45 bpm 未満 • 心拍数は投与後の最低値であり、心拍数の最大の減少がまだあらわれていない可能性が示唆される • 投与 6 時間後の心電図で第 2 度以上の AV ブロックの新たな発現が認められる • QTc 間隔が 500 msec 以上 このような場合は、適切な管理を開始し、症状/所見が回復するまで観察を継続すること。薬物療法が必要な場合はモニタリングを一晩継続し、オザニモドの 2 回目の投与後に 6 時間のモニタリングを再度実施する。 *以下の患者では、オザニモドの投与開始前に循環器を専門とする医師の助言を得て、オザニモドの投与を安全に開始できるかどうかを判断し、最適なモニタリング戦略を決定する。* • 心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧又は重度の未治療の睡眠時無呼吸、再発性失神又は症候性徐脈の既往歴; • 既存の重大な QT 間隔延長（500 msec 超の QTc）又はその他の QT 延長のリスク、及び徐脈を増強する可能性のある β 遮断薬及びカルシウム拮抗薬以外の薬剤を投与中の患者 • クラス Ia（例:キニジン、ジソピラミド）又はクラス III（例:アミオダロン、ソタロール）の抗不整脈薬を使用している患者では、徐脈を有する患者で torsades de pointes が認められており、オザニモドの試験は実施していない。 <u>肝障害</u> アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）及びビリルビンの増加がオザニモド投与患者で報告されている（4.8 項参照）。 市販後調査でオザニモドの投与を受けた患者に臨床的に重要な肝障害が認められている。初回投与後 10 日という早期に、血清肝酵素上昇及び総ビリルビン上昇を含む肝障害の徴候が認められた。重度の肝損傷では、肝移植（4.8 項参照）が必要になる場合がある。 オザニモドの投与開始前に、最近（すなわち、過去 6 ヵ月以内）のトランスアミナーゼ及びビリルビン値を入手しておくこと。臨床症状が認められない場合、投与中の 1、3、6、9 及び 12 ヵ月目、並びにその後は定期的に肝トランスアミナーゼ及びビリルビン値をモ

Approved v2.0

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 7 月版）
販売名	Zeposia 0.23 mg hard capsules Zeposia 0.46 mg hard capsules Zeposia 0.92 mg hard capsules
	ニタリングする。肝トランスアミナーゼが ULN の 5 倍を超えて上昇した場合は、血清ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（ALP）を含めてより頻繁なモニタリングを開始する。肝トランスアミナーゼが ULN の 5 倍を超えていること又は ULN の 3 倍以上かつ血清ビリルビンが ULN の 2 倍を超えて増加したことが確認された場合はオザニモドの投与を中断し、肝トランスアミナーゼ値が正常化した後（肝機能障害の別の原因が明らかとなった場合を含む）に投与を再開する。 原因不明の悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸及び/又は暗色尿等の肝機能障害を示唆する症状が発現した患者では肝酵素を測定し、重大な肝障害が確認された場合はオザニモドの投与を中止する。治療の再開は、肝障害の別の原因が明らかになっているかどうか、また治療再開による患者への利益と肝機能障害の再発リスクに基づいて決定する。 肝疾患の既往がある患者では、オザニモド投与時に肝酵素上昇のリスクが上昇する可能性がある（4.2 項参照）。 重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者を対象としたオザニモドの試験は実施していないため、これらの患者にオザニモドを投与してはならない（4.3 項参照）。 <u>免疫抑制作用</u> オザニモドには免疫抑制作用があり、患者は日和見感染を含む感染症のリスクにさらされやすくなり、また、皮膚を含む悪性腫瘍の発現リスクを高める可能性がある。医師は患者、特に合併症又は免疫抑制療法歴などの既知の要因を有する患者を注意深く観察すること。このリスクが疑われる場合は、医師が個別に投与中止を検討すること（4.3 項参照）。 <u>感染症</u> オザニモドはリンパ組織にリンパ球を可逆的に保持するため、末梢血リンパ球数をベースライン値の平均約 45%まで減少させる。したがって、オザニモドは易感染性を高める可能性がある（4.8 項参照）。 オザニモドの投与開始前に、最近（すなわち、6 ヵ月以内又は MS 又は UC に対する前治療の中止後）のリンパ球数を含む全血球数（CBC）を測定する。 治療中は CBC の評価も定期的に行うことが推奨される。リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった場合、オザニモドの投与再開を検討可能な 0.5×10^9/L を超えるまでオザニモドの投与を中断する。 活動性の感染症を有する患者に対するオザニモドの投与開始は、感染症が回復するまで延期すること。 感染症の症状が認められた場合には、速やかに主治医に報告するよう患者を指導すること。治療中に感染症の症状のある患者には、効果的な診断及び治療戦略を採用すること。重篤な感染症が発現した場合は、オザニモドの投与中断を考慮すること。 投与中止後のオザニモドの消失には最長 3 ヵ月かかる可能性があるため、この期間中は感染症のモニタリングを継続する。 <u>抗腫瘍療法、コルチコステロイド以外の免疫抑制療法又は免疫調節療法による前治療及び併用療法</u> MS 及び UC を対象とした臨床試験では、オザニモドを投与した患者は、MS 及び UC の治療に用いられる抗腫瘍薬、副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制剤（例：UC におけるア

Approved v2.0

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 7 月版）
販売名	Zeposia 0.23 mg hard capsules Zeposia 0.46 mg hard capsules Zeposia 0.92 mg hard capsules
	ザチオプリン及び 6-メルカプトプリン）又は免疫調節薬を併用しないこととした。これらの薬剤とオザニモドの併用投与は免疫抑制のリスクを増大させることが予想されるため避けること。 UC 患者を対象とした臨床試験では副腎皮質ステロイドの併用を許可し、オザニモドの安全性及び有効性に影響を及ぼさなかったが、オザニモドと副腎皮質ステロイドの併用に関する長期データは限られている。免疫抑制剤からオザニモドに切り替える場合は、相加的な免疫作用を避けるとともに、原疾患の再燃のリスクを最小限に抑えるために、これらの薬剤の半減期及び作用機序を考慮すること。 一般的にオザニモドの投与は IFN 又はグラチラマーの投与中止後直ちに開始できる。 進行性多巣性白質脳症（PML） PML は、John Cunningham ウイルス（JCV）に起因する脳のウイルス性の日和見感染症であり、通常、免疫不全患者に発現し、死亡又は重度の障害に至る可能性がある。オザニモドを含む S1P 受容体調節薬及びその他の MS 及び UC 治療薬を投与した患者で PML が報告されている。PML の原因となる JCV 感染には、いくつかの危険因子が関連している（例: 免疫抑制剤による多剤療法、重度の免疫不全患者）。PML に伴う典型的な症状は多様で、数日から数週間かけて進行し、体の片側の進行性脱力や四肢の不器用さ、視覚障害、錯乱や人格変化につながる思考、記憶、見当識の変化などがある。 医師は、PML を示唆する可能性のある臨床症状又は MRI 所見に注意すること。臨床徴候又は症状があらわれる前に MRI 所見が明らかになることがある。PML が疑われる場合は、PML が除外されるまでオザニモドの投与を中断する。PML が確認された場合は、オザニモドの投与を中止する。 ワクチン接種 オザニモド投与患者におけるワクチン接種の有効性及び安全性に関する臨床データは得られていない。オザニモド投与中及び投与後 3 ヵ月間は弱毒生ワクチンの使用を避けること。 弱毒生ワクチンの接種が必要な場合は、オザニモド投与開始の 1 ヵ月以上前に接種する。水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）に対する免疫がないことが確認されている患者には、オザニモドの投与開始前に VZV ワクチンを接種することが推奨される。 皮膚新生物 MS の第 3 相比較試験でオザニモド投与時に報告された新生物の半数は非黒色腫皮膚悪性腫瘍であり、最も多くみられた皮膚新生物は基底細胞癌で、その発現割合はオザニモド併合群（0.2%、3 例）と IFNβ-1a 併合群（0.1%、1 例）で同程度であった。 UC 患者を対象とした臨床比較試験でオザニモドを投与した患者のうち、1 例（0.2%）に皮膚の扁平上皮癌が導入療法期に、1 例（0.4%）に基底細胞癌が維持療法期に認められた。プラセボを投与した患者には症例はなかった。 皮膚悪性腫瘍の潜在的リスクがあるため、オザニモド投与患者は、遮光せずに日光にさらされないよう注意すること。これらの患者には、UV-B 照射又は PUVA 光化学療法による光線療法を併用しないこと。 黄斑浮腫

Approved v2.0

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 7 月版）
販売名	Zeposia 0.23 mg hard capsules Zeposia 0.46 mg hard capsules Zeposia 0.92 mg hard capsules
	既存のリスク因子又は併存疾患を有する患者では、視覚症状の有無を問わず黄斑浮腫がオザニモド投与時に認められた（4.8 項参照）。 ぶどう膜炎又は糖尿病の既往歴のある患者、あるいは基礎疾患として網膜疾患を有する患者は、黄斑浮腫のリスクが高い（4.8 項参照）。糖尿病、ぶどう膜炎又は網膜疾患の既往歴を有する患者では、オザニモドの投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中も追跡して検査を行うことが推奨される。 黄斑浮腫の視覚症状のある患者は評価を行い、黄斑浮腫が確認された場合は、オザニモドの投与を中止する。回復後にオザニモドの投与を再開するかどうかは、個々の患者のベネフィットとリスクを考慮する必要がある。 可逆性後白質脳症症候群（PRES） PRES は、重度の頭痛、錯乱、痙攣発作及び視力障害の突然発症を特徴とする症候群である。PRES の症状は通常可逆的であるが、虚血性脳卒中又は脳出血に進展することがある。オザニモドの MS を対象とした臨床比較試験では、PRES がギラン・バレー症候群のある患者 1 例で報告された。PRES が疑われる場合、オザニモドの投与を中止する。 血圧への影響 MS 及び UC の臨床比較試験では、高血圧の発現頻度は、IFNβ-1a 筋注（MS）又はプラセボ（UC）を投与した患者よりもオザニモド投与患者でより高く、また、オザニモドと SSRI 又は SNRI を併用投与した患者で高かった（4.8 項参照）。オザニモド投与中は定期的に血圧をモニタリングすること。 呼吸器系への影響 重度の呼吸器疾患、肺線維症及び慢性閉塞性肺疾患を有する患者にはオザニモドを慎重に投与すること。 併用薬 モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤又は CYP2C8 誘導剤（リファンピシン）とオザニモドとの併用は推奨されない（4.5 項参照）。 妊娠可能な女性 胎児に対するリスクがあるため、オザニモドは妊娠中及び有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性には禁忌である。投与開始前に妊娠可能な女性に胎児に対するリスクについて説明し、妊娠検査の結果が陰性であり、投与中及び投与中止後 3 ヵ月間は有効な避妊法を使用しなければならない（4.3 項及び 4.6 項、並びに医療従事者のチェックリストに記載されている情報を参照）。 オザニモド投与中止後の MS 疾患活動性の再燃 他の S1P 受容体調節薬の投与中止後に、疾患のリバウンドを含む重度の疾患悪化がまれに報告されている。オザニモドの長期継続投与試験では、オザニモドの投与中止後に患者の 3.3%で臨床的再燃が報告されたが、疾患の重度の悪化や障害の重度の増加は認められなかった。オザニモドの投与中止後は、疾患活動性への再燃について患者を観察し、必要に応じて適切な治療を開始する。 ナトリウム含量 本剤は 1 カプセル中に 1 mmol（23 mg）未満のナトリウムを含有しており、実質的に「ナ

Approved v2.0

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 7 月版）
販売名	Zeposia 0.23 mg hard capsules Zeposia 0.46 mg hard capsules Zeposia 0.92 mg hard capsules
	トリウムフリー」である。
他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用	<u>オザニモドに対する乳癌耐性蛋白質（BCRP）阻害剤の影響</u> オザニモドと強力な BCRP 阻害剤であるシクロスポリンの併用投与は、オザニモド及びその主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の曝露量に影響はなかった。 <u>オザニモドに対する CYP2C8 阻害剤の影響</u> 定常状態でゲムフィブロジル（CYP2C8 の強力な阻害薬）600 mg を 1 日 2 回投与し、オザニモド 0.46 mg を単回投与したとき、主要活性代謝物の曝露量（AUC）は約 47%～69%増加した。オザニモドと強力な CYP2C8 阻害剤（例：ゲムフィブロジル、クロピドグレル）の併用は注意すること。 <u>オザニモドに対する CYP2C8 誘導剤の影響</u> 定常状態でリファンピシン（CYP3A 及び P-gp の強力な誘導剤及び CYP2C8 の中程度の誘導剤）600 mg を 1 日 1 回投与し、オザニモド 0.92 mg を単回投与で併用投与したとき、CYP2C8 誘導作用を介して主要活性代謝物の曝露量（AUC）が約 60%減少し、臨床効果が低下する可能性がある。CYP2C8 誘導剤（すなわちリファンピシン）とオザニモドの併用投与は推奨されない（4.4 項参照）。 <u>オザニモドに対するモノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤の影響</u> MAO 阻害薬との臨床的相互作用の可能性は検討されていない。しかし、MAO-B 阻害剤との併用投与により主要活性代謝物の曝露量が減少し、臨床効果が低下する可能性がある。MAO 阻害薬（例:セレギリン、フェネルジン）とオザニモドの併用投与は推奨されない（4.4 項参照）。 <u>心拍数や房室伝導を低下させる医薬品（例：β 遮断薬又はカルシウム拮抗薬）に対するオザニモドの作用</u> 健康被験者において、オザニモド 0.23 mg の単回投与と定常状態で長時間作用型プロプラノロール 80 mg の 1 日 1 回投与又はジルチアゼム 240 mg の 1 日 1 回投与を併用したとき、プロプラノロール単独投与又はジルチアゼム単独投与に比べて心拍数及び PR 間隔に臨床的に意味のある変化は認められなかった。β 遮断薬又はカルシウム拮抗薬の投与を受けている患者にオザニモドの投与を開始する場合は注意が必要である（4.4 項参照）。他の徐脈治療薬及び抗不整脈治療薬（徐脈患者で torsades de pointes の症例が報告されている）を投与中の患者を対象としたオザニモドの試験は実施していない。 <u>ワクチン接種</u> オザニモド投与中及び投与後最長 3 ヵ月間は、ワクチン接種の効果が低下する可能性がある。弱毒生ワクチンの使用は感染症のリスクを伴う可能性があるため、オザニモド投与中及び投与後最長 3 ヵ月間は使用を避けること（4.4 項参照）。 <u>抗腫瘍薬、免疫調節薬又はコルチコステロイド以外の免疫抑制剤</u> 抗腫瘍薬、免疫調節薬、又はコルチコステロイド以外の免疫抑制剤は、免疫系への相加作用のリスクがあるため併用しないこと（4.3 項及び 4.4 項を参照）。 <u>小児集団</u> 相互作用試験は成人のみを対象に実施されている。

Approved v2.0

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 7 月版）
販売名	Zeposia 0.23 mg hard capsules Zeposia 0.46 mg hard capsules Zeposia 0.92 mg hard capsules
受胎能、妊娠及び授乳	妊娠可能な女性/女性における避妊 有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性には、Zeposia の使用は禁忌である（4.3 項参照）。したがって、妊娠可能な女性に投与を開始する前に、妊娠検査の結果が陰性であることを確認し、胎児へのリスクについてカウンセリングを行うこと。妊娠可能な女性はオザニモドの投与期間中及び投与中止後 3 ヵ月間は有効な避妊法を使用しなければならない（4.4 項参照）。 具体的な対策は医療従事者チェックリストにも記載されている。これらの処置は女性患者にオザニモドを処方する前及び投与中に実施しなければならない。 妊娠を計画するためにオザニモドの投与を中止する場合は、疾患活動性の再燃の可能性を考慮すること（4.4 項参照）。 妊娠 妊婦へのオザニモドの投与に関するデータは得られていないか、限られている。 動物試験では、胎児死亡及び奇形、特に血管奇形、全身性浮腫（全身浮腫）、精巣及び椎骨の位置異常を含む生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。スフィンゴシン 1 - リン酸は胚発生中の血管形成に関与することが知られている（5.3 項参照）。 そのため、妊娠中の Zeposia の使用は禁忌である（4.3 項参照）。妊娠を計画する 3 ヵ月前には、投与を中止すること（4.4 項参照）。投与中に女性が妊娠した場合は、Zeposia の投与を中止しなければならない。治療に伴う胎児への有害作用のリスクについて医学的助言を行い、超音波検査を実施すること。 授乳 オザニモド/代謝物は授乳期間中に投与動物の乳汁中に移行する（5.3 項参照）。授乳中の乳児にオザニモド/代謝物の重篤な副作用が発現する可能性があるため、オザニモドを投与中の女性は授乳しないこと。 受胎能 ヒトにおける受胎能データは得られていない。動物試験では、受胎能に対する有害作用は認められなかった（5.3 項参照）。
運転及び機械操作能力への影響	Zeposia が運転及び機械の操作能力に対する影響はないか、あってもごくわずかである。
副作用	安全性プロファイルの要約 MS 及び UC の成人患者を対象とした臨床試験の対照期間において最も高頻度に報告された副作用（＞5%）は、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加であった。 MS 患者を対象とした臨床試験で投与中止に至った主な副作用は、肝酵素上昇（1.1%）であった。UC 患者を対象とした臨床比較試験では、投与中止に至った肝酵素上昇が患者の 0.4%に発現した。 全体的な安全性プロファイルは MS 患者と UC 患者で類似していた。

Approved v2.0

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>SmPC（2024 年 7 月版）</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>Zeposia 0.23 mg hard capsules
Zeposia 0.46 mg hard capsules
Zeposia 0.92 mg hard capsules</td></tr>
<tr><td></td><td>副作用の一覧
MS 患者及び UC 患者を対象とした臨床試験、並びに自発報告を含む市販後の使用経験からオザニモド投与患者で認められた副作用を器官別大分類（SOC）及び発現頻度により以下に示す。各 SOC 及び頻度分類内では、副作用を重篤度の高い順に示す。
発現頻度の定義：極めて高頻度（1/10 以上）；高頻度（1/100 以上 1/10 未満）；低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）；まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）。
Table 2:副作用の概要
<table>
<tr><th>SOC</th><th>頻度</th><th>副作用</th></tr>
<tr><td rowspan="3">感染症及び寄生虫症</td><td>極めて高頻度</td><td>鼻咽頭炎</td></tr>
<tr><td>高頻度</td><td>咽頭炎、ウイルス性気道感染、尿路感染*、帯状疱疹、単純ヘルペス</td></tr>
<tr><td>まれ</td><td>進行性多巣性白質脳症</td></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td>極めて高頻度</td><td>リンパ球減少症</td></tr>
<tr><td rowspan="2">肝胆道系障害</td><td>高頻度</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加</td></tr>
<tr><td>まれ</td><td>肝障害****</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td>低頻度</td><td>過敏症（発疹及び蕁麻疹を含む*）</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>高頻度</td><td>頭痛</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td>低頻度</td><td>黄斑浮腫**</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td>高頻度</td><td>徐脈*</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td>高頻度</td><td>高血圧*†、起立性低血圧</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>高頻度</td><td>末梢性浮腫</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>高頻度</td><td>肺機能検査異常***</td></tr>
</table>
* これらの副作用のうち少なくとも 1 件が重篤として報告された
† 高血圧、本態性高血圧及び血圧上昇を含む（4.4 項参照）
** 既存の因子を有する患者（4.4 項参照）
*** 肺機能検査値減少、スパイロメトリー異常、努力性肺活量減少、一酸化炭素肺拡散能</td></tr>
</table>

Approved v2.0

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 7 月版）
販売名	Zeposia 0.23 mg hard capsules Zeposia 0.46 mg hard capsules Zeposia 0.92 mg hard capsules
	減少、努力性呼気量減少を含む **** 市販後報告からの副作用 特定の副作用の説明 *肝酵素上昇* MS の臨床試験では、基準値上限（ULN）の 5 倍以上の ALT 増加がオザニモド 0.92 mg 投与患者の 1.6%、IFNβ-1a 筋注投与患者の 1.3%に発現した。基準値上限の 3 倍以上の増加はオザニモド投与患者の 5.5%、IFNβ-1a 筋注投与患者の 3.1%に発現した。ULN の 3 倍に上昇するまでの期間の中央値は 6 ヵ月であった。大部分（79%）はオザニモドの投与を継続したが、約 2～4 週間以内に基準値上限の 3 倍未満に回復した。基準値上限の 5 倍を超える上昇が確認された患者はオザニモドの投与を中止した。全体として、肝酵素上昇による中止率はオザニモド 0.92 mg 投与の MS 患者で 1.1%、IFNβ-1a 筋注投与患者で 0.8%であった。 UC 患者を対象とした臨床試験では、ULN の 5 倍以上の ALT 増加の発現率は、寛解導入期ではオザニモド 0.92 mg 投与患者で 0.9%、プラセボ投与患者で 0.5%であり、維持投与期ではオザニモド 0.92 mg 投与患者で 0.9%、プラセボ投与患者で 0 例であった。ULN の 3 倍以上の ALT 増加の発現割合は、寛解導入期ではオザニモド 0.92 mg を投与した UC 患者の 2.6%、プラセボを投与した UC 患者の 0.5%であり、維持投与期ではそれぞれ 2.3%、0 例であった。UC 患者を対象とした比較対照試験及び非比較対照試験では、ALT が ULN の 3 倍を超えた患者の大半（96%）がオザニモドの投与を継続し、約 2～4 週間以内に ULN の 3 倍未満に回復した。 全体として、UC 患者を対象とした対照臨床試験における肝酵素上昇による中止率はオザニモド 0.92 mg 投与患者で 0.4%であり、プラセボ投与患者では認められなかった。 市販後調査で重度の肝障害が報告されている（4.4 項参照）。 *徐脈性不整脈* オザニモド 0.23 mg の初回投与後、1 日目の 5 時間目に座位/仰臥位心拍数のベースラインからの最大の平均低下が認められ（MS 患者を対象とした臨床試験では 1.2 bpm の低下、UC 患者を対象とした臨床試験では 0.7 bpm の低下）、6 時間目にベースラインに戻った。用量漸増を継続しても、臨床的に重要な心拍数減少は認められなかった。 MS の臨床試験では、投与開始日（1 日目）に徐脈がオザニモド投与患者の 0.5%、IFNβ-1a 筋注投与患者の 0%で報告された。1 日目以降の徐脈の発現割合はオザニモド投与患者で 0.8%、IFNβ-1a 筋注投与患者で 0.7%であった（5.1 項参照）。徐脈を発現した患者は概して無症候性であった。40 bpm 未満の心拍数は認められなかった。 MS の臨床試験では、第一度房室ブロックがオザニモド投与患者の 0.6%（5/882）、IFNβ-1a 筋注投与患者の 0.2%（2/885）で報告された。オザニモド投与患者で報告された事象のうち、0.2%が 1 日目に報告され、0.3%が 1 日目以降に報告された。 UC 患者を対象とした臨床試験の寛解導入期では、投与開始日（1 日目）にオザニモド投与患者の 0.2%で徐脈が認められたが、プラセボ投与患者では認められなかった。1 日目以降にオザニモド投与患者の 0.2%で徐脈が報告された。維持期に徐脈は認められなかった。

Approved v2.0

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 7 月版）
販売名	Zeposia 0.23 mg hard capsules Zeposia 0.46 mg hard capsules Zeposia 0.92 mg hard capsules
	血圧上昇 MS の臨床試験では、オザニモドを投与した患者で IFNβ-1a を筋肉内投与した患者と比較して収縮期血圧が平均で約 1～2 mmHg 上昇し、拡張期血圧が平均で約 1 mmHg 上昇した。収縮期血圧の上昇は投与開始から約 3 ヵ月後に初めて検出され、投与期間を通して安定していた。 高血圧関連事象（高血圧、本態性高血圧及び血圧上昇）はオザニモド 0.92 mg 投与患者の 4.5%、IFNβ-1a 筋注投与患者の 2.3%で副作用として報告された。 UC 患者を対象とした臨床試験では、寛解導入期にオザニモド投与患者でプラセボ投与患者と比較して収縮期血圧が平均 1.4 mmHg 上昇し（3.7 mmHg vs 2.3 mmHg）、拡張期血圧が平均 1.7 mmHg 上昇した（2.3 mmHg vs 0.6 mmHg）。維持療法期では、オザニモド投与患者の収縮期血圧の平均増加量はプラセボ投与患者と比べて 3.6 mmHg（5.1 mmHg vs 1.5 mmHg）、拡張期血圧の平均増加量は 1.4 mmHg（2.2 mmHg vs 0.8 mmHg）であった。 高血圧は寛解導入期にオザニモド 0.92 mg を投与した患者の 1.2%で副作用として報告されたが、プラセボを投与した患者では報告されなかった。維持療法期では、高血圧は各投与患者の 2.2%に発現した。高血圧クリーゼがオザニモド投与患者の 2 例で報告されたが休薬せずに回復し、プラセボ投与患者の 1 例で報告された。 *血中リンパ球数減少* MS 患者を対象とした臨床試験では患者の 3.3%で、また、UC を対象とした臨床比較試験では患者の 3%で、リンパ球数が 0.2×10^9/L 未満となり、ほとんどがオザニモドの投与を継続したまま 0.2×10^9/L 超に回復した。 *感染症* MS の臨床試験では、オザニモド 0.92 mg 投与時の感染症の全体的な発現割合（35%）は IFNβ-1a 筋注投与時と同程度であった。MS の臨床試験では、重篤な感染症の全体的な発現割合はオザニモド投与患者（1%）と IFNβ-1a 筋注投与患者（0.8%）で同程度であった。 UC 患者を対象とした臨床試験の寛解導入期では、感染症全体の発現割合及び重篤な感染症の発現割合はオザニモド投与患者とプラセボ投与患者で同程度であった（それぞれ 9.9% vs. 10.7%及び 0.8% vs. 0.4%）。寛解維持期では、オザニモド投与患者の感染症の全体的な発現割合はプラセボ投与患者より高く（23% vs. 12%）、重篤な感染症の発現割合も同程度であった（0.9% vs. 1.8%）。 オザニモドはヘルペス感染、上気道感染及び尿路感染のリスクを増加させた。 *ヘルペス性感染症* MS の臨床試験では、副作用として帯状疱疹がオザニモド 0.92 mg 投与患者の 0.6%、IFNβ-1a 筋注投与患者の 0.2%で報告された。 UC 患者を対象とした臨床試験では、寛解導入期に帯状疱疹がオザニモド 0.92 mg 投与患者の 0.4%で報告されたが、プラセボ投与患者では報告されなかった。維持療法期では、帯状疱疹がオザニモド 0.92 mg 投与患者の 2.2%、プラセボ投与患者の 0.4%で発現した。重篤な事象及び播種性事象は認められなかった。 *呼吸器系* オザニモド投与により、1 秒量（FEV1）及び努力肺活量（FVC）のわずかな用量依存的

Approved v2.0

Table 1-2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 7 月版）
販売名	Zeposia 0.23 mg hard capsules Zeposia 0.46 mg hard capsules Zeposia 0.92 mg hard capsules
	な減少が認められた。MS の臨床試験における 3 ヵ月目及び 12 ヵ月目の FEV1 のベースラインからの変化量の中央値は、オザニモド 0.92 mg 投与患者でそれぞれ-0.07 L 及び-0.1 L（-0.05 L 及び-0.065 L）であり、IFNβ-1a 投与患者でより小さかった（FEV1: -0.01 L、-0.04 L、FVC: 0.00 L、-0.02 L）。 MS 患者を対象とした臨床試験と同様に、UC 患者を対象とした臨床試験では、寛解導入期の肺機能検査値（FEV1 及び FVC）はオザニモド投与患者でプラセボ投与患者と比較してわずかに低下した。維持療法期では、オザニモドの長期投与によるさらなる低下は認められず、肺機能検査値のこれらのわずかな変化はプラセボに再ランダム化された患者で回復した。 副作用の疑いの報告 医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録 V に記載されている国内報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。
過量投与	オザニモドを過量投与した患者では、夜間のモニタリングを含め、徐脈の徴候及び症状をモニタリングする。心拍数及び血圧の定期的な測定が必要であり、心電図検査を実施すること（4.4 項及び 5.1 項参照）。オザニモドによる心拍数低下は、非経口アトロピン又はイソプレナリンにより回復する。

Approved v2.0

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ZEPOSIA safely and effectively. See full prescribing information for ZEPOSIA.

ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2020

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration (2.1)	6/2024
Warnings and Precautions (5.2, 5.8, 5.9)	6/2024
Warnings and Precautions (5.4, 5.6)	8/2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------

ZEPOSIA is a sphingosine 1-phosphate receptor modulator indicated for the treatment of:

- Relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults. (1)
- Moderately to severely active ulcerative colitis (UC) in adults. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Assessments are required prior to initiating ZEPOSIA. (2.1)
- Titration is required for treatment initiation. (2.2)
- The recommended maintenance dosage is 0.92 mg orally once daily. (2.2)
- The recommended maintenance dosage in patients with mild or moderate chronic hepatic impairment (Child-Pugh class A or B) is 0.92 mg once every other day. (2.3)
- If a dose is missed within the first 2 weeks of treatment, reinitiate with the titration regimen. If a dose is missed after the first 2 weeks of treatment, continue treatment as planned. (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Capsules: 0.23 mg, 0.46 mg, 0.92 mg ozanimod (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- In the last 6 months, experienced myocardial infarction, unstable angina, stroke, transient ischemic attack, decompensated heart failure requiring hospitalization, or Class III or IV heart failure. (4)
- Presence of Mobitz type II second-degree or third degree atrioventricular (AV) block, sick sinus syndrome, or sino-atrial block, unless the patient has a functioning pacemaker. (4)
- Severe untreated sleep apnea. (4)
- Concomitant use of a monoamine oxidase inhibitor. (4, 7)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Infections: ZEPOSIA may increase the risk of infections. Obtain a complete blood count (CBC) before initiation of treatment. Monitor for infection during treatment and for 3 months after discontinuation. Do not start ZEPOSIA in patients with active infections. (5.1)
- Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML): Withhold ZEPOSIA at the first sign or symptom suggestive of PML. (5.2)
- Bradyarrhythmia and Atrioventricular Conduction Delays: ZEPOSIA may result in transient decrease in heart rate; titration is required for treatment initiation. Check an electrocardiogram (ECG) to assess for preexisting cardiac conduction abnormalities before starting ZEPOSIA. Consider cardiology consultation for conduction abnormalities or concomitant use with other drugs that decrease heart rate. (2.1, 2.2, 5.3, 7)
- Liver Injury: Obtain liver enzyme results before initiation and periodically during treatment. Discontinue if there is evidence of liver injury without other cause. (5.4)
- Fetal Risk: Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment and for 3 months after stopping ZEPOSIA. (5.5, 8.3)
- Increased Blood Pressure (BP): Monitor BP during treatment. (5.6)
- Respiratory Effects: May cause a decline in pulmonary function. Assess pulmonary function (e.g., spirometry) if clinically indicated. (5.7)
- Macular Edema: Increases the risk of macular edema. Obtain a baseline evaluation of the fundus, including the macula, near the start of treatment with ZEPOSIA. Conduct an evaluation of the fundus, including the macula, periodically while on therapy and any time there is a change in vision. Consider discontinuing ZEPOSIA if macular edema develops. Diabetes mellitus and uveitis increase the risk. (5.8)
- Cutaneous Malignancies: Skin examination prior to or shortly after the start of treatment and periodically thereafter is recommended. Suspicious skin lesions should be evaluated. (5.9)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (incidence ≥4%) are:

- Multiple Sclerosis: upper respiratory infection, hepatic transaminase elevation, orthostatic hypotension, urinary tract infection, back pain, and hypertension. (6.1)
- Ulcerative Colitis: liver test increased, upper respiratory infection, and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Vaccination: Avoid use of live attenuated vaccines during and for up to 3 months after treatment with ZEPOSIA. (7)
- See full prescribing information for a list of clinically important drug interactions. (7)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Hepatic Impairment: Use in severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) is not recommended. (2.3, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 8/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Assessments Prior to First Dose of ZEPOSIA
2.2 Recommended Dosage for Multiple Sclerosis and Ulcerative Colitis
2.3 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment
2.4 Reinitiation of ZEPOSIA after Treatment Interruption
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infections
5.2 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
5.3 Bradyarrhythmia and Atrioventricular Conduction Delays
5.4 Liver Injury
5.5 Fetal Risk
5.6 Increased Blood Pressure
5.7 Respiratory Effects
5.8 Macular Edema
5.9 Cutaneous Malignancies
5.10 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome
5.11 Unintended Additive Immunosuppressive Effects from Prior Treatment with Immunosuppressive or Immune-Modulating Drugs
5.12 Severe Increase in Multiple Sclerosis Disability after Stopping ZEPOSIA
5.13 Immune System Effects after Stopping ZEPOSIA
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Multiple Sclerosis
14.2 Ulcerative Colitis
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ZEPOSIA is indicated for the treatment of:

- relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults.
- moderately to severely active ulcerative colitis (UC) in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Assessments Prior to First Dose of ZEPOSIA

Before initiation of treatment with ZEPOSIA, assess the following:

Cardiac Evaluation

Obtain an electrocardiogram (ECG) to determine whether preexisting conduction abnormalities are present. In patients with certain preexisting conditions, advice from a cardiologist should be sought *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Complete Blood Count

Obtain a recent (i.e., within the last 6 months or after discontinuation of prior MS or UC therapy) complete blood count (CBC), including lymphocyte count *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Liver Function Tests

Obtain recent (i.e., within the last 6 months) transaminase and bilirubin levels *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Ophthalmic Assessment

Obtain a baseline evaluation of the fundus, including the macula, near the start of treatment with ZEPOSIA *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Skin Examination

Obtain a baseline skin examination prior to or shortly after initiation of ZEPOSIA. If a suspicious skin lesion is observed, it should be promptly evaluated *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Current or Prior Medications

- If patients are taking anti-neoplastic, non-corticosteroid immunosuppressive, or immune-modulating therapies, or if there is a history of prior use of these drugs, consider possible unintended additive immunosuppressive effects before initiating treatment with ZEPOSIA *[see Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7)]*.
- Determine if patients are taking drugs that could slow heart rate or atrioventricular conduction *[see Warnings and Precautions (5.3) and Drug Interactions (7)]*.

Vaccinations

Patients without a healthcare professional-confirmed history of chickenpox or without documentation of a full course of vaccination against varicella zoster virus (VZV) should be tested for antibodies to VZV before initiating ZEPOSIA; VZV vaccination of antibody-negative patients is recommended prior to commencing treatment with ZEPOSIA *[see Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7)]*.

If live *attenuated* vaccine immunizations are required, administer at least 1 month prior to initiation of ZEPOSIA.

2.2 Recommended Dosage for Multiple Sclerosis and Ulcerative Colitis

Initiate ZEPOSIA with a 7-day titration, as shown in Table 1 *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. After initial titration, the recommended dosage of ZEPOSIA is 0.92 mg taken orally once daily starting on Day 8.

Swallow ZEPOSIA capsules whole, with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 1: Dose Titration Regimen

	Days 1-4	0.23 mg once daily
Days 5-7		0.46 mg once daily
Day 8 and thereafter		0.92 mg once daily*

*Patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A or B) should take 0.92 mg once every other day *[see Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment (2.3).]*

2.3 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment

In patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A or B), initiate ZEPOSIA with a 7-day titration, as shown in Table 1. After initial titration, the recommended dosage of ZEPOSIA in these patients is 0.92 mg taken orally once every other day, starting on Day 8 *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.4 Reinitiation of ZEPOSIA after Treatment Interruption

If a dose of ZEPOSIA is missed during the first 2 weeks of treatment, reinitiate treatment using the titration regimen *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

If a dose of ZEPOSIA is missed after the first 2 weeks of treatment, continue with the treatment as planned.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

- 0.23 mg ozanimod: light grey opaque body/light grey opaque cap imprinted with black ink “OZA” on the cap and “0.23 mg” on the body
- 0.46 mg ozanimod: light grey opaque body/orange opaque cap imprinted with black ink “OZA” on the cap and “0.46 mg” on the body
- 0.92 mg ozanimod: orange opaque body/orange opaque cap imprinted with black ink “OZA” on the cap and “0.92 mg” on the body

4 CONTRAINDICATIONS

ZEPOSIA is contraindicated in patients who:

- In the last 6 months, have experienced a myocardial infarction, unstable angina, stroke, transient ischemic attack (TIA), decompensated heart failure requiring hospitalization, or Class III or IV heart failure *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Have the presence of Mobitz type II second-degree or third degree atrioventricular (AV) block, sick sinus syndrome, or sino-atrial block, unless the patient has a functioning pacemaker *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Have severe untreated sleep apnea *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Are taking a monoamine oxidase (MAO) inhibitor *[see Drug Interactions (7)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infections

Risk of Infections

ZEPOSIA causes a mean reduction in peripheral blood lymphocyte count to approximately 45% of baseline values because of reversible sequestration of lymphocytes in lymphoid tissues *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. ZEPOSIA may therefore increase the susceptibility to infections, some serious in nature. Life-threatening and rare fatal infections have occurred in patients receiving ZEPOSIA.

Obtain a recent (i.e., within 6 months or after discontinuation of prior MS or UC therapy) complete blood count (CBC) including lymphocyte count before initiation of ZEPOSIA.

Delay initiation of ZEPOSIA in patients with an active infection until the infection is resolved.

In MS Study 1 and Study 2, the overall rate of infections and rate of serious infections in patients treated with ZEPOSIA were similar to that in patients who received interferon (IFN) beta-1a (35% vs. 34% and 1% vs. 0.8%, respectively). In UC Study 1 and Study 3, the overall rate of infections and rate of serious infections in patients treated with ZEPOSIA were similar to that in patients who received placebo (9.9% vs. 10.7% and 0.8% vs. 0.4%, respectively). In UC Study 2, the overall rate of infections in patients treated with ZEPOSIA was higher than in patients treated with placebo (23% vs. 12%) and the rate of serious infections was similar (0.9% vs. 1.8%).

ZEPOSIA increased the risk of viral upper respiratory tract infections, urinary tract infections, and herpes infections *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The proportion of patients treated with ZEPOSIA who experienced lymphocyte counts less than 0.2 x 10^9/L was 3.3% in MS Study 1 and Study 2. The proportion of patients treated with ZEPOSIA with lymphocyte counts less than 0.2 x 10^9/L was 2% in UC Study 1 and Study 3 and 2.3% in UC Study 2. These values generally returned to greater than 0.2 x 10^9/L while patients remained on treatment with ZEPOSIA. After discontinuing ZEPOSIA 0.92 mg, the median time for peripheral blood lymphocytes to return to the normal range was approximately 30 days, with approximately 80% to 90% of patients in the normal range within 3 months *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Consider interruption of treatment with ZEPOSIA if a patient develops a serious infection.

Because the elimination of ZEPOSIA after discontinuation may take up to 3 months, continue monitoring for infections throughout this period.

Herpes Viral Infection

Cases of localized herpes virus infection (e.g., herpes zoster and herpes simplex) were seen in clinical trials of ZEPOSIA.

In MS Study 1 and Study 2, herpes zoster was reported as an adverse reaction in 0.6% of patients treated with ZEPOSIA 0.92 mg and in 0.2% of patients who received IFN beta-1a.

In UC Study 1 and Study 3, herpes zoster was reported in 0.4% of patients who received ZEPOSIA and none in patients who received placebo. In UC Study 2, herpes zoster was reported in 2.2% of patients who received ZEPOSIA and 0.4% of patients who received placebo. None were serious or disseminated.

Herpes simplex encephalitis and varicella zoster meningitis have been reported with sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulators. Patients without a healthcare professional-confirmed history of varicella (chickenpox), or without documentation of a full course of vaccination against varicella zoster virus (VZV), should be tested for antibodies to VZV before initiating ZEPOSIA *(see Vaccinations below).*

Cryptococcal Infection

Cases of fatal cryptococcal meningitis (CM) and disseminated cryptococcal infections have been reported with S1P receptor modulators. Physicians should be vigilant for clinical symptoms or signs of CM. Patients with symptoms or signs consistent with a cryptococcal infection should undergo prompt diagnostic evaluation and treatment. ZEPOSIA treatment should be suspended until a cryptococcal infection has been excluded. If CM is diagnosed, appropriate treatment should be initiated.

Prior and Concomitant Treatment with Anti-Neoplastic, Non-Corticosteroid Immunosuppressive, or Immune-modulating Therapies

In the MS and UC clinical studies, patients who received ZEPOSIA were not to receive concomitant treatment with anti-neoplastic, non-corticosteroid immunosuppressive, or immune-modulating therapies used for the treatment of MS and UC. Concomitant use of ZEPOSIA with any of these therapies would be expected to increase the risk of immunosuppression. In UC studies, concomitant use of corticosteroids was allowed and did not appear to influence the safety or efficacy of ZEPOSIA *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Anti-neoplastic, immune-modulating, or immunosuppressive therapies (including corticosteroids) should be co-administered with caution because of the risk of additive immune system effects during such therapy. When switching to ZEPOSIA from immunosuppressive medications, consider the duration of their effects and their mode of action to avoid unintended additive immunosuppressive effects.

Vaccinations

Patients without a healthcare professional-confirmed history of chickenpox or without documentation of a full course of vaccination against VZV should be tested for antibodies to VZV before initiating ZEPOSIA. A full course of vaccination for antibody-negative patients with varicella vaccine is recommended prior to commencing treatment with ZEPOSIA, following which initiation of

treatment with ZEPOSIA should be postponed for 4 weeks to allow the full effect of vaccination to occur.

No clinical data are available on the efficacy and safety of vaccinations in patients taking ZEPOSIA. Vaccinations may be less effective if administered during ZEPOSIA treatment.

If live *attenuated* vaccine immunizations are required, administer at least 1 month prior to initiation of ZEPOSIA. Avoid the use of live *attenuated* vaccines during and for 3 months after treatment with ZEPOSIA.

5.2 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is an opportunistic viral infection of the brain caused by the JC virus (JCV) that typically occurs in patients who are immunocompromised, and that usually leads to death or severe disability. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

PML has been reported in patients treated with S1P receptor modulators, including ZEPOSIA, and other multiple sclerosis (MS) and UC therapies and has been associated with some risk factors (e.g., immunocompromised patients, polytherapy with immunosuppressants, duration of use). Based on data from patients with MS, longer treatment duration increases the risk of PML in patients treated with S1P receptor modulators, and the majority of PML cases have occurred in patients treated with S1P receptor modulators for at least 18 months. Physicians should be vigilant for clinical symptoms or MRI findings that may be suggestive of PML. MRI findings may be apparent before clinical signs or symptoms. If PML is suspected, treatment with ZEPOSIA should be suspended until PML has been excluded by an appropriate diagnostic evaluation.

If PML is confirmed, treatment with ZEPOSIA should be discontinued.

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) has been reported in MS patients treated with S1P receptor modulators who developed PML and subsequently discontinued treatment. IRIS presents as a clinical decline in the patient's condition that may be rapid, can lead to serious neurological complications or death, and is often associated with characteristic changes on MRI. The time to onset of IRIS in patients with PML was generally within a few months after S1P receptor modulator discontinuation. Monitoring for development of IRIS and appropriate treatment of the associated inflammation should be undertaken.

5.3 Bradyarrhythmia and Atrioventricular Conduction Delays

Since initiation of ZEPOSIA may result in a transient decrease in heart rate and atrioventricular conduction delays, an up-titration scheme should be used to reach the maintenance dosage of ZEPOSIA *[see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

ZEPOSIA was not studied in patients who had:

- A myocardial infarction, unstable angina, stroke, TIA, or decompensated heart failure requiring hospitalization within the last 6 months
- New York Heart Association Class III / IV heart failure
- Cardiac conduction or rhythm disorders, including sick sinus syndrome, significant QT prolongation (QTcF > 450 msec in males, > 470 msec in females), risk factors for QT prolongation, or other conduction abnormalities or cardiac condition that in the opinion of the treating investigator could jeopardize the patient's health
- Other pre-existing stable cardiac conditions without clearance from a cardiologist
- Severe untreated sleep apnea
- A resting heart rate less than 55 beats per minute (bpm) at baseline

Reduction in Heart Rate

Initiation of ZEPOSIA may result in a transient decrease in heart rate. After the initial dose of ZEPOSIA 0.23 mg, the greatest mean decrease from baseline in heart rate occurred at Hour 5 on Day 1 (decrease of 1.2 bpm in MS Study 1 and Study 2, and 0.7 bpm in UC

Approved v2.0

Study 1 and Study 3), returning to near baseline at Hour 6. With continued up-titration, the maximal heart rate effect of ozanimod occurred on Day 8. The utility of performing first-dose cardiac monitoring when initiating ZEPOSIA in patients with characteristics similar to those studied in the clinical trials of ZEPOSIA is unclear. Heart rates below 40 bpm were not observed. Initiation of ZEPOSIA without titration may result in greater decreases in heart rate *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

In MS Study 1 and Study 2, bradycardia was reported on the day of treatment initiation in 0.6% of patients treated with ZEPOSIA compared to no patients who received IFN beta-1a. After Day 1, the incidence of bradycardia was 0.8% in patients treated with ZEPOSIA compared to 0.7% of patients who received IFN beta-1a. In UC Study 1 and Study 3, bradycardia was reported on the day of treatment initiation in 1 patient (0.2%) treated with ZEPOSIA compared to none in patients who received placebo. After Day 1, bradycardia was reported in 1 patient (0.2%) treated with ZEPOSIA. In UC Study 2, bradycardia was not reported.

Atrioventricular Conduction Delays

Initiation of ZEPOSIA may result in transient atrioventricular conduction delays. At ZEPOSIA exposures higher than the recommended dosage without dose titration, first- and second-degree type 1 atrioventricular blocks were observed in healthy volunteers; however, in MS Study 1 and Study 2 and UC Study 1 and Study 3 with dose titration, Mobitz type 2 second- or third-degree atrioventricular blocks were not reported in patients treated with ZEPOSIA.

If treatment with ZEPOSIA is considered, advice from a cardiologist should be sought for those individuals:

- With significant QT prolongation (QTcF > 450 msec in males, > 470 msec in females)
- With arrhythmias requiring treatment with Class Ia or Class III anti-arrhythmic drugs
- With ischemic heart disease, heart failure, history of cardiac arrest or myocardial infarction, cerebrovascular disease, and uncontrolled hypertension
- With a history of with second-degree Mobitz type II or higher AV block, sick-sinus syndrome, or sinoatrial heart block *[see Contraindications (4)]*

5.4 Liver Injury

Clinically significant liver injury, including acute liver failure requiring transplant, has occurred in patients treated with ZEPOSIA in the postmarketing setting. Signs of liver injury, including elevated serum hepatic enzymes and elevated total bilirubin, have occurred as early as ten days after the first dose.

In MS Study 1 and Study 2, elevations of ALT to 5-fold the upper limit of normal (ULN) or greater occurred in 1.6% of patients treated with ZEPOSIA 0.92 mg and 1.3% of patients who received IFN beta-1a. Elevations of 3-fold the ULN or greater occurred in 5.5% of patients treated with ZEPOSIA and 3.1% of patients who received IFN beta-1a. The median time to an elevation of 3-fold the ULN was 6 months. The majority (79%) of patients continued treatment with ZEPOSIA with values returning to less than 3-fold the ULN within approximately 2-4 weeks. ZEPOSIA was discontinued for a confirmed elevation greater than 5-fold the ULN. Overall, the discontinuation rate because of elevations in hepatic enzymes was 1.1% of patients with MS treated with ZEPOSIA 0.92 mg and 0.8% of patients who received IFN beta-1a.

In UC Study 1, elevations of ALT to 5-fold the ULN or greater occurred in 0.9% of patients treated with ZEPOSIA 0.92 mg and 0.5% of patients who received placebo, and in UC Study 2 elevations occurred in 0.9% of patients and no patients, respectively. In UC Study 1, elevations of ALT to 3-fold the ULN or greater occurred in 2.6% of UC patients treated with ZEPOSIA 0.92 mg and 0.5% of patients who received placebo, and in UC Study 2 elevations occurred in 2.3% of patients and no patients, respectively. In controlled and uncontrolled UC studies, the majority (96%) of patients with ALT greater than 3-fold the ULN continued treatment with ZEPOSIA with values returning to less than 3-fold the ULN within approximately 2 to 4 weeks. Overall, the discontinuation rate because of elevations in hepatic enzymes was 0.4% in patients treated with ZEPOSIA 0.92 mg, and none in patients who received placebo in the controlled UC studies.

Individuals with an AST or ALT greater than 1.5-fold ULN were excluded from MS Study 1 and Study 2 and greater than 2 times the ULN for UC Study 1 and Study 3. There are no data to establish that patients with preexisting liver disease are at increased risk to develop elevated liver function test values when taking ZEPOSIA. Dosage adjustment in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A or B) is required *[see Dosage and Administration (2.3)]*, and use of ZEPOSIA in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) is not recommended *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Obtain transaminase and bilirubin levels, if not recently available (i.e., within 6 months), before initiation of ZEPOSIA. Obtain transaminase levels and total bilirubin levels periodically during treatment and until two months after ZEPOSIA discontinuation.

Patients should be monitored for signs and symptoms of any hepatic injury. Patients who develop symptoms suggestive of hepatic dysfunction, such as unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or jaundice and/or dark urine, should have hepatic enzymes promptly checked, and ZEPOSIA should be interrupted. Treatment should not be resumed if a plausible alternative etiology for the signs and symptoms cannot be established, because these patients are at risk for severe drug-induced liver injury.

5.5 Fetal Risk

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Based on animal studies, ZEPOSIA may cause fetal harm *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Because it takes approximately 3 months to eliminate ZEPOSIA from the body, women of childbearing potential should use effective contraception to avoid pregnancy during treatment and for 3 months after stopping ZEPOSIA *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

5.6 Increased Blood Pressure

In MS Study 1 and Study 2, patients treated with ZEPOSIA had an average increase of approximately 1 to 2 mm Hg in systolic pressure over patients who received IFN beta-1a, and no effect on diastolic pressure. The increase in systolic pressure was first detected after approximately 3 months of treatment and persisted throughout treatment. Hypertension was reported as an adverse reaction in 3.9% of patients treated with ZEPOSIA 0.92 mg and in 2.1% of patients who received IFN beta-1a. Two patients treated with ZEPOSIA in MS Study 1 and one patient treated with interferon (IFN) beta-1a in Study 2 experienced a hypertensive crisis that was not clearly influenced by a concomitant medication.

The mean increase in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in UC patients treated with ZEPOSIA is similar to patients with MS. In UC Study 1 and Study 3, the average increase from baseline in SBP was 3.7 mm Hg in patients treated with ZEPOSIA and 2.3 mm Hg in patients treated with placebo. In UC Study 2, the average increase from baseline in SBP was 5.1 mm Hg in patients treated with ZEPOSIA and 1.5 mm Hg in patients treated with placebo. There was no effect on DBP.

Hypertension was reported as an adverse reaction in 1.2% of patients treated with ZEPOSIA 0.92 mg and none in patients treated with placebo in UC Study 1 and Study 3, and in 2.2% and 2.2% of patients in UC Study 2, respectively. Hypertensive crisis was reported in two patients receiving ZEPOSIA and one patient receiving placebo.

Blood pressure should be monitored during treatment with ZEPOSIA and managed appropriately.

5.7 Respiratory Effects

Dose-dependent reductions in absolute forced expiratory volume over 1 second (FEV_1) were observed in MS patients treated with ZEPOSIA as early as 3 months after treatment initiation. In the MS pooled analyses of Study 1 and Study 2, the decline in absolute FEV_1 from baseline in patients treated with ZEPOSIA compared to patients who received IFN beta-1a was 60 mL (95% CI: -100, -20) at 12 months. The mean difference in percent predicted FEV_1 at 12 months between patients treated with ZEPOSIA and patients who received IFN beta-1a was 1.9% (95% CI: -2.9, -0.8). Dose-dependent reductions in forced vital capacity (FVC) (absolute value and %-predicted) were also seen at Month 3 in pooled analyses comparing patients treated with ZEPOSIA to patients who received IFN beta-1a [60 mL, 95% CI (-110, -10); 1.4%, 95% CI: (-2.6, -0.2)], though significant reductions were not seen at other timepoints. There is insufficient information to determine the reversibility of the decrease in FEV_1 or FVC after drug discontinuation. One patient in MS Study 1 discontinued ZEPOSIA because of dyspnea.

In UC Study 1 the mean difference in decline in absolute FEV_1 from baseline in patients treated with ZEPOSIA compared to patients who received placebo was 22 mL (95% CI: -84, 39) at 10 weeks. The mean difference in percent predicted normal (PPN) FEV_1 at 10 weeks between patients treated with ZEPOSIA compared to those who received placebo was 0.8% (95% CI: -2.6, 1.0). The difference in reductions in FVC (absolute value and %-predicted) seen at Week 10 in UC Study 1, comparing patients who were treated with ZEPOSIA to those who received placebo was 44 mL, 95% CI (-114, 26); 0.5%, 95% CI (-2.3, 1.2), respectively. There is insufficient information to determine the reversibility of observed decreases in FEV_1 or FVC after discontinuation of ZEPOSIA, or whether changes could be progressive with continued use.

Spirometric evaluation of respiratory function should be performed during therapy with ZEPOSIA, if clinically indicated.

5.8 Macular Edema

S1P receptor modulators, including ZEPOSIA, have been associated with an increased risk of macular edema. Obtain a baseline evaluation of the fundus, including the macula, near the start of treatment with ZEPOSIA. Perform an examination of the fundus, including the macula, periodically while on therapy and any time there is a change in vision.

In MS Study 1 and Study 2, macular edema was observed in 0.3% of patients treated with ZEPOSIA and in 0.3% of patients who received IFN beta-1a. Macular edema was reported in a total of 1 (0.2%) patient in UC Study 1 and Study 3, and in 1 (0.4%) patient in UC Study 2 treated with ZEPOSIA, and in no patients who received placebo.

Continuation of ZEPOSIA therapy in patients with macular edema has not been evaluated. Macular edema over an extended period of time (i.e., 6 months) can lead to permanent visual loss. Consider discontinuing ZEPOSIA if macular edema develops; this decision should include an assessment of the potential benefits and risks for the individual patient. The risk of recurrence after rechallenge has not been evaluated.

Macular Edema in Patients with a History of Uveitis or Diabetes Mellitus
Patients with a history of uveitis and patients with a history of diabetes mellitus are at increased risk of macular edema during ZEPOSIA therapy.

5.9 Cutaneous Malignancies

The risk of cutaneous malignancies (including basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC), and melanoma) is increased in patients treated with S1P receptor modulators. Cases of BCC, SCC, and melanoma have been reported in patients treated with ZEPOSIA; melanoma and BCC were reported in controlled trials *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Kaposi's sarcoma and Merkel cell carcinoma have also been reported in patients treated with S1P receptor modulators in the postmarketing setting.

Skin examinations are recommended prior to or shortly after the start of treatment and periodically thereafter for all patients, particularly those with risk factors for skin cancer. Providers and patients are advised to monitor for suspicious skin lesions. If a suspicious skin lesion is observed, it should be promptly evaluated. As usual for patients with increased risk for skin cancer, exposure to sunlight and ultraviolet light should be limited by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor. Concomitant phototherapy with UV-B radiation or PUVA photochemotherapy is not recommended in patients taking ZEPOSIA.

5.10 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) have been reported in patients receiving a S1P receptor modulator. In MS controlled clinical trials with ZEPOSIA, one case of PRES was reported. Should a ZEPOSIA-treated patient develop any unexpected neurological or psychiatric symptoms/signs (e.g., cognitive deficits, behavioral changes, cortical visual disturbances, or any other neurological cortical symptoms/signs), any symptom/sign suggestive of an increase of intracranial pressure, or accelerated neurological deterioration, the physician should promptly schedule a complete physical and neurological examination and should consider an MRI. Symptoms of PRES are usually reversible but may evolve into ischemic stroke or cerebral hemorrhage. Delay in diagnosis and treatment may lead to permanent neurological sequelae. If PRES is suspected, treatment with ZEPOSIA should be discontinued.

5.11 Unintended Additive Immunosuppressive Effects from Prior Treatment with Immunosuppressive or Immune-Modulating Drugs

When switching from drugs with prolonged immune effects, the half-life and mode of action of these drugs must be considered to avoid unintended additive immunosuppressive effects while at the same time minimizing risk of disease reactivation, when initiating ZEPOSIA.

Initiating treatment with ZEPOSIA after treatment with alemtuzumab is not recommended *[see Drug Interactions (7)]*.

5.12 Severe Increase in Multiple Sclerosis Disability after Stopping ZEPOSIA

In MS, severe exacerbation of disease, including disease rebound, has been rarely reported after discontinuation of a S1P receptor modulator. The possibility of severe exacerbation of disease should be considered after stopping ZEPOSIA treatment. Patients should be observed for a severe increase in disability upon ZEPOSIA discontinuation and appropriate treatment should be instituted, as required.

After stopping ZEPOSIA in the setting of PML, monitor for development of immune reconstitution inflammatory syndrome (PML-IRIS) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

5.13 Immune System Effects after Stopping ZEPOSIA

After discontinuing ZEPOSIA, the median time for peripheral blood lymphocytes to return to the normal range was approximately 30 days, with approximately 80% to 90% of patients in the normal range within 3 months *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. Use of immunosuppressants within this period may lead to an additive effect on the immune system, and therefore caution should be applied when initiating other drugs 4 weeks after the last dose of ZEPOSIA *[see Drug Interactions (7)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Progressive Multifocal Leukoencephalopathy *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Bradyarrhythmia and Atrioventricular Conduction Delays *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Liver Injury *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Fetal Risk *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Increased Blood Pressure *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Respiratory Effects *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Macular Edema *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Cutaneous Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Unintended Additive Immunosuppressive Effects from Prior Treatment with Immunosuppressive or Immune-Modulating Drugs *[see Warnings and Precautions (5.11)]*
- Severe Increase in Multiple Sclerosis Disability after Stopping ZEPOSIA *[see Warnings and Precautions (5.12)]*
- Immune System Effects after Stopping ZEPOSIA *[see Warnings and Precautions (5.13)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Common Adverse Reactions

Multiple Sclerosis

The safety of ZEPOSIA was evaluated in two randomized, double-blind, active comparator-controlled clinical studies (MS Study 1 and MS Study 2) in which 882 patients received ZEPOSIA 0.92 mg *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Table 2 lists adverse reactions that occurred in at least 2% of ZEPOSIA-treated patients and greater than comparator. The most common adverse reactions that occurred in at least 4% of ZEPOSIA-treated patients and greater than in patients who received IFN beta-1a were upper respiratory infection, hepatic transaminase elevation, orthostatic hypotension, urinary tract infection, back pain, and hypertension.

Approved v2.0

Table 2: Adverse Reactions with an Incidence of at Least 2% in ZEPOSIA-Treated Patients and at Least 1% Greater than IFN beta-1a in Patients with Multiple Sclerosis (Pooled MS Study 1 and Study 2)[a]

Adverse Reactions	MS Studies 1 and 2	
	ZEPOSIA 0.92 mg Once Daily[e] (n=882) %	IFN beta-1a 30 mcg Intramuscularly Once Weekly (n=885) %
Upper respiratory infection[b]	26	23
Hepatic transaminase elevation[c]	10	5
Orthostatic hypotension	4	3
Urinary tract infection	4	3
Back pain	4	3
Hypertension[d]	4	2
Upper abdominal pain	2	1

[a] Data are not an adequate basis for comparison of rates between ZEPOSIA and the active control.
[b] Includes the following terms: nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, pharyngitis, respiratory tract infection, bronchitis, rhinitis, viral respiratory tract infection, viral upper respiratory tract infection, rhinorrhea, tracheitis, and laryngitis.
[c] Includes the following terms: alanine aminotransferase increased, gamma-glutamyl transferase increased, aspartate aminotransferase increased, hepatic enzyme increased, abnormal liver function test, and increased transaminases.
[d] Includes hypertension, essential hypertension, and orthostatic hypertension.
[e] ZEPOSIA was initiated with a 7-day titration *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Ulcerative Colitis

The safety of ZEPOSIA was evaluated in two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies [UC Study 1 (induction), n=429; and UC Study 2 (maintenance), n=230] in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis *[see Clinical Studies (14.2)]*. Additional data from the induction period of a randomized, double-blind, placebo-controlled study (UC Study 3, NCT01647516) included 67 patients who received ZEPOSIA 0.92 mg once daily.

Common adverse reactions in UC Study 1 and Study 3 and in UC Study 2 are listed in Tables 3 and 4, respectively. The most common adverse reactions that occurred in at least 4% of ZEPOSIA-treated patients and greater than in patients who received placebo were liver test increased, upper respiratory infection, and headache.

Table 3: Adverse Reactions with an Incidence of at Least 2% in ZEPOSIA-Treated Patients and at Least 1% Greater than Placebo in Patients with Ulcerative Colitis (Pooled UC Study 1 and Study 3)

Adverse Reactions	Induction Periods (UC Study 1 and Study 3)	
	ZEPOSIA 0.92 mg Once Daily (n=496)[c,d] %	Placebo (n=281) %[d]
Upper respiratory infection[a]	5	4
Liver test increased[b]	5	0
Headache	4	3
Pyrexia	3	2
Nausea	3	2
Arthralgia	3	1

[a] Includes the following terms: streptococcal pharyngitis, pharyngotonsillitis, bacterial pharyngitis, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, pharyngitis, sinusitis, tonsillitis, viral upper respiratory tract infection, laryngitis, acute sinusitis, catarrh, chronic sinusitis, upper respiratory tract inflammation, chronic tonsillitis, viral pharyngitis, viral sinusitis, bacterial sinusitis, bacterial upper respiratory tract infection, viral labyrinthitis, laryngeal inflammation, and pharyngeal inflammation.
[b] Includes the following terms: gamma-glutamyl transferase increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hepatic enzyme increased, hyperbilirubinemia, liver function test increased, blood alkaline phosphatase increased, and increased transaminases.
[c] ZEPOSIA was initiated with a 7-day titration *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
[d] Percentages were calculated as the sum of each individual study percentage multiplied by its Cochran-Mantel-Haenszel weight.

Approved v2.0

Table 4: Adverse Reactions with an Incidence of at Least 4% in ZEPOSIA-Treated Patients and at Least 1% Greater than Placebo in Patients with Ulcerative Colitis (UC Study 2)

Adverse Reactions	Maintenance Period (UC Study 2)	
	ZEPOSIA 0.92 mg Once Daily (n=230) %	Placebo (n=227) %
Liver test increased[a]	11	2
Headache	5	<1

[a] Includes the following terms: gamma-glutamyl transferase increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hepatic enzyme increased, hyperbilirubinemia, blood bilirubin increased, liver function test increased, and blood alkaline phosphatase increased.

Other Adverse Reactions

Reduction in Heart Rate

Initiation of ZEPOSIA may result in transient decrease in heart rate in MS and UC patients *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Respiratory Effects

Dose-dependent reductions in absolute FEV_1 and FVC were observed in MS and UC patients treated with ZEPOSIA *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Malignancies

Malignancies, such as melanoma, basal cell carcinoma, breast cancer, seminoma, cervical carcinoma, and adenocarcinomas, including rectal adenocarcinoma, were reported with ZEPOSIA in controlled trials of MS and UC. An increased risk of cutaneous malignancies has been reported with S1P receptor modulators *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Hypersensitivity

Hypersensitivity, including rash and urticaria, has been reported with ZEPOSIA in active-controlled MS clinical trials.

Peripheral Edema

Peripheral edema was observed in 3% of ZEPOSIA-treated patients and in 0.4% of patients who received placebo in UC Study 2.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of ZEPOSIA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hepatobiliary Disorders: Liver injury *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

7 DRUG INTERACTIONS

Tables 5 and 6 include drugs with clinically important drug and vaccine interactions when administered concomitantly with ZEPOSIA and instructions for preventing or managing them.

Table 5: Clinically Relevant Interactions Affecting Drugs and Vaccines Co-administered with ZEPOSIA

Anti-Neoplastic, Immune-Modulating, or Non-Corticosteroid Immunosuppressive Therapies	
Clinical Impact:	ZEPOSIA has not been studied in combination with anti-neoplastic, immune-modulating, or non-corticosteroid immunosuppressive therapies with the exception of cyclosporine, which had no pharmacokinetic interaction *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Approved v2.0

Prevention or Management:	Caution should be used during concomitant administration because of the risk of additive immune effects during such therapy and in the weeks following administration *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. When switching from drugs with prolonged immune effects, the half-life and mode of action of these drugs must be considered in order to avoid unintended additive immunosuppressive effects *[see Warnings and Precautions (5.11)]*. Alemtuzumab: Initiating treatment with ZEPOSIA after alemtuzumab is not recommended because of the characteristics and duration of alemtuzumab immune suppressive effects. Beta interferon or glatiramer acetate: ZEPOSIA can generally be started immediately after discontinuation of beta interferon or glatiramer acetate.
Anti-Arrhythmic Drugs, QT Prolonging Drugs, Drugs That May Decrease Heart Rate	
Clinical Impact:	ZEPOSIA has not been studied in patients taking QT prolonging drugs. Class Ia (e.g., quinidine, procainamide) and Class III (e.g., amiodarone, sotalol) anti-arrhythmic drugs have been associated with cases of Torsades de Pointes in patients with bradycardia.
Prevention or Management:	If treatment with ZEPOSIA is considered in patients on Class Ia or Class III anti-arrhythmic drugs, advice from a cardiologist should be sought *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Because of the potential additive effects on heart rate, treatment with ZEPOSIA should generally not be initiated in patients who are concurrently treated with QT prolonging drugs with known arrhythmogenic properties *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. If treatment initiation with ZEPOSIA is considered in patients on QT prolonging drugs, advice from a cardiologist should be sought.
Combination Beta Blocker and Calcium Channel Blocker	
Clinical Impact:	The co-administration of ZEPOSIA with both a beta blocker and a calcium channel blocker has not been studied. However, there is a potential of additive effects on heart rate.
Prevention or Management:	Treatment with ZEPOSIA should generally not be initiated in patients who are concurrently treated with both a heart rate lowering calcium channel blocker (e.g., verapamil, diltiazem) and beta blocker *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. If treatment initiation with ZEPOSIA is considered in patients on both a heart rate lowering calcium channel blocker and beta blocker, advice from a cardiologist should be sought.
Vaccination	
Clinical Impact:	During, and for up to three months after, discontinuation of treatment with ZEPOSIA, vaccinations may be less effective. The use of live *attenuated* vaccines may carry the risk of infection.
Prevention or Management:	Live *attenuated* vaccines should be avoided during ZEPOSIA treatment and for up to 3 months after discontinuation of treatment with ZEPOSIA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Table 6: Clinically Relevant Interactions Affecting ZEPOSIA When Co-administered with Other Drugs

Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitors	
Clinical Impact:	The effect of MAO inhibition on ozanimod and/or its metabolites has not been studied clinically. Potential effects on efficacy or safety with co-administration of MAO inhibitors because of altered exposures of ozanimod and/or its metabolites cannot be ruled out.
Prevention or Management:	Co-administration of ZEPOSIA with MAO inhibitors (e.g., selegiline, phenelzine, linezolid) is contraindicated. At least 14 days should elapse between discontinuation of ZEPOSIA and initiation of treatment with MAO inhibitors.
Strong CYP2C8 Inhibitors	
Clinical Impact:	Co-administration of ZEPOSIA with strong CYP2C8 inhibitors increases the exposure of the active metabolites of ozanimod *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of ZEPOSIA adverse reactions.
Prevention or Management:	Co-administration of ZEPOSIA with strong CYP2C8 inhibitors (e.g., gemfibrozil) is not recommended.
Strong CYP2C8 Inducers	

Clinical Impact:	Co-administration of ZEPOSIA with strong CYP2C8 inducers (e.g., rifampin) reduces the exposure of the major active metabolites of ozanimod *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may decrease the efficacy of ZEPOSIA.
Prevention or Management:	Co-administration of ZEPOSIA with strong CYP2C8 inducers should be avoided.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ZEPOSIA during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients on-line, or pregnant women may register themselves at www.zeposiapregnancyregistry.com or by calling 1-877-301-9314. Currently this registry is enrolling women with MS. Information regarding registration of pregnant women with UC will be made available in the future.

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of ZEPOSIA in pregnant women. In animal studies, administration of ozanimod during pregnancy produced adverse effects on development, including embryolethality, an increase in fetal malformations, and neurobehavioral changes, in the absence of maternal toxicity. In rabbits, fetal blood vessel malformations occurred at clinically relevant maternal ozanimod and metabolite exposures *(see Data)*. The receptor affected by ozanimod (sphingosine1-phosphate) has been demonstrated to have an important role in embryogenesis, including vascular and neural development.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data

Animal Data

Oral administration of ozanimod (0, 0.2, 1, or 5 mg/kg/day) to female rats during organogenesis resulted in a marked increase in embryofetal mortality, increased fetal malformations and skeletal variations (abnormal/delayed ossification), and reduced fetal body weight at the highest dose tested. No maternal toxicity was observed. At the no-effect dose (1 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development, plasma ozanimod exposure (AUC) for ozanimod was approximately 60 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 0.92 mg/day. Plasma AUCs for major human metabolites, CC112273 and CC1084037, were similar to and less than, respectively, those in humans at the MRHD.

Oral administration of ozanimod (0, 0.2, 0.6, or 2.0 mg/kg/day) to female rabbits during organogenesis resulted in a marked increase in embryofetal mortality at the highest dose tested and increased fetal malformations (malformed blood vessels) and skeletal variations at the mid and high doses. Maternal toxicity was not observed. At the no-effect dose (0.2 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development in rabbit, plasma ozanimod exposure (AUC) was approximately 2 times that in humans at the MRHD; plasma AUCs for major human metabolites, CC112273 and CC1084037, were less than those in humans at the MRHD.

Oral administration of ozanimod (0, 0.2, 0.7, or 2 mg/kg/day) to female rats throughout gestation and lactation resulted in persistent body weight reductions and long-term effects on reproductive (prolonged estrus cycle) and neurobehavioral (increased motor activity) function in offspring at the highest dose tested, which was not associated with maternal toxicity. At the no-effect dose (0.7 mg/kg/day) for adverse effects on pre- and postnatal development, plasma ozanimod exposure (AUC) was 30 times that in humans at the MRHD; plasma AUCs for major human metabolites, CC112273 and CC1084037, were less than those in humans at the MRHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of ozanimod in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Following oral administration of ozanimod, ozanimod and/or metabolites were detected in the milk of lactating rat at levels higher than those in maternal plasma.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZEPOSIA and any potential adverse effects on the breastfed infant from ZEPOSIA or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Before initiation of ZEPOSIA treatment, women of childbearing potential should be counseled on the potential for a serious risk to the fetus and the need for contraception during treatment with ZEPOSIA *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Because of the time it takes to eliminate the drug from the body after stopping treatment, the potential risk to the fetus may persist and women of childbearing age should also use effective contraception for 3 months after stopping ZEPOSIA.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ZEPOSIA did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. No clinically significant differences in the pharmacokinetics of ozanimod and CC112273 were observed based on age *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Monitor elderly patients for cardiac and hepatic adverse reactions, because of the greater frequency of reduced cardiac and hepatic function in the elderly population.

8.6 Hepatic Impairment

In patients with mild (Child-Pugh class A) or moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), the exposures of ozanimod and its active metabolites are higher than those in healthy controls *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of adverse reactions. Therefore, dosage adjustment in patients with mild or moderate hepatic impairment is required *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

The pharmacokinetics of ozanimod and its active metabolites were not evaluated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Therefore, use of ZEPOSIA in patients with severe hepatic impairment is not recommended.

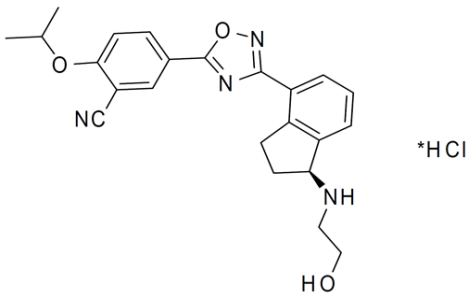
11 DESCRIPTION

ZEPOSIA contains ozanimod, a sphingosine 1-phosphate receptor modulator and is supplied as ozanimod hydrochloride (HCl).

The chemical name of ozanimod HCl is 5-(3-{(1S)-1-[(2-hydroxyethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]benzonitrile, monohydrochloride.

Ozanimod HCl is a white to off-white solid that is freely soluble in water and alcohol with a molecular weight of 440.92 g/mol.

The chemical structure is:



ZEPOSIA capsules are provided as hard gelatin capsules for oral administration, containing 0.23, 0.46, or 0.92 mg of ozanimod (equivalent to 0.25, 0.5, and 1 mg ozanimod HCl, respectively). ZEPOSIA capsules consist of the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. The capsule shell, imprinted with black ink, contains the following inactive ingredients: black iron oxide, gelatin, red iron oxide, titanium dioxide, and yellow iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ozanimod is a sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator that binds with high affinity to S1P receptors 1 and 5. Ozanimod blocks the capacity of lymphocytes to egress from lymph nodes, reducing the number of lymphocytes in peripheral blood. Ozanimod has minimal or no activity on $S1P_2$, $S1P_3$, and $S1P_4$. The mechanism by which ozanimod exerts therapeutic effects in multiple sclerosis and ulcerative colitis is unknown but may involve the reduction of lymphocyte migration into the central nervous system and intestine.

12.2 Pharmacodynamics

Reduction in Blood Lymphocyte Counts

In active-controlled MS and controlled UC clinical trials, mean lymphocyte counts decreased to approximately 45% of baseline at 3 months (approximate mean blood lymphocyte counts 0.8 x 10^9/L), and low lymphocyte counts were maintained during treatment with ZEPOSIA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

After discontinuing ZEPOSIA 0.92 mg, the median time for peripheral blood lymphocytes to return to the normal range was 30 days, with approximately 90% of patients in the normal range within 3 months.

Reduction in Heart Rate

ZEPOSIA may cause a transient decrease in heart rate on initiation of dosing *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. An up-titration schedule of ZEPOSIA 0.23 mg followed by doses of 0.46 mg, and 0.92 mg attenuates the magnitude of heart rate reductions *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Tyramine Challenge Test

No clinically significant effect in tyramine induced pressor response was observed when steady state ZEPOSIA 0.92 mg (recommended dose) or 1.84 mg was co-administered with increasing doses of oral tyramine (a monoamine oxidase substrate).

Drug Interaction Studies

Sympathomimetic Agents

No clinically significant differences in heart rate or blood pressure was observed when ZEPOSIA 1.84 mg daily (two times the recommended dosage) for 28 days was co-administered with a single dose of 60 mg pseudoephedrine (a sympathomimetic agent) compared to pseudoephedrine alone.

Beta Blocker or Calcium Channel Blocker

The effect of co-administration of the maintenance dosage of ZEPOSIA, propranolol, or diltiazem, or administration with both a beta blocker and a calcium channel blocker taken together has not been studied *[see Drug Interactions (7)]*.

Pulmonary Function

Dose-dependent reductions in FEV_1 and FVC were observed in patients treated with ZEPOSIA *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Cardiac Electrophysiology

Following a 14-day titration regimen of once daily doses of ozanimod 0.23 mg for 4 days, 0.46 mg for 3 days, 0.92 mg for 3 days, and 1.84 mg (2 times the maximum approved recommended dose) for 4 days in healthy subjects, ZEPOSIA did not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

12.3 Pharmacokinetics

The steady state exposure parameters of ozanimod and its major active metabolite, CC112273 are summarized in Table 7. Population pharmacokinetic analysis indicated no meaningful differences in these pharmacokinetic parameters in patients with relapsing MS or UC.

Table 7: Exposure Parameters of Ozanimod and its Major Metabolite[a]

Parameters	Ozanimod	CC112273
$C_{max,ss}$	0.244 ng/mL (31.8%)	6.98 ng/mL (42.7%)
$AUC_{tau,ss}$	4.46 ng*h/mL (31.8%)	143.77 ng*h/mL (39.2%)
Dose Proportionality	The C_{max} and AUC increases proportionally over the ozanimod dose range from 0.46 mg to 0.92 mg.	
Time to Steady State	102 hours (28.2%)[b]	45 days (45%)
Accumulation Ratio	2.40 (21.1%) [b]	16 (101%)

[a] Mean [coefficient of variation (CV%)] following ozanimod 0.92 mg once daily dose in relapsing MS patients, unless otherwise specified.
[b] In healthy subjects.
$C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state, $AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time curve during a dosage interval at steady state.

Absorption

The T_{max} of ozanimod is approximately 6 to 8 hours.

Effect of Food

No clinically significant differences in the C_{max} and AUC of ozanimod were observed following administration of ZEPOSIA with either a high-fat, high-calorie meal (1000 calories, 50% fat) or a low-fat, low-calorie meal (300 calories, 10% fat) compared to fasted conditions *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Distribution

The mean (CV%) apparent volume of distribution of ozanimod (Vz/F) is 5590 L (27%). Human plasma proteins binding of ozanimod, CC112273 and CC1084037 is approximately 98.2%, 99.8%, and 99.3%, respectively.

Elimination

The mean (CV%) plasma half-life (t1/2) of ozanimod is approximately 21 hours (15%). The mean (CV%) effective half-life (t1/2) of CC112273 and its direct interconverting metabolite CC1084037 was approximately 11 days (104%) in relapsing MS patients. The mean (CV%) apparent oral clearance for ozanimod was approximately 192 L/h (37%).

Metabolism

Ozanimod is metabolized by multiple enzymes to form circulating major active metabolites (e.g., CC112273 and CC1084037) and minor active metabolites (e.g., RP101988, RP101075, and RP112509) with similar activity and selectivity for $S1P_1$ and $S1P_5$. Ozanimod is metabolized by ALDH/ADH to form carboxylate metabolite RP101988 and by CYP3A4 to form RP101075. RP101075 is then metabolized either by NAT-2 to form a minor active metabolite RP101442 or by MAO-B to form CC112273. CC112273 is then metabolized by CYP2C8 to form RP112509 or reduced to form CC1084037. CC1084037 is metabolized by AKR 1C1/1C2 and/or 3β- and 11β-HSD to form CC112273. The interconversion between CC112273 and CC1084037 favors CC112273. Approximately 94% of circulating total active drug exposure is represented by ozanimod (6%), CC112273 (73%), and CC1084037 (15%), in humans.

Excretion

Following a single oral dose of radiolabeled ozanimod 0.92 mg, approximately 26% of the radioactivity was recovered in urine and 37% in feces, primarily composed of inactive metabolites.

Specific Populations

Geriatric Patients

Population pharmacokinetic analyses showed that steady state exposure (AUC) of CC112273 in UC patients over 65 years of age was approximately 3% to 4% greater than patients 45 to 65 years of age and 27% greater than adult patients under 45 years of age. There is no meaningful difference in the pharmacokinetics in elderly patients with UC *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Male and Female Patients

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of ozanimod and CC112273 were observed based on sex or weight.

Approved v2.0

Racial or Ethnic Groups

In a dedicated Japanese PK bridging study, following repeated dosing of 0.96 mg ZEPOSIA, ozanimod exposures (C_{max} and AUC_{tau}) were unchanged and CC112273 exposures (C_{max} and AUC_{tau}) were approximately 28% and 43% higher, respectively, in Japanese subjects (N=10) compared to Caucasian subjects (N=12). These differences are not considered clinically meaningful.

Patients with Renal Impairment

In a dedicated renal impairment trial, following a single oral dose of 0.23 mg ZEPOSIA, exposures (AUC_{last}) for ozanimod and CC112273 were approximately 27% higher and 23% lower, respectively, in subjects with end stage renal disease (N=8) compared to subjects with normal renal function (N=8). Based on this trial, renal impairment has no clinically important effects on pharmacokinetics of ozanimod or CC112273.

Patients with Hepatic Impairment

In a hepatic impairment study, following an 8-day titration regimen of once daily doses of ZEPOSIA 0.23 mg on days 1 to 4, 0.46 mg on days 5 to 7, and 0.92 mg on day 8, in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A, N=8), mean exposures (AUC_{last}) of ozanimod and active metabolites CC112273 and CC1084037 on day 8 increased by 60%, 98%, and 107%, respectively, compared to healthy controls (N=8). In subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B, N=8) mean exposures (AUC_{last}) of ozanimod and active metabolites CC112273 and CC1084037 on day 8 increased by 17%, 38%, and 61%, respectively, compared to healthy controls.

The pharmacokinetics of ozanimod or its active metabolites were not evaluated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Smokers

Population PK analyses showed that CC112273 steady-state exposure (AUC) was approximately 50% lower in smokers than in nonsmokers, although for smokers this reduction in exposure did not result in meaningful differences in absolute lymphocyte count (ALC) reduction or an apparent impact on clinical efficacy.

Drug Interaction Studies

Clinical/In Vivo Studies

Strong CYP3A and P-gp Inhibitors

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of ozanimod and its major active metabolites CC112273 and CC1084037 were observed when co-administered with itraconazole (P-gp and strong CYP3A inhibitor).

Strong CYP2C8 Inhibitors

Co-administration of ozanimod with gemfibrozil (a strong CYP2C8 inhibitor) increased exposure (AUC) of active metabolites CC112273 and CC1084037 by approximately 47% and 69%, respectively, with no change in the AUC of ozanimod *[see Drug Interactions (7)]*.

BCRP Inhibitors

Co-administration of ozanimod with cyclosporine (BCRP inhibitor) had no effect on the exposure of ozanimod or the major active metabolites CC112273 and CC1084037.

Strong CYP2C8 Inducers

Co-administration of rifampin (a strong inducer of CYP3A and P-gp, and a moderate inducer of CYP2C8) 600 mg once daily at steady state and a single dose of ZEPOSIA 0.92 mg reduced the exposure (AUC) for ozanimod, CC112273, and CC1084037 by approximately 24%, 60%, and 55%, respectively. The effect on CC112273 and CC1084037 is primarily caused by induction of CYP2C8 *[see Drug Interactions (7)]*.

Prednisone and Prednisolone

Population pharmacokinetic analyses showed that concomitant administration of prednisone or prednisolone in patients with UC did not alter the apparent clearance of the predominant active metabolite CC112273. The impact of prednisone or prednisolone on the pharmacokinetics of CC1084037 is unknown.

Monoamine Oxidase Inhibitors

No clinical studies evaluating the drug interaction potential of ozanimod with MAO inhibitors have been conducted *[see Drug Interactions (7)]*.

Monoamine Oxidase Substrates

Co-administration of steady state 0.92 mg or 1.84 mg ozanimod had no effect on the plasma concentrations of oral tyramine, an MAO substrate.

Oral Contraceptives

No clinically significant differences in the pharmacokinetic of oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone were observed when co-administered with ozanimod.

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes

Ozanimod, CC112273, CC1084037, and other metabolites do not inhibit CYPs 1A2, 2B6, 2C19, 2C8, 2C9, 2D6, and 3A, and do not induce CYPs 1A2, 2B6, and 3A.

In vitro, CC112273 and CC1084037 inhibited MAO-B (IC_{50} values of 5.72 nM and 58 nM, respectively) with more than 1000-fold selectivity over monoamine oxidase A (MAO-A) *[see Drug Interactions (7)]*.

Transporter Systems

Ozanimod, CC112273, CC1084037, and other metabolites do not inhibit P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1, or MATE2-K. CC112273 and CC1084037 do not inhibit BCRP at clinically relevant concentrations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Oral administration of ozanimod (0, 8, 25, or 80 mg/kg/day) to Tg.rasH2 mice for 26-weeks resulted in an increase in hemangioma and hemangiosarcoma (combined) in males and females at the mid and high doses tested.

Oral administration of ozanimod (0, 0.2, 0.7, or 2 mg/kg/day) to rats for 2 years resulted in no increase in tumors. At the highest dose tested (2 mg/kg/day), plasma exposure (AUC) for ozanimod was approximately 100 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 0.92 mg/day. Plasma AUCs for major human metabolites, CC112273 and CC1084037, were similar to and less than, respectively, those in humans at the MRHD.

Mutagenesis

Ozanimod was negative in a battery of in vitro (Ames, mouse lymphoma tk) and in vivo (rat micronucleus) assays. Metabolite CC112273 was negative in in vitro (Ames, chromosomal aberration in mammalian cell) assays. Metabolite CC1084037 was negative in an Ames assay, and positive in an in vitro chromosomal aberration assay in human (TK6) cells but negative in an in vivo rat micronucleus/comet assay.

Impairment of Fertility

Oral administration of ozanimod (0, 0.2, 2, or 30 mg/kg/day) to male and female rats prior to and during mating and continuing through gestation day 7 resulted in no adverse effects on fertility. At the highest dose tested (30 mg/kg/day), plasma ozanimod exposure (AUC) was approximately 1600 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) (0.92 mg/day); plasma AUCs for metabolites, CC112273 and CC1084037, at 30 mg/kg/day were 13 and 3 times, respectively, those in humans at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Multiple Sclerosis

The efficacy of ZEPOSIA was demonstrated in 2 randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, active comparator-controlled clinical trials of similar design, in patients with relapsing forms of MS [MS Study 1 (NCT02294058) and MS Study 2 (NCT02047734)]. Patients in Study 1 were treated until the last enrolled patient completed 1 year of treatment. Patients in Study 2

were treated for 24 months. Both studies included patients who had experienced at least 1 relapse within the prior year, or 1 relapse within the prior 2 years with evidence of at least a gadolinium-enhancing (GdE) lesion in the prior year, and had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score from 0 to 5.0 at baseline. Patients with primary progressive MS were excluded.

Patients were randomized to receive either ZEPOSIA 0.92 mg given orally once daily, beginning with a dosage titration *[see Dosage and Administration (2.2)]*, or interferon (IFN) beta-1a, the active comparator, 30 mcg given intramuscularly once weekly. Neurological evaluations were performed at baseline, every 3 months, and at the time of a suspected relapse. Brain MRI scans were performed at baseline, 6 months (Study 1), 1 year (Studies 1 and 2), and 2 years (Study 2).

The primary endpoint of both Study 1 and Study 2 was the annualized relapse rate (ARR) over the treatment period (Study 1) and 24 months (Study 2). Additional outcome measures included: 1) the number of new or enlarging MRI T2 hyperintense lesions over 12 and 24 months, 2) the number of MRI T1 Gadolinium-enhancing (Gd+) lesions at 12 and 24 months, and 3) the time to confirmed disability progression, defined as at least a 1-point increase from baseline EDSS confirmed after 3 months and after 6 months. Confirmed disability progression was evaluated in a pooled analysis of Studies 1 and 2.

In Study 1, a total of 895 patients were randomized to receive ZEPOSIA (n=447) or IFN beta-1a (n=448); of these patients, 94% who received ZEPOSIA and 92% who received IFN beta-1a completed the study. The mean age was 35.4 years, 99.8% were White, and 65% were female. The mean time since MS symptom-onset was 6.9 years, and the median EDSS score at baseline was 2.5; 31% had been treated with a non-steroid therapy for MS. At baseline, the mean number of relapses in the prior year was 1.3 and 48% of patients had one or more T1 Gd-enhancing lesions (mean 1.8) on their baseline MRI scan.

In Study 2, a total of 874 patients were randomized to receive ZEPOSIA (n=433) or IFN beta-1a (n=441); of these patients, 90% who received ZEPOSIA and 85% who received IFN beta-1a completed the study. The mean age was 35.6 years, 98% were White, and 68% were female. The mean time since MS symptom onset was 6.6 years, and the median EDSS score at baseline was 2.5; 29% of patients had been treated with a non-steroid therapy for MS. At baseline, the mean number of relapses in the prior year was 1.3 and 43% of patients had one or more T1 Gd-enhancing lesions (mean 1.7).

The ARR was statistically significantly lower in patients treated with ZEPOSIA 0.92 mg than in patients who received IFN beta-1a 30 mcg IM. The number of new or enlarging T2 lesions and the number of GdE lesions were statistically significantly lower in patients treated with ZEPOSIA 0.92 mg than in patients who received IFN beta-1a.

There was no statistically significant difference in the three-month and six-month confirmed disability progression between ZEPOSIA and IFN beta-1a-treated patients over 2 years.

The results for Study 1 and Study 2 are shown in Table 8.

Table 8: Clinical and MRI Endpoints from MS Study 1 and Study 2

Endpoints	Study 1		Study 2	
	ZEPOSIA 0.92 mg (n=447) %	**IFN beta-1a 30 mcg (n=448) %**	**ZEPOSIA 0.92 mg (n=433) %**	**IFN beta-1a 30 mcg (n=441) %**
Clinical Endpoints				
Annualized Relapse Rate (Primary Endpoint)	0.181[a]	0.350[a]	0.172	0.276
Relative Reduction	48% (p<0.0001)		38% (p<0.0001)	
Percentage of patients without relapse[b]	78%	66%	76%	64%
Proportion of Patients with 3-Month Confirmed Disability Progression[c,d]	7.6% ZEPOSIA vs. 7.8% IFN beta-1a			
Hazard Ratio	0.95 (p=0.77)[e]			
MRI Endpoints				
Mean number of new or enlarging T2 hyperintense lesions per MRI[f]	1.47	2.84	1.84	3.18
Relative Reduction	48% (p<0.0001)		42% (p<0.0001)	
Mean number of T1 Gd-enhancing lesions[g]	0.16	0.43	0.18	0.37
Relative Reduction	63% (p<0.0001)		53% (p=0.0006)	

[a] Through the treatment period (mean duration 13.6 months).
[b] Over treatment period for Study 1 and over 24 months for Study 2.
[c] Disability progression defined as 1-point increase in Expanded Disability Status Scale (EDSS) confirmed 3 months or 6 months later.
[d] Prospective planned pooled analysis of Studies 1 and 2.

Approved v2.0

[c] Not statistically significant.
[f] Over 12 months for Study 1 and over 24 months for Study 2.
[g] At 12 months for Study 1 and at 24 months for Study 2.

A similar effect of ZEPOSIA on the ARR compared to IFN beta-1a was observed in exploratory subgroups defined by sex, age, prior non-steroid therapy for MS, and baseline disease activity.

14.2 Ulcerative Colitis

The efficacy and safety of ZEPOSIA were evaluated in two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies [UC Study 1 (induction) and UC Study 2 (maintenance) (NCT02435992)] in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis.

UC Study 1

In UC Study 1, a total of 645 patients were randomized 2:1 to either ZEPOSIA 0.92 mg given orally once daily or placebo for 10 weeks, beginning with a dosage titration *[see Dosage and Administration (2.2)]*. The trial included adult patients with moderately to severely active UC who had an inadequate response or were intolerant to any of the following: oral aminosalicylates, corticosteroids, immunomodulators (e.g., 6-mercaptopurine and azathioprine), or a biologic (e.g., TNF blocker and/or vedolizumab). Patients were required to be on stable doses of oral aminosalicylates and/or corticosteroids (prednisone daily dose up to 20 mg equivalent or budesonide extended-release tablets) prior to enrollment. Seventy-one percent of patients were receiving mesalamine, 13% sulfasalazine, and 33% oral corticosteroids. A total of 30% of patients had previously failed or were intolerant to TNF blockers. Of these patients, 63% received at least two biologics including TNF blockers.

The disease activity was assessed by the Mayo score (0 to 12) which consists of four subscores (0 to 3 for each subscore): stool frequency, rectal bleeding, findings on centrally-read endoscopy, and physician global assessment. An endoscopy subscore of 2 was defined by marked erythema, lack of vascular pattern, friability, and erosions; an endoscopy subscore of 3 was defined by spontaneous bleeding and ulceration. Enrolled patients had Mayo scores between 6 to 12; at baseline, patients had a median Mayo score of 9, with 86% of patients having moderate disease (Mayo score 6-10), and 14% having severe disease (Mayo score 11-12).

Concomitant immunomodulators or biologic therapies were not permitted.

The primary endpoint was clinical remission at Week 10, defined using a 3-component Mayo score without the physician global assessment: rectal bleeding subscore = 0, stool frequency subscore = 0 or 1 (and a decrease of ≥ 1 point from the baseline stool frequency subscore), and endoscopy subscore = 0 or 1 (an endoscopy subscore of 0 defined as normal or inactive disease, and an endoscopy subscore of 1 defined as presence of erythema, decreased vascular pattern and no friability).

The secondary endpoints were clinical response, endoscopic improvement, and endoscopic-histologic mucosal improvement. Clinical response (reduction from baseline in the 3-component Mayo score of ≥ 2 points and ≥ 35%, and a reduction from baseline in the rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or an absolute rectal bleeding subscore of 0 or 1), endoscopic improvement (Mayo endoscopy subscore of 0 or 1), and endoscopic-histologic mucosal improvement [combined endoscopic improvement and histologic improvement of colonic tissue (no neutrophils in the epithelial crypts or lamina propria and no increase in eosinophils, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue, i.e., Geboes < 2.0)].

A significantly greater proportion of patients treated with ZEPOSIA achieved clinical remission, clinical response, endoscopic improvement, and endoscopic-histologic mucosal improvement compared to placebo at Week 10 (see Table 9).

Table 9: Proportion of Patients Meeting Efficacy Endpoints in the Induction Period at Week 10 in UC Study 1

Endpoint	**ZEPOSIA 0.92 mg Once Daily[a] (N=429)**		**Placebo (N=216)**		**Treatment Difference[b] (95% CI)**
	n	**%**	**n**	**%**	
Clinical remission[c]	**79**	**18%**	**13**	**6%**	**12% (8%, 17%)[g]**
Without prior TNF blocker exposure	66/299	22%	10/151	7%	
Prior TNF blocker exposure	13/130	10%	3/65	5%	
Clinical response[d]	**205**	**48%**	**56**	**26%**	**22% (14%, 29%)[g]**

Endpoint	ZEPOSIA 0.92 mg Once Daily[a] (N=429)		Placebo (N=216)		Treatment Difference[b] (95% CI)
	n	%	n	%	
Without prior TNF blocker exposure	157/299	53%	44/151	29%	
Prior TNF blocker exposure	48/130	37%	12/65	19%	
Endoscopic improvement[e]	**117**	**27%**	**25**	**12%**	**16% (10%, 22%)[g]**
Without prior TNF blocker exposure	97/299	32%	18/151	12%	
Prior TNF blocker exposure	20/130	15%	7/65	11%	
Endoscopic-histologic mucosal improvement[f]	**54**	**13%**	**8**	**4%**	**9% (5%, 13%)[h]**
Without prior TNF blocker exposure	47/299	16%	6/151	4%	
Prior TNF blocker exposure	7/130	5%	2/65	3%	

CI = confidence interval; TNF = tumor necrosis factor.

[a] ZEPOSIA was initiated with a 7-day titration *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

[b] Treatment difference (adjusted for stratification factors of prior anti-TNF exposure and corticosteroid use at baseline).

[c] Clinical remission is defined as: rectal bleeding subscore = 0, stool frequency subscore = 0 or 1 (and a decrease from baseline in the stool frequency subscore of ≥ 1 point), and endoscopy subscore = 0 or 1 without friability.

[d] Clinical response is defined as a reduction from baseline in the 3-component Mayo score of ≥ 2 points and ≥ 35%, and a reduction from baseline in the rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or an absolute rectal bleeding subscore of 0 or 1.

[e] Endoscopic improvement is defined as a Mayo endoscopy subscore of 0 or 1 without friability.

[f] Endoscopic-histologic mucosal improvement is defined as both Mayo endoscopic subscore of 0 or 1 without friability and histologic improvement of colonic tissue (defined as no neutrophils in the epithelial crypts or lamina propria and no increase in eosinophils, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue, i.e., Geboes < 2.0).

[g] $p<0.0001$.

[h] $p<0.001$.

The relationship of endoscopic-histologic mucosal improvement, as defined in UC Study 1, at Week 10 to disease progression and long term outcomes was not evaluated during UC Study 1.

Rectal Bleeding Subscore and Stool Frequency Subscores

Decreases in rectal bleeding and stool frequency subscores were observed as early as Week 2 (i.e., 1 week after completing the required 7-day dosage titration) in patients treated with ZEPOSIA.

UC Study 2

In UC Study 2, a total of 457 patients who received ZEPOSIA in either UC Study 1 or in an open-label arm and achieved clinical response at Week 10 were re-randomized 1:1 and were treated with either ZEPOSIA 0.92 mg (n=230) or placebo (n=227) for 42 weeks (UC Study 2), for a total of 52 weeks of treatment.

Patients were permitted to be on stable doses of oral aminosalicylates. Corticosteroid tapering was required upon entering this study for patients who were receiving corticosteroids during the induction period. Concomitant oral immunomodulators or biologic therapies were not permitted. At study entry, 35% of patients were in clinical remission; 29% of patients were on corticosteroids; and 31% of patients had an inadequate response, loss of response, or intolerance to TNF blockers.

The primary endpoint was the proportion of patients in clinical remission at Week 52. The secondary endpoints at Week 52 were the proportion of patients with clinical response, endoscopic improvement, endoscopic-histologic mucosal improvement, corticosteroid-free clinical remission, and maintenance of clinical remission at Week 52 among patients who achieved clinical remission at Week 10 in UC Study 1.

The results of the efficacy endpoints in the maintenance period are shown in Table 10.

Table 10: Proportion of Patients Meeting Efficacy Endpoints in the Maintenance Period at Week 52 in UC Study 2

Endpoint	ZEPOSIA 0.92 mg Once Daily[a] (N=230)		Placebo (N=227)		Treatment Difference[b] (95% CI)
	n	%	n	%	
Clinical remission[c]	**85**	**37%**	**42**	**19%**	**19% (11%, 26%)[i]**
Without prior TNF blocker exposure	63/154	41%	35/158	22%	
Prior TNF blocker exposure	22/76	29%	7/69	10%	
Clinical response[d]	**138**	**60%**	**93**	**41%**	**19% (10%, 28%)[i]**
Without prior TNF blocker exposure	96/154	62%	76/158	48%	
Prior TNF blocker exposure	42/76	55%	17/69	25%	
Endoscopic improvement[e]	**105**	**46%**	**60**	**26%**	**19% (11%, 28%)[j]**
Without prior TNF blocker exposure	77/154	50%	48/158	30%	
Prior TNF blocker exposure	28/76	37%	12/69	17%	
Maintenance of clinical remission at Week 52 in the subset of patients in remission at Week 10[f]	**41/79**	**52%**	**22/75**	**29%**	**24% (9%, 39%)[k]**
Without prior TNF blocker exposure	37/64	58%	19/58	33%	
Prior TNF blocker exposure	4/15	27%	3/17	18%	
Corticosteroid-free clinical remission[g]	**73**	**32%**	**38**	**17%**	**15% (8%, 23%)[j]**
Without prior TNF blocker exposure	55/154	36%	31/158	20%	
Prior TNF blocker exposure	18/76	24%	7/69	10%	
Endoscopic-histologic mucosal improvement[h]	**68**	**30%**	**32**	**14%**	**16% (8%, 23%)[j]**
Without prior TNF blocker exposure	51/154	33%	28/158	18%	
Prior TNF blocker exposure	17/76	22%	4/69	6%	

CI = confidence interval; TNF = tumor necrosis factor.

[a] ZEPOSIA was initiated with a 7-day titration *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

[b] Treatment difference (adjusted for stratification factors of clinical remission and concomitant corticosteroid use at Week 10).

[c] Clinical remission is defined as: rectal bleeding subscore = 0, stool frequency subscore = 0 or 1 (and a decrease from baseline in the stool frequency subscore of ≥ 1 point), and endoscopy subscore = 0 or 1 without friability.

[d] Clinical response is defined as a reduction from baseline in the 3-component Mayo score of ≥ 2 points and ≥ 35%, and a reduction from baseline in the rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or an absolute rectal bleeding subscore of 0 or 1.

[e] Endoscopic improvement is defined as a Mayo endoscopy subscore of 0 or 1 without friability.

[f] Maintenance of remission is defined as clinical remission at Week 52 in the subset of patients in clinical remission at Week 10.

[g] Corticosteroid-free remission is defined as clinical remission at Week 52 while off corticosteroids for ≥ 12 weeks.

[h] Endoscopic-histologic mucosal improvement is defined as both Mayo endoscopic score of 0 or 1 without friability and histologic improvement of colonic tissue (defined as no neutrophils in the epithelial crypts or lamina propria and no increase in eosinophils, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue, i.e., Geboes <2.0).

[i] $p<0.0001$.

[j] $p<0.001$.

[k] $p=0.0025$.

The relationship of endoscopic-histologic mucosal improvement, as defined in UC Study 2, at Week 52 to disease progression and long term outcomes was not evaluated during UC Study 2.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

ZEPOSIA is available as capsules in the following dosage strengths:

- 0.23 mg ozanimod: light grey opaque body/light grey opaque cap imprinted with black ink “OZA” on the cap and “0.23 mg” on the body

Approved v2.0

- 0.46 mg ozanimod: light grey opaque body/orange opaque cap imprinted with black ink “OZA” on the cap and “0.46 mg” on the body
- 0.92 mg ozanimod: orange opaque body/orange opaque cap imprinted with black ink “OZA” on the cap and “0.92 mg” on the body

Capsules are supplied in the following strengths and package configurations:

Package configuration	Tablet strength	NDC number
Bottles of 30	0.92 mg ozanimod	59572-820-30
7-Day Starter Pack	7-capsule starter pack containing: (4) 0.23 mg ozanimod capsules and (3) 0.46 ozanimod mg capsules	59572-810-07
Starter Kit (7-Day Starter Pack and 0.92 mg 30-count Bottle)	37-capsule starter kit including: one 7-capsule starter pack containing: (4) 0.23 mg ozanimod capsules and (3) 0.46 mg ozanimod capsules and one bottle containing: (30) 0.92 mg ozanimod capsules	59572-890-91 59572-890-07 59572-890-30
Starter Kit (7-Day Starter Pack and 0.92 mg 21-count Bottle)	28-capsule starter kit including: one 7-capsule starter pack containing: (4) 0.23 mg ozanimod capsules and (3) 0.46 mg ozanimod capsules and one bottle containing: (21) 0.92 mg ozanimod capsules	59572-890-28 59572-890-07 59572-890-21

16.2 Storage

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Risk of Infections

Inform patients that they may be more likely to get infections, some of which could be life-threatening, when taking ZEPOSIA and for 3 months after stopping it, and that they should contact their healthcare provider if they develop symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Inform patients that prior or concomitant use of drugs that suppress the immune system may increase the risk of infection. Advise patients that some vaccines containing live virus (live attenuated vaccines) should be avoided during treatment with ZEPOSIA. Advise patients that if immunizations are planned, they should be administered at least 1 month prior to initiation of ZEPOSIA. Inform patients that the use of live *attenuated* vaccines should be avoided during and for 3 months after treatment with ZEPOSIA.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Inform patients that cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have occurred in patients who received ZEPOSIA and other S1P receptor modulators. Inform the patient that PML is characterized by a progression of deficits and usually leads to death or severe disability over weeks or months. Instruct the patient of the importance of contacting their healthcare provider if they develop any symptoms suggestive of PML. Inform the patient that typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Cardiac Effects

Advise patients that initiation of ZEPOSIA treatment may result in a transient decrease in heart rate. Inform patients that to reduce this effect, dose titration is required. Advise patients that the dose titration is also required if a dose is missed for 1 day or more during the first 14 days of treatment *[see Dosage and Administration (2.2, 2.4) and Warnings and Precautions (5.3)]*.

Liver Injury

Inform patients that ZEPOSIA may cause liver injury. Advise patients that they should contact their healthcare provider if they have any unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or jaundice and/or dark urine *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Pregnancy and Fetal Risk

Inform patients that, based on animal studies, ZEPOSIA may cause fetal harm. Discuss with women of childbearing age whether they are pregnant, might be pregnant, or are trying to become pregnant. Advise women of childbearing potential of the need for effective contraception during treatment with ZEPOSIA and for 3 months after stopping ZEPOSIA. Advise a female patient to immediately inform her healthcare provider if she is pregnant or planning to become pregnant *[see Warnings and Precautions (5.5) and Use in Specific Populations (8.3)]*.

Pregnancy Registry

Encourage multiple sclerosis patients to enroll in the ZEPOSIA Pregnancy Registry if they become pregnant while taking ZEPOSIA *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Respiratory Effects

Advise patients that they should contact their healthcare provider if they experience new onset or worsening dyspnea *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Macular Edema

Advise patients that ZEPOSIA may cause macular edema, and that they should obtain an eye exam near the start of treatment with ZEPOSIA, have their eyes monitored periodically by an eye care professional while receiving therapy, and contact their healthcare provider if they experience any changes in their vision while taking ZEPOSIA. Inform patients with diabetes mellitus or a history of uveitis that their risk of macular edema may be increased *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Cutaneous Malignancies

Inform patients that the risk of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma is increased in patients treated with S1P receptor modulators. Advise patients that any suspicious skin lesions should be promptly evaluated. Advise patients to limit exposure to sunlight and ultraviolet light by wearing protective clothing and using a sunscreen with high protection factor *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Advise patients to immediately report to their healthcare provide any symptoms involving sudden onset of severe headache, altered mental status, visual disturbances, or seizure. Inform patients that delayed treatment could lead to permanent neurological consequences *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Severe Increase in Multiple Sclerosis Disability after Stopping ZEPOSIA

Inform patients with multiple sclerosis that severe increase in disability has been reported after discontinuation of a S1P receptor modulator like ZEPOSIA. Advise patients to contact their physician if they develop worsening symptoms of MS following discontinuation of ZEPOSIA *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

Immune System Effects after Stopping ZEPOSIA

Advise patients that ZEPOSIA continues to have effects, such as lowering effects on peripheral lymphocyte count, for up to 3 months after the last dose *[see Warnings and Precautions (5.13)]*.

Marketed by: Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA

ZEPOSIA® is a trademark of Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb company.

ZEPPI.012/ZEPMG.009

Approved v2.0

MEDICATION GUIDE

ZEPOSIA® (zeh-poe'-see-ah)
(ozanimod)
capsules, for oral use

Read this Medication Guide before you start taking ZEPOSIA and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about ZEPOSIA?
ZEPOSIA may cause serious side effects, including:

1. **Infections.** ZEPOSIA can increase your risk of serious infections that can be life-threatening and cause death. ZEPOSIA lowers the number of white blood cells (lymphocytes) in your blood. This will usually go back to normal within 3 months of stopping treatment. Your healthcare provider may do a blood test of your white blood cells before you start taking ZEPOSIA.

   Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms of an infection during treatment with ZEPOSIA and for 3 months after your last dose of ZEPOSIA:

   - fever
   - feeling very tired
   - flu-like symptoms
   - cough
   - painful and frequent urination (signs of a urinary tract infection)
   - rash
   - headache with fever, neck stiffness, sensitivity to light, nausea or confusion (these may be symptoms of meningitis, an infection of the lining around your brain and spine)

   Your healthcare provider may delay starting or may stop your ZEPOSIA treatment if you have an infection.

2. **Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).** ZEPOSIA can increase your risk for PML, which is a rare brain infection that usually leads to death or severe disability. If PML happens, it usually happens in people with weakened immune systems but has happened in people who do not have weakened immune systems. Symptoms of PML get worse over days to weeks. Call your doctor right away if you have any new or worsening symptoms of PML that have lasted several days, including:

   - weakness on 1 side of your body
   - loss of coordination in your arms or legs
   - decreased strength
   - problems with balance
   - changes in your vision
   - changes in your thinking or memory
   - confusion
   - changes in your personality

3. **Slow heart rate (also known as bradyarrhythmia) when you start taking ZEPOSIA.** ZEPOSIA may cause your heart rate to temporarily slow down, especially during the first 8 days that you take ZEPOSIA. You will have a test to check the electrical activity of your heart called an electrocardiogram (ECG) before you take your first dose of ZEPOSIA. Call your healthcare provider if you experience the following symptoms of slow heart rate:

   - dizziness
   - lightheadedness
   - feeling like your heart is beating slowly or skipping beats
   - shortness of breath
   - confusion
   - chest pain
   - tiredness

   Follow directions from your healthcare provider when starting ZEPOSIA and when you miss a dose. See **"How should I take ZEPOSIA?".**

See "**What are possible side effects of ZEPOSIA?**" for more information about side effects.

What is ZEPOSIA?
ZEPOSIA is a prescription medicine used to treat:

- adults with relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease.
- adults with moderately to severely active ulcerative colitis.

It is not known if ZEPOSIA is safe and effective in children.

Do not take ZEPOSIA if you:

- have had a heart attack, chest pain (unstable angina), stroke or mini-stroke (transient ischemic attack or TIA), or certain types of heart failure in the last 6 months.
- have or have had a history of certain types of an irregular or abnormal heartbeat (arrhythmia) that is not corrected by a pacemaker.
- have untreated, severe breathing problems during your sleep (sleep apnea).
- take certain medicines called monoamine oxidase (MAO) inhibitors (such as selegiline, phenelzine, linezolid).

Talk to your healthcare provider before taking ZEPOSIA if you have any of these conditions or do not know if you have any of these conditions.

Before taking ZEPOSIA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have a fever or infection, or you are unable to fight infections due to a disease, or take or have taken medicines that lower your immune system.
- received a vaccine in the past 30 days or are scheduled to receive a vaccine. ZEPOSIA may cause vaccines to be less effective.
- Before you start treatment with ZEPOSIA, your healthcare provider may give you a chicken pox (Varicella Zoster Virus) vaccine if you have not had one before.
- have had chickenpox or have received the vaccine for chickenpox. Your healthcare provider may do a blood test for the chickenpox virus. You may need to get the full course of the vaccine for chickenpox and then wait 1 month before you start taking ZEPOSIA.
- have a slow heart rate.
- have an irregular or abnormal heartbeat (arrhythmia).
- have a history of a stroke.
- have heart problems, including a heart attack or chest pain.
- have high blood pressure.
- have liver problems.
- have breathing problems, including during your sleep.
- have eye problems, especially an inflammation of the eye called uveitis.
- had or now have any types of skin cancer, including basal cell carcinoma (BCC), melanoma, or squamous cell carcinoma (SCC).
- have diabetes.
- are pregnant or plan to become pregnant. ZEPOSIA may harm your unborn baby. Talk with your healthcare provider if you are pregnant or plan to become pregnant. If you are a female who can become pregnant, you should use effective birth control during your treatment with ZEPOSIA and for 3 months after you stop taking ZEPOSIA. Talk with your healthcare provider about what birth control method is right for you during this time. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant while taking ZEPOSIA or if you become pregnant within 3 months after you stop taking ZEPOSIA.

  Pregnancy Registry for MS patients: There is a pregnancy registry for women with multiple sclerosis who become pregnant during treatment with ZEPOSIA. If you become pregnant while taking ZEPOSIA, tell your healthcare provider right away. Talk to your healthcare provider about registering with the ZEPOSIA Pregnancy Registry. The purpose of this registry is to collect information about your health and your baby's health. Either you or your healthcare provider can enroll you in this registry by calling 1-877-301-9314 or visiting www.zeposiapregnancyregistry.com.

  Information regarding registration of pregnant women with UC will be made available in the future.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ZEPOSIA passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take ZEPOSIA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take or have recently taken, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Using ZEPOSIA with other medicines can cause serious side effects. Especially tell your healthcare provider if you take or have taken:

- medicines that affect your immune system, such as alemtuzumab
- medicines to control your heart rhythm (antiarrhythmics), or heart beat
- CYP2C8 inducers such as rifampin
- CYP2C8 inhibitors such as gemfibrozil (medicine to treat high fat in your blood)
- opioids (pain medicine)

- medicines to treat depression
- medicines to treat Parkinson's disease
- medicines to control your heart rate and blood pressure (beta blocker medicines and calcium channel blocker medicines)
- medicines called monoamine oxidase (MAO) inhibitors (such as selegiline, phenelzine, linezolid).

You should not receive **live** vaccines during treatment with ZEPOSIA, for at least 1 month before taking ZEPOSIA and for 3 months after you stop taking ZEPOSIA. Vaccines may not work as well when given during treatment with ZEPOSIA.

Talk with your healthcare provider if you are not sure if you take any of these medicines.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take ZEPOSIA?

You will receive a 7-day starter pack. You must start ZEPOSIA by slowly increasing doses over the first week. Follow the dose schedule in the table below. This may reduce the risk of slowing of the heart rate.

Days 1-4	Take 0.23 mg (capsule in light grey color) 1 time a day
Days 5-7	Take 0.46 mg (capsule in half-light grey and half-orange color) 1 time a day
Days 8 and thereafter	Take 0.92 mg (capsule in orange color) 1 time a day, or as directed by your healthcare provider

- Take ZEPOSIA exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Swallow ZEPOSIA capsules whole.
- Take ZEPOSIA with or without food.
- Do not stop taking ZEPOSIA without talking with your healthcare provider first.
- Do not skip a dose.
- Start taking ZEPOSIA with a 7-day starter pack.
- If you miss 1 or more days of your ZEPOSIA dose during the first 14 days of treatment, talk to your healthcare provider. You will need to begin with another ZEPOSIA 7-day starter pack.
- If you miss a dose of ZEPOSIA after the first 14 days of treatment, take the next scheduled dose the following day.

What are the possible side effects of ZEPOSIA?

ZEPOSIA may cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about ZEPOSIA?"**
- **liver problems.** ZEPOSIA may cause liver damage. Your healthcare provider will do blood tests to check your liver before you start taking ZEPOSIA and periodically during treatment. Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms:
  - unexplained nausea
  - vomiting
  - stomach area (abdominal) pain
  - tiredness
  - loss of appetite
  - yellowing of the whites of your eyes or skin
  - dark colored urine
- **increased blood pressure.** Your healthcare provider should check your blood pressure during treatment with ZEPOSIA. See "**How should I take ZEPOSIA?**" section for more information.
- **breathing problems.** Some people who take ZEPOSIA have shortness of breath. Call your healthcare provider right away if you have new or worsening breathing problems.
- **a problem with your vision called macular edema.** Macular edema can cause some of the same vision symptoms as a multiple sclerosis (MS) attack (optic neuritis). You may not notice any symptoms with macular edema. Your healthcare provider should test your vision around the time you start taking ZEPOSIA, periodically while you continue taking ZEPOSIA, and at any time you notice vision changes during treatment with ZEPOSIA. Your risk for macular edema is higher if you have diabetes or have had an inflammation of your eye called uveitis. Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms:
  - blurriness or shadows in the center of your vision
  - sensitivity to light
  - a blind spot in the center of your vision
  - unusually colored vision

- **types of skin cancer, including basal cell carcinoma, melanoma, and squamous cell carcinoma.** Tell your healthcare provider if you have any changes in the appearance of your skin, including changes in a mole, a new darkened area on your skin, a sore that does not heal, or growths on your skin, such as a bump that may be shiny, pearly white, skin-colored, or pink. Your doctor should check your skin for any changes at the start of and during treatment with ZEPOSIA. Limit the amount of time you spend in sunlight and ultraviolet (UV) light. Wear protective clothing and use a sunscreen with a high sun protection factor.
- **swelling and narrowing of blood vessels in your brain**. A condition called PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) is a rare condition that has happened with ZEPOSIA and with drugs in the same class. Symptoms of PRES usually get better when you stop taking ZEPOSIA. If left untreated, it may lead to a stroke. Your healthcare provider will do a test if you have any symptoms of PRES. Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms:
  - sudden severe headache
  - sudden confusion
  - sudden loss of vision or other changes in your vision
  - seizure
- **severe worsening of multiple sclerosis (MS) after stopping ZEPOSIA.** When ZEPOSIA is stopped, symptoms of MS may return and become worse compared to before or during treatment. Always talk to your healthcare provider before you stop taking ZEPOSIA for any reason. Tell your healthcare provider if you have worsening symptoms of MS after stopping ZEPOSIA.

The most common side effects of ZEPOSIA can include:

- upper respiratory tract infections
- low blood pressure when you stand up (orthostatic hypotension)
- back pain
- headache
- elevated liver enzymes
- painful and frequent urination (signs of urinary tract infection)
- high blood pressure

These are not all of the possible side effects of ZEPOSIA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ZEPOSIA?

- Store ZEPOSIA at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep ZEPOSIA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of ZEPOSIA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not take ZEPOSIA for conditions for which it was not prescribed. Do not give ZEPOSIA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ZEPOSIA that is written for health professionals.

What are the ingredients in ZEPOSIA?

Active ingredient: ozanimod

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose.

The capsule shell contains: black iron oxide, gelatin, red iron oxide, titanium dioxide, and yellow iron oxide.

Marketed by: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA.

ZEPOSIA® is a trademark of Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb company.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 8/2024

ZEPMG.009

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zeposia 0.23 mg hard capsules
Zeposia 0.46 mg hard capsules
Zeposia 0.92 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Zeposia 0.23 mg hard capsules

Each hard capsule contains ozanimod hydrochloride equivalent to 0.23 mg ozanimod.

Zeposia 0.46 mg hard capsules

Each hard capsule contains ozanimod hydrochloride equivalent to 0.46 mg ozanimod.

Zeposia 0.92 mg hard capsules

Each hard capsule contains ozanimod hydrochloride equivalent to 0.92 mg ozanimod.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

Zeposia 0.23 mg hard capsules

Light grey opaque hard capsule, 14.3 mm, imprinted in black ink with “OZA” on the cap and “0.23 mg” on the body.

Zeposia 0.46 mg hard capsules

Light grey opaque body and orange opaque cap hard capsule, 14.3 mm, imprinted in black ink with “OZA” on the cap and “0.46 mg” on the body.

Zeposia 0.92 mg hard capsules

Orange opaque hard capsule, 14.3 mm, imprinted in black ink with “OZA” on the cap and “0.92 mg” on the body.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Multiple sclerosis

Zeposia is indicated for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) with active disease as defined by clinical or imaging features.

Ulcerative colitis

Zeposia is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the management of multiple sclerosis (MS) or ulcerative colitis (UC).

Posology

The recommended dose is 0.92 mg ozanimod once daily.

The initial dose escalation regimen of ozanimod from Day 1 to Day 7 is required and shown below in Table 1. Following the 7-day dose escalation, the once daily dose is 0.92 mg, starting on Day 8.

Table 1: Dose escalation regimen

Days 1 – 4	0.23 mg once daily
Days 5 – 7	0.46 mg once daily
Days 8 and thereafter	0.92 mg once daily

Re-initiation of therapy following treatment interruption
The same dose escalation regimen described in Table 1 is recommended when treatment is interrupted for:

- 1 day or more during the first 14 days of treatment.
- more than 7 consecutive days between Day 15 and Day 28 of treatment.
- more than 14 consecutive days after Day 28 of treatment.

If the treatment interruption is of shorter duration than the above, the treatment should be continued with the next dose as planned.

Special populations

Adults over 55 years old and elderly population
There are limited data available on RRMS patients > 55 years of age and on UC patients ≥ 65 years of age. No dose adjustment is needed in patients over 55 years of age. Caution should be used in MS patients over 55 years and in UC patients over 65 years of age, given the limited data available and potential for an increased risk of adverse reactions in this population, especially with long-term treatment (see section 5.1 and 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment.

Hepatic impairment
Patients with mild or moderate chronic hepatic impairment (Child-Pugh class A or B) are recommended to complete the 7-day dose escalation regimen, and then take 0.92 mg once every other day (see section 5.2).

Ozanimod was not evaluated in patients with severe hepatic impairment. Therefore, patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) must not be treated with ozanimod (see sections 4.3 and 5.2).

Approved v2.0

Paediatric population
The safety and efficacy of Zeposia in children and adolescents aged below 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.
The capsules can be taken with or without food.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Immunodeficient state (see section 4.4).
- Patients who in the last 6 months experienced myocardial infarction (MI), unstable angina, stroke, transient ischaemic attack (TIA), decompensated heart failure requiring hospitalisation or New York Heart Association (NYHA) Class III/IV heart failure.
- Patients with history or presence of second-degree atrioventricular (AV) block Type II or third-degree AV block or sick sinus syndrome unless the patient has a functioning pacemaker.
- Severe active infections, active chronic infections such as hepatitis and tuberculosis (see section 4.4).
- Active malignancies.
- Severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).
- During pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception (see sections 4.4 and 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Bradyarrhythmia

Initiation of treatment with ozanimod
Prior to treatment initiation with ozanimod, an ECG in all patients should be obtained to determine whether any pre-existing cardiac abnormalities are present. In patients with certain pre-existing conditions, first-dose monitoring is recommended (see below).

Initiation of ozanimod may result in transient reductions in heart rate (HR) (see sections 4.8 and 5.1), and, therefore the initial dose escalation regimen to reach the maintenance dose (0.92 mg) on day 8 should be followed (see section 4.2).

After the initial dose of ozanimod 0.23 mg, the HR decrease started at Hour 4, with the greatest mean reduction at Hour 5, returning towards baseline at Hour 6. With continued dose escalation, there were no clinically relevant HR decreases. Heart rates below 40 beats per minute were not observed. If necessary, the decrease in HR induced by ozanimod can be reversed by parenteral doses of atropine or isoprenaline.

Caution should be applied when ozanimod is initiated in patients receiving treatment with a beta-blocker or a calcium-channel blocker (e.g. diltiazem and verapamil) because of the potential for additive effects on lowering HR. Beta-blockers and calcium-channel blockers treatment can be initiated in patients receiving stable doses of ozanimod.
The co-administration of ozanimod in patients on a beta-blocker in combination with a calcium channel blocker has not been studied (see section 4.5).

First dose monitoring in patients with certain pre-existing cardiac conditions
Due to the risk of transient decreases in HR with the initiation of ozanimod, first-dose, 6-hour monitoring for signs and symptoms of symptomatic bradycardia is recommended in patients with resting HR < 55 bpm, second-degree [Mobitz type I] AV block or a history of myocardial infarction or heart failure (see section 4.3).

Patients should be monitored with hourly pulse and blood pressure measurement during this 6-hour period. An ECG prior to and at the end of this 6-hour period is recommended.
Additional monitoring is recommended in patients if at hour 6 post-dose:

- heart rate is less than 45 bpm
- heart rate is the lowest value post-dose, suggesting that the maximum decrease in HR may not have occurred yet
- there is evidence of a new onset second-degree or higher AV block at the 6-hour post-dose ECG
- QTc interval ≥ 500 msec

In these cases, appropriate management should be initiated and observation continued until the symptoms/findings have resolved. If medical treatment is required, monitoring should be continued overnight, and a 6-hour monitoring period should be repeated after the second dose of ozanimod.

Cardiologist advice should be obtained before initiation of ozanimod in the following patients to decide if ozanimod can safely be initiated and to determine the most appropriate monitoring strategy

- history of cardiac arrest, cerebrovascular disease, uncontrolled hypertension, or severe untreated sleep apnoea, history of recurrent syncope or symptomatic bradycardia;
- pre-existing significant QT interval prolongation (QTc greater than 500 msec) or other risks for QT prolongation, and patients on medicinal products other than beta-blockers and calcium-channel blockers that may potentiate bradycardia;
- Patients on class Ia (e.g. quinidine, disopyramide) or class III (e.g. amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medicinal products, which have been associated with cases of torsades de pointes in patients with bradycardia have not been studied with ozanimod.

Liver injury

Elevations of aminotransferases, gamma-glutamyl transferase (GGT) and bilirubin have been reported in patients treated with ozanimod (see section 4.8).

Clinically significant liver injury has occurred in patients treated with ozanimod in the post marketing setting. Signs of liver injury, including elevated serum hepatic enzymes and elevated total bilirubin, have occurred as early as ten days after the first dose. Severe liver injury may result in the need for a liver transplant (see section 4.8).

Recent (i.e. within last 6 months) transaminase and bilirubin levels should be available before initiation of treatment with ozanimod. In the absence of clinical symptoms, liver transaminases and bilirubin levels should be monitored at Months 1, 3, 6, 9 and 12 on therapy and periodically thereafter. If liver transaminases rise above 5 times the ULN, more frequent monitoring including serum bilirubin and alkaline phosphatase (ALP) should be instituted. If liver transaminases above 5 times the ULN are confirmed, or at least 3 times the ULN associated with increase of serum bilirubin more than 2 times the ULN, treatment with ozanimod should be interrupted and only re-commenced once liver transaminase values have normalised (including if an alternative cause of the hepatic dysfunction is discovered).

Patients who develop symptoms suggestive of hepatic dysfunction, such as unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or jaundice and/or dark urine, should have hepatic enzymes checked and ozanimod should be discontinued if significant liver injury is confirmed. Resumption of therapy will be dependent on whether another cause of liver injury is determined and on the benefits to patient of resuming therapy versus the risks of recurrence of liver dysfunction. Patients with pre-existing liver disease may be at increased risk of developing elevated hepatic enzymes when taking ozanimod (see section 4.2).

Ozanimod has not been studied in patients with severe pre-existing hepatic injury (Child-Pugh class C) and must not be used in these patients (see section 4.3).

Approved v2.0

Immunosuppressive effects

Ozanimod has an immunosuppressive effect that predisposes patients to a risk of infection, including opportunistic infections, and may increase the risk of developing malignancies, including those of the skin. Physicians should carefully monitor patients, especially those with concurrent conditions or known factors, such as previous immunosuppressive therapy. If this risk is suspected, discontinuation of treatment should be considered by the physician on a case-by-case basis (see section 4.3).

Infections

Ozanimod causes a mean reduction in peripheral blood lymphocyte count to approximately 45% of baseline values because of reversible retention of lymphocytes in the lymphoid tissues. Ozanimod may, therefore, increase the susceptibility to infections (see section 4.8).

A recent (i.e., within 6 months or after discontinuation of prior MS or UC therapy) complete blood cell count (CBC) should be obtained, including lymphocyte count, before initiation of ozanimod.

Assessments of CBC are also recommended periodically during treatment. Absolute lymphocyte counts $< 0.2 \times 10^9$/L, if confirmed, should lead to interruption of ozanimod therapy until the level reaches $> 0.5 \times 10^9$/L when re-initiation of ozanimod can be considered.

The initiation of ozanimod administration in patients with any active infection should be delayed until the infection is resolved.

Patients should be instructed to report promptly symptoms of infection to their physician. Effective diagnostic and therapeutic strategies should be employed in patients with symptoms of infection while on therapy. If a patient develops a serious infection, treatment interruption with ozanimod should be considered.

Because the elimination of ozanimod after discontinuation may take up to 3 months, monitoring for infections should be continued throughout this period.

Prior and concomitant treatment with antineoplastic, non-corticosteroid immunosuppressive, or immune-modulating therapies

In MS and UC clinical studies, patients who received ozanimod were not to receive concomitant antineoplastic, non-corticosteroid immunosuppressive (e.g. azathioprine and 6-mercaptopurine in UC), or immune-modulating therapies used for treatment of MS and UC. Concomitant use of ozanimod with any of these therapies would be expected to increase the risk of immunosuppression and should be avoided.

In UC clinical studies, concomitant use of corticosteroids was allowed and did not appear to influence the safety or efficacy of ozanimod, however, long-term data on concomitant use of ozanimod and corticosteroids are still limited. When switching to ozanimod from immunosuppressive medicinal products, the half-life and mode of action must be considered to avoid an additive immune effect whilst at the same time minimizing the risk of disease reactivation.
Ozanimod can generally be started immediately after discontinuation of interferon (IFN) or glatiramer.

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

PML is an opportunistic viral infection of the brain caused by the John Cunningham virus (JCV) that typically occurs in patients who are immunocompromised and may lead to death or severe disability. PML has been reported in patients treated with S1P receptor modulators, including ozanimod, and other therapies for MS and UC. JCV infection resulting in PML has been associated with some risk factors (e.g., polytherapy with immunosuppressants, severely immunocompromised patients). Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive

weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

Physicians should be vigilant for clinical symptoms or MRI findings that may be suggestive of PML. MRI findings may be apparent before clinical signs or symptoms. If PML is suspected, treatment with ozanimod should be suspended until PML has been excluded. If confirmed, treatment with ozanimod should be discontinued.

Vaccinations

No clinical data are available on the efficacy and safety of vaccinations in patients taking ozanimod. The use of live attenuated vaccines should be avoided during and for 3 months after treatment with ozanimod.

If live attenuated vaccine immunizations are required, these should be administered at least 1 month prior to initiation of ozanimod. Varicella Zoster Virus (VZV) vaccination of patients without documented immunity to VZV is recommended prior to initiating treatment with ozanimod.

Cutaneous neoplasms

Half of the neoplasms reported with ozanimod in the MS controlled Phase 3 studies consisted of non-melanoma skin malignancies, with basal cell carcinoma presenting as the most common skin neoplasm and reported with similar incidence rates in the combined ozanimod (0.2%, 3 patients) and IFN ß-1a (0.1%, 1 patient) groups.

In patients treated with ozanimod in UC controlled clinical studies one patient (0.2%) had squamous cell carcinoma of the skin, in the induction period, and one patient (0.4%) had basal cell carcinoma, in the maintenance period. There were no cases in patients who received placebo.

Since there is a potential risk of malignant skin growths, patients treated with ozanimod should be cautioned against exposure to sunlight without protection. These patients should not receive concomitant phototherapy with UV-B-radiation or PUVA-photochemotherapy.

Macular oedema

Macular oedema with or without visual symptoms was observed with ozanimod (see section 4.8) in patients with pre-existing risk factors or comorbid conditions.

Patients with a history of uveitis or diabetes mellitus or underlying/co existing retinal disease are at increased risk of macular oedema (see section 4.8). It is recommended that patients with diabetes mellitus, uveitis or a history of retinal disease undergo an ophthalmological evaluation prior to treatment initiation with ozanimod and have follow up evaluations while receiving therapy.

Patients who present with visual symptoms of macular oedema should be evaluated and, if confirmed, treatment with ozanimod should be discontinued. A decision on whether ozanimod should be re-initiated after resolution needs to take into account the potential benefits and risks for the individual patient.

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)

PRES is a syndrome characterised by sudden onset of severe headache, confusion, seizures and visual loss. Symptoms of PRES are usually reversible but may evolve into ischaemic stroke or cerebral haemorrhage. In MS controlled clinical trials with ozanimod, one case of PRES was reported in a patient with Guillain-Barré syndrome. If PRES is suspected, treatment with ozanimod should be discontinued.

Blood pressure effects

In MS and UC controlled clinical studies, hypertension was more frequently reported in patients treated with ozanimod than in patients treated with IFN β-1a IM (MS) or placebo (UC) and in patients receiving concomitant ozanimod and SSRIs or SNRIs (see section 4.8). Blood pressure should be regularly monitored during treatment with ozanimod.

Respiratory effects

Ozanimod should be used with caution in patients with severe respiratory disease, pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease.

Concomitant medicinal products

The coadministration with inhibitors of monoamine oxidase (MAO), or CYP2C8 inducer (rifampicin) with ozanimod is not recommended (see section 4.5).

Women of childbearing potential

Due to risk to the foetus, ozanimod is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception. Before initiation of treatment, women of childbearing potential must be informed of this risk to the foetus, must have a negative pregnancy test and must use effective contraception during treatment, and for 3 months after treatment discontinuation (see sections 4.3 and 4.6 and the information contained in the Healthcare Professional checklist).

Return of MS disease activity after ozanimod discontinuation

Severe exacerbation of disease, including disease rebound, has been rarely reported after discontinuation of another S1P receptor modulator. In the ozanimod long-term extension study, following permanent discontinuation of ozanimod, clinical relapses were reported in 3.3% of patients, none with severe exacerbation of disease or severe increase in disability. Patients should be observed for return of disease activity upon ozanimod discontinuation and appropriate treatment should be instituted as required.

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially ‘sodium-free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of inhibitors of the breast cancer resistance protein (BCRP) on ozanimod

Coadministration of ozanimod with ciclosporin, a strong BCRP inhibitor, had no effect on the exposure of ozanimod and its major active metabolites (CC112273 and CC1084037).

Effect of inhibitors of CYP2C8 on ozanimod

The coadministration of gemfibrozil (a strong inhibitor of CYP2C8) 600 mg twice daily at steady state and a single dose of ozanimod 0.46 mg increased exposure (AUC) of the major active metabolites by approximately 47% to 69%. Caution should be exercised for concomitant use of ozanimod with strong CYP2C8 inhibitors (e.g. gemfibrozil, clopidogrel).

Effect of inducers of CYP2C8 on ozanimod

The coadministration of rifampicin (a strong inducer of CYP3A and P-gp, and a moderate inducer of CYP2C8) 600 mg once daily at steady state and a single dose of ozanimod 0.92 mg reduced exposure

(AUC) of major active metabolites by approximately 60% via CYP2C8 induction which may result in reduced clinical response. The coadministration of CYP2C8 inducers (i.e. rifampicin) with ozanimod is not recommended (see section 4.4).

Effect of inhibitors of monoamine oxidase (MAO) on ozanimod

The potential for clinical interaction with MAO inhibitors has not been studied. However, the coadministration with MAO-B inhibitors may decrease exposure of the major active metabolites and may result in reduced clinical response. The coadministration of MAO inhibitors (e.g., selegiline, phenelzine) with ozanimod is not recommended (see section 4.4).

Effects of ozanimod on medicinal products that slow heart rate or atrioventricular conduction (e.g., beta-blockers or calcium channel blockers)

In healthy subjects, a single dose of ozanimod 0.23 mg with steady state propranolol long acting 80 mg once daily or diltiazem 240 mg once daily did not result in any additional clinically meaningful changes in HR and PR interval compared to either propranolol or diltiazem alone. Caution should be applied when ozanimod is initiated in patients receiving treatment with a beta-blocker or a calcium-channel blocker (see section 4.4). Patients on other bradycardic medicinal products and on antiarrhythmic medicinal products (which have been associated with cases of torsades de pointes in patients with bradycardia) have not been studied with ozanimod.

Vaccination

During and for up to 3 months after treatment with ozanimod, vaccination may be less effective. The use of live attenuated vaccines may carry a risk of infections and should, therefore, be avoided during and for up to 3 months after treatment with ozanimod (see section 4.4).

Anti-neoplastic, immunomodulatory or non-corticosteroid immunosuppressive therapies

Anti-neoplastic, immunomodulatory or non-corticosteroid immunosuppressive therapies should not be coadministered due to the risk of additive immune system effects (see sections 4.3 and 4.4).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Zeposia is contraindicated in women of childbearing potential not using effective contraception (see section 4.3). Therefore, before initiation of treatment in women of childbearing potential, a negative pregnancy test result must be available and counselling should be provided regarding the risk to the foetus. Women of childbearing potential must use effective contraception during ozanimod treatment and for 3 months after treatment discontinuation (see section 4.4).

Specific measures are also included in the Healthcare Professional checklist. These measures must be implemented before ozanimod is prescribed to female patients and during treatment.

When stopping ozanimod therapy for planning a pregnancy the possible return of disease activity should be considered (see section 4.4).

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of ozanimod in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity including foetal loss and anomalies, notably malformations of blood vessels, generalised oedema (anasarca), and malpositioned testes and vertebrae (see section 5.3). Sphingosine 1-phosphate is known to be involved in vascular formation during embryogenesis (see section 5.3).

Consequently, Zeposia is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). Zeposia should be stopped 3 months before planning a pregnancy (see section 4.4). If a woman becomes pregnant during treatment, Zeposia must be discontinued. Medical advice should be given regarding the risk of harmful effects to the foetus associated with treatment and ultrasonography examinations should be performed.

Breast-feeding

Ozanimod/metabolites are excreted in milk of treated animals during lactation (see section 5.3). Due to the potential for serious adverse reactions to ozanimod/metabolites in nursing infants, women receiving ozanimod should not breastfeed.

Fertility

No fertility data are available in humans. In animal studies, no adverse effects on fertility were observed (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Zeposia has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions (> 5%) in controlled periods of the adult MS and UC clinical studies are nasopharyngitis, alanine aminotransferase (ALT) increased, and gamma-glutamyl transferase (GGT) increased.

The most common adverse reactions leading to discontinuation were related to liver enzyme elevations (1.1%) in the MS clinical studies. Liver enzyme elevations leading to discontinuation occurred in 0.4% of patients, in UC controlled clinical studies.
The overall safety profile was similar for patients with multiple sclerosis and ulcerative colitis.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions observed in patients treated with ozanimod in MS and UC clinical studies and from post-marketing experience including spontaneous case reports are listed below by system organ class (SOC) and frequency for all adverse reactions. Within each SOC and frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.
Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000).

Table 2: Summary of adverse reactions reported

SOC	**Frequency**	**Adverse reaction**
Infections and infestations	Very common	Nasopharyngitis
	Common	Pharyngitis, respiratory tract infection viral, urinary tract infection*, herpes zoster, herpes simplex
	Rare	Progressive multifocal leukoencephalopathy
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Lymphopenia

SOC	Frequency	Adverse reaction
Hepatobiliary disorders	Common	Alanine aminotransferase increased, gamma-glutamyl transferase increased, blood bilirubin increased
	Rare	Liver injury****
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity (including rash and urticaria*)
Nervous system disorders	Common	Headache
Eye disorders	Uncommon	Macular oedema**
Cardiac disorders	Common	Bradycardia*
Vascular disorders	Common	Hypertension*†, orthostatic hypotension
General disorders and administration site conditions	Common	Peripheral oedema
Investigations	Common	Pulmonary function test abnormal***

* At least one of these adverse reactions was reported as serious
† Includes hypertension, essential hypertension, and blood pressure increased (see section 4.4).
** for patients with pre-existing factors (see section 4.4)
*** including pulmonary function test decreased, spirometry abnormal, forced vital capacity decreased, carbon monoxide diffusing capacity decreased, forced expiratory volume decreased
**** Adverse reactions from post-marketing reports

Description of selected adverse reactions

Elevated hepatic enzymes
In MS clinical studies, elevations of ALT to 5-fold the upper limit of normal (ULN) or greater occurred in 1.6% of patients treated with ozanimod 0.92 mg and 1.3% of patients on IFN β-1a IM. Elevations of 3-fold the ULN or greater occurred in 5.5% of patients on ozanimod and 3.1% of patients on IFN β-1a IM. The median time to elevation 3-fold the ULN was 6 months. The majority (79%) continued treatment with ozanimod with values returning to < 3-fold the ULN within approximately 2-4 weeks. Ozanimod was discontinued for a confirmed elevation greater than 5-fold the ULN. Overall, the discontinuation rate due to elevations in hepatic enzymes was 1.1% of MS patients on ozanimod 0.92 mg and 0.8% of patients on IFN beta-1a IM.

In UC clinical studies, during the induction period, elevations of ALT to 5-fold the ULN or greater occurred in 0.9% of patients treated with ozanimod 0.92 mg and 0.5% of patients who received placebo, and in the maintenance period elevations occurred in 0.9% and no patients, respectively. In the induction period, elevations of ALT to 3-fold the ULN or greater occurred in 2.6% of UC patients treated with ozanimod 0.92 mg and 0.5% of patients who received placebo, and in the maintenance period elevations occurred in 2.3% and no patients, respectively. In controlled and uncontrolled UC clinical studies, the majority (96%) of patients with ALT greater than 3-fold the ULN continued treatment with ozanimod with values returning to less than 3-fold the ULN within approximately 2 to 4 weeks.

Overall, the discontinuation rate due to elevations in hepatic enzymes was 0.4% of patients treated with ozanimod 0.92 mg, and none in patients who received placebo in the controlled UC clinical studies.

Severe liver injury has been reported in a post-marketing setting (see section 4.4).

Bradyarrhythmia
After the initial dose of ozanimod 0.23 mg, the greatest mean reduction from baseline in sitting/supine HR occurred at Hour 5 on day 1 (decrease of 1.2 bpm in MS clinical studies and 0.7 bpm in the UC

clinical studies), returning towards baseline at Hour 6. With continued dose escalation, there were no clinically relevant HR decreases.

In MS clinical studies, bradycardia was reported in 0.5% of patients treated with ozanimod versus 0% of patients treated with IFN β-1a IM on the day of treatment initiation (Day 1). After Day 1, the incidence of bradycardia was 0.8% on ozanimod versus 0.7% on IFN β-1a IM. (see section 5.1). Patients who experienced bradycardia were generally asymptomatic. Heart rates below 40 beats per minute were not observed.

In MS clinical studies, first-degree atrioventricular block was reported in 0.6% (5/882) of patients treated with ozanimod versus 0.2% (2/885) treated with IFN β-1a IM. Of the cases reported with ozanimod, 0.2% were reported on Day 1 and 0.3% were reported after Day 1.

In UC clinical studies, during the induction period, bradycardia was reported on the day of treatment initiation (Day 1), in 0.2% of patients treated with ozanimod and none in patients treated with placebo. After Day 1 bradycardia was reported in 0.2% of patients treated with ozanimod. During the maintenance period, bradycardia was not reported.

Increased blood pressure
In MS clinical studies, patients treated with ozanimod had an average increase of approximately 1-2 mm Hg in systolic pressure over IFN β-1a IM, and approximately 1 mm Hg in diastolic pressure over IFN β-1a IM. The increase in systolic pressure was first detected after approximately 3 months of treatment initiation and remained stable throughout treatment.
Hypertension-related events (hypertension, essential hypertension, and blood pressure increased) were reported as an adverse reaction in 4.5% of patients treated with ozanimod 0.92 mg and in 2.3% of patients treated with IFN β-1a IM.

In UC clinical studies, during the induction period, patients treated with ozanimod had an average increase of 1.4 mm Hg in systolic pressure over placebo (3.7 vs 2.3 mm Hg) and 1.7 mm Hg in diastolic pressure over placebo (2.3 vs 0.6 mm Hg). During the maintenance period, patients treated with ozanimod had an average increase of 3.6 mm Hg in systolic pressure over placebo (5.1 vs 1.5 mm Hg) and 1.4 mm Hg in diastolic pressure over placebo (2.2 vs 0.8 mm Hg).

Hypertension was reported as an adverse reaction in 1.2% of patients treated with ozanimod 0.92 mg and none in patients treated with placebo in the induction period. In the maintenance period, hypertension was reported in 2.2% of patients in each treatment arm. Hypertensive crisis was reported in two patients receiving ozanimod, who recovered without treatment interruption, and one patient receiving placebo.

Blood lymphocyte count reduction
In MS clinical studies, 3.3% of patients and in UC controlled clinical studies, 3% of patients experienced lymphocyte counts less than 0.2×10^9/L with values generally resolving to greater than 0.2×10^9/L while remaining on treatment with ozanimod.

Infections
In MS clinical studies, the overall rate of infections (35%) with ozanimod 0.92 mg was similar to IFN β-1a IM. The overall rate of serious infections was similar between ozanimod (1%) and IFN β-1a IM (0.8%) in MS clinical studies.

In UC clinical studies, during the induction period, the overall rate of infections and rate of serious infections in patients treated with ozanimod or placebo were similar (9.9% vs. 10.7% and 0.8% vs. 0.4%, respectively). During the maintenance period, the overall rate of infections in patients treated with ozanimod was higher than in patients treated with placebo (23% vs. 12%) and the rate of serious infections was similar (0.9% vs. 1.8%).

Ozanimod increased the risk of herpes infections, upper respiratory tract infections and urinary tract infections.

Herpetic infections
In MS clinical studies, herpes zoster was reported as an adverse reaction in 0.6% of patients treated with ozanimod 0.92 mg and in 0.2% of patients on IFN β-1a IM.

In UC clinical studies, herpes zoster was reported in 0.4% of patients who received ozanimod 0.92 mg and none in patients who received placebo in the induction period. In the maintenance period, herpes zoster was reported in 2.2% of patients who received ozanimod 0.92 mg and in 0.4% of patients who received placebo. None were serious or disseminated.

Respiratory system
Minor dose-dependent reductions in forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and forced vital capacity (FVC) were observed with ozanimod treatment. At months 3 and 12 of treatment in MS clinical studies, median changes from baseline in FEV1 (FVC) in the ozanimod 0.92 mg group were -0.07 L and -0.1 L (-0.05 L and – 0.065 L), respectively, with smaller changes from baseline in the IFN ß-1a group (FEV1: -0.01 L and -0.04 L, FVC: 0.00 L and -0.02 L).

Similar to MS clinical studies, small mean reductions in pulmonary function tests were observed with ozanimod relative to placebo (FEV1 and FVC) during UC clinical studies, in the induction period. There were no further reductions with longer term treatment with ozanimod in the maintenance period and these small changes in pulmonary function tests were reversible in patients re-randomised to placebo.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In patients with overdose of ozanimod, monitor for signs and symptoms of bradycardia, which may include overnight monitoring. Regular measurements of HR and blood pressure are required, and ECGs should be performed (see sections 4.4 and 5.1). The decrease in HR induced by ozanimod can be reversed by parenteral atropine or isoprenaline.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, Sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulators, ATC code: L04AE02

Mechanism of action

Ozanimod is a potent sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator, which binds with high affinity to sphingosine 1-phosphate receptors 1 and 5. Ozanimod has minimal or no activity on $S1P_2$, $S1P_3$, and $S1P_4$. *In vitro*, ozanimod and its major active metabolites demonstrated similar activity and selectivity for $S1P_1$ and $S1P_5$. The mechanism by which ozanimod exerts therapeutic effects in MS and UC is unknown, but may involve the reduction of lymphocyte migration into the central nervous system (CNS) and intestine.

The ozanimod-induced reduction of lymphocytes in the peripheral circulation has differential effects on leucocyte subpopulations, with greater decreases in cells involved in the adaptive immune

response. Ozanimod has minimal impact on cells involved in innate immune response, which contribute to immunosurveillance.

Ozanimod is extensively metabolised in humans to form a number of circulating active metabolites including two major metabolites (see section 5.2). In humans, approximately 94% of circulating total active substances exposure are represented by ozanimod (6%) and the two major metabolites CC112273 (73%), and CC1084037 (15%) (see section 5.2).

Pharmacodynamic effects

Reduction of peripheral blood lymphocytes
In active-controlled MS and placebo-controlled UC clinical studies, mean lymphocyte counts decreased to approximately 45% of baseline by 3 months (approximate mean blood lymphocyte count 0.8 x 10^9/L) and remained stable during treatment with ozanimod. After discontinuing ozanimod 0.92 mg, the median time to recovery of peripheral blood lymphocytes to the normal range was approximately 30 days, with approximately 80% to 90% of patients recovering to normal within 3 months (see sections 4.4 and 4.8).

Reduction in faecal calprotectin (FCP)
In patients with UC, treatment with ozanimod resulted in a decrease in the inflammatory marker, faecal calprotectin (FCP) during the induction period, which was then maintained throughout the maintenance period.

Heart rate and rhythm
Ozanimod may cause a transient reduction in HR on initiation of dosing (see sections 4.4 and 4.8). This negative chronotropic effect is mechanistically related to the activation of G-protein-coupled inwardly rectifying potassium (GIRK) channels via $S1P_1$ receptor stimulation by ozanimod and its active metabolites leading to cellular hyperpolarisation and reduced excitability with a maximal effect on HR seen within 5 hours post dose. Due to its functional antagonism at $S1P_1$ receptors, a dose escalation schedule with ozanimod 0.23 mg followed by 0.46 mg, and 0.92 mg successively desensitises GIRK channels until the maintenance dose is reached. After the dose escalation period, with continued administration of ozanimod, HR returns to baseline.

Potential to prolong the QT interval
In a randomised, positive - and placebo-controlled thorough QT study using a 14-day dose-escalation regimen of 0.23 mg daily for 4 days, 0.46 mg daily for 3 days, 0.92 mg daily for 3 days, and 1.84 mg daily for 4 days in healthy subjects, no evidence of QTc prolongation was observed as demonstrated by the upper boundary of the 95% one-sided confidence interval (CI) that was below the 10 ms. Concentration-QTc analysis for ozanimod and the major active metabolites CC112273 and CC1084037, using data from another Phase 1 study showed the upper boundary of the 95% CI for model derived QTc (corrected for placebo and baseline) below 10 ms at maximum concentrations achieved with ozanimod doses ≥ 0.92 mg once daily.

Clinical efficacy and safety

Multiple sclerosis
Ozanimod was evaluated in two Phase 3 randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, active controlled clinical trials of similar design and endpoints, in patients with relapsing remitting MS (RRMS). Study 1 – SUNBEAM, was a 1-year study with patients continuing assigned treatment beyond month 12 until the last enrolled patient completed the study. Study 2 -RADIANCE was a 2-year study.
The dose of ozanimod was 0.92 mg and 0.46 mg given orally once daily, with a starting dose of 0.23 mg on days 1-4, followed by an escalation to 0.46 mg on days 5-7, and followed by the assigned dose on day 8 and thereafter. The dose of IFN β-1a, the active comparator, was 30 mcg given intramuscularly once weekly.
Both studies included patients with active disease as defined by having at least one relapse within the prior year, or one relapse within the prior two years with evidence of at least a gadolinium-enhancing

(GdE) lesion in the prior year and had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score from 0 to 5.0.
Neurological evaluations were performed at baseline, every 3 months, and at the time of a suspected relapse. MRIs were performed at baseline (Studies 1 and 2), 6 months (SUNBEAM), 1 year (Studies 1 and 2), and 2 years (RADIANCE).
The primary outcome of both SUNBEAM and RADIANCE was the annualised relapse rate (ARR) over the treatment period (minimum of 12 months) for SUNBEAM and 24 months for RADIANCE. The key secondary outcome measures included 1) the number of new or enlarging MRI T2 hyperintense lesions over 12 and 24 months; 2) the number of MRI T1 GdE lesions at 12 and 24 months; and 3) the time to confirmed disability progression, defined as at least a 1-point increase from baseline EDSS sustained for 12 weeks. Confirmed disability progression was prospectively evaluated in a pooled analysis of Studies 1 and 2.
In SUNBEAM, 1346 patients were randomised to receive ozanimod 0.92 mg (n = 447), ozanimod 0.46 mg (n = 451), or IFN β-1a IM (n = 448); 94% of ozanimod treated 0.92 mg, 94% of ozanimod treated 0.46 mg, and 92% of IFN β-1a IM treated patients completed the study. In RADIANCE, 1313 patients were randomised to receive ozanimod 0.92 mg (n = 433), ozanimod 0.46 mg (n = 439), or IFN β-1a IM (n = 441); 90% of ozanimod treated 0.92 mg, 85% of ozanimod treated 0.46 mg, and 85% of IFN β-1a IM treated patients completed the study. Patients enrolled across the 2 studies had a mean age of 35.5 years (range 18-55), 67% were female, mean time since MS symptom onset was 6.7 years. The median EDSS score at baseline was 2.5; approximately one-third of the patients had been treated with a disease-modifying therapy (DMT), predominately interferon or glatiramer acetate. At baseline, the mean number of relapses in the prior year was 1.3 and 45% of patients had one or more T1 Gd-enhancing lesions (mean 1.7).

The results for SUNBEAM and RADIANCE are shown in Table 3. The efficacy has been demonstrated for ozanimod 0.92 mg with a dose effect observed for study endpoints shown in Table 3. Demonstration of efficacy for 0.46 mg was less robust since this dose did not show a significant effect for the primary endpoint in RADIANCE when considering the preferred negative binomial model strategy.

Table 3: Key clinical and MRI endpoints in RMS patients from Study 1 - SUNBEAM and Study 2 - RADIANCE

Endpoints	**SUNBEAM (≥ 1 year)***		**RADIANCE (2 year)**	
	Ozanimod 0.92 mg (n = 447) %	**IFN β-1a IM 30 mcg (n = 448) %**	**Ozanimod 0.92 mg (n = 433) %**	**IFN β-1a IM 30 mcg (n = 441) %**
Clinical endpoints				
Annualized relapse rate	0.181	0.350	0.172	0.276
(Primary endpoint) Relative reduction	48% (p < 0.0001)		38% (p < 0.0001)	
Proportion relapse-free**	78% *(p = 0.0002)*[1]	66%	76% *(p = 0.0012)*[1]	64%
Proportion with 3-month confirmed disability Progression (CDP)[†2] Hazard ratio (95% CI)	7.6% Ozanimod vs. 7.8% IFN β-1a IM 0.95 (0.679, 1.330)			
Proportion with 6-month CDP[†2#] Hazard ratio (95% CI)	5.8% Ozanimod vs. 4.0% IFN β-1a IM 1.413 (0.922, 2.165)			

Approved v2.0

Endpoints	SUNBEAM (≥ 1 year)*		RADIANCE (2 year)	
	Ozanimod 0.92 mg (n = 447) %	IFN β-1a IM 30 mcg (n = 448) %	Ozanimod 0.92 mg (n = 433) %	IFN β-1a IM 30 mcg (n = 441) %
MRI endpoints				
Mean number of new or enlarging T2 hyperintense lesions per MRI[3]	1.465	2.836	1.835	3.183
Relative reduction	48% (p < 0.0001)		42% (p < 0.0001)	
Mean number of T1 Gd enhancing lesions[4]	0.160	0.433	0.176	0.373
Relative reduction	63% (p < 0.0001)		53% (p = 0.0006)	

* Mean duration was 13.6 months

** Nominal p-value for endpoints not included in the hierarchical testing and not adjusted for multiplicity

† Disability progression defined as 1-point increase in EDSS confirmed 3 months or 6 months later

In a post hoc analysis of 6-month CDP which included data from the open-label extension (Study 3), the HR (95% CI) was found to be 1.040 (0.730, 1.482).)

1 Log rank test

2 Prospectively planned pooled analysis of Studies 1 and 2

3 Over 12 months for Study 1 and over 24 months for Study 2

4 At 12 months for Study 1 and at 24 months for Study 2

In SUNBEAM and RADIANCE, treatment with ozanimod 0.92 mg resulted in reductions in mean percent change from baseline in normalised brain volume compared to IFN beta-1a IM (-0.41% versus -0.61%, and -0.71% versus -0.94%, respectively, nominal p-value < 0.0001 for both studies).

The studies enrolled DMT naive and previously treated patients with active disease, as defined by clinical or imaging features. Post-hoc analyses of patient populations with differing baseline levels of disease activity, including active and highly active disease, showed that the efficacy of ozanimod on clinical and imaging endpoints was consistent with the overall population.

Long-term Data

Patients with RRMS who completed the SUNBEAM, RADIANCE, Phase 2 extension or Phase 1 PK/PD studies could enter an open-label extension (Study 3 - DAYBREAK) and received ozanimod 0.92 mg once daily to assess the long-term safety and efficacy of ZEPOSIA. In total, 2494 subjects were treated in DAYBREAK with ozanimod 0.92 mg once daily (736 patients switched from interferon beta-1a IM 30 mcg once weekly, 877 switched from ozanimod 0.46 mg once daily, and 881 continued with ozanimod 0.92 mg once daily) with a median duration of treatment of 68 months up to a maximum of 81 months. The adjusted annualised relapse rate (ARR) for all subjects over the treatment period was 0.098 (95% CI: 0.082, 0.117) with 69.1% of patients remaining relapse free. Subjects who continued on ozanimod 0.92 mg into DAYBREAK had an ARR of 0.090 (95% CI: 0.073, 0.111). A total of 379 (15.2%) of subjects experienced 6-month confirmed disability progression over the study.

Ulcerative colitis

The efficacy and safety of ozanimod were evaluated in two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical studies [TRUENORTH-I (induction period) and TRUENORTH-M (maintenance period)] in adult patients, aged less than 75 years, with moderately to severely active ulcerative colitis. TRUENORTH-I included patients who were randomised 2:1 to ozanimod 0.92 mg or placebo. The 10-week induction period (TRUENORTH-I) was followed by a 42-week, randomised, withdrawal maintenance period (TRUENORTH-M) for a total of 52 weeks of therapy. Ozanimod was administered as monotherapy (i.e., without concomitant use of biologics and non-corticosteroid immunosuppressants) for UC.

The study included patients with moderately to severely active ulcerative colitis defined at baseline (week 0) as a Mayo score of 6 to 12, including a Mayo endoscopy subscore ≥ 2.

TRUENORTH-I (induction study)
In TRUENORTH-I, patients were randomised to either ozanimod 0.92 mg given, orally once daily (n = 429) or placebo (n = 216) beginning with a dose titration (see section 4.2). Patients received concomitant aminosalicylates (e.g., mesalazine 71%; sulfasalazine 13%) and/or oral corticosteroids (33%) at a stable dose prior to and during the induction period.

There were 30% of patients who had an inadequate response, loss of response or intolerant to TNF blockers. Of these patients with prior biologic therapy, 63% received at least two or more biologics including TNF blockers; 36% failed to ever respond to at least one TNF blocker; 65% lost response to a TNF blocker; 47% received an integrin receptor blocker (e.g., vedolizumab). There were 41% of patients who failed and/or were intolerant to immunomodulators. At baseline, patients had a median Mayo score of 9, with 65% of patients less than or equal to 9 and 35% having greater than 9.

The primary endpoint was clinical remission at week 10, and the key secondary endpoints at week 10 were clinical response, endoscopic improvement, and mucosal healing.

A significantly greater proportion of patients treated with ozanimod achieved clinical remission, clinical response, endoscopic improvement, and mucosal healing compared to placebo at week 10 as shown in Table 4.

Table 4: Proportion of patients meeting efficacy endpoints in the induction period from TRUENORTH-I (at week 10)

	Ozanimod 0.92 mg (N = 429)		**Placebo (N = 216)**		**Treatment Difference %[a] (95% CI)**
	n	**%**	**n**	**%**	
Clinical remission[b]	**79**	**18%**	**13**	**6%**	**12% (7.5, 17.2)[f]**
Without prior TNF blocker exposure	66/299	22%	10/151	7%	
Prior TNF blocker exposure	13/130	10%	3/65	5%	
Clinical response[c]	**205**	**48%**	**56**	**26%**	**22% (14.4, 29.3)[f]**
Without prior TNF blocker exposure	157/299	53%	44/151	29%	
Prior TNF blocker exposure	48/130	37%	12/65	19%	
Endoscopic improvement[d]	**117**	**27%**	**25**	**12%**	**16% (9.7, 21.7)[f]**
Without prior TNF blocker exposure	97/299	32%	18/151	12%	
Prior TNF blocker exposure	20/130	15%	7/65	11%	
Mucosal healing[e]	**54**	**13%**	**8**	**4%**	**9% (4.9, 12.9)[g]**
Without prior TNF blocker exposure	47/299	16%	6/151	4%	
Prior TNF blocker exposure	7/130	5%	2/65	3%	

CI = confidence interval; TNF = tumour necrosis factor.
[a] Treatment difference (adjusted for stratification factors of prior TNF blocker exposure and corticosteroid use at baseline).
[b] Clinical remission is defined as: RBS = 0, SFS ≤ 1 (and a decrease of ≥ 1 point from the baseline SFS), and endoscopy subscore ≤ 1 without friability.
[c] Clinical response is defined as a reduction from baseline in the 9-point Mayo score of ≥ 2 points and ≥ 35%, and a reduction from baseline in the RBS of ≥ 1 or an absolute RBS of ≤ 1 point.
[d] Endoscopic improvement is defined as a Mayo endoscopic score ≤ 1 without friability.
[e] Mucosal healing defined as both Mayo endoscopic score ≤ 1 point without friability and histological remission (Geboes score < 2.0, indicating no neutrophils in the epithelial crypts or lamina propria, no increase in eosinophils, and no crypt destruction, erosions, ulcerations, or granulation tissue)
[f] $p < 0.0001$.
[g] $p < 0.001$.

Rectal bleeding (RBS) and stool frequency (SFS) subscores
Decreases in rectal bleeding and stool frequency subscores were observed as early as week 2 (i.e., 1 week after completing the required 7-day dose titration) in patients treated with ozanimod. A nominally significantly greater proportion of subjects achieved symptomatic remission, defined as RBS = 0, SFS ≤ 1 and a decrease from baseline of ≥ 1, with ozanimod 0.92 mg than with placebo at Week 5 (27% vs 15%) and at Week 10 of the Induction Period (37.5% versus 18.5%).

Patients who had a decrease from baseline in SFS and/or RBS of at least 1 point but did not achieve clinical response or clinical remission at week 10 of TRUENORTH-I, had an increased rate of symptomatic remission after an additional 5 weeks of ozanimod treatment, 21% (26/126). The rate of symptomatic remission in these patients continued to increase through an additional 46 weeks of treatment, 50% (41/82).

TRUENORTH-M (maintenance study)
In order to be randomised to treatment in the maintenance study (TRUENORTH-M), patients had to have received ozanimod 0.92 mg and be in clinical response at week 10 of the induction period. Patients could have come from either TRUENORTH-I or from a group who received ozanimod 0.92 mg open-label. Patients were (re)-randomised in a double-blinded fashion (1:1) to receive either ozanimod 0.92 mg (n = 230) or placebo (n = 227) for 42 weeks. The total study duration was 52 weeks, including both the induction and maintenance periods. Efficacy assessments were at week 52. Concomitant aminosalicylates were required to remain stable through week 52. Patients on concomitant corticosteroids were to taper their dose upon entering the maintenance period.

At study entry, 35% of patients were in clinical remission, 29% of patients were on corticosteroids and 31% of patients who were previously treated with TNF blockers.

As shown in the Table 5, the primary endpoint was the proportion of patients in clinical remission at week 52. Key secondary endpoints at week 52 were the proportion of patients with clinical response, endoscopic improvement, maintenance of clinical remission at week 52 in the subset of patients in remission at week 10, corticosteroid-free clinical remission, mucosal healing and durable clinical remission.

Table 5: Proportion of patients meeting efficacy endpoints in the maintenance period in TRUENORTH-M (at week 52)

	Ozanimod 0.92 mg (N = 230)		**Placebo (N = 227)**		**Treatment difference %[a] (95% CI)**
	n	**%**	**n**	**%**	
Clinical remission[b]	**85**	**37%**	**42**	**19%**	**19% (10.8, 26.4)[i]**
Without prior TNF blocker exposure	63/154	41%	35/158	22%	
Prior TNF blocker exposure	22/76	29%	7/69	10%	
Clinical response[c]	**138**	**60%**	**93**	**41%**	**19% (10.4, 28.0)[i]**
Without prior TNF blocker exposure	96/154	62%	76/158	48%	
Prior TNF blocker exposure	42/76	55%	17/69	25%	
Endoscopic improvement[d]	**105**	**46%**	**60**	**26%**	**19% (11.0, 27.7)[j]**
Without prior TNF blocker exposure	77/154	50%	48/158	30%	
Prior TNF blocker exposure	28/76	37%	12/69	17%	
Maintenance of clinical remission at week 52 in the subset of patients in remission at week 10[e]	**41/79**	**52%**	**22/75**	**29%**	**24% (9.1, 38.6)[k]**
Without prior TNF blocker exposure	37/64	58%	19/58	33%	
Prior TNF blocker exposure	4/15	27%	3/17	18%	

	Ozanimod 0.92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Treatment difference %[a] (95% CI)
	n	%	n	%	
Corticosteroid-free clinical remission[f]	**73**	**32%**	**38**	**17%**	**15% (7.8, 22.6)[j]**
Without prior TNF blocker exposure	55/154	36%	31/158	20%	
Prior TNF blocker exposure	18/76	24%	7/69	10%	
Mucosal healing[g]	**68**	**30%**	**32**	**14%**	**16% (8.2, 22.9)[j]**
Without prior TNF blocker exposure	51/154	33%	28/158	18%	
Prior TNF blocker exposure	17/76	22%	4/69	6%	
Durable clinical remission[h]	**41**	**18%**	**22**	**10%**	**8% (2.8, 13.6)[l]**
Without prior TNF blocker exposure	37/154	24%	19/158	12%	
Prior TNF blocker exposure	4/76	5%	3/69	4%	

CI = confidence interval; TNF = tumor necrosis factor.
[a] Treatment difference (adjusted for stratification factors of clinical remission and concomitant corticosteroid use at week 10).
[b] Clinical remission is defined as: RBS = 0 point and SFS ≤ 1 point (and a decrease of ≥ 1 point from the baseline SFS) and endoscopy subscore ≤ 1 point without friability.
[c] Clinical response is defined as: A reduction from baseline in the 9-point Mayo score of ≥ 2 points and ≥ 35%, and a reduction from baseline in the RBS of ≥ 1 point or an absolute RBS of ≤ 1 point.
[d] Endoscopic improvement is defined as: Endoscopy subscore of ≤ 1 point without friability.
[e] Maintenance of remission defined as clinical remission at week 52 in the subset of patients in clinical remission at week 10.
[f] Corticosteroid-free remission is defined as clinical remission at week 52 while off corticosteroids for ≥ 12 weeks.
[g] Mucosal healing is defined as both Mayo endoscopic score ≤ 1 without friability and histological remission (Geboes score < 2.0, indicating no neutrophils in the epithelial crypts or lamina propria, no increase in eosinophils, and no crypt destruction, erosions, ulcerations, or granulation tissue)
[h] Durable clinical remission is defined as clinical remission at week 10 and at week 52 in all subjects who entered the maintenance period.
[i] $p < 0.0001$.
[j] $p < 0.001$.
[k] $p = 0.0025$.
[l] $p = 0.0030$

Steroid free mucosal healing and steroid-free (2-component) symptomatic remission
A significantly greater proportion of patients continuously treated with ozanimod 0.92 mg vs re-randomised to placebo achieved corticosteroid-free (at least 12 weeks) symptomatic remission (42.2% ozanimod versus 30.4% placebo) and corticosteroid-free (at least 12 weeks) endoscopic improvement (40.0% ozanimod versus 23.3% placebo) at week 52.

Histologic remission at week 10 and 52
Histologic remission (defined as Geboes index score < 2.0 points), was assessed at week 10 of TRUENORTH-I and at week 52 of TRUENORTH-M. At week 10, a significantly greater proportion of patients treated with ozanimod 0.92 mg achieved histologic remission (18%) compared to patients treated with placebo (7%). At week 52, maintenance of this effect was observed with a significantly greater proportion of patients in histologic remission in patients treated with ozanimod 0.92 mg (34%) compared to patients treated with placebo (16%).

Long-term data
Patients who did not achieve clinical response at the end of the induction period, lost response in the maintenance period or completed the TRUENORTH study were eligible to enter an open label extension study (OLE) and received ozanimod 0.92 mg. Among patients who entered the OLE, clinical remission, clinical response, endoscopic improvement, and symptomatic remission were generally maintained through week 142. No new safety concerns were identified in this study extension in patients with ulcerative colitis (with a mean treatment duration of 22 months).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with ozanimod in one or more subsets of the paediatric population in MS and UC (see section 4.2).

5.2 Pharmacokinetic properties

Ozanimod is extensively metabolised in humans to form a number of circulating active metabolites, including two major active metabolites, CC112273 and CC1084037, with similar activity and selectivity for $S1P_1$ and $S1P_5$ to the parent. The maximum plasma concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC) for ozanimod, CC112273, and CC1084037 increased proportionally over the dose range of ozanimod 0.46 mg to 0.92 mg (0.5 to 1 times the recommended dose). Following multiple dosing, approximately 94% of circulating total active substances are represented by ozanimod (6%), CC112273 (73%), and CC1084037 (15%). At a dose of 0.92 mg orally once daily in RRMS, the geometric mean [coefficient of variation (CV%)] C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$ at steady state were 231.6 pg/mL (37.2%) and 4223 pg*h/mL (37.7%), respectively, for ozanimod and 6378 pg/mL (48.4%) and 132861 pg*h/mL (45.6%), respectively, for CC112273. C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$ for CC1084037 are approximately 20% of that for CC112273. Factors affecting CC112273 are applicable for CC1084037 as they are interconverting metabolites. Population pharmacokinetic analysis indicated that there were no meaningful differences in these pharmacokinetic parameters in patients with relapsing MS or UC.

Absorption

The T_{max} of ozanimod is approximately 6–8 hours. The T_{max} of CC112273 is approximately 10 hours. Administration of ozanimod with a high-fat, high-calorie meal had no effect on ozanimod exposure (C_{max} and AUC). Therefore, ozanimod may be taken without regard to meals.

Distribution

The mean (CV%) apparent volume of distribution of ozanimod (Vz/F) was 5590 L (27%), indicating extensive tissue distribution. Binding of ozanimod to human plasma proteins is approximately 98.2%. Binding of CC112273 and CC1084037 to human plasma proteins is approximately 99.8% and 99.3%, respectively.

Biotransformation

Ozanimod is widely metabolised by multiple biotransformation pathways including aldehyde dehydrogenase and alcohol dehydrogenase (ALDH/ADH), cytochrome P450 (CYP) isoforms 3A4 and 1A1, and gut microflora and no single enzyme system predominates the overall metabolism. Following repeated dosing, the AUCs of the two major active metabolites CC112273 and CC1084037 exceed the AUC of ozanimod by 13-fold and 2.5-fold, respectively. *In vitro* studies indicated that monoamine oxidase B (MAO-B) is responsible for the formation of CC112273 (via an intermediate minor active metabolite RP101075) while CYP2C8 and oxido-reductases are involved in the metabolism of CC112273. CC1084037 is formed directly from CC112273 and undergoes reversible metabolism to CC112273. The interconversion between these 2 active metabolites is mediated by carbonyl reductases (CBR), aldo-keto reductase (AKR) 1C1/1C2, and/or 3β- and 11β- hydroxysteroid dehydrogenase (HSD).

Elimination

The mean (CV%) apparent oral clearance for ozanimod was approximately 192 L/h (37%). The mean (CV%) plasma half-life ($t_{1/2}$) of ozanimod was approximately 21 hours (15%). Steady state for ozanimod was achieved within 7 days, with the estimated accumulation ratio following repeated oral administration of 0.92 mg once daily of approximately 2.
The model-based mean (CV%) effective half-life ($t_{1/2}$) of CC112273 was approximately 11 days (104%) in RMS patients, with mean (CV%) time to steady state of approximately 45 days (45%) and accumulation ratio of approximately 16 (101%) indicating the predominance of

CC112273 over ozanimod. Plasma levels of CC112273 and its direct, interconverting metabolite CC1084037 declined in parallel in the terminal phase, yielding similar $t_{1/2}$ for both metabolites. Steady state attainment and accumulation ratio for CC1084037 are expected to be similar to CC112273. Following a single oral 0.92 mg dose of [^{14}C]-ozanimod, approximately 26% and 37% of the radioactivity was recovered from urine and faeces, respectively, primarily composed of inactive metabolites. Ozanimod, CC112273, and CC1084037 concentrations in urine were negligible, indicating that renal clearance is not an important excretion pathway for ozanimod, CC112273, and CC1084037.

Pharmacokinetics in specific groups of patients

Renal impairment
In a dedicated renal impairment trial, following a single oral dose of 0.23 mg ozanimod, exposures (AUC_{last}) for ozanimod and CC112273 were approximately 27% higher and 23% lower, respectively, in patients with end stage renal disease (N = 8) compared to patients with normal renal function (n = 8). Based on this trial, renal impairment had no clinically important effects on pharmacokinetics of ozanimod or CC112273. No dose adjustment is needed in patients with renal impairment.

Hepatic impairment
In single dose and multiple dose studies in subjects with chronic liver disease, there was no meaningful impact of mild or moderate chronic hepatic impairment (Child-Pugh class A or B) on the pharmacokinetics of ozanimod or the major metabolite CC112273 on Day 1, Day 5, or Day 8 of dosing. After dose escalation in the second trial, administration of 0.92 mg ozanimod resulted in increased CC112273 and CC1084037 mean unbound $AUC_{0\text{-last}}$ (measured up to 64 days post-dose) in subjects with mild or moderate chronic hepatic impairment of 99.64% to 129.74% relative to healthy control subjects. Patients with mild or moderate chronic hepatic impairment (Child-Pugh class A or B) are recommended to complete the 7-day dose escalation regimen, and then take 0.92 mg once every other day (see section 4.2).

The pharmacokinetics of ozanimod were not evaluated in patients with severe hepatic impairment. Use in patients with severe hepatic impairment is contraindicated (Child-Pugh class C) (see section 4.3).

Elderly
Population pharmacokinetic analysis showed that steady state exposure (AUC) of CC112273 in patients over 65 years of age were approximately 3 - 4% greater than patients 45 – 65 years of age and 27% greater than adult patients under 45 years of age. There is not a meaningful difference in the pharmacokinetics in elderly patients.

Paediatric population

No data are available on administration of ozanimod to paediatric or adolescent patients (< 18 years of age).

5.3 Preclinical safety data

In repeated dose toxicology studies in mice (up to 4 weeks), rats (up to 26 weeks) and monkeys (up to 39 weeks), ozanimod markedly affected the lymphoid system (lymphopenia, lymphoid atrophy and reduced antibody response) and increased lung weights and the incidence of mononuclear alveolar infiltrates, which is consistent with its primary activity at $S1P_1$ receptors (see section 5.1). At the no observed adverse effect levels in chronic toxicity studies, systemic exposures to the disproportionate main active and persistent human metabolites CC112273 and CC1084037 (see section 5.2), and even to the total human active substances (ozanimod combined with the mentioned metabolites), were lower than those expected in patients at the maximum human dose of 0.92 mg ozanimod.

Genotoxicity and carcinogenicity

Approved v2.0

Ozanimod and its main active human metabolites did not reveal a genotoxic potential *in vitro* and *in vivo*.
Ozanimod was evaluated for carcinogenicity in the 6-month Tg.rasH2 mouse bioassay and the two-year rat bioassay. In the two-year rat bioassay, no treatment-related tumours were present at any ozanimod dose. However, metabolite exposure at the highest dose tested, was 62% of the human exposure for CC112273 and 18% of the human exposure for CC1084037 at the maximum clinical dose of 0.92 mg ozanimod.
In the 6-month Tg.rasH2 mouse study, hemangiosarcomas increased in a statistically-significant and dose-related manner. At the low dose (8 mg/kg/day), the hemangiosarcoma incidence was increased statistically significant in males and in both males and females at the mid and high dose levels (25 mg/kg/day and 80 mg/kg/day) compared to concurrent controls. In contrast to rats and humans, mouse $S1P_1$ receptor agonism results in sustained production of placental growth factor 2 (PLGF2) and subsequently, persistent vascular endothelial cell mitoses, potentially leading to species specific hemangiosarcomas with $S1P_1$ agonists. Therefore, $S1P_1$ receptor agonism related hemangiosarcomas in mice may be species specific and not predictive of a risk in humans.
No other treatment-related tumours were present at any dose in the Tg.rasH2 mouse study. At the lowest dose tested, exposure in Tg.rasH2 mice to the disproportionate two main active human metabolites was for CC112273 2.95 fold and for CC1084037 1.4 fold above the human exposure at the maximum clinical dose of 0.92 mg ozanimod.

Reproductive toxicity

Ozanimod had no effect on male and female fertility up to approximately 150-fold the systemic exposure to total active substances (combined ozanimod and the metabolites CC112273 and CC1084037) at the maximum human dose of 0.92 mg ozanimod.
Embryofoetal development was adversely affected by maternal treatment with ozanimod, with low (rats) or no (rabbits) safety margins based on comparison of systemic exposures to total active substances, resulting in embryolethality and teratogenicity (generalised oedema/anasarca and malpositioned testes in rats, malpositioned caudal vertebrae and malformations of the great vessels in rabbits). The vascular findings in rats and rabbits are consistent with the expected $S1P_1$ pharmacology.
Pre- and post-natal development was not affected by ozanimod administration up to the 5.6-fold the systemic exposure to total active substances at the maximum human dose of 0.92 mg ozanimod.
Ozanimod and metabolites were present in rat milk.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Capsule shell

Zeposia 0.23 mg and 0.46 mg
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Black iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172).

Zeposia 0.92 mg
Gelatin

Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172).

Printing ink

Shellac (E904)
Iron oxide black (E172)
Propylene glycol (E1520)
Concentrated ammonia solution(E527)
Potassium hydroxide (E525)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

Polyvinyl chloride (pVC)/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)/aluminium foil blisters.

Treatment initiation pack: Zeposia 0.23 mg and 0.46 mg

Pack size of 7 hard capsules (4 x 0.23 mg, 3 x 0.46 mg).

Maintenance pack: Zeposia 0.92 mg

Pack size of 28 or 98 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Treatment initiation pack - Zeposia 0.23 mg/0.46 mg hard capsules

EU/1/20/1442/001 (Pack size of 7 hard capsules)

Maintenance pack - Zeposia 0.92 mg hard capsules

EU/1/20/1442/002 (Pack size of 28 hard capsules)
EU/1/20/1442/003 (Pack size of 98 hard capsules)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20 May 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to the launch of Zeposia in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The MAH shall ensure that in each Member State (MS) where Zeposia is marketed, all Healthcare Professionals who intend to prescribe Zeposia are provided with a Healthcare Professional Information Pack, containing the following:
- Information on where to find latest Summary of Product Characteristics (SmPC);
- Healthcare Professional checklist;
- Patient/Caregiver’s guide;
- Pregnancy-specific patient reminder card.

Healthcare Professional Checklist

The Healthcare Professional checklist shall contain the following key messages:

- Dose escalation at treatment initiation
  - Start treatment with 0.23 mg once daily on Days 1-4, then increase the dose to 0.46 mg once daily on Days 5-7. Following the 7-day dose escalation, the once daily dose is 0.92 mg, starting on Day 8.
  - Patients with mild or moderate chronic hepatic impairment (Child-Pugh class A or B) are recommended to complete the 7-day dose escalation regimen, and then take 0.92 mg once every other day.
- Re-initiation of therapy following treatment interruption
  - The same dose escalation regimen described above is recommended when treatment is interrupted for:
    - 1 day or more during the first 14 days of treatment.
    - more than 7 consecutive days between Day 15 and Day 28 of treatment.
    - more than 14 consecutive days after Day 28 of treatment.
- If the treatment interruption is of shorter duration than the above, the treatment should be continued with the next dose as planned.
- Monitoring requirements at treatment initiation:
  Before first dose
  - Perform baseline electrocardiogram (ECG) prior to the first dose of Zeposia;
  - Consider recent (within last 6 months) liver function test results for transaminase and bilirubin levels;
  - Consider recent (within 6 months or after discontinuation of prior therapy) complete blood cell count results, including lymphocyte count;
  - Arrange ophthalmological assessment before starting Zeposia treatment in patients with diabetes mellitus, uveitis, or a history of retinal disease.
  - A negative pregnancy test result in women of childbearing potential must be confirmed prior to starting Zeposia treatment.

  Until 6 hours after first dose for patients requiring first dose observation
  - In patients with certain pre-existing cardiac conditions (resting heart rate < 55 bpm, second-degree [Mobitz type I] AV block or a history of myocardial infarction or heart failure)
    - Monitor for 6 hours after the first dose of Zeposia for signs and symptoms of symptomatic bradycardia, with hourly pulse and blood pressure measurement
    - Perform an ECG prior to and at the end of the 6-hour monitoring period.
  - Extended monitoring may be required in the following situations if at hour 6 post-dose
    - heart rate is less than 45 bpm
    - heart rate is the lowest value post-dose, suggesting that the maximum decrease in heart rate may not have occurred yet
    - there is evidence of a new onset second-degree or higher AV block at the 6-hour post-dose ECG
    - QTc interval ≥ 500 msec
- When initiating Zeposia in patients with:
  - History of cardiac arrest, cerebrovascular disease, uncontrolled hypertension, or severe untreated sleep apnoea, history of recurrent syncope or symptomatic bradycardia;
  - Pre-existing significant QT interval prolongation (QTc greater than 500 msec) or other risks for QT prolongation, and patients on medicinal products other than beta-blockers and calcium-channel blockers that may potentiate bradycardia;
  - Current class Ia (eg, quinidine, disopyramide) or class III (eg, amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medicinal products;

  A cardiologist should be consulted before initiating Zeposia to determine if Zeposia can safely be initiated and to determine the most appropriate monitoring strategy.
- Caution should be taken when initiating Zeposia in patients taking medicines known to decrease heart rate.

- Zeposia is contraindicated in patients with:
  - Immunodeficient state predisposing to systemic opportunistic infections;
  - Severe active infections, active chronic infections such as hepatitis and tuberculosis;
  - Active malignancies;
  - Severe hepatic impairment (Child-Pugh class C);
  - Myocardial infarction (MI), unstable angina, stroke, transient ischaemic attack, decompensated heart failure requiring hospitalisation or New York Heart Association (NYHA) Class III/IV heart failure in the last 6 months;
  - History or presence of second-degree AV block Type II or third-degree AV block or sick sinus syndrome unless the patient has a functioning pacemaker;
  - During pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception;
  - Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Zeposia reduces peripheral blood lymphocyte counts. Complete blood cell count (CBC) should be checked in all patients prior to initiation (within 6 months or after discontinuation of prior therapy) and monitored periodically during treatment with Zeposia Treatment should be interrupted if lymphocyte count is confirmed as $< 0.2 \times 10^9$/l and the re-initiation of Zeposia can be considered if the level reaches $> 0.5 \times 10^9$/l.
- Zeposia has an immunosuppressive effect that predisposes patients to a risk of infection, including opportunistic infections, and may increase the risk of developing malignancies, including those of the skin. Patients should be carefully monitored, especially those with concurrent conditions or known factors, such as previous immunosuppressive therapy. If this risk is suspected, discontinuation of treatment should be considered on a case-by-case basis.
  - Treatment initiation in patients with severe active infection should be delayed until the infection is resolved. Interruption of treatment during serious infections should be considered. Anti-neoplastic, immunomodulatory, or non-corticosteroid immunosuppressive therapies should not be co-administered due to the risk of additive immune system effects.
  - Vigilance for basal cell carcinoma and other cutaneous neoplasms is recommended. Caution patients against exposure to sunlight without protection. Patients should not receive concomitant phototherapy with UV-B-radiation or PUVA-photochemotherapy.
- Patients should be instructed to report signs and symptoms of infections immediately to their prescriber during and for up to 3 months after discontinuation of treatment with Zeposia.
  - Prompt diagnostic evaluation should be performed in patients with symptoms of infection while receiving, or within 3 months of stopping, treatment with Zeposia
  - Prescribers should be vigilant for clinical symptoms including unexpected neurological or psychiatric symptoms or MRI findings suggestive of PML. If PML is suspected a complete physical and neurological examination (including the possibility of performing an MRI) should be performed and treatment with Zeposia should be withheld until PML has been excluded. If PML is confirmed, treatment with Zeposia should be discontinued.
  - The use of live attenuated vaccines should be avoided during and for 3 months after discontinuation of treatment with Zeposia. Check varicella zoster virus (VZV) antibody status in patients without a healthcare professional confirmed history of varicella or documentation of a full course of varicella vaccination. If negative, VZV vaccination is recommended at least 1 month prior to treatment initiation with Zeposia.
- Zeposia is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception.
  - A negative pregnancy test result must be confirmed prior to starting treatment in women of childbearing potential. It must be repeated at suitable intervals.
  - Women of childbearing potential should be informed before treatment initiation about the risks of Zeposia to the foetus, facilitated by the pregnancy-specific patient reminder card.
  - Women of childbearing potential must use effective contraception during Zeposia treatment and for at least 3 months after discontinuation of treatment with Zeposia.
  - Zeposia should be stopped 3 months before planning a pregnancy.
  - While on treatment, women must not become pregnant. If a woman becomes pregnant while on treatment, Zeposia must be discontinued. Medical advice should be given

regarding the risk of harmful effects to the foetus associated with Zeposia treatment and ultrasonography examinations should be performed.
    - Disease activity may possibly return when treatment with Zeposia is stopped due to pregnancy or planning a pregnancy.
- Liver function (transaminase and bilirubin levels) should be monitored at Months 1, 3, 6, 9 and 12 during Zeposia therapy and periodically thereafter.
- Blood pressure should be regularly monitored during treatment with Zeposia.
- Patient who present with visual symptoms of macular oedema should be evaluated and, if confirmed, treatment with ozanimod should be discontinued. Patients with diabetes mellitus, uveitis or a history of retinal disease should undergo an ophthalmological evaluation prior to treatment initiation with ozanimod and have follow up evaluations while receiving therapy.
- Prescribers should provide patients/caregivers with the patient/caregiver guide and with the pregnancy-specific patient reminder card

Patient/Caregiver's Guide

The patient/caregiver's guide shall contain the following key messages:

- What Zeposia is and how it works;
- What multiple sclerosis is;
- What ulcerative colitis is;
- Patients should read the package leaflet thoroughly before starting treatment and should keep it in case they need to refer to it again during treatment;
- Importance of reporting adverse reactions;
- Patients should have a baseline ECG prior to receiving the first dose of Zeposia.
- Zeposia should not be used if you have had a heart attack, angina, stroke or mini-stroke (transient ischaemic attack), or certain types of severe heart failure in the last 6 months or if you have certain types of irregular or abnormal heartbeats (arrhythmia) – your doctor will check your heart before starting treatment. Caution should be taken with concomitant use of medicines that slow your heart rate. Therefore, patients should tell any doctor they see that they are being treated with Zeposia.
- For patients with certain heart conditions, heart rate should be monitored for 6 or more hours after the first dose of Zeposia, including hourly pulse and blood pressure checks. An ECG before and after the 6 hours should also be performed for these patients.
- Patients should report immediately symptoms indicating low heart rate (such as dizziness, vertigo, nausea, or palpitations) after the first dose of Zeposia;
- Patients should inform their prescriber in case of treatment interruption, as the initial dose escalation regimen may need to be repeated, depending on duration of interruption and time since initiation of Zeposia treatment;
- Patients should report any unexpected neurological and/or psychiatric symptoms/signs (such as sudden onset of severe headache, confusion, seizures, progressive weakness, clumsiness and vision changes) or accelerated neurological deterioration to their doctors;
- Patients are recommended to have varicella zoster (chickenpox) vaccination 1 month before starting Zeposia treatment, if the patient is not protected and wants to be protected against the virus;
- Signs and symptoms of infection, which should be immediately reported to the prescriber during and up to 3 months after discontinuation of treatment with Zeposia;
- Any symptoms of visual impairment should be reported immediately to the prescriber during and for up to 3 months after discontinuation of treatment with Zeposia;
- Zeposia must not be used during pregnancy or in women of childbearing potential who are not using effective contraception. Women of childbearing potential should:
    - Be informed about serious risks to the foetus;
    - Have a negative pregnancy test before starting Zeposia. It must be repeated at suitable intervals;
    - Be informed about the requirement of using effective contraception during and for at least 3 months after discontinuation of treatment with Zeposia;

    - Be informed that disease activity may possibly return when treatment with Zeposia is stopped due to pregnancy or planning a pregnancy;
    - Report immediately to the prescriber any (intended or unintended) pregnancy during and up to 3 months after discontinuation of treatment with Zeposia. Ultrasonography examinations should be offered if needed;
- A liver function test should be performed prior to treatment initiation; liver function monitoring should be performed at Months 1, 3, 6, 9 and 12 during Zeposia therapy, and should be performed periodically thereafter. Patients should inform their doctor if they notice yellowing of their skin or the whites of their eyes, abnormally dark urine, pain on the right side of the stomach area, tiredness, loss of appetite or unexplained nausea and vomiting as these can be signs of liver injury;
- Blood pressure should be regularly monitored during treatment with Zeposia;
- Zeposia may increase the risk of skin cancer. Patients should limit their exposure to sun light and UV (ultraviolet) light, by wearing protective clothing and applying regular sunscreen (with high sun protection factor).

Pregnancy-specific Patient Reminder Card

The pregnancy-specific patient reminder card (for women of childbearing potential) shall contain the following key messages:

- Zeposia is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception;
- Doctors will provide counselling before treatment initiation and regularly thereafter regarding the teratogenic risk of Zeposia and required actions to minimise this risk;
- Women of childbearing potential must use effective contraception while taking Zeposia and for 3 months after treatment discontinuation;
- A pregnancy test must be carried out and negative results verified by the prescriber before starting treatment. It must be repeated at suitable intervals;
- If a woman becomes pregnant while on treatment, ozanimod must be discontinued. Medical advice should be given regarding the risk of harmful effects to the foetus associated with Zeposia treatment and ultrasonography examinations should be performed;
- Zeposia should be stopped 3 months before planning a pregnancy;
- Disease activity may possibility return when treatment with Zeposia is stopped due to pregnancy or planning a pregnancy.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

Approved v2.0

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INITIATION PACK CONTAINING 1-WEEK OF TREATMENT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zeposia 0.23 mg hard capsules
Zeposia 0.46 mg hard capsules
ozanimod

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 0.23 mg hard capsule contains 0.23 mg of ozanimod (as hydrochloride).
Each 0.46 mg hard capsule contains 0.46 mg of ozanimod (as hydrochloride).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

Treatment initiation pack
Each pack of 7 hard capsules for a 1-week treatment schedule contains:
4 hard capsules of 0.23 mg
3 hard capsules of 0.46 mg

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For oral use.
Week 1
Day 1 - Day 7
Refer to the wallet card for daily dose

QR code to be included
www.zeposia-eu-pil.com

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1442/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Zeposia 0.23 mg
Zeposia 0.46 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D bar code carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER FOR TREATMENT INITIATION PACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zeposia 0.23 mg hard capsules
Zeposia 0.46 mg hard capsules
ozanimod

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Approved v2.0

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zeposia 0.92 mg hard capsules
ozanimod

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 0.92 mg hard capsule contains 0.92 mg of ozanimod (as hydrochloride).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

28 hard capsules
98 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For oral use.

QR code to be included
www.zeposia-eu-pil.com

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

Approved v2.0

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1442/002 (Pack size of 28 hard capsules)
EU/1/20/1442/003 (Pack size of 98 hard capsules)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Zeposia 0.92 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D bar code carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zeposia 0.92 mg hard capsules
ozanimod

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Zeposia 0.23 mg hard capsules
Zeposia 0.46 mg hard capsules
Zeposia 0.92 mg hard capsules
ozanimod

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Zeposia is and what it is used for
2. What you need to know before you take Zeposia
3. How to take Zeposia
4. Possible side effects
5. How to store Zeposia
6. Contents of the pack and other information

1. What Zeposia is and what it is used for

Zeposia contains the active substance ozanimod that belongs to a group of medicines which can reduce the number of white blood cells (lymphocytes) circulating freely round the body.

Zeposia is indicated for the following diseases:
- Multiple sclerosis
- Ulcerative colitis

Multiple sclerosis
Zeposia is indicated for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) with active disease.
- Multiple sclerosis (MS) is a disease in which the immune system (the body's defenses, including white blood cells) wrongly attack the protective coat around the nerves in the brain and spinal cord. This stops the nerves from working properly and may result in symptoms such as: numbness, difficulty in walking, and problems with vision and balance.
- In relapsing remitting multiple sclerosis, attacks on the nerve cells are followed by periods of recovery. The symptoms may disappear during the recovery periods, but some problems may remain.

Zeposia helps to protect against attacks on the nerves by stopping certain white blood cells reaching the brain and spine where they could cause inflammation and damage the nerves protective coating.

Ulcerative colitis

Zeposia is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC).

- Ulcerative colitis is an inflammatory disease of the bowel. If you have ulcerative colitis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or are intolerant to these medicines, you may be given Zeposia to reduce the signs and symptoms of your disease.

Zeposia helps to reduce the inflammation in ulcerative colitis by stopping certain white blood cells from reaching the intestinal lining.

2. What you need to know before you take Zeposia

Do not take Zeposia:

- if you are allergic to ozanimod or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if your healthcare professional has told you that you have a severely weakened immune system
- if you have had a heart attack, angina, stroke or mini-stroke (Transient Ischemic Attack - TIA), or certain types of severe heart failure in the last 6 months
- if you have certain types of irregular or abnormal heartbeats (arrhythmia) – your doctor will check your heart before starting treatment
- if you have severe infection such as hepatitis or tuberculosis
- if you have cancer
- if you have severe liver problems
- if you are pregnant or a women of childbearing potential not using effective contraception.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Zeposia if:

- you have a slow heart rate or you are taking or have recently taken medicines that slow your heart rate (such as beta blockers or calcium channel blockers);
- you have untreated severe breathing problems when you sleep (severe sleep apnoea);
- you have problems with your liver;
- you have an infection;
- you have low levels of a type of white blood cell - called lymphocytes;
- you have never had, or are not sure if you have had chickenpox;
- you have recently had or are planning to have a vaccination;
- you or others notice worsening of your MS symptoms as well as any new or unfamiliar symptoms. These may be due to a rare infection of the brain called progressive multifocal leukoencephalopathy (PML);
- you have ever had problems with your vision or other symptoms of build-up of fluid in the central area of the retina called the macula (a condition called macular oedema);
- you have inflammation of the eye (uveitis);
- you have diabetes (which can cause problems with your eyes);
- you have severe lung disease (pulmonary fibrosis or chronic obstructive pulmonary disease);

Before you start taking Zeposia, your doctor will check your heart using an electrocardiogram (ECG). If you have certain heart conditions your doctor will monitor you for at least the first 6 hours after your first dose.

As Zeposia can increase your blood pressure, your doctor may want to check your blood pressure regularly.

During treatment with Zeposia, if you develop unexplained nausea, vomiting, pain on the right side of the stomach area (abdominal pain), tiredness, loss of appetite, yellowing of your skin or the whites of your eyes (jaundice) and/or dark urine, speak to your doctor straight away. These symptoms may be due to a problem with your liver.

Before, during and after the treatment, your doctor will request blood tests to monitor your liver function. If your test results indicate a problem with your liver you may have to interrupt treatment with Zeposia.

While you are taking Zeposia (and for up to 3 months after you stop taking it), you may get infections more easily. Any infection that you already have may get worse. Talk to your doctor if you develop an infection.

During treatment with Zeposia, if you develop disturbance of vision, progressive weakness, clumsiness, memory loss or confusion, or if you have MS and you think your disease is getting progressively worse, speak to your doctor straight away. These symptoms may be due to PML, a rare brain infection that may lead to severe disability or death.

During treatment with Zeposia, if you develop a severe headache, feel confused, or have seizures (fits) and loss of vision, speak to your doctor straight away. These symptoms may be due to a syndrome called posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES).

As Zeposia may increase the risk of skin cancer, you should limit your exposure to sun light and UV (ultraviolet) light, by wearing protective clothing and applying regular sunscreen (with high sun protection factor).

Women of childbearing potential
If used during pregnancy, Zeposia can harm the unborn baby. Before you start treatment with Zeposia, your doctor will explain the risk to you and ask you to do a pregnancy test in order to ensure that you are not pregnant. Your doctor will give you a card which explains why you should not become pregnant while taking Zeposia. It also explains what you should do to avoid becoming pregnant while you are taking Zeposia. You must use effective contraception during treatment and for 3 months after stopping treatment (see section "*Pregnancy and breast-feeding*").

If any of these apply to you, tell your doctor or pharmacist before taking Zeposia.

Worsening of MS after stopping Zeposia treatment
Tell your doctor straight away if you think your MS worsens after you have stopped treatment with Zeposia (see "If you stop taking Zeposia" in section 3).

Children and adolescents
Do not give this medicine to children and adolescents aged under 18 years. This is because Zeposia has not been studied in children and adolescents.

Other medicines and Zeposia
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because Zeposia can affect the way some other medicines work. Also some other medicines can affect the way Zeposia works.

In particular, before taking Zeposia, tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any of the following medicines:

- medicines which suppress or modulate your immune system (e.g. ciclosporin)
- medicines used to treat MS, such as alemtuzumab, beta interferon, dimethyl fumarate, glatiramer acetate, mitoxantrone, natalizumab or teriflunomide
- medicines used to treat ulcerative colitis, such as azathioprine and 6-mercaptopurine
- gemfibrozil to reduce levels of fats or cholesterol in the blood
- clopidogrel, medicine used to prevent blood clots
- rifampicin, an antibiotic for treating tuberculosis and other serious infections
- medicines called monoamine oxidase inhibitors for treating depression (e.g. phenelzine) or Parkinson's disease (e.g. selegiline)

- medicines that slow your heart rate (such as beta-blockers or calcium channel blockers)
- certain type of vaccines. Live attenuated vaccines should be avoided during and for 3 months after treatment.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Pregnancy
Do not use Zeposia during pregnancy, if you are trying to become pregnant or if you are a woman who could become pregnant and you are not using effective contraception. If Zeposia is used during pregnancy, there is a risk of harm to the unborn baby. If you are a woman who could become pregnant, your doctor will inform you about this risk before you start treatment with Zeposia and will ask you to do a pregnancy test in order to ensure that you are not pregnant. You must use effective contraception while taking Zeposia and for at least 3 months after you stop taking it. Ask your doctor about reliable methods of contraception.
Your doctor will give you a card which explains why you should not become pregnant while taking Zeposia.

If you do become pregnant while taking Zeposia, tell your doctor straight away. Your doctor will decide to stop treatment (see *"If you stop taking Zeposia"* in section 3). Specialised pre-natal monitoring will be performed.

Breast-feeding
You should not breast-feed while you are taking Zeposia. Zeposia can pass into breast milk and there is a risk of serious side effects for the baby.

Driving and using machines
Zeposia has no or negligible influence on your ability to drive and use machines.

Zeposia contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Zeposia

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take
When you first start taking Zeposia, you need to take at a low dose and gradually build up, to reduce any effect in slowing your heart rate.
- You will be given a 'treatment initiation pack' to help you start treatment in this way. It contains:
  - 4 light-grey capsules, containing 0.23 mg ozanimod. You take one of these on days 1 to 4 of treatment.
  - 3 light-grey and orange capsules, containing 0.46 mg ozanimod. You take one of these on days 5, 6 and 7.
- On day 8 and thereafter, once you have completed the 'initiation pack', you will move on to a 'maintenance pack' with orange capsules each containing the recommended dose of 0.92 mg ozanimod. You will continue regular treatment with one 0.92 mg capsule daily. If you have mild or moderate chronic liver problems, your doctor may need to reduce your 'maintenance' dose to one 0.92 mg capsule every other day.

How to take Zeposia
- Zeposia is for oral use.

- Swallow the capsule whole.
- You can take the capsule either with or without food.

If you take more Zeposia than you should
If you take more Zeposia than you should, talk to a doctor or go to a hospital straight away. Take the medicine pack and this leaflet with you.

If you forget to take Zeposia
- If you forget a dose of Zeposia, take it as soon as you remember. However, if you forget the dose for the whole day skip the missed dose and take the next dose at your usual time.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.
- If you miss one or more doses during the first 14 days of starting Zeposia, talk to your doctor about how to re-start your treatment.

If you stop taking Zeposia
- Do not stop taking Zeposia without talking to your doctor first.
- Talk to your doctor about how to re-start your treatment if you have stopped taking Zeposia:
  - for 1 day or more during the first 14 days of treatment
  - for more than 7 consecutive days between day 15 and day 28 of treatment
  - for more than 14 consecutive days after day 28 of treatment.

You will need to start the 'treatment initiation pack' again.

Zeposia will stay in your body for up to 3 months after you stop taking it. Your white blood cell count (lymphocyte count) may also remain low during this time and the side effects described in this leaflet may still occur (see *"Possible side effects"* in section 4).

Tell your doctor straight away if you think your MS worsens after you have stopped treatment with Zeposia.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Tell your doctor or pharmacist immediately if you notice any of the serious side effects listed below:

- **Common:** may affect up to 1 in 10 people
  - slow heart rate
  - urinary tract infection
  - increase in blood pressure
- **Uncommon:** may affect up to 1 in 100 people
  - allergic reaction – the signs may include a rash.
- **Rare:** may affect up to 1 in 1,000 people
  - brain infection called progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) (see section 2)
  - liver injury

Other side effects
Tell your doctor or pharmacist if you notice any of the following side effects:

- **Very common:** may affect more than 1 in 10 people
  - infections of the nose or nostrils, nasal cavity, mouth, throat (pharynx), or voice box (larynx) caused by viruses
  - low level of a type of white blood cell – called lymphocytes

- **Common:** may affect up to 1 in 10 people
  - inflammation of the throat (pharyngitis)
  - respiratory infection (sign of lungs infection)
  - herpes zoster (shingles)
  - herpes simplex or cold sores (oral herpes)
  - headache
  - drop in blood pressure
  - swelling especially of the ankles and feet, due to fluid retention (peripheral oedema)
  - increased liver enzyme levels in blood tests (a sign of liver problems) or yellow pigmentation of the skin, mucus membrane or eyes (jaundice)
  - lung abnormalities which can cause breathlessness
- **Uncommon:** may affect up to 1 in 100 people
  - blurred vision (macular oedema)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Zeposia

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Do not store above 25°C.
- Do not use this medicine if you notice any damage or signs of tampering with the pack.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Zeposia contains
- The active substance is ozanimod.
  - *Zeposia 0.23 mg hard capsules*
    Each hard capsule contains 0.23 mg of ozanimod (as hydrochloride).
  - *Zeposia 0.46 mg hard capsules*
    Each hard capsule contains 0.46 mg of ozanimod (as hydrochloride).
  - *Zeposia 0.92 mg hard capsules*
    Each hard capsule contains 0.92 mg of ozanimod (as hydrochloride).
- The other ingredients are
  - *Capsule content:*
    Microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, magnesium stearate.
  - *Capsule shell:*
    - Each 0.23 mg capsule contains gelatin, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), black iron oxide (E172) and red iron oxide (E172).
    - Each 0.46 mg capsule contains gelatin, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), black iron oxide (E172) and red iron oxide (E172).
    - Each 0.92 mg capsule contains gelatin, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172) and red iron oxide (E172).
  - *Printing ink:* iron oxide black (E172), Shellac (E904), propylene glycol (E1520), concentrated ammonia solution (E527), potassium hydroxide (E525)

What Zeposia looks like and contents of the pack

- The Zeposia 0.23 mg, 14.3 mm hard capsule has light grey opaque cap and body imprinted in black ink with “OZA” on the cap and “0.23 mg” on the body.
- The Zeposia 0.46 mg, 14.3 mm hard capsule has orange opaque cap and light grey opaque body imprinted in black ink with “OZA” on the cap and “0.46 mg” on the body.
- The Zeposia 0.92 mg, 14.3 mm hard capsule has orange opaque cap and body imprinted in black ink with “OZA” on the cap and “0.92 mg” on the body.

Pack sizes

- Treatment initiation pack is a wallet pack containing 7 hard capsules: 4 x 0.23 mg hard capsules and 3 x 0.46 mg hard capsules.
- Maintenance pack containing 28 x 0.92 mg hard capsules or 98 x 0.92 mg hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

Manufacturer
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Limited
Tel: +44 (0)800 731 1736
medical.information@bms.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

Detailed information on this medicine is also available by scanning the QR code on the outer packaging with a smartphone. The same information is available on the following URL: www.zeposia-eu-pil.com.

Approved v2.0

COMPANY CORE DATA SHEET

Generic Name: OZANIMOD

Trade name(s): ZEPOSIA®

Date: [redacted]

Version No.: [redacted]

Supercedes Version No.: [redacted]

[redacted]

© 2024 Celgene. All rights reserved.

*2～45ページは非公開のため削除した。

[redacted]

1 同種同効品一覧表

オザニモド塩酸塩（申請販売名：ゼポジアカプセル 0.92mg、ゼポジアカプセルスターターパック）の同種同効品に関して、潰瘍性大腸炎治療薬の同種同効品としてカロテグラストメチル（カログラ錠 120mg）、ベドリズマブ（遺伝子組換え）（エンタイビオ点滴静注用 300mg、同皮下注 108mg ペン、同皮下注 108mg シリンジ）、薬理作用としての同種同効品としてシポニモド　フマル酸（メーゼント錠 0.25mg、同錠 2mg）及びフィンゴリモド塩酸塩（ジレニアカプセル 0.5mg、イムセラカプセル 0.5mg）を選定した。オザニモド塩酸塩及び同種同効品をそれぞれ Table 1-1 の一覧表に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

Table 1-1:　同種同効品一覧表

販売名	**ゼポジアカプセル 0.92mg／ゼポジアカプセルスターターパック（申請製剤）**	**エンタイビオ皮下注 108mg ペン／同皮下注 108mg シリンジ**	**カログラ錠 120mg**	**メーゼント錠 0.25mg／同錠 2mg**	**エンタイビオ点滴静注用 300mg**	**ジレニアカプセル 0.5mg／イムセラカプセル 0.5mg**
一般的名称	オザニモド塩酸塩	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	カロテグラストメチル	シポニモド　フマル酸	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩
会社名	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	武田薬品工業株式会社	EA ファーマ株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社／田辺三菱製薬株式会社
効能又は効果	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	中等症の潰瘍性大腸炎（5-アミノサリチル酸製剤による治療で効果不十分な場合に限る）	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
添付文書改訂日	―	2023 年 9 月改訂（第 3 版）	2023 年 6 月改訂（第 2 版）	2023 年 10 月改訂（第 5 版）	2023 年 1 月改訂（第 1 版）	2021 年 12 月改訂（第 2 版）

*電子添文（案）は審査段階のものであり、最新の電子添文を参照すること。

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
872399

貯法： 室温保存
有効期間： 36 箇月

処方箋医薬品[注)]
注）注意－ 医師等の処方箋により使用すること

潰瘍性大腸炎治療剤/スフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節剤

オザニモド塩酸塩カプセル

ゼポジアカプセルスターターパック
ゼポジアカプセル 0.92mg

Zeposia capsules starter pack
Zeposia capsules 0.92mg

	スターターパック	0.92mg
承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXX
販売開始	－	－

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。［2.3-2.5、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2 参照］

1.3 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。［8.6、11.1.3 参照］

1.4 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。［5. 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 活動性の感染症を有する患者［9.1.2、11.1.1 参照］
2.3 本剤の投与開始前 6 ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を要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［1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2 参照］
2.4 モビッツ II 型第 2 度房室ブロック、第 3 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（ペースメーカー使用患者を除く）［1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2 参照］
2.5 重度かつ未治療の睡眠時無呼吸のある患者［1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2 参照］
2.6 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1、11.1.4 参照］
2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.8 生ワクチンを接種しないこと［10.1 参照］

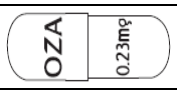
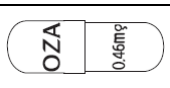
3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼポジアカプセルスターターパック	
有効成分	1 カプセル中 オザニモド塩酸塩 0.25mg （オザニモドとして 0.23mg）	1 カプセル中 オザニモド塩酸塩 0.50mg （オザニモドとして 0.46mg）
添加剤	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、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、三二酸化鉄	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、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、三二酸化鉄

販売名	ゼポジアカプセル 0.92mg
有効成分	1 カプセル中 オザニモド塩酸塩 1.00mg （オザニモドとして 0.92mg）
添加剤	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、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ゼポジアカプセルスターターパック	
含量（オザニモドとして）	0.23mg	0.46mg
色	ボディ：淡灰色 キャップ：淡灰色	ボディ：淡灰色 キャップ：橙色
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤
外形		
大きさ	4 号カプセル	4 号カプセル
質量	約 138mg	約 138mg
識別コード	OZA 0.23mg	OZA 0.46mg

販売名	ゼポジアカプセル 0.92mg
含量 （オザニモド として）	0.92mg
色	ボディ：橙色 キャップ：橙色
剤形	硬カプセル剤
外形	
大きさ	4号カプセル
質量	約138mg
識別コード	OZA 0.92mg

4. 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）

5. 効能又は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。［1.4参照］

6. 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0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。［1.2、2.3-2.5、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照］

7.2 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、0.23mg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日以上の休薬
- 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

7.3 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類Aまたは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0.23mg、5～7日目は0.46mgを1日1回、8日目以降は1回0.92mgを2日に1回経口投与すること。［9.3.2、16.6.2参照］

7.4 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。

7.5 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ヵ月を要することがあるため、本剤投与終了から3ヵ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。［8.7、11.1.1参照］

7.6 スターターパックに含まれるカプセル（0.23mgカプセル及び0.46mgカプセル）と0.92mg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0.92mgカプセルを使用し、互換使用を行わないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、以下に注意すること。［1.2、2.3-2.5、7.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照］

8.1.1 本剤の投与開始前に12誘導心電図により心伝導異常の有無を確認し、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。

8.1.2 患者又はその家族等に対し、本剤投与後に失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。特に本剤の漸増期間中は、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じる可能性が高いため、十分注意すること。

8.2 本剤の漸増期間中には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。［11.1.5参照］

8.3 肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査（ALT、AST、ビリルビン等）を行い、以後も定期的な肝機能検査を行うこと。［9.3.2、11.1.4参照］

8.4 本剤の薬理作用により循環血中のリンパ球数が減少するため、本剤投与開始前に血液検査（血球数算定等）を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。本剤投与開始後、リンパ球数が$200/mm^3$未満となった場合には投与を中断して、患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候に注意すること。投与再開は、リンパ球数$500/mm^3$以上を目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。［9.1.2、11.1.1、11.1.6参照］

8.5 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹を発症すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往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、ワクチンの効果が十分に得られる期間が経過した後に本剤の投与を開始すること。

8.6 黄斑浮腫があらわれることがあるため、本剤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。患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。［1.3、9.1.3、11.1.3参照］

8.7 投与中止後の本剤の消失には3ヵ月を要することがあるため、この期間中は感染症等の副作用の発現に対する観察を継続すること。［7.5、9.1.2、11.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心拍数低下、心伝導異常、不整脈等を含む心疾患（禁忌対象を除く）のリスクを有する患者又はこれらのリスクを有する薬剤を投与中の患者

本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。本剤の投与を考慮する場合には、本剤の投与開始前に12誘導心電図及びバイタルサインを測定し、初回投与後6時間は継続してバイタルサインの測定を行うこと。投与から6時間経過後に12誘導心電図を測定し、異常が認められる場合には、12誘導心電図及びバイタルサインの測定を継続すること。また、初回投与後の患者の状態に応じて、漸増期間中も12誘導心電図及びバイタルサインを測定することを検討すること。なお、本剤を休薬し、再度

漸増を行う場合も、同様の測定を行うこと。本剤の投与により心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあり、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高い。［1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、10.2、11.1.5、17.3.2 参照］

9.1.2　感染症のある患者（活動性の感染症を有する患者を除く）

［2.2、8.4、8.7、11.1.1 参照］

9.1.3　黄斑浮腫の既往又は黄斑浮腫のリスク因子（ブドウ膜炎又は糖尿病の既往歴等）を有する患者

本剤投与開始前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な眼科学的検査を実施すること。［8.6、11.1.3 参照］

9.1.4　重度の呼吸器疾患を有する患者

症状が増悪するおそれがある。［15.2 参照］

9.3　肝機能障害患者

9.3.1　重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。［2.6、11.1.4 参照］

9.3.2　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

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、用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。［7.3、8.3、11.1.4、16.6.2 参照］

9.4　生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。［9.5 参照］

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギにおいて、オザニモドの臨床曝露量の 5 倍以上の曝露量で、胚・胎児死亡、骨化遅延、並びに大血管及び骨格の異常が認められている。［2.7、9.4 参照］

9.6　授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への本剤の移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはないが、ラットで本剤及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

9.7　小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8　高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下している。

10.　相互作用

オザニモドの活性代謝物 CC112273 はモノアミンオキシダーゼ（MAO）-B により生成し、その代謝には CYP2C8 が関与する。［16.7.1 参照］

10.1　併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒性麻しんワクチン 乾燥弱毒性風しんワクチン 乾燥 BCG 等 ［2.8 参照］	生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低 3 ヵ月間は接種を避けること。生ワクチンによる免疫獲得が必要な場合は、本剤投与開始 1 ヵ月以上前に接種すること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると、病原性をあらわすおそれがある。

10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8 阻害作用を有する薬剤 クロピドグレル等 ［16.7.1 参照］	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の活性代謝物の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
CYP2C8 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 ［16.7.1 参照］	本剤の活性代謝物の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の活性代謝物の代謝が促進され血中濃度が低下する。
MAO 阻害剤 セレギリン等	本剤の活性代謝物の血中濃度が変動するおそれがある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の活性代謝物の生成が阻害され血中濃度が低下する、又は本剤の活性代謝物の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
QT 延長作用のある薬剤 クラス Ia 抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド 等 クラス III 抗不整脈剤 アミオダロン ソタロール等 ［9.1.1、11.1.5 参照］	心拍数の減少により、Torsades de pointes 等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 ジゴキシン等 ［9.1.1、11.1.5 参照］	心拍数の減少により、徐脈や心ブロックが発現する可能性がある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数減少に対して潜在的な相加作用がある。
β遮断剤 プロプラノロール 等 カルシウムチャネル拮抗剤 ジルチアゼム等 ［9.1.1、11.1.5、16.7.4、16.7.5 参照］	心拍数の減少により、徐脈や心ブロックが発現する可能性がある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用する際には注意すること。なお、本剤の投与開始時に、β遮断剤とカルシウムチャネル拮抗剤との 3 剤併用はしないことが望ましい。	心拍数減少に対して潜在的な相加作用がある。
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与終了後 3 ヵ月間はワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹（2.8%）、口腔ヘルペス（0.6%）等の感染症があらわれることがある。［2.2、7.5、8.4、8.7、9.1.2 参照］

11.1.2 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害、視覚障害等の PML が疑われる症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 黄斑浮腫（0.6%）

異常が認められた場合には眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、本剤の投与を中止すること。［1.3、8.6、9.1.3 参照］

11.1.4 肝機能障害（4.5%）

悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸、褐色尿等の肝機能障害が疑われる症状があらわれた場合には、肝機能検査を実施し、肝機能障害が確認された場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［2.6、8.3、9.3.1、9.3.2 参照］

11.1.5 徐脈性不整脈（1.7%）

本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 ［1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、8.2、9.1.1、10.2、17.3.2 参照］

11.1.6 リンパ球減少（10.2%）

［8.4 参照］

11.1.7 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI 等による画像診断を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			上咽頭炎
免疫系障害		過敏症（発疹、蕁麻疹を含む）	
神経系障害	頭痛		
血管障害	高血圧		
一般・全身障害および投与部位の状態			末梢性浮腫
臨床検査	γ-GTP 増加、ALT 増加		努力呼気量減少、努力肺活量減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤のカプセルを噛んだり、開けたりせずにそのまま飲み込んで服用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤との因果関係は明確ではないが、国内外の臨床試験において悪性腫瘍が報告されている。他の S1P 受容体調節剤において皮膚悪性腫瘍のリスクの増加が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びサルを用いた一般毒性試験において、肺重量の増加及び肺胞の単核細胞浸潤の発現率の増加が認められた。［9.1.4 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（33 例）にオザニモド 0.23mg を低脂肪食摂取後に単回経口投与したときのオザニモド及び主要活性代謝物 CC112273 の薬物動態パラメータを下表に示す[1)]。

測定対象	時点	オザニモド投与量	薬物動態パラメータ		
			Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC(0-24h) (pg･h/mL)
オザニモド	投与 1 日目	0.23mg (N=33)	39.0±10.1	12.0 [6.03-16.0]※	592±163
CC112273	投与 1 日目	0.23mg (N=33)	102±17.8	16.0 [8.00-24.0]※	1555±306

平均値±標準偏差、※Tmax は中央値[範囲]

16.1.2 反復投与

日本人健康成人（33 例）にオザニモド 0.46、0.92、1.84mg[注)] を 4～10 日間の漸増期間を設け 1 日 1 回、28 日間反復経口投与したときのオザニモド及び CC112273 の薬物動態パラメータを下表に示す[1)]。

測定対象	時点	オザニモド投与量	薬物動態パラメータ		
			Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC(TAU) (pg･h/mL)
オザニモド	投与 28 日目	0.46mg (N=11)	126±22.0	10.0 [6.00-14.0]※	2290±450
		0.92mg (N=10)	300±81.5	9.00 [0.00-14.0]※	5587±1405
		1.84mg (N=12)	599±115	8.00 [6.00-14.0]※	11212±2471
CC112273	投与 28 日目	0.46mg (N=11)	1972±626	10.0 [8.00-14.0]※	42137±13123
		0.92mg (N=10)	4108±1196	10.0 [0.00-16.0]※	86856±24446
		1.84mg (N=12)	7998±1760	10.1 [8.00-24.0]※	167850±37765

投薬スケジュール：［0.46mg 反復投与］1～4 日目は 0.23mg、5～28 日目は 0.46mg を 1 日 1 回経口投与［0.92mg 反復投与］1～4 日目は 0.23mg、5～7 日目は 0.46mg、8～28 日目は 0.92mg を 1 日 1 回経口投与［1.84mg 反復投与］1～4 日目は 0.23mg、5～7 日目は 0.46mg、8～10 日目は 0.92mg、11～28 日目は 1.84mg を 1 日 1 回経口投与

平均値±標準偏差、※Tmax は中央値[範囲]

母集団薬物動態解析から推定された日本人の潰瘍性大腸炎患者にオザニモド 0.92mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態におけるオザニモド及び CC112273 の薬物動態パラメータを下表に示す[2]。オザニモドの血漿中濃度は投与開始後 7 日以内に定常状態に到達し、累積率は約 2 であった。CC112273 の血漿中濃度は投与開始後約 57 日で定常状態に到達し、累積率は約 18 であった[3]。

測定対象	薬物動態パラメータ	
	Cmax（pg/mL）	AUC(TAU)（pg･h/mL）
オザニモド（N=127）	454±82.4	8280±1560
CC112273（N=131）	8270±3990	195000±95200

平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（24 例）にオザニモド 0.92mg を高脂肪食又は低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してオザニモドの Cmax 及び AUC に食事の影響は認められなかった[4]（外国人データ）。

16.3 分布

オザニモドの見かけの分布容積（Vz/F）は 5590L であり、組織に広範囲に分布することが示された[5]（外国人データ）。オザニモド（500～1,000nmol/L）のヒト血漿蛋白結合率は 97.8～98.7%であった。CC112273 及び活性代謝物 CC1084037（いずれも 500nmol/L）のヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ 99.1%及び 99.3%であった[6]。

16.4 代謝

オザニモドはアルデヒドデヒドロゲナーゼ（ALDH）/アルコールデヒドロゲナーゼ（ADH）及び CYP3A4 による一次代謝によりそれぞれ C-酸化体及び N-脱アルキル化体へと代謝され、N-脱アルキル化体は N-アセチルトランスフェラーゼ（NAT）-2 により N-アセチル化体が生成するか、MAO-B により脱アミノ化されて主要活性代謝物 CC112273 が生成する。CC112273 はカルボニルレダクターゼ（CBR）により還元されて活性代謝物 CC1084037 が生成するか、CYP2C8 による酸化を受け C-酸化体が生成する。CC1084037 はアルド・ケトレダクターゼ（AKR）1C1/1C2 及び/又は 3β-及び 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）により速やかに酸化されて CC112273 となる。CC112273 と CC1084037 は酸化還元反応により相互変換される。さらに、オキサジアゾール環の嫌気性還元代謝による多くの不活性代謝物の形成に腸内細菌叢が関与する[5]。

健康成人（28 例）にオザニモド 1.84mg[注)] を反復投与したとき、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の循環血中の曝露量はそれぞれ活性薬物の総曝露量の 6%、73%及び 15%であり、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 を合わせると循環血中の活性薬物の総曝露量の約 94%を占めた[7]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人（6 例）に ^{14}C 標識したオザニモド 0.92mg を単回経口投与したとき、投与放射能の約 26%及び 37%がそれぞれ投与 240 時間後までの尿中及び投与 504 時間後までの糞中に、主に不活性代謝物として排泄された[5]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

末期腎不全（ESRD）の被験者（8 例）及び腎機能正常被験者（8 例）にオザニモド 0.23mg を単回経口投与したとき、腎機能障害がオザニモド及び CC112273 の薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった[8]（外国人データ）。

測定対象	薬物動態パラメータの幾何平均比［90%信頼区間］ 末期腎不全被験者/腎機能正常被験者	
	Cmax	AUC(TAU)
オザニモド	0.922［0.682-1.247］	1.270［0.951-1.696］
CC112273	0.781［0.666-0.917］	0.766［0.606-0.969］

16.6.2 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害被験者（各 8 例）並びに肝機能正常被験者（10 例）にオザニモドを投与 1～4 日目に 0.23mg、5～7 日目に 0.46mg、8 日目に 0.92mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、肝機能障害が投与 8 日目のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった[9]（外国人データ）。重度の肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 C）における試験は実施していない。［7.3、9.3.2 参照］

肝機能障害の程度	測定対象	薬物動態パラメータの幾何平均比 ［90%信頼区間］ 肝機能障害被験者/肝機能正常被験者	
		総 Cmax 非結合形 Cmax	総 AUC(LAST) 非結合形 AUC(LAST)
軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 A、スコア 5～6）	オザニモド	1.6338［0.9660-2.7633］ 1.8648［1.0375-3.3519］	1.5993［0.7704-3.3197］ 1.8253［0.8197-4.0646］
	CC112273	1.3163［0.8703-1.9908］ 1.4745［0.8715-2.4947］	1.9767［1.0240-3.8155］ 2.2143［1.0661-4.5988］
	CC1084037	1.3085［0.8819-1.9414］ 1.4526［0.9038-2.3345］	2.0695［0.8946-4.7872］ 2.2974［0.9324-5.6610］
中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B、スコア 7～9）	オザニモド	1.3569［0.8252-2.2310］ 1.6891［0.9572-2.9809］	1.1718［0.5799-2.3679］ 1.4587［0.6828-3.1164］
	CC112273	0.9222［0.6338-1.3417］ 1.3371［0.8478-2.1088］	1.3769［0.8782-2.1586］ 1.9964［1.1955-3.3337］
	CC1084037	1.0321［0.7374-1.4447］ 1.3577［0.9420-1.9568］	1.6144［0.9823-2.6534］ 2.1236［1.1815-3.8170］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

オザニモドは複数の生体内変換経路を介して広範に代謝され、一部 CYP3A4 により代謝される。主要活性代謝物 CC112273 は MAO-B により生成し、その代謝には CYP2C8 が関与する。オザニモドは P-gp の基質である。

薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[10]（外国人データ）。［10.、10.2 参照］

併用薬の存在下におけるオザニモド及び活性代謝物の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	オザニモド投与量	測定対象	薬物動態パラメータの幾何平均比［90%信頼区間］併用/非併用	
				Cmax	AUC(LAST)又はAUC(INF)
シクロスポリン(P-gp/BCRP阻害薬)	600mg単回	0.46mg単回	オザニモド	1.008［0.881-1.153］	1.193［0.997-1.427］
			CC112273	0.865［0.746-1.003］	1.020［0.850-1.223］
			CC1084037	0.992［0.865-1.139］	1.109［0.714-1.724］
ゲムフィブロジル(国内未承認)(CYP2C8阻害薬)	600mg1日2回	0.46mg単回	オザニモド	1.083［0.9455-1.2402］	0.972［0.8499-1.1110］
			CC112273	1.265［1.0782-1.4830］	1.470［1.1083-1.9502］
			CC1084037	1.353［1.1368-1.6096］	1.687［1.2545-2.2697］
イトラコナゾール(CYP3A/P-gp阻害薬)	200mg1日1回	0.92mg単回	オザニモド	1.026［0.8984-1.1719］	1.125［0.9702-1.3048］
			CC112273	0.786［0.6942-0.8889］	0.945［0.8112-1.1016］
			CC1084037	0.775［0.6649-0.9041］	0.883［0.7547-1.0322］
リファンピシン(CYP3A/2C8誘導薬)	600mg1日1回	0.92mg単回	オザニモド	0.789［0.6759-0.9199］	0.758［0.6409-0.8970］
			CC112273	0.868［0.7467-1.0093］	0.402［0.3193-0.5057］
			CC1084037	0.848［0.7201-0.9981］	0.446［0.3456-0.5767］

母集団薬物動態解析より、潰瘍性大腸炎患者にオザニモド0.92mg を1日1回反復投与したときの定常状態におけるCC112273 のAUC(TAU)は、プレドニゾン又はプレドニゾロンの非併用時及び併用時でそれぞれ93400pg･h/mL及び97800pg･h/mL と推定された[10]。

16.7.2 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

オザニモドが併用薬の薬物動態に及ぼす影響は以下のとおりであった[11]（外国人データ）。

オザニモドの存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	オザニモド投与量	薬物動態パラメータの幾何平均比［90%信頼区間］併用/非併用	
			Cmax	AUC(INF)
エチニルエストラジオール(経口避妊薬)	35μg単回	0.92mg1日1回	0.999［0.937-1.065］	0.948［0.917-0.981］
ノルエチステロン(経口避妊薬)	1mg単回	0.92mg1日1回	0.924［0.839-1.017］	0.922［0.873-0.974］

16.7.3 プソイドエフェドリン

健康成人（56例）に、プラセボ又はオザニモド1.84mg[注)]を10日間の漸増期間を設け1日1回、30日間反復経口投与し、投与30日目にプソイドエフェドリン60mgを併用で単回経口投与し、オザニモドとプソイドエフェドリンの併用投与が血圧に及ぼす影響を評価した。オザニモドとプソイドエフェドリンを併用投与したときとプソイドエフェドリンを単独投与したときの収縮期血圧及び拡張期血圧の最小二乗平均値の差［90%信頼区間］は、それぞれ0.86［-1.81,3.53］mmHg及び0.64［-1.23,2.51］mmHgであった[7]（外国人データ）。

16.7.4 プロプラノロール

健康成人（18例）に、プロプラノロール80mgを1日1回5日間反復経口投与、投与5日目にオザニモド0.23mgを併用で単回経口投与し、オザニモドとプロプラノロールの併用投与の陰性変時作用を評価した。プロプラノロールの定常状態時にオザニモドを併用投与したときの投与12時間までの心拍数の最低値の最小二乗平均値について、オザニモド単独投与時との差［95%信頼区間］は0.47［-2.18,3.12］bpm、プロプラノロール単独投与時との差［95%信頼区間］は-3.60［-5.09,-2.12］bpmであった[12]（外国人データ）。オザニモド0.92mgを反復投与したときの定常状態における評価並びにオザニモド、プロプラノロール及びカルシウムチャネル拮抗薬の3剤を併用したときの評価は実施していない。［10.2参照］

16.7.5 ジルチアゼム

健康成人（18例）に、ジルチアゼム240mgを1日1回5日間反復経口投与、投与5日目にオザニモド0.23mgを併用で単回経口投与し、オザニモドとジルチアゼムの併用投与の陰性変時作用を評価した。ジルチアゼムの定常状態時にオザニモドを併用投与したときの投与12時間までの心拍数の最低値の最小二乗平均値について、オザニモド単独投与時との差［95%信頼区間］は-1.39［-3.17,0.39］bpm、ジルチアゼム単独投与時との差［95%信頼区間］は-4.60［-7.49,-1.71］bpmであった[12]（外国人データ）。オザニモド0.92mgを反復投与したときの定常状態における評価並びにオザニモド、ジルチアゼム及びβ遮断薬の3剤を併用したときの評価は実施していない。［10.2参照］

注）本剤の承認された用法及び用量は「オザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

経口5-アミノサリチル酸製剤又はステロイドの投与歴がある中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した[13]。オザニモド0.92mg若しくは0.46mg※又はプラセボを1日1回経口投与した。オザニモドは漸増投与し、オザニモド0.46mg群では、1～4日目は0.23mg、以降は0.46mgを1日1回経口投与し、オザニモド0.92mg群では、1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、以降は0.92mgを1日1回経口投与した。主要評価項目である投与12週時点の臨床的改善率[注1)]は下表のと

おりであり、主要評価項目においてオザニモド0.46mg群及びオザニモド0.92mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善が認められた。

	オザニモド0.46mg群	オザニモド0.92mg群	プラセボ群
投与12週時点の臨床的改善率	52.9%（36/68例）	61.5%（40/65例）	32.3%（21/65例）
プラセボ群との差［95%信頼区間］、p値[ab]	20.6［4.4,36.7］%、0.0158	30.1［14.0,46.2］%、0.0006	－

a. 生物製剤の使用歴及びステロイドの使用（あり又はなし）により層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定に基づく
b. 有意水準両側5%。0.92mg群、0.46mg群の順で検定をする固定順序法により多重性を調整

投与12週時点の臨床的寛解率[注2)]は、オザニモド0.46mg群で17.6%（12/68例）、オザニモド0.92mg群で24.6%（16/65例）、プラセボ群で1.5%（1/65例）であった。
投与12週時に臨床的改善が認められた患者は同じ治療を継続した。当該患者における投与52週時点の臨床的寛解率[注2)]は、オザニモド0.46mg群で17.6%（12/68例）、オザニモド0.92mg群で29.2%（19/65例）、プラセボ群で7.7%（5/65例）であった。

投与12週までの副作用発現割合は、オザニモド0.46mg群で14.7%（10/68例）、オザニモド0.92mg群で23.1%（15/65例）及びプラセボ群で13.8%（9/65例）であった。主な副作用は、オザニモド0.46mg群で肝機能検査値上昇2.9%（2/68例）、オザニモド0.92mg群でALT増加3.1%（2/65例）、AST増加3.1%（2/65例）及び肝機能異常3.1%（2/65例）であった。
投与52週までの副作用発現割合は、オザニモド0.46mg群で20.6%（14/68例）、オザニモド0.92mg群で32.3%（21/65例）及びプラセボ群で13.8%（9/65例）であった。主な副作用は、オザニモド0.46mg群でγ-GTP増加5.9%（4/68例）、頭痛2.9%（2/68例）及び肝機能検査値上昇2.9%（2/68例）、オザニモド0.92mg群でALT増加4.6%（3/65例）、帯状疱疹3.1%（2/65例）、回転性めまい3.1%（2/65例）、肝機能異常3.1%（2/65例）、γ-GTP増加3.1%（2/65例）、AST増加3.1%（2/65例）及び肝機能検査値上昇3.1%（2/65例）であった。
注1）完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上かつ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ポイント以上低下又は絶対値が1ポイント以下となった場合
注2）直腸出血サブスコアが0ポイントで、排便回数サブスコアが1ポイント以下で（かつ排便回数サブスコアがベースラインから1ポイント以上低下）、かつ内視鏡所見サブスコアが1ポイント以下の場合

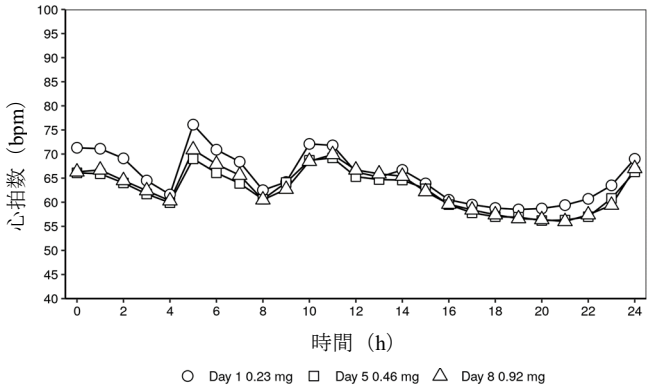
17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人を対象としたQT/QTc評価試験において、オザニモドを1～4日目に0.23mg、5～7日目に0.46mg、8～10日目に0.92mg、11～14日目に1.84mg※を1日1回反復経口投与したとき、QTcF間隔のベースラインからの変化量（プラセボ補正）の95%片側信頼区間の上限は閾値の10msecを下回り、QTc間隔の延長は認められなかった[14)]。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、投与52週時までに500msec超又はベースラインから60msec超のQTcF延長を示した患者がオザニモド0.46mg群で、各々、3.0%（2/67例）及び3.0%（2/67例）に認められた。オザニモド0.92mg群ではいずれも認められなかった[15)]。

17.3.2 心拍数に対する影響

健康成人にオザニモドを1～4日目に0.23mg、5～7日目に0.46mg、8日目以降に0.92mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目、5日目、8日目の心拍数の推移は以下のとおりであった[16)]（外国人データ）。［1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5参照］



※本剤の承認された用法及び用量は「オザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

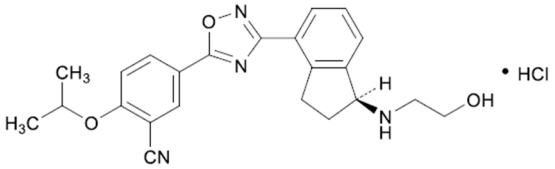
オザニモドは、スフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体1（$S1P_1$受容体）及び$S1P_5$受容体に対して高い親和性で選択的に結合する。$S1P_1$受容体に結合し活性化が生じると$S1P_1$受容体の内在化及び分解が誘導されるため、機能的には拮抗作用を示す[17)、18)]。この作用により、リンパ球はリンパ組織と全身循環血間のS1P濃度勾配を感知することができなくなるため、末梢リンパ組織にリンパ球が保持され、循環血中のリンパ球数が減少する。大腸炎の非臨床モデルにおいて、循環血中及び結腸のリンパ球数の減少に伴い、大腸炎の症状及び病理組織学的所見が改善することが示されている[19)～21)]。

18.2 げっ歯類炎症性腸疾患モデルに対する作用

2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）誘発、又はナイーブT細胞養子移入による炎症性腸疾患げっ歯類モデルで、オザニモドの投与によって、疾患由来の体重減少、大腸の重量と長さに基づく疾患重症度並びに近位及び遠位結腸の病理組織学的所見の改善が認められた[22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：オザニモド塩酸塩（Ozanimod Hydrochloride）
化学名：5-(3-{(1*S*)-1-[(2-Hydroxyethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]benzonitrile monohydrochloride
分子式：$C_{23}H_{24}N_4O_3$・HCl
分子量：440.92
構造式：



性状：白色～類白色の固体である。

21. 承認条件

22. 包装

〈ゼポジアカプセルスターターパック〉

7 カプセル［（0.23mg×4 カプセル、0.46mg×3 カプセル）×1 パック］
〈ゼポジアカプセル 0.92mg〉
28 カプセル［7 カプセル（PTP）×4］

23. 主要文献

1）社内資料：日本人の薬物動態試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.13）
2）社内資料：母集団薬物動態解析
3）社内資料：オザニモドの薬物動態特性（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3.1.4）
4）社内資料：食事の影響評価試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
5）社内資料：マスバランス試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.10）
6）社内資料：蛋白結合（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.1.2.1.2）
7）社内資料：Pseudoephedrine との薬物相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.16）
8）社内資料：腎機能障害の影響評価試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.7）
9）社内資料：肝機能障害の影響評価試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.19）
10）社内資料：シクロスポリン、ゲムフィブロジル、イトラコナゾール、リファンピシン、プレドニゾン又はプレドニゾロンとの薬物相互作用（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3.7.3）
11）社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.8）
12）社内資料：プロプラノロール又はジルチアゼムとの薬物相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.9）
13）社内資料：RPC01-3103 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5.1）
14）社内資料：QT/QTc 評価試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.4.1）
15）社内資料：心臓電気生理学（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3.4.5）
16）社内資料：心臓への影響評価試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.12）
17）社内資料：In vitro 薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.1.3）
18）Scott FL, et al. Br J Pharmacol. 2016; 173:1778-1792
19）Sanada Y, et al. PLoS One. 2011; 6:e23933.
20）Shimano K, et al. PLoS One. 2019; 14:e0226154.
21）Song J, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2008; 324:276-283.
22）社内資料：In vivo 薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町 1-2-1
（TEL）0120-093-507

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町 1-2-1

1 効能又は効果（案）、効能又は効果に関連する注意（案）、及びその設定根拠

1.1 効能又は効果（案）

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）

1.1.1 効能又は効果（案）の設定根拠

オザニモドはスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体のサブタイプ 1（$S1P_1$）と 5（$S1P_5$）に対して作用する経口投与が可能な調節薬である。S1P シグナル伝達は複数の免疫機能に関与しており、炎症性腸疾患の治療薬として S1P 受容体調節薬を利用できる可能性が提唱されている。オザニモドが治療効果を示す機序は、オザニモドがリンパ球表面の $S1P_1$ に作用することでリンパ球をリンパ組織内に滞留させ、中枢神経系や腸などの炎症部位へのリンパ球の遊走を抑制することに関与していると考えられる。潰瘍性大腸炎（UC）は免疫介在性の炎症性疾患であるため、循環血中のリンパ球数が減少することで炎症性細胞の更なる動員や炎症性サイトカインの局所的な放出を防ぎ、結腸粘膜が継続的に損傷する状況を改善できる可能性がある。これらの炎症反応を軽減させることで、疾患活動性を低下させ、粘膜を治癒させることができると期待される。

上記の効能又は効果（案）は、中等症又は重症の UC 患者を対象としてオザニモドの臨床的有効性及び安全性を評価した国内第 2/3 相試験 1 試験（RPC01-3103 試験、以下 3103 試験）、海外第 2 相試験 1 試験（RPC01-202 試験）、並びに海外第 3 相試験 2 試験（RPC01-3101 試験及び RPC01-3102 試験）の成績に基づき設定した。このうち 3103 試験を有効性及び安全性の主要な評価資料とし、それ以外の海外試験を参考資料とした（モジュール 2.5、1.3 項）。

3103 試験は、国内第 2/3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、導入期（12 週間）、維持期（40 週間）及びオープンラベル継続投与（OLE）期で構成された。日本人の中等症又は重症の活動性 UC 患者［5-アミノサリチル酸（5-ASA）又はコルチコステロイドによる治療歴を有する患者］を対象とした。主要目的は、オザニモド 2 用量（0.46 mg 及び 0.92 mg の 1 日 1 回投与）の有効性における用量反応性を評価し、オザニモドのプラセボと比較した有効性を 12 週時点の臨床的改善によって検証することであった。

3103 試験の導入期（12 週時点）では、主要評価項目［12 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合］が達成された［オザニモド 0.92 mg 群（61.5%） vs プラセボ群（32.3%）（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p = 0.0006$）、オザニモド 0.46 mg 群（52.9%） vs プラセボ群（32.3%）（$p = 0.0158$）］（モジュール 2.5、4.4.1 項）。導入期のその他の有効性評価項目についても主要評価項目と同様の結果が得られ、オザニモド 0.92 mg 及び 0.46 mg の 12 週間投与により、プラセボと比べて臨床的改善、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が認められた。これらの治療効果は用量依存的であり、オザニモド 0.92 mg の方が 0.46 mg よりも高かった。主要評価項目についてのランダム化層別因子、被験者のベースラインの背景因子及び疾患特性

Approved v2.0

因子に基づく部分集団解析の結果から、スクリーニング時のコルチコステロイド使用の有無別及び生物製剤治療歴の有無別を含むすべての部分集団で、オザニモド 0.92 mg の投与によりプラセボと比べて一貫して高い治療効果が得られることが示された（モジュール 2.5、4.5 項）。また、一部の部分集団（ベースライン便中カルプロテクチン<= 250 µg/g）を除いて、オザニモド 0.46 mg のプラセボと比べた高い治療効果も認められた。大部分の部分集団で、プラセボ群と比較した治療効果はオザニモド 0.92 mg 群の方が 0.46 mg 群よりも数値的に高く、全体集団の結果と同様であった。以上の有効性結果から、日本人 UC 患者に対してオザニモド 0.92 mg 投与により 0.46 mg と比べて高い治療効果が得られることが示された。

オザニモド 0.92 mg 及び 0.46 mg のプラセボと比較した高い治療効果は、維持期（52 週時点）でも認められた（モジュール 2.5、4.4.2 項）。また、52 週時点の臨床的寛解、内視鏡的改善及び粘膜治癒の結果から、オザニモド 0.92 mg の長期投与により 0.46 mg と比べて高い治療効果が得られた。さらに、維持期へ移行した被験者を対象とした臨床的改善及び臨床的寛解についての事後解析の結果及び維持期における部分的 Mayo スコアの変化量の推移からも、レスポンダーにおけるオザニモド 0.92 mg の治療効果は長期にわたり持続することが示された（モジュール 2.5、4.4.3 項）。このことは、海外第 3 相試験（3101 試験）でオザニモド 0.92 mg の有効性の維持が認められたことからも支持された（モジュール 2.7.3、3.2.2.1.1 項）。

3103 試験において日本人の中等症又は重症の UC 患者を対象としてオザニモドを経口投与したときの安全性プロファイルは良好であり、高い忍容性が示された（モジュール 2.5、5.12 項）。また、導入期＋維持期及び OLE 期の安全性データからオザニモドの 12 週を超える使用や長期使用の安全性プロファイルも良好であることが示された。投与中止に至った有害事象の発現割合が低かったことからも、オザニモドの高い忍容性が示唆された。用量依存的な安全性の懸念は認められなかった。また、オザニモドの日本人での安全性プロファイルが、海外試験で得られた安全性プロファイルと大きく異ならないことも確認された。

以上より、オザニモドは日本人の中等症から重症の UC 患者に対して、UC の臨床症状と粘膜損傷等を継続的に改善する高い有効性を発揮し、安全性プロファイルも良好であったことから、臨床上の有用性が示された。そのため、上記の効能又は効果（案）を設定することは妥当と考えられた。

1.2 効能又は効果に関連する注意（案）

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。［1.4 参照］

1.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

3103 試験では 5-ASA 又はコルチコステロイドによる治療歴を有する UC 患者を対象としたため、適切な投与対象を特定する目的で上記の注意を設定した。

Approved v2.0

2 用法及び用量（案）、用法及び用量に関連する注意（案）、及びその設定根拠

2.1 用法及び用量（案）

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

2.1.1 用法及び用量（案）の設定根拠

日本人の中等症又は重症の活動性 UC 患者を対象とした 3103 試験では、オザニモドの用法及び用量は以下のとおりとした。

- オザニモド 0.92 mg 群：1 日 1 回経口投与。7 日間の漸増投与期間（1～4 日目：0.23 mg/day 及び 5～7 日目：0.46 mg/day）を設けた後、8 日目以降は 0.92 mg/day を投与。
- オザニモド 0.46 mg 群：1 日 1 回経口投与。7 日間の漸増投与期間（1～4 日目：0.23 mg/day 及び 5～7 日目：0.46 mg/day）を設けた後、8 日目以降は 0.46 mg/day を投与。

3103 試験での用法及び用量の選択

海外第 2 相試験（202 試験）では、それまでの非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき、オザニモドの用量として 0.46 mg 及び 0.92 mg を選択した。202 試験でオザニモド 0.46 mg、0.92 mg 及びプラセボを 1 日 1 回投与した結果、投与 9 週時点の臨床的寛解及び改善の有効性は用量依存的に高くなり、0.92 mg の有効性はプラセボと比べて統計的に有意に良好であった。安全性プロファイルは許容範囲であり、0.46 mg と 0.92 mg で同様であった。この結果から、海外第 3 相試験（3101 試験）ではオザニモドの用量として 0.92 mg を用いた。また、日本人及び白人の健康成人で薬物動態（PK）及び薬力学的作用を比較した第 1 相試験（RPC01-1905 試験及び RPC01-1911 試験）では、オザニモド 0.92 mg までの単回及び反復投与時の PK 及び薬力学的作用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日本人と白人で同様であった。以上の結果に基づき、3103 試験では日本人 UC 患者でのオザニモドの有効性及び安全性、並びに用量反応性を確認するため、0.92 mg 及び 0.46 mg を選択した。

3103 試験での漸増投与法の選択

S1P 受容体調節薬は、投与開始後に一過性かつ用量依存的な徐脈性不整脈を引き起こすことが示されている。オザニモドは選択的 $S1P_1$ 及び $S1P_5$ 調節薬である。健康成人を対象とした海外第 1 相試験（RPCS001 試験）では、オザニモドを 0.92 mg 以上の用量で単回投与した群で心拍数の低下が認められた。また、用量漸増投与したコホートでは、初回投与時の心拍数低下を最小限とすることが明らかとなった。そのため、オザニモドの第 2 相及び第 3 相試験では、オザニモドの用量を 1 週間かけて 0.23 mg から 2 段階で漸増する投与法を採用した。再発性多発性硬化症（RMS）を対象とした海外第 2 相試験（RPC01-201A 試験）及び 202 試験では、試験開始当初、1 日目、5 日目、及び 8 日目に心臓モニタリングを実施し、初期に登録された被験者での心臓モニタリングを詳細に分析することを計画した。その結果、臨床的に重要な心拍数低下や心伝導異常は認められなかったため、そ

Approved v2.0

の後の治験実施計画書を改訂し、以降に登録する被験者での 5 日目及び 8 日目の心臓モニタリングは原則的に不要とした。RMS を対象とした第 3 相試験（RPC01-301 試験）及び RPC01-201B 試験では、全被験者で初回投与後 6 時間モニタリングが実施された。これらの結果を分析したところ、臨床的に重要な心拍数低下や心伝導異常は認められなかった。以上のように、用量漸増投与により初回投与時の心拍数低下を最小限とすることが明らかとなったことから、3103 試験でも本漸増投与法を採用した。

3103 試験での有効性及び安全性の結果に基づく用法及び用量の評価

1.1.1 項に示したとおり、3103 試験の導入期（12 週時点）では、オザニモド 0.92 mg 及び 0.46 mg の 12 週間投与により、プラセボと比べて臨床的改善、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が認められた。これらの治療効果は用量依存的であり、オザニモド 0.92 mg 投与により 0.46 mg と比べて高い治療効果が得られることが示された。また、維持期（52 週時点）でもオザニモド 0.92 mg 及び 0.46 mg のプラセボと比較した高い治療効果が認められ、さらにオザニモド 0.92 mg では 0.46 mg よりも高い治療効果が得られた。

3103 試験では、オザニモド 0.92 mg 及び 0.46 mg ともに高い忍容性が認められた。また、オザニモドの用量依存的な安全性の懸念も認められなかった。心臓への影響について、投与開始 7 日間の漸増投与期間を設けることにより、徐脈及びそれに関連する心疾患関連の懸念は認められなかった。3103 試験で確認されたオザニモドの安全性プロファイルは海外臨床試験での安全性プロファイルと同様であり、日本人 UC 患者における新たな安全性の懸念は認められなかった。

曝露-反応解析に基づく用法及び用量の評価

3103 試験の導入期及び維持期における有効性の曝露-反応解析では、オザニモドの主要活性代謝物 CC112273 の曝露量の増加に伴い、臨床的改善／寛解が認められた被験者の割合は増加傾向を示した（モジュール 2.7.2、3.4.2 項）。海外データに 3103 試験のデータを統合した安全性の曝露-反応解析では、注目すべき有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、感染症および寄生虫症）の発現について、CC112273 の曝露量による臨床的に意味のある差異は認められなかった（モジュール 2.7.2、3.4.3 項）。これらの結果は、上記の 3103 試験で認められた有効性及び安全性の結果を裏付けるものであった。

臨床推奨用法及び用量の結論

3103 試験の有効性及び安全性の結果から、日本人の中等症又は重症の活動性 UC 患者に対するオザニモド 0.92 mg の経口投与により、臨床的及び内視鏡学的に高い治療効果が得られ、かつその治療効果は長期にわたり持続し、さらに安全性プロファイルは許容範囲であることが示されたため、オザニモドの臨床推奨用量は 0.92 mg とすることが妥当と考えられた。曝露-反応解析の結果からも、オザニモド 0.92 mg の 1 日 1 回投与が UC 患者における治療の至適用量であることが支持された。また、心疾患関連の有害事象のリスクを低減するため、投与開始 7 日間（0.23 mg を 4 日間、0.46 mg

Approved v2.0

を 3 日間）の漸増投与期間を設定することが妥当と考えられた。以上に基づき、2.1 項に示した用法及び用量（案）を設定した。

2.2 用法及び用量に関連する注意（案）

7.1 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。［1.2、2.3-2.5、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2 参照］

7.2 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、0.23mg 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 日以上の休薬
- 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

7.3 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 0.23mg、5～7 日目は 0.46mg を 1 日 1 回、8 日目以降は 1 回 0.92mg を 2 日に 1 回経口投与すること。［9.3.2、16.6.2 参照］

7.4 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。

7.5 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 ヵ月を要することがあるため、本剤投与終了から 3 ヵ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。［8.7、11.1.1 参照］

7.6 スターターパックに含まれるカプセル（0.23mg カプセル及び 0.46mg カプセル）と 0.92mg 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 0.92mg カプセルを使用し、互換使用を行わないこと。

2.2.1 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

7.1：

S1P 受容体調節薬は、投与開始後に一過性かつ用量依存的な徐脈性不整脈を引き起こすことが報告されており、$S1P_1$ は心拍数の調節に関与する重要な受容体サブタイプのひとつであると考えられている[1,2]。

Approved v2.0

健康成人を対象としたオザニモドの海外第 1 相用量漸増試験（RPCS001 試験）では、用量漸増投与により、初回投与時の心拍数低下を最小限にできることが明らかとなった。そのため、以降のオザニモドの第 2 相及び第 3 相試験ではオザニモドの用量を 7 日間かけて 0.23 mg から 2 段階で漸増する投与法が採用された。本漸増投与法を用いることにより、3103 試験を含むオザニモドの第 2 相及び第 3 相試験では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い。一方、本漸増投与法を用いなかった場合には心拍数低下のリスクが増大する可能性があるため、上記の注意を設定した。

7.2：

3103 試験の治験実施計画書では、「7.2.4 治験薬が服用されなかった場合の指示」として以下の基準を設けた。

- 投与開始（投与再開を含む）後 14 日以内に服用を 1 回忘れた場合、又はその後 2 週間（すなわち、投与後 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、7 日間の用量漸増レジメン（オザニモド 0.23 mg/day で 4 日間投与し、オザニモド 0.46 mg/day で 3 日間投与）で投与を再開しなければならない。被験者が用量漸増期間に服用しなかった場合、用量漸増期間の完了について、メディカルモニターに連絡して協議する。
- 投与開始後 14 日を経過した後に服用を 1 回忘れた場合、そのまま予定どおりに投与を継続する。
- 被験者が連続 14 日間を超えて治験薬を服用しなかった場合（有害事象／重篤な有害事象の発現を含め、理由を問わない）、治験薬の投与再開手順（場合によっては用量漸増や心臓モニタリングの手順を含める）について、メディカルモニターに連絡して協議する。

3103 試験ではこれらの基準で投与再開しても心拍数が大きく低下した被験者はいなかったことから、上記の投与再開の規定を設定した。

7.3：

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象にオザニモド及び活性代謝物の曝露量に対する肝機能障害の影響を評価したところ、オザニモドを 8 日間投与したときのオザニモドの活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 の全身曝露量は、正常な肝機能を有する被験者よりも軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者で概して高く、8 日目の CC112273 及び CC1084037 の投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積は、対照群と比較して 1.4～2.3 倍であった。軽度又は中等度の肝機能障害患者には、肝機能が正常な患者と同程度の定常状態における CC112273 の曝露量を維持するため、オザニモド 0.92 mg の 1 日 1 回投与から 0.92 mg の 2 日に 1 回の隔日投与への用法及び用量（投与間隔）の調節を行うことが推奨される。以上に基づき、上記の注意を設定した。

7.4：

本剤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、適時的に本剤の投与継続の是非の判断を行うことが適切であることから設定した。

Approved v2.0

7.5：

本剤の臨床試験においてこれらの薬剤と併用した際の成績がないため設定した。また、投与中止後の本剤の消失には 3 ヵ月を要することがあるため、その間も観察を継続する必要があることから記載した。

7.6：

含量違いの製剤間の生物学的同等性については検討していないため設定した。

[1] Gergely P, Wallström E, Nuesslein-Hildesheim B, et al. Phase I study with the selective S1P1/S1P5 receptor modulator BAF312 indicates that S1P1 rather than S1P3 mediates transient heart rate reduction in humans. Mult Scler. 2009;15(9):S125-6.

[2] Horga A, Castilló J, Montalban X. Fingolimod for relapsing multiple sclerosis: an update. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(7):1183-96.

1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 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。 1.2 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。［2.3-2.5、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2 参照］ 1.3 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。［8.6、11.1.3 参照］ 1.4 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。［5.参照］	1.1 本剤の使用にあたり、緊急時に十分に対応可能な医療体制のもとで、リスクを上回る有益性が見込まれる患者のみに使用する必要があるため注意喚起として設定した。また、本剤の有効性及び危険性について患者に十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始する必要があるため設定した。 1.2 本剤投与開始時に一過性の心拍数低下が生じる可能性があるため、循環器を専門とする医師と連携して対応するなど、適切な処置が行える管理下で本剤を投与する旨の注意喚起を設定した。 1.3 黄斑浮腫が発現する可能性があるため、眼科医と連携がとれる場合に使用する旨の注意喚起を設定した。 1.4 本剤の治療開始前に既存の薬物治療の適用を考慮する必要があるため設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 活動性の感染症を有する患者［9.1.2、11.1.1 参照］ 2.3 本剤の投与開始前 6 ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を要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［1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2 参照］ 2.4 モビッツ II 型第 2 度房室ブロック、第 3 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（ペースメーカー使用患者を除く）［1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2 参照］ 2.5 重度かつ未治療の睡眠時無呼吸のある患者［1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2 参照］ 2.6 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1、11.1.4 参照］ 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］ 2.8 生ワクチンを接種しないこと［10.1 参照］	2.1 一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。 2.2 活動性の感染症を有する患者では、感染症が消失するまで本剤の投与開始を延期する必要があるため設定した。 2.3-2.5 本剤投与開始時に一過性の心拍数低下及び心伝導異常を生じる可能性を考慮し、臨床試験ではこれらの患者は除外基準に設定されていたことから、本剤の企業中核データシート（以下 CCDS）に基づき設定した。 2.6 重度の肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響は不明であることから設定した。

Approved v2.0

使用上の注意（案）	設定根拠
	2.7 本剤の非臨床試験において催奇形性所見が認められていることから設定した。 2.8 本剤は免疫系に抑制的に作用することから、類薬（他のS1P受容体調節薬）の添付文書を参考に設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、以下に注意すること。［1.2、2.3-2.5、7.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2 参照］ 8.1.1 本剤の投与開始前に 12 誘導心電図により心伝導異常の有無を確認し、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。 8.1.2 患者又はその家族等に対し、本剤投与後に失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。特に本剤の漸増期間中は、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じる可能性がある高い、十分注意すること。 8.2 本剤の漸増期間中には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。［11.1.5 参照］ 8.3 肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査（ALT、AST、ビリルビン等）を行い、以後も定期的な肝機能検査を行うこと。［9.3.2、11.1.4 参照］ 8.4 本剤の薬理作用により循環血中のリンパ球数が減少するため、本剤投与開始前に血液検査（血球数算定等）を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。本剤投与開始後、リンパ球数が 200/mm^3 未満となった場合には投与を中断して、患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候に注意すること。投与再開は、リンパ球数 500/mm^3 以上を目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。［9.1.2、11.1.1、11.1.6 参照］ 8.5 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹を発症すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往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、ワクチンの効果が十分に得られる期間が経過した後に本剤の投与を開始すること。 8.6 黄斑浮腫があらわれることがあるため、本剤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。患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。［1.3、9.1.3、11.1.3 参照］ 8.7 投与中止後の本剤の消失には 3 ヵ月を要することがあるため、この期間中は感染症等の副作用の発現に対する観察を継続すること。［7.5、9.1.2、11.1.1 参照］	8.1 本剤投与開始時に一過性の心拍数低下及び心伝導異常を生じる可能性があるため、本剤の投与開始前に心電図を測定し、心伝導異常の有無を確認する必要があることから設定した。 8.2 本剤の漸増期間中には、めまい、ふらつきがあらわれる可能性があるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させる必要があることから、類薬（他の S1P 受容体調節薬）の添付文書を参考に設定した。 8.3 本剤投与によりアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加等があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び定期的に肝機能検査値を確認する必要があることから記載した。 8.4 本剤投与による循環血中のリンパ球の減少により、感染症に対する感受性を高める可能性が懸念されるため、本剤投与開始前及び定期的に血液検査を行い、循環血中のリンパ球の減少及び感染症の発現に注意する必要があることから設定した。 8.5 本剤の投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往歴や予防接種の実施状況を確認する必要があることから設定した。また、必要に応じてワクチン接種を行うことが推奨されるため記載した。

Approved v2.0

使用上の注意（案）	設定根拠
	8.6 本剤投与により黄斑浮腫があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的な眼科的検査を実施する必要があることから設定した。また、患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施するよう設定した。 8.7 投与中止後の本剤の消失には 3 ヵ月を要することがあるため、その間も観察を継続する必要があることから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 心拍数低下、心伝導異常、不整脈等を含む心疾患（禁忌対象を除く）のリスクを有する患者又はこれらのリスクを有する薬剤を投与中の患者 本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。本剤の投与を考慮する場合には、本剤の投与開始前に 12 誘導心電図及びバイタルサインを測定し、初回投与後 6 時間は継続してバイタルサインの測定を行うこと。投与から 6 時間経過後に 12 誘導心電図を測定し、異常が認められる場合には、12 誘導心電図及びバイタルサインの測定を継続すること。また、初回投与後の患者の状態に応じて、漸増期間中も 12 誘導心電図及びバイタルサインを測定することを検討すること。なお、本剤を休薬し、再度漸増を行う場合も、同様の測定を行うこと。本剤の投与により心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあり、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性がある。［1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、10.2、11.1.5、17.3.2 参照］ 9.1.2 感染症のある患者（活動性の感染症を有する患者を除く） ［2.2、8.4、8.7、11.1.1 参照］ 9.1.3 黄斑浮腫の既往又は黄斑浮腫のリスク因子（ブドウ膜炎又は糖尿病の既往歴等）を有する患者 本剤投与開始前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な眼科学的検査を実施すること。［8.6、11.1.3 参照］ 9.1.4 重度の呼吸器疾患を有する患者 症状が増悪するおそれがある。［15.2 参照］	9.1.1 本剤投与開始時に一過性の心拍数低下及び心伝導異常を生じる可能性があるため、これらの患者では、本剤の投与について慎重に検討する必要があることから設定した。 9.1.2 本剤は循環血中のリンパ球を減少させるため、感染症が増悪するおそれがあることから設定した。 9.1.3 本剤の臨床試験において、黄斑浮腫が認められているため、これらの患者では、本剤投与開始前及び投与中に定期的な眼科学的検査を実施する必要があることから設定した。 9.1.4 本剤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、また、臨床試験には重度の肺疾患を有する患者は組み入れられていないことから設定した。
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。［2.6、11.1.4 参照］ 9.3.2 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	9.3.1 重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないことから設定した。 9.3.2 「7. 用法及び用量に関連する注意」の 7.5 項の設定根拠を参照

Approved v2.0

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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、用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。［7.3、8.3、11.1.4、16.6.2 参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。［9.5 参照］</td><td>ウサギにおいて、胚・胎児毒性が認められていることから、本剤の CCDS 及び非臨床試験成績に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギにおいて、オザニモドの臨床曝露量の 5 倍以上の曝露量で、胚・胎児死亡、骨化遅延、並びに大血管及び骨格の異常が認められている。［2.7、9.4 参照］</td><td>ウサギにおいて、胚・胎児毒性が認められていることから、本剤の CCDS 及び非臨床試験成績に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への本剤の移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはないが、ラットで本剤及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。</td><td>ラットで本剤及びその代謝物が乳汁中に移行したことから、本剤の CCDS 及び非臨床試験成績に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>国内において評価された小児等を対象とした臨床試験はないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下している。</td><td>65 歳以上の患者における臨床使用経験は限られていることから、本剤の CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
オザニモドの活性代謝物 CC112273 はモノアミンオキシダーゼ（MAO）-B により生成し、その代謝には CYP2C8 が関与する。［16.7.1 参照］</td><td>本剤の代謝酵素に関する情報を記載した。</td></tr>
<tr><td>10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>生ワクチン
乾燥弱毒性麻しんワクチン
乾燥弱毒性風しんワクチン
乾燥 BCG 等
［2.8 参照］</td><td>生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低 3 ヵ月間は接種を避けること。生ワクチンによる免疫獲得が必要な場合は、本剤投与開始 1 ヵ</td><td>本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると、病原性をあらわすおそれがある。</td></tr></table></td><td>「2. 禁忌」の 2.8 項の設定根拠を参照</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

	月以上前に接種すること。	

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8 阻害作用を有する薬剤 クロピドグレル等 ［16.7.1 参照］	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の活性代謝物の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
CYP2C8 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 ［16.7.1 参照］	本剤の活性代謝物の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の活性代謝物の代謝が促進され血中濃度が低下する。
MAO 阻害剤 セレギリン等	本剤の活性代謝物の血中濃度が変動するおそれがある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の活性代謝物の生成が阻害され血中濃度が低下する、又は本剤の活性代謝物の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
QT 延長作用のある薬剤 クラス I a 抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド等 クラス III 抗不整脈剤 アミオダロン ソタロール等 ［9.1.1、11.1.5 参照］	心拍数の減少により、Torsades de pointes 等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 ジゴキシン等	心拍数の減少により、徐脈や心ブロックが発現する可能性がある。本剤の投与開始時に、	心拍数減少に対して潜在的な相加作用がある。

本剤の薬物相互作用に関する臨床試験成績、CCDS、米国添付文書（USPI）及び欧州製品概要（SmPC）を参考に設定した。

Approved v2.0

使用上の注意（案）			設定根拠
［9.1.1、11.1.5 参照］	これらの薬剤と併用しないことが望ましい。		
β遮断剤 プロプラノロール等 カルシウムチャネル拮抗剤 ジルチアゼム等 ［9.1.1、11.1.5、16.7.4、16.7.5 参照］	心拍数の減少により、徐脈や心ブロックが発現する可能性がある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用する際には注意すること。なお、β遮断剤とカルシウムチャネル拮抗剤との 3 剤併用はしないことが望ましい。	心拍数減少に対して潜在的な相加作用がある。	
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与終了後 3 ヵ月間はワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。	

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1　感染症 帯状疱疹（2.8%）、口腔ヘルペス（0.6%）等の感染症があらわれることがある。［2.2、7.5、8.4、8.7、9.1.2 参照］ 11.1.2　進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明） 本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害、視覚障害等の PML が疑われる症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11.1.3　黄斑浮腫（0.6%） 異常が認められた場合には眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、本剤の投与を中止すること。［1.3、8.6、9.1.3 参照］ 11.1.4　肝機能障害（4.5%） 悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸、褐色尿等の肝機能障害が疑われる症状があらわれた場合には、肝機能検査を実施し、	臨床試験成績及び本剤の CCDS に基づき設定した。 副作用の発現頻度は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において本剤 0.92mg を投与された全ての症例（カットオフ時点のオープンラベル継続投与を含む）の結果に基づき記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
肝機能障害が確認された場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［2.6、8.3、9.3.1、9.3.2 参照］ 11.1.5 徐脈性不整脈（1.7%） 本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。［1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、8.2、9.1.1、10.2、17.3.2 参照］ 11.1.6 リンパ球減少（10.2%） ［8.4 参照］ 11.1.7 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明） 頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI 等による画像診断を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11.2 その他の副作用	

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			上咽頭炎
免疫系障害		過敏症（発疹、蕁麻疹を含む）	
神経系障害	頭痛		
血管障害	高血圧		
一般・全身障害および投与部位の状態			末梢性浮腫
臨床検査	γ-GTP 増加、ALT 増加		努力呼気量減少、努力肺活量減少

14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。 14.2 薬剤投与時の注意 本剤のカプセルを噛んだり、開けたりせずにそのまま飲み込んで服用すること。	14.1 PTP シート包装に関する注意事項を設定した。 14.2 CCDS に基づき設定した。

Approved v2.0

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 本剤との因果関係は明確ではないが、国内外の臨床試験において悪性腫瘍が報告されている。他の S1P 受容体調節剤において皮膚悪性腫瘍のリスクの増加が報告されている。 15.2 非臨床試験に基づく情報 ラット及びサルを用いた一般毒性試験において、肺重量の増加及び肺胞の単核細胞浸潤の発現率の増加が認められた。［9.1.4 参照］	15.1 本剤は循環血中のリンパ球を減少させるため、悪性腫瘍のリスクに影響を与える可能性は否定できないことから、本剤の CCDS に基づき設定した。 15.2 一般毒性試験においてこれらの所見が認められたことから、本剤の CCDS に基づき設定した。

Approved v2.0

1 国内の一般的名称（JAN）

令和 3 年 12 月 9 日付薬生薬審発 1209 第 1 号により通知された。

医薬品一般的名称

登録番号：303-3-B2

JAN（日本名）オザニモド塩酸塩

JAN（英　名）Ozanimod Hydrochloride

化学名

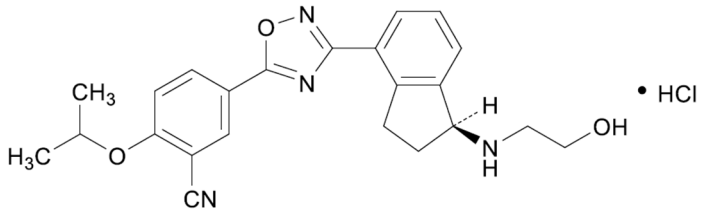
（日本名）

5-(3-{(1*S*)-1-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1*H*-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]ベンゾニトリル 一塩酸塩

（英　名）

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

化学構造式



$C_{23}H_{24}N_4O_3$・HCl

2 国際一般名（INN）

r-INN

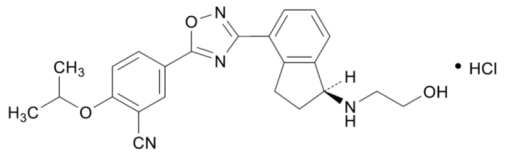
ozanimod

INN 収載誌

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances（INN）, WHO Drug Information, Vol. 29, No.3 (2015) List 74 (p.414)

Approved v1.0

1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	5-(3-{(1*S*)-1-[(2-Hydroxyethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]benzonitrile monohydrochloride
構造式	
効能・効果	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療
用法・用量	通常、成人にはオザニモドとして 1～4 日目は 0.23mg、5～7 日目は 0.46mg、8 日目以降は 0.92mg を 1 日 1 回経口投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原薬：オザニモド塩酸塩 製剤： ゼポジアカプセルスターターパック（0.23mg カプセル 4 カプセル、0.46mg カプセル 3 カプセルからなる）［1 カプセル中オザニモド塩酸塩としてそれぞれ 0.25mg、0.50mg 含有（オザニモドとしてそれぞれ 0.23mg、0.46mg 含有）］ ゼポジアカプセル 0.92mg［1 カプセル中オザニモド塩酸塩として 1.00mg 含有（オザニモドとして 0.92mg 含有）］

毒　性

単回投与毒性

概略の致死量 (mg/kg)		経口
マウス	雌雄	> 80 mg/kg
ラット	雄	> 30 mg/kg
ラット	雌	> 50 mg/kg
サル	雌雄	> 45 mg/kg

反復投与毒性

動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見
ラット	28 日間（qd）、経口	0.2, 2, 30	0.2	0.2 mg/kg/day 以上：白血球数、好塩基球数及びリンパ球数の減少 2 mg/kg/day 以上：摂餌量及び体重の減少、乳腺のびまん性肥大（雄）、肺の肺胞浮腫及び肺組織球症、脾臓の動脈周囲リンパ鞘のリンパ球枯渇 30 mg/kg/day：肺重量の増加、腎臓の近位尿細管上皮細胞の赤血球大

Approved v1.0

				小不同及び再生
ラット	13 週間（qd）、経口	0.2, 2, 30	0.2	0.2 mg/kg/day 以上 : 白血球数及びリンパ球数の減少、脾臓の動脈周囲リンパ鞘のリンパ球枯渇 2 mg/kg/day : 摂餌量の減少（雌） 2 mg/kg/day 以上：体重の減少、脾臓重量の減少及び肺重量の増加 30 mg/kg/day : 流涎（雄）、摂餌量の減少、副腎の束状帯肥大、腎臓の近位尿細管上皮細胞の赤血球大小不同及び変性・再生、乳腺のびまん性肥大（雄）
ラット	26 週間（qd）、経口	0.2, 2, 30	0.2	0.2 mg/kg/day 以上 : 白血球数及びリンパ球数の減少、肺重量の増加（雄）、脾臓の白脾髄のリンパ球密度の減少、胸腺の皮髄境界の消失 2 mg/kg/day 以上：肺重量の増加 30 mg/kg/day : 肺の肺胞の泡沫状マクロファージ集簇及び浮腫
サル	28 日間（qd）、経口	0.15, 3, 30	0.15	0.15 mg/kg/day 以上：白血球数、好塩基球数、好酸球数及びリンパ球数の減少、総蛋白の減少 3 mg/kg/day : 肺重量の増加及び右肺尾葉の変色（雌） 3 mg/kg/day 以上：アルブミン及びグロブリンの減少、塩素の増加、脾臓重量の減少（雄）、胸骨及び大腿骨骨髄のびまん性顆粒球過形成、肺の多巣性の肺胞マクロファージの空胞化及び脾臓の細動脈周囲リンパ鞘のリンパ球枯渇 30 mg/kg/day : 赤血球系パラメータの減少、無機リンの減少、腎臓の集合管上皮のびまん性好塩基性化（雄）
サル	13 週間（qd）、経口	0.15, 3, 30	0.15	0.15 mg/kg/day 以上：脱毛（雌）、白血球数、好塩基球数、リンパ球数、好酸球数及び単球数の減少、脾臓重量の減少、肝臓及び肺重量の増加（雌） 3 mg/kg/day 以上：軟便、変色便、排糞量減少、副腎重量の増加（3 mg/kg/day は雌のみ）、副腎のびまん性皮質肥大、腎臓の近位尿細管の赤血球大小不同及び好塩基球

Approved v1.0

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>増加
30 mg/kg/day：嘔吐、振戦、脱毛及び脱水、摂餌量の減少、活動量の減少（雌）、脾臓の細動脈周囲リンパ鞘のリンパ球枯渇及び肺の肺胞マクロファージの空胞化、十二指腸、空腸及び腸間膜リンパ節のマクロファージの空胞化、骨髄の顆粒球過形成、肝臓の肝細胞肥大及び肝細胞壊死</td></tr>
<tr><td></td><td>サル</td><td>39 週間（qd）、経口</td><td>0.1, 1, 15</td><td>0.1</td><td>0.1 mg/kg/day 以上：白血球数、リンパ球数、好中球数及び好塩基球数の減少
1 mg/kg/day 以上：肺重量の増加、脾臓重量の減少、胸腺の皮髄比の減少、脾臓の白脾髄の萎縮及び細胞密度の減少、肺の肺組織球症</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">qd：1 日 1 回投与</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="5">国内第 2/3 相試験で認められたオザニモド 0.92mg の副作用

副作用発現割合　73 例／177 例＝41.2%

副作用の種類　例数　発現割合
リンパ球減少症　18 例　10.2%
頭痛　8 例　4.5%
帯状疱疹　6 例　3.4%
肝機能異常　5 例　2.8%
高血圧　4 例　2.3%
発熱　3 例　1.7%

臨床検査値異常　例数　発現割合
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加　11 例　6.2%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　6 例　3.4%
肝機能検査値上昇　5 例　2.8%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　4 例　2.3%</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="5">ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

Approved v1.0

第3部　品質に関する文書

3.2.S　原薬

3.2.S.1　一般情報

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	評価
3.2.S.1.2	Structure	海外	評価
3.2.S.1.3	General Properties	海外	評価

3.2.S.2　製造

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.2.1	Manufacturers	海外	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	評価

3.2.S.3　特性

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	評価
3.2.S.3.2	Impurities	海外	評価

3.2.S.4　原薬の管理

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.4.1	Specification	海外	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures [Summary]	海外	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses [[redacted]]	海外	評価

3.2.S.4.4	Batch Analyses [redacted]	海外	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses [redacted]	海外	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	海外	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.6	Container Closure System	海外	評価

3.2.S.7 安定性

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	評価
3.2.S.7.3	Stability Data [redacted]	海外	評価
3.2.S.7.3	Stability Data [redacted]	海外	評価
3.2.S.7.3	Stability Data [Photostability]	海外	評価
3.2.S.7.3	Stability Data [redacted]	海外	評価

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.1.1	Drug Product Composition	海外	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	評価

3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	評価

3.2.P.3　製造

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.3.1	Manufacturers	海外	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価

3.2.P.4　添加剤の管理

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.4.1	Specifications (compendial)	海外	評価
3.2.P.4.1	Specifications (non-Compendial)	海外	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures [compendial]	海外	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures [non-compendial]	海外	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures [compendial]	海外	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures [non-compendial]	海外	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications [compendial]	海外	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications [non-compendial]	海外	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	評価

3.2.P.5　製剤の管理

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.5.1	Specifications	海外	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures [compendial]	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [summary]	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [Process 1, [redacted]]	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [Process 2, [redacted], 0.5 mg]	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [Process 2, [redacted], 0.25 mg]	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [Process 2, [redacted], 1.0 mg]	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [Process 2, [redacted]]	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [Process 3, Celgene]	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [Process 3, [redacted]]	海外	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	海外	評価

3.2.P.6　標準品又は標準物質

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	評価

3.2.P.7　容器及び施栓系

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.7.1	Component Descriptions	海外	評価

3.2.P.8　安定性

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	海外	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data [photostability]	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data [Primary Stability - Celgene International Sàrl, Process 3]	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data [Primary Stability - [redacted], Process 3]	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data [clinical stability - Process 1]	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data [clinical stability - Process 2]	海外	評価

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.A	Appendices	-	-

3.2.R　各極の要求資料

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.R	Regional Information	-	-

3.3　参考文献

（該当なし）

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.1.1-1	RP-PH-001-3.0: In Vitro Potency and Selectivity of RPC1063 and Metabolites	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-2	RP-PH-002-1.0: RPC1063 and Metabolites RP101075, RP101124, RP101442, RP101988, and RP112273: In Vitro Potency and Selectivity	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～2 0[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-3	RP-PH-010: Ozanimod and Metabolites CC112273, CC1084037, RP101124, RP101075, RP101988, RP101442, RP112289, and RP112509: In Vitro Potency and Selectivity across Human, Mouse and Rat Sphingosine-1-Phosphate Receptors 1 through 5	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～2 0[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-4	RP-PH-019: Ozanimod and Metabolites CC112273, CC1084037, RP101124, RP101075, RP101988, RP101442, RP112289, and RP112509: In Vitro Potency and Selectivity across Cynomolgus Monkey Sphingosine-1-Phosphate Receptors 1 through 5 and Rat Sphingosine 1 Phosphate Receptor 5	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～2 0[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-5	RP-PH-014: In Vitro [^{35}S]GTPγS Binding Potency and Selectivity Assessment for Ozanimod Metabolite, RP100798, and Enantiomers, RP100812 and RP100813, across Recombinant Human S1P1-5 Expressed in Chinese Hamster Ovary Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～2 0[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.1.1-6	RP-PH-018: Ozanimod and Metabolites CC112273, CC1084037, RP101124, RP101075, RP101988, RP101442, RP112289, and RP112509: In Vitro Radioligand Binding Affinity Assessment for Human Sphingosine-1-Phosphate Receptors 1 and 5	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-7	RP-PH-013: Ozanimod and Metabolites RP101075, RP101988, RP101442, RP112289, CC112273, RP112509, CC1084037, and RP-101124: In Vitro Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1 Internalization	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-8	RP-PH-003-1.0: RPC1063 and Metabolites RP101075, RP101124, RP101442, RP101988, and RP112273: In Vitro S1P Receptor Internalization	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-9	RP-PH-004-1.0: RPC1063 and Metabolites RP101988 and RP112273: In Vitro AKT and ERK Phosphorylation Assays in Primary Cultures of Rat Cortical Astrocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-10	RP-PH-009-1.0: RPC1063 and Metabolites RP101988 and RP112273: In Vitro AKT and ERK Phosphorylation Assays in Primary Cultures of Mouse Cortical Astrocytes and ERK Phosphorylation in Primary Human Cortical Astrocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-11	RP-PH-12: RPC1063 and Metabolites RP101988 and RP112273: In Vitro AKT Phosphorylation Assays in Primary Cultures of Human Cortical Astrocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-12	RP-PH-011: Pharmacological Characterization of the Extracellular Regulated Kinase and Protein Kinase B Phosphorylation Responses Measured in Mouse Primary Cortical Astrocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
	Amendment01	-	-	-	-	-	-

4.2.1.1-13	MCD4/RPT-1: Effects of Receptos Test Articles on CD4+ Inflammatory Bowel Disease in Female SCID Mice (MCD4/RPT-1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.1.1-14	MCD4/RPT-3: Effects of RPC1063 (PO, QD) or 54D1 Ab (IP, 2x Weekly) on CD4+ Inflammatory Bowel Disease in Female SCID Mice (MCD4/RPT-3)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.1.1-15	MCD4/RPT-4: Effects of RPC1063 Administered PO, QD on CD4 Inflammatory Bowel Disease in Female SCID Mice (MCD4/RPT-4)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-16	IBD-RPI-10: Final Report: Anti-Inflammatory Activity of Test Compounds in a Therapeutic Rat Model of Inflammatory Bowel Disease	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.1.1-17	IBD-RPI-11: Final Report: Anti-Inflammatory Activity of Test Compounds in a Therapeutic Rat Model of Inflammatory Bowel Disease	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.1.1-18	RP-PK-016-1.0: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RPC1063 and Metabolite RP101988 in Mice and Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-19	RP-PH-016: CC112273: Pharmacodynamic Effects of Repeated Oral Dosing on Absolute Lymphocyte Counts in Normal Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-20	RP-PH-005-1.0: Ozanimod and the Active Metabolites, RP101075, RP101442, RP101988 and RP112273: Pharmacodynamic Effects on Absolute Lymphocyte Counts after Single Oral Administration to Male Sprague Dawley Rats (non-GLP)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.1.1-21	RP-PK-002-1.0: Pharmacodynamics of RPC1063 in the Mouse, Rat, Dog and Cynomolgus Monkey	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-21	RP-PK-002-1.0: Amendment01	-	-	-	-	-	-

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.1.2-1	16603: In Vitro Pharmacology: ExpresSProfile Study of Compounds 1062 and 1063	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-2	CC-DISC-ET-2926: Data Report for Pharmacology Services Individual Tests (Total # of Assays: 2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-3	100040667: In Vitro Pharmacology Study of RP-2273	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-4	CC-DISC-ET-2889: In Vitro Pharmacology Study of CC1084037	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-5	CC-DISC-ET-2911: In Vitro Pharmacology Study of CC1084037	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-6	16829: In Vitro Pharmacology: ExpresSProfile Study of RP-101074 and RP-101075	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-7	17638: In Vitro Pharmacology: ExpresSProfile Study of RP-101442	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-8	100032946: In Vitro Pharmacology Study of Two Compounds	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-9	20091001-1d: Therapeutic EAE study in C57BL/6 mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-10	20091203-2b: Therapeutic EAE study in C57BL/6 mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.1.2-11	RP-PH-006-1.0: RP101988 and RP112273: Evaluation of Efficacy After Oral Administration in the Mouse Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) Model (Non-GLP)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
	Addendum01	-	-	-	-	-	-
4.2.1.2-12	RP-PH-015: RPC1063: Efficacy in Neuroprotection and Rate of Remyelination in the Mouse Cuprizone Model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-13	RP-PH-008-1.0: RPC1063 and RP112273: Assessment in a Mouse Model of Serotonin Syndrome (Non-GLP)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-14	RP-PH-017: RPC1063 and CC112273: Assessment of Repeated Oral Dosing and Washout on Locomotor Activity in Normal Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
4.2.1.3-1	062-0001: Data Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.3-2	062-0003: Data Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.3-3	062-0008: Data Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.3-4	062-0013: Data Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.3-5	077-0012: Data Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.3-6	100503.SJD: Effect of RPC1063 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.1.3-7	170602.SFD: RP-112273: Effect on Cloned Human Ether-à-go-go-related gene (hERG) Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.3-8	170531.SFD: RP112273: Effect on Cloned Human Ether-à-go-go-related gene (hERG) Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.1.3-9	CC-DISCET-2880: Effect of CC1084037 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.3-10	1840-002: Cardiovascular Effects of Orally Administerted RPC1063 in the Cynomolgus Monkey	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.3-11	026002: RPC1063 - Effects on Arterial Blood Pressure, Heart Rate and Electrocardiogram, Following Oral Administration in the Conscious Cynomolgus Monkey Monitored by Telemetry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.1.3-12	1275RR32.001: Evaluation of Respiratory Function of RP-101063 (RPC1063) Following Single-Dose and Repeat-Dose Oral Administration in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.3-13	026003: RPC1063 - Respiratory Function Evaluation in Conscious, Freely Moving Rat by Whole Body Plethysmography Method During a One Week Period of Daily Administration by the Oral Route	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
（該当なし）

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.2.1-1	181882: Bioanalytical Validation Report for the Determination of RPC1063, RP101075, RP101442, RP101988, and RP101124 in Mouse Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-1	181883: Addendum I to the Report Entitled “Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of RPC1063, RP101075, RP101442, RP101988, and RP101124 in Mouse Plasma by LC-MS/MS, [redacted] Job Number: 181882” Long Term Stability	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-2	RPC1063-DMPK-2886: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of RPC1063 Metabolites CC112273, CC1084037, and RP112289 in K3EDTA Mouse Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-3	185698: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of RP112273 Concentrations in Mouse Plasma by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-4	180264: Bioanalytical Validation Report for the Determination of RPC1063, RP101075, RP101442, RP101988, and RP101124 in Rat Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-5	025996: Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RPC1063 and Metabolites, RP101442 and RP101075, in Rat EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.2.1-6	185687: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of RP112273 Concentrations in Rat Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-7	187239: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of CC112273, CC1084037 and RP112289 in Rat Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-8	AB03213: RPC1063 - Validation of a LC-MS/MS Bioanalytical Method in Rabbit Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-9	RPC1063-DMPK-2887: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of RPC1063 Metabolites CC112273, CC1084037, and RP112289 in K3EDTA Rabbit Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-10	1840-035: RP-112273: Validation of an LC-MS/MS Assay in Rabbit Plasma with K3EDTA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-11	030550: Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RPC1063 and Two Metabolites, RP101442 and RP101075, in Monkey Potassium EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-12	180262: Bioanalytical Validation Report for the Determination of RPC1063, RP101075, RP101442, RP101988, and RP101124 in K3EDTA Monkey Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-12	180547: Addendum I to the Report Entitled “Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of RPC1063, RP101075, RP101442, RP101988, and RP101124 in Monkey Plasma by LC-MS/MS ([redacted] Job Number: 180262)” Additional Solution Stability ([redacted] Job Number: 180547)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.2.1-12	180263: Addendum II to the Report Entitled "Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of RPC1063, RP101075, RP101442, RP101988, and RP101124 in Monkey Plasma by LC-MS/MS, [redacted] Job Number: 180262" Additional Stability, [redacted] Job Number: 180263	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-13	187236: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of CC112273, CC1084037, and RP112289 in Monkey Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-14	185684: RP112273: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination in Monkey Plasma by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
4.2.2.2-1	[redacted]RECEP1: Preliminary Permeability in Caco-2 Cell Monolayer System of Sponsor's Test Article, RPC1063 (Non-GLP)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-2	[redacted]RECEP1R1: Additional Preliminary Permeability Studies of RPC1063 In Caco-2 Cell Monolayer System	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-3	[redacted]RECEP3R1: Non-Specific Binding, Caco-2 Tolerability, pH Verification, Permeability, and Stability in Simulated Gastrointestinal Fluids of RPC1063	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.2-4	■RECEP3R1GLPS372: In Vitro Study of the Permeability of RPC1063 (Ozanimod) According to the Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidelines Issued by the United States Food and Drug Administration	[redacted]	20■年■月～20■年■月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.2-5	■RECEP3R1GLPS395: In Vitro Study of the Gastrointestinal Fluid Stability of RPC1063 (Ozanimod) According to the Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidelines Issued by the United States Food and Drug Administration	[redacted]	20■年■月～20■年■月	海外	社内報	評価	-
	Amendment 1	[redacted]	20■年■月～20■年■月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.2-6	RP-PK-001-4.0: Pharmacokinetics of RPC1063 in the Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Monkey	[redacted]	20■年■月～20■年■月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-7	RP-PK-015-1.0: Pharmacokinetics of Metabolites RP101124 and RP101988 after Oral RPC1063 Dosing in Mice, Rats, Rabbits, Monkeys, and Humans	[redacted]	20■年■月～20■年■月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-8	RPC1063-DMPK-2836: Pharmacokinetics of Ozanimod Metabolites in Sprague-Dawley Rats Following a Single Oral Dose of Ozanimod	[redacted]	20■年■月～20■年■月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.2-9	RP-PK-024-1.0: RP112273: Pharmacokinetics with a Single Administration in Male Sprague Dawley Rats	[redacted]	20■年■月～20■年■月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-10	RPC1063-DMPK-2975: Pharmacokinetics of CC1084037 Following Oral Administration of CC1084037 at 10, 50, 500 and 1000 mg/kg and RPC1063 at 800 mg/kg to Male CD-IGS Rats	[redacted]	20■年■月～20■年■月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.2-11	RP-PK-017-1.0: Pharmacokinetics of RP101124 after Oral and Intravenous Dosing in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-12	RP-PK-022-2.0: RP112273: Pharmacokinetics after Single and Repeated Administration to Male C57BL/6 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-13	1840-027: RPC1063: Sample Collection and Pharmacokinetic Analysis Following a Single Oral Administration to Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-14	RPC1063-DMPK-3001: Pharmacokinetics and Tolerability of CC112273 in Monkeys Following Oral Dosing	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.2-15	1840-028: RPC1063: Sample Collection and Pharmacokinetic Analysis Following Five Days of Oral Administration to Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-16	RP-PK-023-1.0: Ozanimod and Metabolites RP112273, RP101988, RP101075, RP101442 and RP101124: Pharmacokinetics after Single and Repeated Ozanimod Administration in Male Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-17	1840-033: RPC1063: Sample Collection and Pharmacokinetic Analysis Following Seven Days of Oral Administration to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.2-18	1840-044: RPC1063: Pharmacokinetic Study Following Oral Administration to Juvenile Rats for 28 Days	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.2-19	1840-054: RPC1063: Sample Collection and Pharmacokinetic Analysis Following 14 Days of Oral Administration to Rabbits (GLP)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.2.2-20	1840-047: RPC1063: Sample Collection and Pharmacokinetic Analysis Following 14 Days of Oral Administration to Rats (GLP)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.2-21	1840-040: RPC1063: 14-Day Pharmacokinetic Study in Mice with Oral Administration (GLP)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.2-22	1840-043: RPC1063: Sample Collection and Pharmacokinetic Analysis of CC112273 (RP112273), CC1084037 (RP100798), and RP112289 Following 14 Days of Oral Administration to Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.2-23	1840-024: RPC1063: Prenatal Developmental Toxicokinetic Evaluation in Pregnant New Zealand White Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
4.2.2.3-1	RP-PK-020-1.0: Protein Binding of RPC1063, RP101075, RP101124, RP101442 and RP101988 in Mouse (Balb/c and C57Bl/6) Serum Assessed by Equilibrium Dialysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-2	RP-PK-004-1.0: Protein Binding of RPC1063, RP101075 and RP101442 in Rat, Mouse, Cynomolgus Monkey, and Human Plasma Assessed by Equilibrium Dialysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-3	RP-PK-013-1.0: Protein Binding of RP101988 in Rat, Cynomolgus Monkey and Human Plasma Assessed by Equilibrium Dialysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-4	RP-PK-019-1.0: Protein Binding of RP101124 in Sprague Dawley Rat, Cynomolgus Monkey and Human Serum Assessed by Equilibrium Dialysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.3-5	RP-PK-025-1.0: RP112273: Protein Binding in Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human Plasma Assessed by Equilibrium Dialysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-6	RPC1063-DMPK-2860: In Vitro Plasma Protein Binding of CC1084037 (RP-100798) in Various Species	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-7	CEL-R7743: RPC1063 and CC112273: In Vitro Binding to Lipoproteins, Human Serum Albumin and α1-Acid Glycoprotein	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-8	RP-PK-005-1.0: Bio-Distribution of RPC1063 and Metabolites RP101075 and RP101442 in the Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-9	RCT/01: [^{14}C]-RPC1063: Excretion Balance and Tissue Distribution Investigations Following Single Oral Administration to Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-10	1840-023: RPC1063: An Exposure Assessment of Dams and F1 Rat Pups In Utero and During Lactation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-11	1840-025: RPC1063: An Exposure Assessment of Does and F1 Rabbits In Utero	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
4.2.2.4-1	RP-PK-003-3.0: In Vitro and In Vivo Metabolism of RPC1063	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-2	RP-PK-011-1.0: Characterization of RP101988 as a Metabolite of RPC1063	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.4-3	RP-PK-026-1.0: RP112273: Reaction Phenotyping for the Formation of RP112273 from RP101075 and the Formation of RP100798 and M375 from RP112273	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-4	RPC1063-DMPK-2871: Metabolism of CC1084037, Identification of M375 and Fecal Microbial Metabolic Fate of ^{14}C-RPC1063	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.4-5	[redacted]4028: In Vitro Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of RP101075 in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.4-6	RP-PK-021-1.0: RPC1063: Kinetics of the Conversion to RP101075 by Recombinant Cytochrome P450s	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-7	[redacted]4052: In Vitro UDP-glucuronosyltransferase (UGT) Reaction Phenotyping of RP101124 in Human Liver Microsomes and Recombinant Human UGT Enzymes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.4-8	RCT/02: [^{14}C]-RPC1063: Investigation of Biliary Excretion and Metabolite Analysis Following Single Oral Administration to Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-9	028993: Pharmacokinetics and Mass Balance Study of [^{14}C]RPC1063 in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-10	RP-PK-014-1.0: RPC1063 Pharmacokinetics in a Pseudo Germ-Free Rat Model and Generation of Metabolite RP101124 In vitro	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-11	RCT/07: [^{14}C]RPC1063: Metabolite Analysis of Non-Clinical Samples	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.4-12	RPC1063-DMPK-2820: Exploratory Exposure Assessment of Metabolites of RPC1063 in Plasma Samples Using Hamilton Pooling Method from Study RPC01-1910	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.2.5-1	RP-PK-010-1.0: Pharmacokinetics of RPC1063 in Bile Duct Cannulated Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.5-2	RP-PK-006-1.0: Excretion Pharmacokinetics of RPC1063 in the Rat and Cynomolgus Monkey	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.2.6-1	[redacted]8054: In Vitro Evaluation of RPC1063, RP101075, RP101988 and RP101124 as Inhibitors and Substrates of Human Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-2	[redacted]8045: RP112273: In Vitro Evaluation as an Inhibitor and a Substrate of Human ABC and SLC Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-3	RPC1063-DMPK-2841: In vitro Evaluation of RP100798 as an Inhibitor and a Substrate of Human ABC and SLC Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-4	[redacted]-1052: In Vitro Evaluation of RP112273 as a Substrate of MATE1 and MATE2-K Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内報	評価	-

4.2.2.6-5	[redacted]5054: In Vitro Evaluation of RPC1063, RP101988, RP101075, and RP101124 as Inhibitors of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-6	RP-PK-012-1.0: Determination of the cytochrome P450 inhibition potential of RPC1063 metabolites, RPC101988 and RP101124	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.6-7	[redacted]5040: In Vitro Evaluation of RP112273 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-8	RPC1063-DMPK-2863: In Vitro Evaluation of RP100798 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-9	RPC1063-DMPK-2859: In Vitro Evaluation of CC1084037 as an Inhibitor of Human Monoamine Oxidase Enzymes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-10	[redacted]5076: In Vitro Evaluation of RP101124 and RP112402 as Inhibitors of UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-11	[redacted]3039: In Vitro Evaluation of RPC1063, RP101988, and RP101075 as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-12	[redacted]3093: In Vitro Evaluation of RP101124 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-13	[redacted]3035: RP112273: In Vitro Evaluation as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.2.6-14	RPC1063-DMPK-2842: RP100798: Cytochrome P450 Induction in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-15	[redacted]3141: In Vitro Evaluation of RPC1063 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-16	[redacted]3085: In Vitro Evaluation of RPC1063 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.6-17	[redacted]8018: In Vitro Evaluation of RPC1063 as an Inhibitor of Human P-gp, BCRP, OATP1B1 OATP1B3, OCT2, OAT1 and OAT3 Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-18	[redacted]-0983: RPC1063, RP101988, RP101075, and RP101124: In Vitro Evaluation as Inhibitors or Substrates of MATE1 and MATE2-K Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内報	評価	-
4.2.2.6-19	RP-PK-007-1.0: Evaluation of the Potential Interaction of RPC1063 and RP101075 with P-glycoprotein	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

（該当なし）

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

（該当なし）

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
4.2.3.2-1	RP-TX-003-01: Multiple Dose Toxicology Study of RPC1063 in the CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic - Wild Type (CByB6F1) Mouse	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.3.2-2	RP-TX-001-02: Multiple Dose Toxicology Studies of RPC1063 and Metabolites RP101075 and RP101442 in the Sprarague-Dawley Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.2-3	026004-1: RPC1063: 28-Day Oral Toxicity Study in Rats with a 14-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.2-4	026636-1: RPC1063: 13-Week Oral Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.2-5	71357: A 26-Week Oral Toxicity Study of RPC1063 with a 6-Week Recovery Period in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
	Amendment 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
	Amendment 2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
	Amendment 3	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.2-6	026005-1: RPC1063: 14-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.2-7	026006-1: RPC1063: 28-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 14-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.2-8	026715-1: RPC1063: 13-Week Oral Toxicokinetics and Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.2-9	30477: A 39-Week Oral Toxicity Study of RPC1063 with a 6-Week Recovery Period in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
	Amendment 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
	Amendment 2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In vitro試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.3.1-1	AD03BC.850.BTL: AMES II™ Mutagenicity Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.3.1-2	AA93887: RPC1063 - Bacterial Reverse Mutation Test (Plate Incorporation and Pre-incubation Methods).	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.3.1-3	AA93888: RPC1063 - In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test on L5178Y Mouse Lymphoma Cells $TK^{+/-}$ (Microwell Method).	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.3.1-4	AC31AY.850.BTL: AMES II™ Mutagenicity Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.3.1-5	AD03BD.850.BTL: AMES II™ Mutagenicity Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.3.1-6	AE86CZ.502ICH.BTL: RP-101988: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.3.1-7	AE86DA.502ICH.BTL: RP-101124: Bacterial Reverse Mutation Evaluation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.3.1-8	AF00PS.501028.BTL: RP-112273: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.3.1-9	AF00PS.502ICH.BTL: RP-112273: Bacterial Reverse Mutation Evaluation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.3.1-10	AF00PS.341ICH.BTL: RP-112273: In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.3.1-11	RPC1063-TOX-2843: CC1084037: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.3.1-12	RPC1063-TOX-2844: CC1084037: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Assay in TK6 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.3.1-13	AE81YV.502ICH.BTL: [redacted]: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.3.2 In vivo試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.3.2-1	AA99751: RPC1063 - Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in the Rat Bone Marrow.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.3.2-2	RPC1063-TOX-2957: CC1084037: In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay and Mammalian Alkaline Comet Assay in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.4 がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.4-1	72207: RPC1063: A 28-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity Study in CByB6F1 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.4-2	AE18BZ.7G8R.BTL: RPC1063: 26-Week Repeated Dose Oral Carcinogenicity Study in Tg.rasH2 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.4-3	[redacted]-72515: A 24-Month Oral (Gavage) Carcinogenicity Study of RPC1063 in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
	Amendment 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.4.1 長期がん原性試験
（該当なし）

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
（該当なし）

4.2.3.4.3 その他の試験
（該当なし）

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.5.1-1	AB07244: RPC1063 - Fertility toxicity study by the oral route (gavage) in the rat (Segment I).	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.5.2-1	AB03214: RPC1063 - Dose range-finding study by the oral (gavage) route in the pregnant rat.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.5.2-2	AB03215: RPC1063 - Embryo toxicity study by the oral (gavage) route in the rat (Segment II).	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.5.2-3	AB03216: RPC1063 - Dose range-finding study by the oral (gavage) route in the pregnant rabbit.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.5.2-4	AB03217: RPC1063 - Embryo toxicity study by the oral (gavage) route in the rabbit (Segment II).	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.5.2-5	1840-036: RP112273: Pilot Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits with a Toxicokinetic Evaluation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.3.5.3 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

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
4.2.3.5.3-1	1840-012: RPC1063: A Study of Toxic Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

（該当なし）

4.2.3.6 局所刺激性試験

（該当なし）

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

（該当なし）

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
4.2.3.7.2-1	72864: RPC1063: A 33-Day Oral Gavage Immunotoxicity Study in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

（該当なし）

4.2.3.7.4 依存性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.7.4-1	1840-037: RPC1063: Assessment of the Reinforcing Properties in Sprague-Dawley Rats Maintained to Self-Administer Cocaine	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.7.5-1	AF00PS.2G3R.BTL: RP-112273: 28-Day Repeated Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in CByB6F1 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.7.5-2	1840-032: RP112273: A 96-Day Oral Toxicity Study in Rats with a 29-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.7.6-1	RP-TX-007-1.0: Impurities [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted]: Nonclinical Safety Evaluation and Qualification	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.7.7-1	NVR-001326, NVR-001314, NVR-001374, NVR-001455: Molar Extinction Coefficients (MECs) of Ozanimod (RPC1063) and metabolites CC112273, CC1084037, and RP101124	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.7.7-2	263247: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test of RPC1063 and RP-101075	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.7.7-3	265039: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test of RP-101988	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
	Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists.	Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, et al.	-	海外	Science 2002;296:346-9.	-	-
	Enhancement of capillary leakage and restoration of lymphocyte egress by a chiral S1P1 antagonist in vivo.	Sanna MG, Wang SK, Gonzalez-Cabrera PJ, et al.	-	海外	Nat Chem Biol 2006;2:434-41.	-	-
	Phosphorylation and action of the immunomodulatory FTY720 inhibits vascular endothelial cell growth factor-induced vascular permeability.	Sanchez T, Estrada-Hernandez T, Paik J-H, et al.	-	海外	J Biol Chem 2003;278:47281-90.	-	-
	Sphingosine-1-phosphate receptor: a novel therapeutic target in ulcerative colitis.	Izzo R, Figliuzzi MM, Monteleone G.	-	海外	Expert Rev Clin Immunol 2016;12:1137-9.	-	-
	Therapeutic effects of novel sphingosine-1-phosphate receptor agonist W-061 in murine DSS colitis.	Sanada Y, Mizushima T, Kai Y, et al.	-	海外	PLoS One 2011;6:e23933.	-	-

Amiselimod (MT-1303), a novel sphingosine 1-phosphate receptor-1 functional antagonist, inhibits progress of chronic colitis induced by transfer of CD4+CD45RBhigh T cells.	Shimano K, Maeda Y, Kataoka H, et al.	-	海外	PLoS One 2019;14:e0226154.	-	-
A novel sphingosine 1-phosphate receptor agonist, 2-amino-2-propanediol hydrochloride (KRP-203), regulates chronic colitis in interleukin-10 gene-deficient mice.	Song J, Matsuda C, Kai Y, et al.	-	海外	J Pharmacol Exp Ther 2008;324:276-83.	-	-
S1PR5 is pivotal for the homeostasis of patrolling monocytes.	Debien E, Mayol K, Biajoux V, et al.	-	海外	Eur J Immunol 2013;43:1667-75.	-	-
S1PR5 is essential for human natural killer cell migration toward sphingosine-1 phosphate.	Drouillard A, Mathieu A-L, Marçais A, et al.	-	海外	J Allergy Clin Immunol 2018;141:2265-8.	-	-
Sphingosine 1-phosphate receptor 5 mediates the immune quiescence of the human brain endothelial barrier.	van Doorn R, Pinheiro MAL, Kooji G, et al.	-	海外	J Neuroinflammation 2012;9:133.	-	-
Natural killer cell trafficking in vivo requires a dedicated sphingosine 1-phosphate receptor.	Walzer T, Chiossone L, Chaix J, et al.	-	海外	Nature Immunology 2007;8:1337-44.	-	-
Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy	Groves A, Kihara Y, Chun J.	-	海外	J Neurol Sci 2013;328:9-18.	-	-
S1P1-selective in vivo-active agonists from high-throughput screening: off-the-shelf chemical probes of receptor interactions, signaling, and fate.	Jo E, Sanna MG, Gonzalez-Cabrera PJ, et al.	-	海外	Chem Biol 2005;12:703-15.	-	-
FTY720 (fingolimod) efficacy in an animal model of multiple sclerosis requires astrocyte sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1P1) modulation.	Choi JW, Gardell SE, Herr DR, et al.	-	海外	Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:751-6.	-	-

A functionally defined in vivo astrocyte population identified by c-fos activation in a mouse model of multiple sclerosis modulated by S1P signaling: Immediate-early astrocytes (ieAstrocytes).	Groves A, Kihara Y, Jonnalagadda D, et al.	-	海外	eNeuro 2018;5:2-13.	-	-
The S1P5 receptor is not down-modulated in response to selective agonists. 34th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis.	Bigaud M, Tisserand S, Fuchs-Loesle P, et al.	-	海外	ECTRIMS Online Library 2018: Electronic Poster# EP1617.	-	-
Discovery of A-971432, an orally bioavailable selective sphingosine-1-phosphate receptor 5 (S1P5) agonist for the potential treatment of neurodegenerative disorders.	Hobson AD, Harris CM, Van Der Kam EL, et al.	-	海外	J Med Chem 2015;58:9154-70.	-	-
Some quantitative uses of drug antagonists.	Arunlakshana O, Schild HO.	-	海外	Br J Pharmacol Chemother 1959;14:48-58.	-	-
Experimental models of inflammatory bowel diseases.	Kiesler P, Fuss IJ, Strober W.	-	海外	Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2015;1:154-70.	-	-
Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune-disease modifying activity.	Scott FL, Clemons B, Brooks J, et al.	-	海外	Br J Pharmacol 2016;173:1778-92.	-	-
The heart rate-corrected QT interval of conscious beagle dogs: a formula based on analysis of covariance.	Spence S, Soper K, Hoe CM, et al.	-	海外	Toxicol Sci 1998;45:247-58.	-	-
Rate-correction technique for QT interval in long-term telemetry ECG recording in beagle dogs.	Miyazaki H, Tagawa M.	-	海外	Exp Anim 2002;51:465-75.	-	-

	Different species require different correction factors for the QT interval.	Soloviev MV, Hamlin RL, Barrett RM, et al.	-	海外	Cardiovasc Toxicol 2006;6:145-57.	-	-
	New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process.	Huang SM, Strong JM, Zhang L, et al.	-	海外	J Clin Pharmacol 2008;48:662-70.	-	-
	In vitro approaches for studying the inhibition of drug-metabolizing enzymes responsible for the metabolism of drugs (reaction phenotyping) with emphasis on cytochrome P450.	Ogilvie BW, Usuki E, Yerino P, et al.	-	海外	In: Rodrigues AD, editor. Drug-Drug Interactions. New York, NY: Informa Healthcare 2008;231-358.	-	-
	Induction of hemangiosarcoma in mice after chronic treatment with S1P-modulator siponimod and its lack of relevance to rat and human.	Pognan F, Mahl JA, Papoutsi M, et al.	-	海外	Arch Toxicol. 2018;92:1877-91.	-	-
	An abundant transcript induced in differentiating human endothelial cells encodes a polypeptide with structural similarities to g-protein-coupled receptors.	Hla T, Maciag T.	-	海外	J Biol Chem. 1990;265:9308-13.	-	-
	Edg-1, the g protein-coupled receptor for sphingosine-1-phosphate, is essential for vascular maturation.	Liu Y, Wada R, Yamashita T, et al.	-	海外	J Clin Invest. 2000;106:951-61.	-	-
	Chapter 2 - Wistar and Sprague-Dawley rats. In: McInnes EF and Mann P editors.	McInnes EF.	-	海外	Background Lesions in Laboratory Animals: A Color Atlas. Elsevier Ltd. 2011:17-36.	-	-

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

（該当なし）

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

（該当なし）

5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

（該当なし）

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.1.4-1	25998: Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RPC1063 in Human Plasma	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
5.3.1.4-2	26847: Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RPC1063, RP101075 and RP101442 in Human Urine	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
5.3.1.4-3	178930: Bioanalytical Validation Report for the Determination of RPC1063, RP101075, RP101442, and RP101988 in K2 EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
	Addendum 1	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
	Addendum 2	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-

	Addendum 3	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
5.3.1.4-4	182665: Bioanalytical Validation Report for the Determination of RPC1063, RPC101075, RP101442, RP101988, and RP101124 in K2 EDTA Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 1	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
	Addendum 1	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
	Addendum 2	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
	Addendum 3	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
	Addendum 4	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
	Addendum 5	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
5.3.1.4-5	183775: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of RP101075 in Human Plasma by LC-MS/MS	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
	Addendum 1	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
	Addendum 2	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
	Addendum 3	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
	Addendum 4	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
5.3.1.4-6	185723: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of RP112273 in Human Plasma by LC-MS/MS	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
	Addendum 1	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
	Addendum 2	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
	Addendum 3	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
	Addendum 4	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
5.3.1.4-7	187077: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of CC112273, CC1084037, and RP112289 in Human Plasma by LC-MS/MS	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
	Addendum 1	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
	Addendum 2	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-

	Addendum 3	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
5.3.1.4-8	184117: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of RPC1063 and RP101988 in Human Urine by LC-MS/MS	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
	Addendum 1	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
5.3.1.4-9	184120: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of RP101075 in Human Urine by LC-MS/MS	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
	Addendum 1	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	-	-
5.3.1.4-10	185783: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of CC112273 Concentrations in Human Urine by LC-MS/MS	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
5.3.1.4-11	184010: Bioanalytical Validation Report for the Assessment of RPC1063 and RP101988 Protein Binding in Human Plasma (K2 EDTA) by LC-MS/MS	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
5.3.1.4-12	184011: Bioanalytical Validation Report for the Assessment of RP101075 Protein Binding in Human Plasma (K2 EDTA) by LC-MS/MS	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
5.3.1.4-13	186630: Bioanalytical Validation Report for the Assessment of CC112273 Protein Binding in Human Plasma (K2 EDTA) by LC-MS/MS	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
5.3.1.4-14	189791: Bioanalytical Validation Report for the Assessment of RPC1063, CC1084037, and CC112273 Protein Binding in Human Plasma (K2 EDTA) by LC-MS/MS Amendment 1	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
5.3.1.4-15	187269: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of RPC1063, CC1084037, and CC112273 in Human Plasma by LC-MS/MS	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無
	Addendum 1	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

（該当なし）

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

（該当なし）

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

（該当なし）

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.3.1-1	RPCS001: A Phase 1, Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending, Single and Multiple Dose, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study of Orally Administered RPC1063 in Healthy Adult Volunteers	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考	無
5.3.3.1-2	RPC01-1909: A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [14C]-RPC1063 in Healthy Male Adults	-	2016年10月～2016年11月	海外	-	参考	無

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

（該当なし）

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.3.3-1	RPC01-1904: A Phase 1, Open-label Study to Characterize the Pharmacokinetics and Safety of a Single Oral Dose of RPC1063 in Subjects with Hepatic Impairment	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考	無
5.3.3.3-2	RPC01-1905: A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of RPC1063 in Healthy Adult Japanese and Caucasian Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	有
5.3.3.3-3	RPC01-1906: A Phase 1, Open-Label Study to Characterize the Pharmacokinetics and Safety of a Single Oral Dose of Ozanimod in Subjects With End Stage Renal Disease	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.3.4-1	RPC01-1901: A Randomized, Three-Period, Crossover Study of the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of RPC1063 in Healthy Adult Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考	無
5.3.3.4-2	RPC01-1902: A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effects of a Strong Cytochrome P450 3A and P-glycoprotein Inhibitor (Itraconazole) and Inducer (Rifampin) on the Single-Dose Pharmacokinetics of RPC1063 In Healthy Adult Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考	有

5.3.3.4-3	RPC01-1903: A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Cyclosporine, a Strong Inhibitor of Both P-glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein, on the Single-Dose Pharmacokinetics of RPC1063 in Healthy Adult Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考	無
5.3.3.4-4	RPC01-1907: A Phase 1 Study to Characterize the Effects of Ozanimod on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone in Healthy Adult Females	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考	無
5.3.3.4-5	RPC01-1908: A Phase 1 Study to Characterize the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction Between Ozanimod and Propranolol or Diltiazem in Healthy Adults	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考	無
5.3.3.4-6	RPC01-1912: A Phase 1, Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Effect of the Modulators of the Cytochrome P450 (CYP) 2C8 and/or 3A on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod and CC112273 in Healthy Adult Subjects	-	2018年6月～2018年8月	海外	-	参考	有
5.3.3.4-7	RPC01-1913: A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo- and Positive-controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Pressor Response to Oral Tyramine in Healthy Adult Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考	無
5.3.3.4-8	RPC01-1914: A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Blood Pressure and Heart Rate Response to Pseudoephedrine in Healthy Adult Subjects	-	2018年7月～2018年9月	海外	-	評価	有

5.3.3.4-9	RPC01-1915: A Phase 1, Multi-center, Extension Study to Further Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Ozanimod and Active Metabolites in Healthy Adult Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考	無
5.3.3.4-10	RPC-1063-CP-001: A Phase 1, Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Cyclosporine on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod and Major Active Metabolites in Healthy Adult Subjects	-	2019年10月～2019年12月	海外	-	参考	有
5.3.3.4-11	RPC-1063-CP-005: A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Controlled (Phenelzine), Comparator-Controlled (Rasagiline), Multiple-Dose, Parallel-Group Study to Investigate the Pressor Effect of Oral Tyramine during Ozanimod Treatment in Healthy Adult Subjects	-	2021年7月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考	無

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.5-1	CLG-Certara-UC-358-1: Population Pharmacokinetic Analyses of Ozanimod and Active Metabolite CC112273 in Ulcerative Colitis Patients	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	有
5.3.3.5-2	CLG-Certara-UC-358-2: Population PK-PD and Exposure-Response Analyses of Efficacy and Safety for CC112273 Following Oral Administration of Ozanimod	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	有
5.3.3.5-3	PMR PPKER UC Japan Report: Ozanimod Population Pharmacokinetic and Exposure Response Analysis in Japanese Patients with Ulcerative Colitis	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	有

5.3.3.5-4	PMR PPK PKPD UC Japan Report: Ozanimod Population Pharmacokinetic and Exposure Response Analysis of Biomarker in Japanese Patients with Ulcerative Colitis	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	有
5.3.3.5-5	PMR ER UC Japan Report: Ozanimod Exposure Response Analysis of Efficacy and Safety in Japanese Patients with Ulcerative Colitis	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	有

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.4.1-1	RPC01-102: A Phase 1, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled, Parallel-Group, Nested Crossover, Thorough QT/QTc Study to Evaluate the Effect of Therapeutic and Supratherapeutic Multiple Doses of RPC1063 on Cardiac Repolarization in Healthy Male and Female Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	有
5.3.4.1-2	RPC01-1910: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Adaptive, Phase 1 Study to Characterize the Cardiac Effects of Ozanimod Re-initiation After Different Drug Washout Intervals	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	有
5.3.4.1-3	RPC01-1911: A Phase 1 Study to Characterize the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ozanimod Following Administration of Different Multiple-Dose Regimens in Healthy Adult Caucasian and Japanese Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価	有

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.4.2-1	RPC01-1001: A Phase 1, Multicenter, Randomized, 12-Week, Open-label Study to Evaluate the Multiple-dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RPC1063 in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考	無
5.3.4.2-2	RPC-1063-CP-004: A Phase 1, Multicenter, Opel-label Study to Evaluate the Effect of Mild or Moderate Hepatic Impairment on the Multiple-dose Pharmacokinetics of Ozanimod	-	2020年12月～2022年4月	海外	-	参考	有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.5.1-1	RPC01-3103: A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Oral Ozanimod to Evaluate Efficacy and Long-term Safety in Japanese Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	-	2019年6月～継続中	国内	-	評価	有
5.3.5.1-2	RPC01-202: A Phase 2, Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Parallel-Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction Therapy with RPC1063 in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	-	2012年12月～2015年3月	海外	-	参考	無

5.3.5.1-3	RPC01-3101: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral RPC1063 as induction and maintenance therapy for moderate to severe ulcerative colitis	-	20[redacted]年[redacted]月～2020年3月	海外	-	参考	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.2-1	RPC01-202 OLE: A Phase 2, Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction Therapy with RPC1063 in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - Open-label Period	-	20[redacted]年[redacted]月～2019年8月	海外	-	参考	無
5.3.5.2-2	RPC01-3102: [Interim] A Phase 3, Multi-Center, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis	-	2015年12月～継続中	海外	-	参考	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.3-1	RPC01-3103: RPC01-3103 Ad-hoc Analysis for Long-term Safety	-	-	-	-	-	-
	RPC01-3103: List of Errata for RPC01-3103 Ad-hoc Analysis for Long-term Safety	-	-	-	-	-	-

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.5.4-1	US Submission ISS: Integrated Summary of Safety SAP	-	-	海外	-	参考	無
5.3.5.4-2	US Submission ISS: Integrated Summary of Safety Tables	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.5.4-3	US Submission ISS: Integrated Summary of Safety Figures	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.5.4-4	US Submission ISS: Integrated Summary of Safety Listings	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.5.4-5	US Submission ISS: Integrated Summary of Safety 3 Month Safety Update Tables	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.5.4-6	US Submission ISS: Integrated Summary of Safety 3 Month Safety Update Figures	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.5.4-7	US Submission ISS: Integrated Summary of Safety 3 Month Safety Update Listings	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (PSUR) #1	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.6-2	Periodic Safety Update Report (PSUR) #2	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.6-3	Periodic Safety Update Report (PSUR) #3	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.6-4	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) #4	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無

5.3.6-5	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) #5	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.6-6	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) #6	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.6-7	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) #7	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 主要な臨床試験の症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
	RPC01-1910: 主要な臨床試験の症例一覧表	-	-	-	-	-	-
	RPC01-3103: 主要な臨床試験の症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
	RPC01-1910: 有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-
	RPC01-3103: 有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
	RPC01-1910: 重篤な有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-
	RPC01-3103: 重篤な有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.4 臨床検査値異常変動発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
	RPC01-1910: 臨床検査値異常変動発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-
	RPC01-3103: 臨床検査値異常変動発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.5 臨床検査値の変動図

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
	RPC01-1910: 臨床検査値の変動図	-	-	-	-	-	-
	RPC01-3103: 臨床検査値の変動図	-	-	-	-	-	-

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
	Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis.	Subei AM, Cohen JA.	-	-	CNS Drugs. 2015;29(7):565-75.	-	-
	Clinical pharmacology, efficacy, and safety aspects of sphingosine-1-phosphate receptor modulators.	Juif PE, Kraehenbuehl S, Dingemanse J.	-	-	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016;12(8):879-95.	-	-
	The aldo-keto reductases (AKRs): Overview.	Trevor M. Penning.	-	-	Chemico-Biological Interactions 234 (2015) 236-246.	-	-
	Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro biotransformation of lynestrenol and norethindrone.	Tuomas K, Miia T, Ari T, Kari L, et al.	-	-	j.jsbmb. 2008; 110: 56-66.	-	-
	Pharmacokinetic drug interactions involving 17alpha-ethinylestradiol: a new look at an old drug.	Zhang H, Cui D, Wang B, Han YH, Balimane P, Yang Z, et al.	-	-	Clin Pharmacokinet. 2007;46(2):133-57.	-	-

Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis.	Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al.	-	-	N Engl J Med. 2016 May 5;374(18):1754-62.	-	-
Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis.	Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al.	-	-	N Engl J Med. 2019 Sep 26;381(13):1215-1226.	-	-
5-aminosalicylate-intolerant patients are at increased risk of colectomy for ulcerative colitis.	Hibiya S, Matsuyama Y, Fujii T, et al.	-	-	Aliment Pharmacol Ther. 2021 Jan;53(1):103-113.	-	-
A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis.	Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al.	-	-	N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):387-401.	-	-
A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis.	Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK, et al.	-	-	Inflamm Bowel Dis. 2006 Dec;12(12):1093-100.	-	-
A Literature Review of Ozanimod Therapy in Inflammatory Bowel Disease: From Concept to Practical Application.	Becher N, Swaminath A, Sultan K.	-	-	Ther Clin Risk Manag. 2022 Sep 8;18:913-927.	-	-
ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults.	Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al.	-	-	Am J Gastroenterol. 2019 Mar;114(3):384-413.	-	-
Benefit-risk profile of sphingosine-1-phosphate receptor modulators in relapsing and secondary progressive multiple sclerosis.	Comi G, Hartung HP, Bakshi R, et al.	-	-	Drugs. 2017 Oct;77(16):1755-68.	-	-
Cardiac and vascular effects of fingolimod: Mechanistic basis and clinical implications.	Camm J, Hla T, Bakshi R, et al.	-	-	Am Heart J. 2014;168(5):632-44.	-	-
Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis.	Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al.	-	-	N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):316-326.	-	-

Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys.	Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, et al.	-	-	Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Jul;27(7):804-12.	-	-
Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014.	Olén O, Askling J, Sachs MC, et al.	-	-	BMJ. 2017 Sep 20;358:j3951.	-	-
Clinical outcome of ulcerative colitis in children.	Hyams JS, Davis P, Grancher K, , et al.	-	-	J Pediatr. 1996 Jul;129(1):81-8.	-	-
Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study.	Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al.	-	-	Lancet. 2020 Jan 11;395(10218):123-131.	-	-
Effect of medications on risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a population based cohort study from Olmsted County, Minnesota.	Yadav S, Singh S, Harmsen WS, et al.	-	-	Mayo Clin Proc. 2015 Jun;90(6):738-46.	-	-
Effect of the sphingosine-1-phosphate receptor modulator ozanimod on leukocyte subtypes in relapsing MS.	Harris S, Tran JQ, Southworth H, et al.	-	-	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020 Jul 31;7(5):e839.	-	-
Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials.	Lopez A, Ford AC, Colombel JF, et al.	-	-	Dig Liver Dis. 2015 May;47(5):356-64.	-	-
Fingolimod associated macular edema: incidence, detection, and management.	Jain N, Bhatti MT.	-	-	Neurology. 2012 Feb;78(9):672-80.	-	-
Fingolimod for relapsing multiple sclerosis: an update.	Horga A, Castilló J, Montalban X.	-	-	Expert Opin Pharmacother. 2010;11(7):1183-96.	-	-
Higher risk for hematological malignancies in inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study in Taiwan.	Wang LH, Yang YJ, Cheng WC, et al.	-	-	Am J Gastroenterol. 2016 Sep;111(9):1313-9.	-	-

Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010.	Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al.	-	-	Mayo Clin Proc. 2017 Jun;92(6):890-8.	-	-
Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany.	Leiter U, Keim U, Eigentler T, et al.	-	-	J Invest Dermatol. 2017 Sep;137(9):1860-7.	-	-
Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease.	Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, et al.	-	-	Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Mar;8(3):268-74.	-	-
Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis.	Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, et al.	-	-	Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Feb;12(2):210-8.	-	-
Inflammatory bowel disease, cancer and medication: cancer risk in the Dutch population-based IBDSL cohort.	Van den Heuvel TR, Wintjens DS, Jeuring SF, et al.	-	-	Int J Cancer. 2016 Sep 15;139(6):1270-80.	-	-
Multicenter survey on mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis.	Hiraoka S, Fujiwara A, Toyokawa T, et al.	-	-	J Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;36(1):137-143.	-	-
Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis.	Wang Y, Parker CE, Feagan BG, et al.	-	-	Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 9;2016(5):CD000544.	-	-
Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis.	Kappos L, Antel J, Comi G, et al.	-	-	N Engl J Med. 2006 Sep 14;355(11):1124-40.	-	-
Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis.	Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.	-	-	N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):402-15.	-	-
Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial.	Olsson T, Boster A, Fernández Ó, et al.	-	-	Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Nov;85(11):1198-208.	-	-

Phase I study with the selective S1P1/S1P5 receptor modulator BAF312 indicates that S1P1 rather than S1P3 mediates transient heart rate reduction in humans.	Gergely P, Wallström E, Nuesslein-Hildesheim B, et al.	-	-	Mult Scler. 2009;15(9):S125-6.	-	-
Predicting durable response or resistance to antitumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease.	Kopylov U, Seidman E.	-	-	Therap Adv Gastroenterol. 2016 Jul;9(4):513-26.	-	-
Results From the First-in-Human Study With Ozanimod, a Novel, Selective Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator.	Tran JQ, Hartung JP, Peach RJ, et al.	-	-	J Clin Pharmacol. 2017 Aug;57(8):988-996.	-	-
Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation.	Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al.	-	-	Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Feb;12(2):265-73.	-	-
Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies.	Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, et al.	-	-	Am J Gastroenterol. 2010 Jul;105(7):1480-7.	-	-
Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6 mercaptopurine: a meta-analysis.	Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al.	-	-	Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 May;13(5):847-58e4.	-	-
Risk of malignant cancers in inflammatory bowel disease.	Loo SY, Vutcovici M, Bitton A, et al.	-	-	J Crohns Colitis. 2019 Sep;13(10):1302-10.	-	-
Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease.	Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al.	-	-	Gastroenterology. 2012 Aug; 143(2):390-9.	-	-
Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in ulcerative colitis patients treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort.	Abbas AM, Almukhtar RM, Loftus EV Jr, et al.	-	-	Am J Gastroenterol. 2014 Nov;109(11):1781-93.	-	-

Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study.	Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al.	-	-	Lancet Neurol. 2013 Aug;12(8):756-67.	-	-
Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis.	Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS.	-	-	Neurotherapeutics. 2017 Oct;14(4):859-73.	-	-
Spotlight on siponimod and its potential in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: the evidence to date.	Gajofatto A.	-	-	Drug Des Devel Ther. 2017 Nov;11:3153-7.	-	-
Systematic Literature Review of Real-World Evidence on Dose Escalation and Treatment Switching in Ulcerative Colitis.	Singh H, Wilson L, Tencer T, et al.	-	-	Clinicoecon Outcomes Res. 2023 Feb 22;15:125-138.	-	-
The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children.	Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, et al.	-	-	Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Sep;4(9):1118-23.	-	-
Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis.	Ng SC, Kamm MA.	-	-	Inflamm Bowel Dis. 2009 Jun;15(6):935-50.	-	-
Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management.	Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al.	-	-	J Crohns Colitis. 2017 Jul 1;11(7):769-784.	-	-
Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis.	Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al.	-	-	N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1723-1736.	-	-
Treatment patterns among patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in the United States and Europe.	Armuzzi A, DiBonaventura MD, Tarallo M, et al.	-	-	PLoS One. 2020 Jan 16;15(1):e0227914.	-	-

	Unmet Medical Needs in Ulcerative Colitis: An Expert Group Consensus.	Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, et al.	-	-	Dig Dis. 2019;37(4):266-283.	-	-
	Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.	Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al.	-	-	N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):699-710.	-	-
	「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針」（令和4年度改訂版）	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）、令和4年度分担研究報告書	-	-	2023.	-	-