Table of Contents

1 製品開発の根拠 11
1.1 潰瘍性大腸炎及び開発の根拠 11
1.1.1 潰瘍性大腸炎の概要 11
1.1.1.1 病態・病因 11
1.1.1.2 疫学 11
1.1.1.3 症状・診断 12
1.1.2 潰瘍性大腸炎に対する既存治療 12
1.1.3 アンメットメディカルニーズ 18
1.2 薬理学的分類 20
1.3 臨床開発計画 22
1.4 規制当局からの助言の経緯 25
2 生物薬剤学に関する概括評価 25
3 臨床薬理に関する概括評価 26
3.1 薬物動態 26
3.1.1 吸収 26
3.1.2 分布 26
3.1.3 代謝 27
3.1.4 排泄 27
3.1.5 薬物相互作用 28
3.2 内因性及び外因性要因の影響 30
3.3 薬力学 31
3.3.1 リンパ球数 31
3.3.2 心臓電気生理学 32
3.4 母集団薬物動態解析 33
3.4.1 オザニモドの母集団薬物動態解析 34
3.4.2 CC112273 の母集団薬物動態解析 34
3.5 曝露-反応関係 34
3.5.1 リンパ球数についての薬物動態-薬力学的関係 34
3.5.2 日本人潰瘍性大腸炎患者における有効性の曝露-反応関係 35
3.5.3 安全性の曝露-反応関係 36
3.6 用法用量設定の根拠 36
4 有効性の概括評価 39
4.1 試験デザインの概要 39
4.2 被験者の内訳 40
4.3 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 42
4.4 有効性の結果 44
4.4.1 導入期 44

Approved v3.0

4.4.2 維持期 46
4.4.3 有効性の持続の評価 48
4.5 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 49
4.6 有効性のまとめ 53
5 安全性の概括評価 53
5.1 安全性の評価方法の概要 53
5.1.1 安全性の評価に用いた試験及び安全性データ並びに解析対象集団 53
5.1.2 安全性の評価方法 54
5.1.2.1 注目すべき有害事象 55
5.1.2.2 初回投与後 6 時間の心臓モニタリング 57
5.1.2.3 発現頻度 57
5.2 曝露状況 57
5.3 有害事象 58
5.3.1 有害事象の要約 58
5.3.2 比較的よく見られる有害事象 60
5.3.3 死亡 63
5.3.4 重篤な有害事象 63
5.3.5 投与中止に至った有害事象 64
5.3.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 65
5.3.6.1 心臓への影響 65
5.3.6.2 起立性低血圧関連事象 72
5.3.6.3 黄斑浮腫 73
5.3.6.4 悪性腫瘍 74
5.3.6.5 感染症 75
5.3.6.6 肺への影響 78
5.3.6.7 肝臓への影響 79
5.3.6.8 可逆性後白質脳症症候群 83
5.4 臨床検査値及びバイタルサイン 83
5.4.1 臨床検査値 83
5.4.1.1 血液学的検査 83
5.4.1.2 血液生化学検査 87
5.4.1.3 その他の臨床検査 87
5.4.2 バイタルサイン及び心電図 88
5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 88
5.5.1 年齢 88
5.5.2 性別 88
5.5.3 BMI 89
5.5.4 ベースラインでのリンパ球絶対数 89
5.5.5 喫煙状況 89

5.5.6 スクリーニング時点でのステロイドの使用 89
5.5.7 抗 TNF 抗体製剤の使用歴 89
5.5.8 潰瘍性大腸炎診断からの経過年数 90
5.6 長期の使用 90
5.7 妊婦及び授乳時の使用 90
5.8 過量投与 90
5.9 薬物乱用 90
5.10 離脱症状及び反跳現象 91
5.11 市販後データ 91
5.12 安全性のまとめ 91
6 ベネフィットとリスクに関する結論 93
6.1 治療の背景 93
6.1.1 疾患又は症状 93
6.1.2 現行の治療 94
6.2 ベネフィット 94
6.3 リスク 95
6.4 ベネフィット・リスク評価 103
7 参考文献 105

List of Tables

Table 1.1.2-1: 日本で潰瘍性大腸炎を効能・効果として承認されている薬剤 16
Table 1.3-1: 臨床データパッケージに含まれた有効性及び安全性試験の一覧 23
Table 4.2-1: 被験者の内訳［3103 試験（導入期）］ 41
Table 4.2-2: 被験者の内訳［3103 試験（維持期）］ 42
Table 4.3-1: 主な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性［3103 試験、ITT 集団］ 42
Table 4.4.1-1: 12 週時点の主な有効性評価項目の結果［3103 試験（導入期）、ITT 集団］ 45
Table 4.4.2-1: 52 週時点の主な有効性評価項目の結果［3103 試験（維持期）、ITT 集団］ 46
Table 4.4.3-1: 維持期へ移行した被験者における部分集団解析［3103 試験、ITT 集団］ 49
Table 4.5-1: 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の部分集団解析［3103 試験、ITT 集団］ 52
Table 5.3.1-1: 安全性の要約［3103 試験（導入期、導入期＋維持期）、安全性解析対象集団］ 58

Approved v3.0

Table 5.3.1-2: 安全性の要約［3103 試験（OLE 期）、OLE 期安全性解析対象集団］ 59

List of Figures

Figure 1.1.2-1: 令和 4 年度潰瘍性大腸炎治療指針（内科） 14
Figure 1.1.2-2: 潰瘍性大腸炎　治療フローチャート 15
Figure 1.1.2-3: 潰瘍性大腸炎　難治例の治療フローチャート 16
Figure 1.2-1: オザニモドの作用機序 21
Figure 4.5-1: 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］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因子に基づく部分集団解析（Forest Plot）［3103 試験、ITT 集団］ 51

Approved v3.0

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
3MSU	3-Month Safety Update	-
5-ASA	5-aminosalicylic acid	5-アミノサリチル酸
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AESI	adverse event of special interest	注目すべき有害事象
AKR	aldo-keto reductase	アルド-ケト還元酵素
ALC	absolute lymphocyte count	リンパ球絶対数
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BID	twice daily	1日2回
BILI	bilirubin	ビリルビン
BL	baseline	ベースライン
BMI	body mass index	-
bpm	beats per minute	1分間あたりの心拍数
CBR	carbonyl reductase	カルボニルレダクターゼ
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CCRMS	Company Core Risk Management Strategy	企業中核リスク管理戦略
CD	Crohn’s disease	クローン病
CD	cluster of differentiation	-
CFPmin HR(0-12h)	maximum reduction in hourly HR determined using the change from predose in HR minimum value in the 0 to 12 hour interval relative to dosing on the corresponding day of interest	投与後0～12時間の心拍数の測定当日の投与前値からの最大減少量
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent oral clearance	経口クリアランス
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症

Approved v3.0

略号	英語	日本語
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D	day	日
DAO	data as observed	-
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLCO	Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide	肺拡散能力
EAE	experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	曝露期間で調整した発現率
EBER	Epstein-Barr virus-encoded small RNA	エプスタインバーウイルスにコードされた small RNA
EC50	50% effective concentration	50%有効濃度
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	重篤な薬物肝毒性の評価
EE	ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
Emax	maximum effect	最大効果
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension	-
ER	extended release	-
E-R	exposure-response	曝露-反応
EU	European Union	欧州連合
F1	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HCl	hydrochloride	塩酸塩
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子

Approved v3.0

略号	英語	日本語
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
hr	hour	時間
HR	heart rate	心拍数
HSD	hydroxysteroid dehydrogenase	ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ
IC50	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
Igut	intestinal luminal concentration of the interacting drug	被験薬の管腔内濃度
I_{Kr}	Rapidly activating delayed rectifier potassium channel	急速活性型遅延整流カリウムイオンチャネル
IL	interleukin	インターロイキン
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
IP	Induction Period	導入期
IR	incidence rate	発現率
ISS	Integrated Summary of Safety	-
ITT	Intent(ion) to treat	-
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JCV	John Cunningham virus	ジョン・カニンガムウイルス
KA	absorption rate constant	吸収速度定数
LA	long acting	-
LCL	lower confidence limit	信頼区間の下限
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LOCF	last observation carried forward	-
LPLV	last patient last visit	最後の被験者の最終来院
M or Mon	Month	月
MAO	monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
max or Max	maximum	最大値
Mdn	median	中央値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MERP	Macular Edema Review Panel	黄斑浮腫評価委員会

略号	英語	日本語
min or Min	minimum	最小値
MP	Maintenance Period	維持期
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
msec	millisecond	ミリ秒
NA	not available or not applicable	該当せず
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	norethisterone	ノルエチステロン
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NKT	natural killer T	ナチュラルキラーT
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	non-responder imputation	-
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OLE	Open-Label Extension	オープンラベル継続投与
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PO	orally or by mouth	経口
Pool F	-	統合解析 F
Pool G	-	統合解析 G
PP	per-protocol	-
PPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PR 間隔	interval from the beginning of the P wave to the beginning of the QRS complex	P 波の開始点から QRS 群の開始点までの間隔
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	-
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語

Approved v3.0

略号	英語	日本語
QD	once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	-
QRS 間隔	interval between Q and S wave in the heart's electrical cycle	心臓の 1 電気周期での Q 波の開始点と S 波の終点の間隔
QT 間隔	interval between Q and T wave in the heart's electrical cycle	心臓の 1 電気周期での Q 波の開始点と T 波の終点の間隔
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected using Bazett's formula	Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF	QTc interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia の式で補正した QT 間隔
RBS	rectal bleeding subscore	直腸出血サブスコア
RMP	Risk management plan	リスク管理計画
RMS	Relapsing multiple sclerosis	再発性多発性硬化症
RR 間隔	interval between two consecutive R waves	連続する R 波の頂点から次の R 波の頂点までの間隔
S1P	sphingosine 1-phosphate	スフィンゴシン 1-リン酸
$S1P_1$	sphingosine 1-phosphate 1 receptor	スフィンゴシン 1-リン酸受容体 1
$S1P_5$	sphingosine 1-phosphate 5 receptor	スフィンゴシン 1-リン酸受容体 5
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	-
SCID	severe combined immunodeficiency	重度複合免疫不全症
SD	standard deviation	標準偏差
SDEI	Sponsor-designated event of interest	治験依頼者指定の注目すべき事象
SE	standard error	標準誤差
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
SFS	stool frequency subscore	排便回数サブスコア
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
ST	section between the end of the S wave and the beginning of the T wave	S 波の終点から T 波の開始点までの部分
SY	subject-years	人年
t1/2	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象

Approved v3.0

略号	英語	日本語
Tmax	time of maximum observed concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNBS	2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid	2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TQT	thorough QT/QTc	QT/QTc 評価
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UCL	upper confidence limit	信頼区間の上限
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VC/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
VZV	varicella-zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス
W or Wk	Week	週
WBC	white blood cell	白血球
WPW 症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群

Approved v3.0

1 製品開発の根拠

1.1 潰瘍性大腸炎及び開発の根拠

オザニモド（開発コード：RPC1063）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、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。オザニモドは強力かつ選択的に $S1P_1$ 及び $S1P_5$ に作用する一方、$S1P_2$、$S1P_3$、及び $S1P_4$ に対してはほとんど活性を示さない。

オザニモドは、Zeposia®の製品名で、RMS の適応で 2020 年に欧米で承認されている。その後、海外で実施された中等症から重症の UC 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験から得られたデータを基に、中等症から重症の活動性 UC の適応で 2021 年に欧米で承認されている。

日本では、UC 患者を対象に国内第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験、以下 3103 試験）を実施している。今般、3103 試験でオザニモドの UC に対する臨床的有用性が示された。そこで、3103 試験を評価資料として、本試験の成績に基づき、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療」を効能又は効果としてオザニモドの製造販売承認申請を行うこととした。

1.1.1 潰瘍性大腸炎の概要

1.1.1.1 病態・病因

UC は炎症性腸疾患のひとつであり、主として大腸粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸のびまん性非特異性炎症である[1]。

症状は、主に、血便、粘血便、下痢あるいは血性下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される[1]。軽症例では血便を伴わないが、重症化すれば、水様性下痢と出血が混じり、滲出液と粘液に血液が混じった状態となる。他の症状としては腹痛、発熱、食欲不振、体重減少、貧血などが加わることも多い。さらに関節炎、虹彩炎、膵炎、皮膚症状（結節性紅斑、壊疽性膿皮症など）などの腸管外合併症を伴うことも少なくない。多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから長期間の医学管理が必要となる。1.1.1.2 項に示すとおり生産年齢での患者が多いため、経済的、社会的影響が大きいとされる。

病因としては、遺伝的因子、免疫学的異常、アレルギー、腸内細菌・ウイルスなどの環境因子をはじめ、最近では粘膜局所又は全身でのサイトカイン異常なども考えられる。このように、病因は単一ではなく、遺伝的因子と環境因子が複雑に絡み合って何らかの抗原が消化管の免疫細胞を介して腸管局所での過剰な免疫応答を引き起こし、発症と炎症の持続に関連していると考えられている[2]。

1.1.1.2 疫学

厚生労働省が定期的に実施している患者調査によると、2020 年（最新）の日本での UC 総患者数は 184,000 人と推計されている[3]。

Approved v3.0

発症は小児、若年者、高齢者のいずれの年代でも見られるが、発症年齢のピークは若年層であり、男性では 20～24 歳、女性では 25～29 歳とされている。男女比は 1：1 で性差は見られない。

1.1.1.3 症状・診断

UC の診断には、海外では国際的に確立された診断ガイドライン[4,5]が用いられる。日本では厚生労働省の「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針」[6] が用いられる。UC の診断基準に、海外と日本との間で大きな違いはない。

UC は、病変の範囲により大きく 3 つの病型に分類される。すなわち「全大腸炎型」、「左側大腸炎型」（病変の範囲が脾彎曲部を越えていない）及び「直腸炎型」（内視鏡検査により直腸 S 状部の口側に正常粘膜を認める）である。

また、UC の病期は「活動期」と「寛解期」に分類される。「活動期」は血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん又は潰瘍などを認める状態である。一方、「寛解期」は血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態を指す。

UC の重症度としては、臨床的活動性の指標である「臨床的重症度」、定量的な評価指標である「Mayo スコア」などが存在する。「臨床的重症度」では、UC の重症度は、排便回数、顕血便、発熱、頻脈、貧血、赤沈又は CRP の 6 項目の状態によって、軽症、中等症、重症に分類され、重症の中でも特に症状が激しく重篤なものは劇症とされる。「活動期内視鏡分類」では、内視鏡で観察した範囲で最も強い所見に基づいて、軽度、中等度、強度に分類される。「Mayo スコア」は、近年の大規模臨床試験で最も採択されている指標である。「Mayo スコア」の詳細は、【モジュール 2.7.3、1.3 項】に示す。

1.1.2 潰瘍性大腸炎に対する既存治療

UC の治療は、重症度や罹患範囲・QOL の状態などを考慮して行う。活動期には寛解導入療法を行い、寛解導入後は再燃を予防するため寛解維持療法を長期にわたり継続する。慢性疾患である UC の治療の目的は、臨床的寛解の維持、全大腸摘出術の回避、大腸癌発生のリスク軽減などの長期的予後改善である。中等症以上の症例では、ステロイド治療が必要となることが多い。しかし、ステロイドの漫然とした長期投与や短期間での繰り返し投与は副作用や合併症につながることがある。また、ステロイド治療で効果不十分な場合は他の治療法の追加や切り替えを検討する必要がある。

日本では、UC に対する標準的な治療指針が、厚生労働省「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）[6]に掲示されており、これが診療ガイドラインとして広く用いられている。当該治療指針及び治療フローチャートを Figure 1.1.2-1、Figure 1.1.2-2、及び Figure 1.1.2-3 に示す。

Approved v3.0

寛解導入療法

「左側大腸炎型」及び「全大腸炎型」では、軽症から中等症に対しては、5-ASA 経口剤又は注腸剤／坐剤を単独又は併用投与する。左側大腸の炎症が強い場合にはステロイド注腸剤やブデソニド注腸フォーム剤を併用する。炎症反応が強い中等症ではステロイド経口を併用する。5-ASA 不応・不耐の中等症ではカロテグラストメチルを投与してもよい。重症に対しては、ステロイド大量静注を実施する。劇症に対しては、緊急手術の適応を検討する。

「直腸炎型」では、重症度にかかわらず、5-ASA の経口剤又は注腸剤／坐剤を単独又は併用投与し、必要に応じてステロイド注腸剤／注腸フォーム剤／坐剤を検討する。

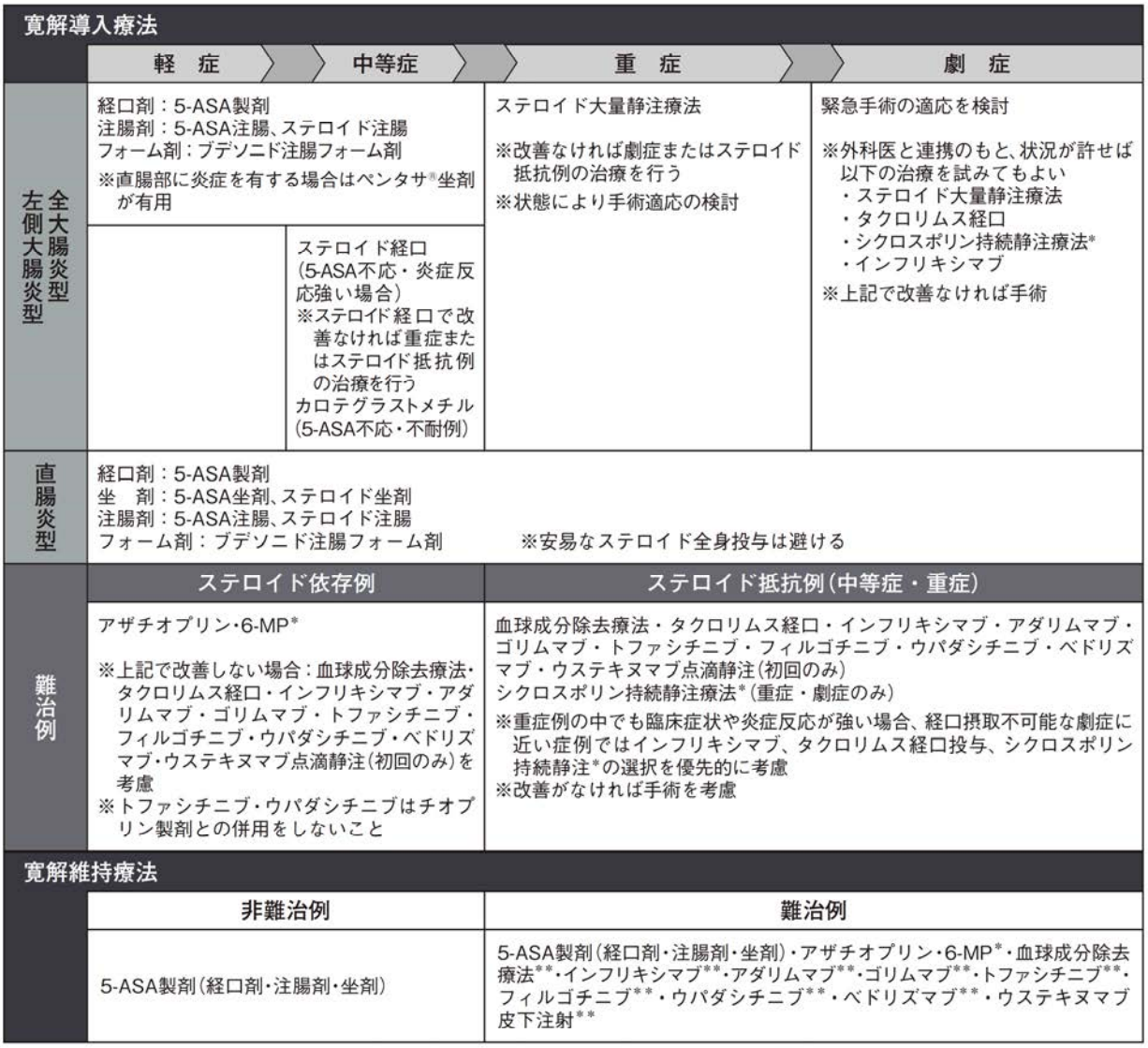
上述の治療で改善の見られない難治性の患者では、ステロイド依存性（プレドニゾロンの減量に伴って増悪又は再燃し、離脱も困難な場合）かステロイド抵抗性（適正なステロイド療法を実施しても 1～2 週間以内に効果が得られない場合）を考慮して治療を行う。ステロイド依存性の患者では、アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン（現在、日本では保険適用外）を併用し、これで効果不十分な場合には血球成分除去療法、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、トファシチニブ、フィルゴチニブ、ウパダシチニブ、ベドリズマブ、ウステキヌマブを考慮する。一方、ステロイド抵抗性の患者では、中等症・重症に対しては、血球成分除去療法、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、トファシチニブ、フィルゴチニブ、ウパダシチニブ、ベドリズマブ、ウステキヌマブを考慮する。重症例の中でも臨床症状や炎症反応が強い場合、経口摂取不可能な劇症に近い症例に対しては、インフリキシマブ、タクロリムス、シクロスポリン（現在、日本では保険適用外）を優先的に考慮する。改善がない場合には手術を検討する。

寛解維持療法

寛解維持療法として、非難治性の患者に対しては、5-ASA 経口剤又は注腸剤／坐剤を単独又は併用で投与する。難治性の患者に対しては、5-ASA 製剤の他にアザチオプリンや 6-メルカプトプリンによる治療を考慮する。タクロリムスやシクロスポリンで寛解導入された患者ではアザチオプリンや 6-メルカプトプリンによる寛解維持療法を検討する。それ以外の生物製剤や JAK 阻害剤で寛解導入された患者では寛解維持療法として同じ治療法を用いる。なお、インフリキシマブで寛解維持されている場合の休薬は再燃のリスクを高める可能性があるので慎重に行うこととされている。ステロイドは長期の寛解維持効果が乏しいことが知られているため、寛解維持の目的には使用されない。

Approved v3.0

Figure 1.1.2-1: **令和 4 年度潰瘍性大腸炎治療指針（内科）**



*：現在保険適用には含まれていない　**：それぞれ同じ治療法で寛解導入した場合に維持療法として継続投与する

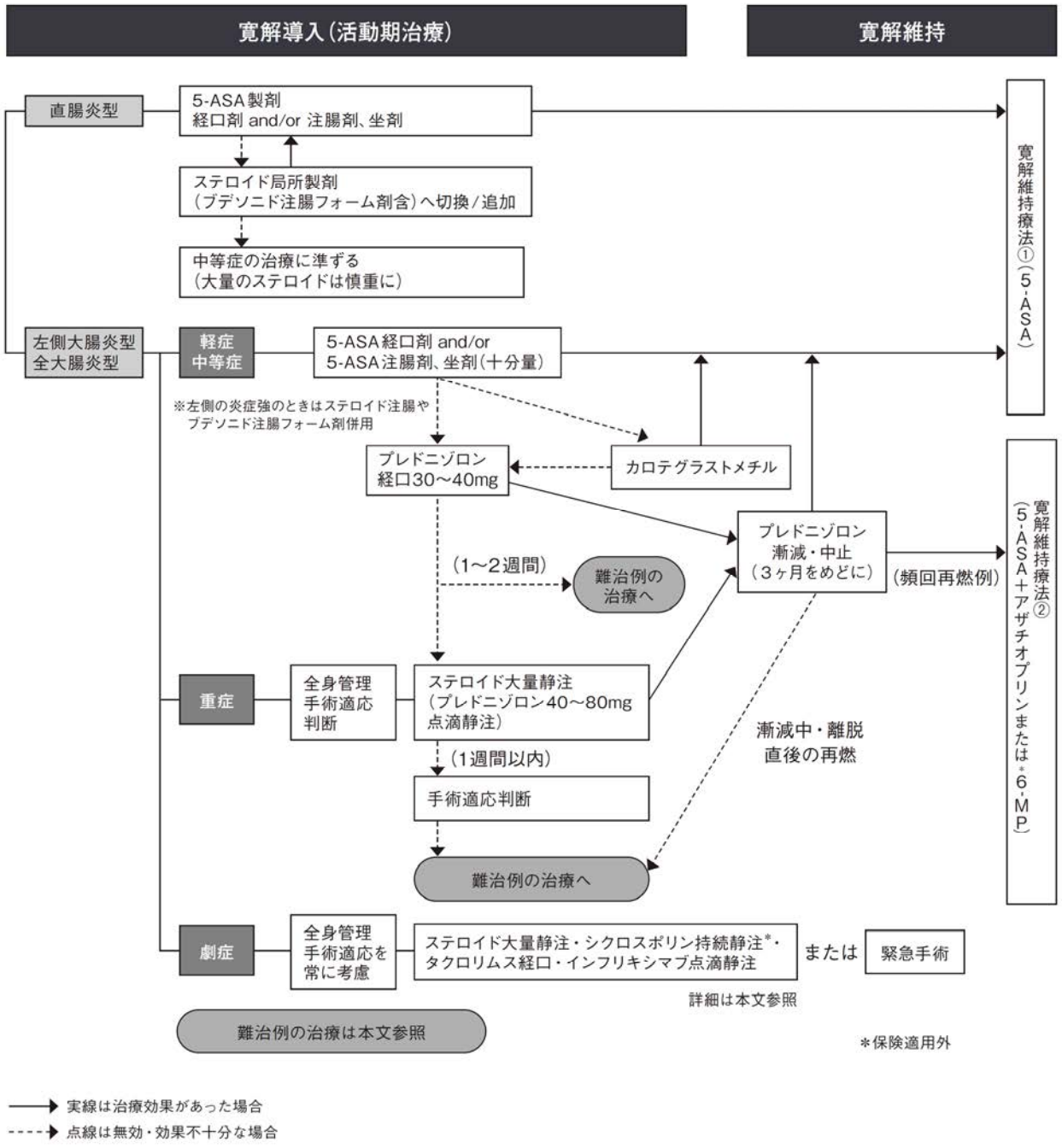
5-ASA経口剤(ペンタサ®顆粒/錠、アサコール®錠、サラゾピリン®錠、リアルダ®錠)、5-ASA注腸剤(ペンタサ®注腸)、5-ASA坐剤(ペンタサ®坐剤、サラゾピリン®坐剤)

ステロイド注腸剤(プレドネマ®注腸、ステロネマ®注腸)、ブデソニド注腸フォーム剤(レクタブル®注腸フォーム)、ステロイド坐剤(リンデロン®坐剤)

※(治療原則)内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

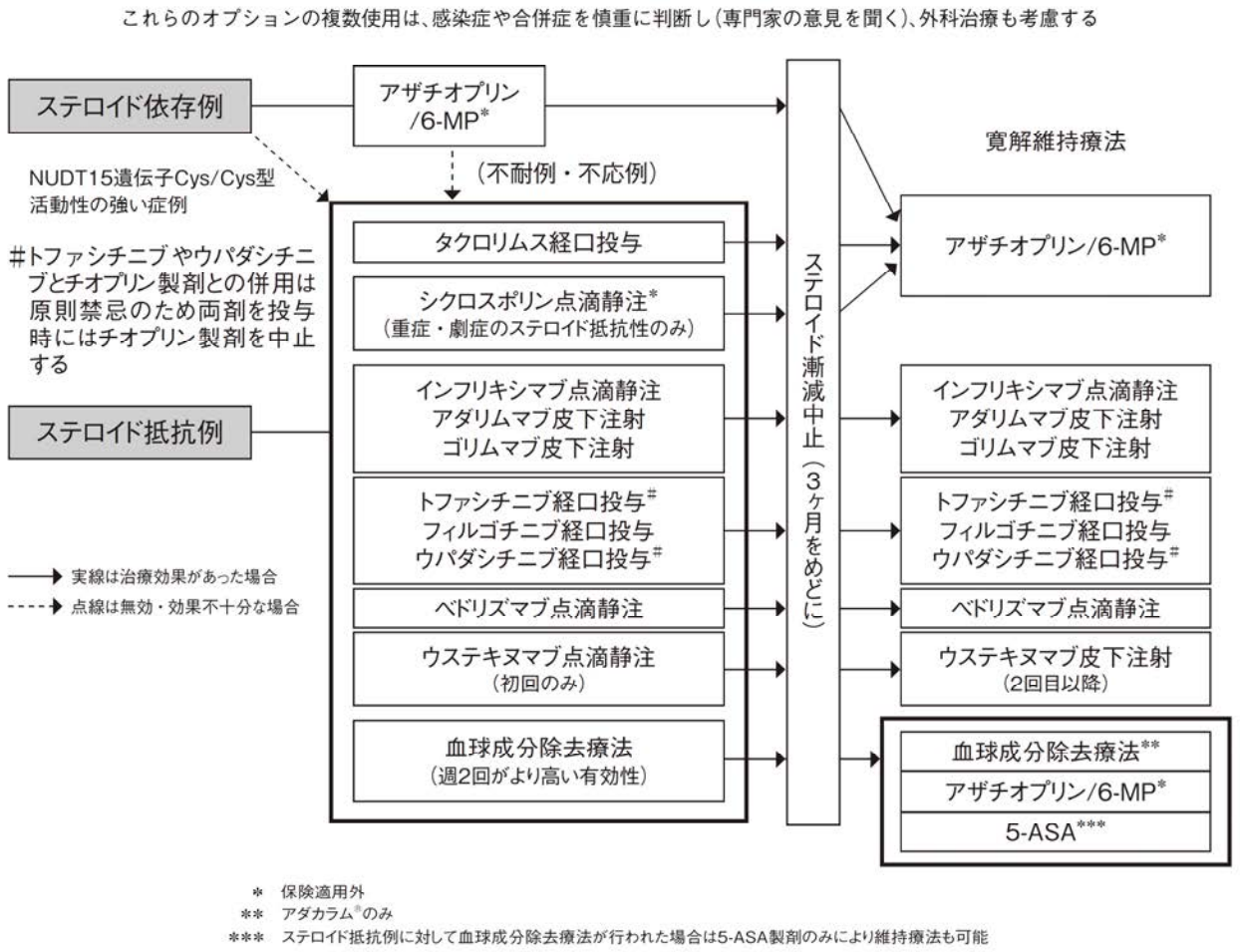
Approved v3.0

Figure 1.1.2-2:　　潰瘍性大腸炎　治療フローチャート



Approved v3.0

Figure 1.1.2-3: 潰瘍性大腸炎　難治例の治療フローチャート



なお、海外では American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee が作成した「Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults」や Ng and Kamm の「Therapeutic Strategies for the Management of Ulcerative Colitis」などが診療ガイドラインとして広く使用されているが、国内外のガイドラインで治療方針手順に大きな違いはない。

日本で UC を適応症とする既承認の薬剤を Table 1.1.2-1 に示す。

Table 1.1.2-1: 日本で潰瘍性大腸炎を効能・効果として承認されている薬剤

薬効分類	薬剤名	投与経路	承認効能・効果
5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤	メサラジン	経口、経直腸	潰瘍性大腸炎（重症を除く）
	サラゾスルファピリジン	経口、経直腸	潰瘍性大腸炎

Approved v3.0

Table 1.1.2-1: 日本で潰瘍性大腸炎を効能・効果として承認されている薬剤

薬効分類	薬剤名	投与経路	承認効能・効果
合成副腎皮質ホルモン製剤	ベタメタゾン、プレドニゾロン等	静注、筋注、経口、経直腸	潰瘍性大腸炎
免疫抑制剤	タクロリムス	経口	難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）
	アザチオプリン	経口	ステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持
抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤	インフリキシマブ	静注	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）
ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤	アダリムマブ	皮下注	中等症又は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）
	ゴリムマブ	皮下注	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤	ウステキヌマブ	静注	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
		皮下注	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）
ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤	ミリキズマブ	静注	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
		皮下注	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）
ヒト化抗ヒト$\alpha_4\beta_7$インテグリンモノクローナル抗体製剤	ベドリズマブ	静注	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）
		皮下注	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）
ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤	トファシチニブ	経口	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
	フィルゴチニブ	経口	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）
	ウパダシチニブ	経口	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
α4インテグリン阻害剤	カロテグラストメチル	経口	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）

Approved v3.0

1.1.3 アンメットメディカルニーズ

1.1.2 項で述べたとおり、UC の治療では、重症度や罹患範囲、QOL の状態などを考慮して、活動期には寛解導入療法を実施し、寛解導入後も再燃を予防するため寛解維持療法を実施する。既存治療の中心は 5-ASA 製剤とステロイド剤である。劇症化した患者では、ステロイド大量静注、タクロリムス、シクロスポリン、インフリキシマブの使用を考慮し、難治性の患者ではアザチオプリン/6-メルカプトプリン、タクロリムス、生物製剤、JAK 阻害剤、血球成分除去療法などの使用を考慮する。劇症患者及び難治患者のいずれも手術の適応を検討する。

中等症から重症の UC 患者に対する現在の治療には有効性や利便性上の制約や安全性上の重大な懸念が伴う。以下に中等症から重症の UC に用いられる薬剤を概説する。

軽症から中等症の患者のほとんどは初回の 5-ASA 製剤による導入療法で寛解を得ることができる一方、これらの患者の多くは再燃を繰り返し、より重症で薬剤抵抗性へと進行する[7,8,9]。また、日本でも近年、経口 5-ASA 製剤に対する不耐例が増加しており、重症化する事例も問題となっている[10,11]。患者の 10%～20%では寛解を得ることなく慢性に症状が持続し[7]、継続的な内科治療が必要な状態にある。一方、炎症反応の強い中等症の患者や重症の患者に対してはステロイドによる治療が実施されるが、長期投与による安全性上の懸念があり[5]、満月様顔貌、白内障、ざ瘡、高血圧、糖尿病、さらには稀に精神病などの副作用が発現することがある。加えて、ステロイドによる寛解導入に成功した患者の約 45%が 1 年後にはステロイド依存性を示すかあるいは手術を要するとの報告がある[12,13]。

抗 TNFα 抗体製剤は、UC の治療薬として承認された最初の生物製剤であり、従来の治療で効果が得られなかった患者に対する新たな治療の選択肢となった。抗 TNFα 抗体製剤は、腸管粘膜固有層でサイトカインのひとつである TNFα と結合することにより TNFα の活性を中和し、また免疫細胞のアポトーシスを誘導することで病変周辺でのサイトカインの過剰産生を抑制する。臨床試験のシステマティックレビューによると、抗 TNFα 抗体製剤による療法を受けた患者のうち、初回寛解を達成できない患者の割合が高く（19%～58%）、また初回達成を維持できない患者の割合も低くない（17%～22%）ことが知られている[14]。また、抗 TNFα 抗体製剤の使用に伴う安全性上の懸念として、敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されている[15,16,17]。さらに、投与開始から 1 年の時点で寛解を達成できない患者も多く[18]、効果の減弱が見られる患者や[19]、それにより用量増加を余儀なくされる患者も少なくない[20]。

抗 TNFα 抗体製剤の次の世代の UC に対する治療薬として、JAK 阻害剤であるトファシチニブ、フィルゴチニブ、及びウパダシチニブ、抗 IL-12/23p40 抗体製剤であるウステキヌマブ、並びにインテグリンに作用するベドリズマブ（抗 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体製剤）及びカロテグラストメチル（α4 インテグリン阻害剤）などが挙げられる。

トファシチニブ、フィルゴチニブ、及びウパダシチニブは、中等症から重症の UC 患者に対して承認されている経口の JAK 阻害剤であり、腸管粘膜固有層での免疫細胞の JAK（炎症の伝達経路）を

Approved v3.0

阻害し、免疫細胞のサイトカイン産生を阻止することで炎症反応を緩和する。JAK 阻害剤に共通する安全性上の懸念として、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現や悪化が報告されている。また、悪性腫瘍の発現との関連が報告されている JAK 阻害剤もある。重篤な日和見感染症、結核の再活性化との関連、及び播種性を含む帯状疱疹が報告されており、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意を要する。さらに、重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどることがあるとされており、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用することが必要とされる[21,22,23]。JAK 阻害剤は、長期使用時の心血管イベントの上昇リスクも報告されている[24]。また、JAK 阻害剤は、他の薬物療法による適切な治療を行っても UC の明らかな臨床症状が残る場合に投与することとされている。

ウステキヌマブは、腸管粘膜固有層でサイトカインのひとつである IL-12 及び IL-23 の p40 サブユニットに結合し、その働きを阻害することで、ヘルパーT 細胞 1 及び 17 の活性を抑制し、炎症反応を緩和する。一方、ウステキヌマブは、抗 TNFα 抗体製剤と同様に ADA による効果減弱を起こしやすいとされている。また、重篤な感染症、結核の再活性化と関連が示されており、重篤な過敏症反応や、関連性は明らかでないが悪性腫瘍及び皮膚がんも報告されている[25]。

ベドリズマブ及びカロテグラストメチルは、上述の薬剤とは作用機序が異なり、T 細胞表面に発現したインテグリンの働きを阻害することにより、T 細胞が血管から腸管粘膜固有層に浸潤すること自体を抑制し、炎症反応の緩和をもたらす。ベドリズマブは生物製剤であるため、免疫原性による効果の減弱の問題がある。また、肺炎、敗血症、結核などの重篤な感染症のような生物製剤特有の安全性上の懸念を払拭できない。また、注射関連反応、過敏症、及び PML などの感染症の安全性上の懸念も認められている。重篤な副作用などの緊急時の対応が可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用することとされており、医療機関側の負担も少なくない。また、点滴静注は、たとえ 4 回目の投与以降は 8 週間間隔で済むにしても、来院が必要で投与に 30 分以上を要することから、患者側の負担も少なくない[26]。カロテグラストメチルは中等症の UC 患者に対して日本で 2022 年 3 月に承認された経口のインテグリン阻害剤である。カロテグラストメチルは低分子化合物であり、生物製剤や JAK 阻害剤で認められる上記のような重篤な有害事象の発現割合が比較的低い傾向にある。ただし、PML 発現リスクがあることから 6 ヵ月を超えて投与することができないとされている。また、カロテグラストメチルは比較的大きな錠剤を 1 回 8 錠、1 日 3 回経口投与するため、一部の患者にとって利便性の観点での課題も考えられる。さらに、他の UC 治療薬と異なり、重度の UC には使用できない[27]。

難治例に対する治療法として血球成分除去療法がある。血球成分除去療法では、免疫細胞を血液から除去することにより、血管を循環する免疫細胞を減少させることができる。血球成分除去療法には、主にカラムを用いる吸着式が用いられている。アダカラム®は主に顆粒球及び単球を吸着除去する顆粒球除去療法であり、重症の難治例に使用される。イムノピュア®は白血球及び血小板を選択的に吸着除去することができ、中等症の難治例に使用される。その他に、遠心分離法を用いて白血球

Approved v3.0

を除去する治療法もある。カラムによる血球成分除去療法は、難治例での寛解導入療法として有効である。一方、アダカラムによる寛解導入療法で寛解した場合にアダカラムを寛解維持療法として用いる場合を除き、カラムを寛解維持療法として使用することは認められていない。また、特にアダカラムは寛解導入を目的に使用する場合、保険適用となる実施回数の上限が 10 回（劇症例では 11 回）までと定められている。1 回の治療時間として約 1 時間を要するという利便性の課題もある。血球除去療法は副作用が少ない安全な治療であるが、末梢血管確保が困難な例（脱水、貧血を含める）では有効な血流量が確保できず、施行困難である。また、遠心分離による白血球除去療法は、赤血球が同時に除去され、貧血の副作用が生じることがある。

既存の治療法では、臨床的に意義のある治療効果が認められている一方で、有効性の欠如による治療中止の割合が高い[28,29,30]。特に生物製剤には、注射部位反応及び免疫原性による効果の減弱などの問題がある。また、既存の治療法による治療パターンとして、有効性の欠如や投与経路・利便性の観点、安全性の問題で薬剤間の切り替えが生じる頻度の高さを指摘する文献もある[31]。このように、中等症から重症の UC 患者に対する治療薬には、有効性、安全性、及び投与経路にそれぞれ一長一短があり、すべてを満たした治療薬はこれまでに存在しない。上述したとおり、特に 5-ASA、ステロイド、抗 TNFα 抗体製剤については、期待する効果が得られない場合も少なくない。さらに、UC 患者は、利便性の観点から注射剤よりも 1 日 1 回の飲みやすい経口剤を希望しているとする調査結果もある[32]。

以上から、中等症から重症の UC 患者に対して、これまでと全く異なる新規作用機序で、UC の臨床症状と粘膜損傷等の器質的改善を含む継続的な高い有効性を有し、難治例に移行させない治療に使用でき、安全性プロファイルが良好で免疫原性がなく、服薬コンプライアンスが高く長期使用が可能な利便性の良い経口治療薬が強く望まれている。

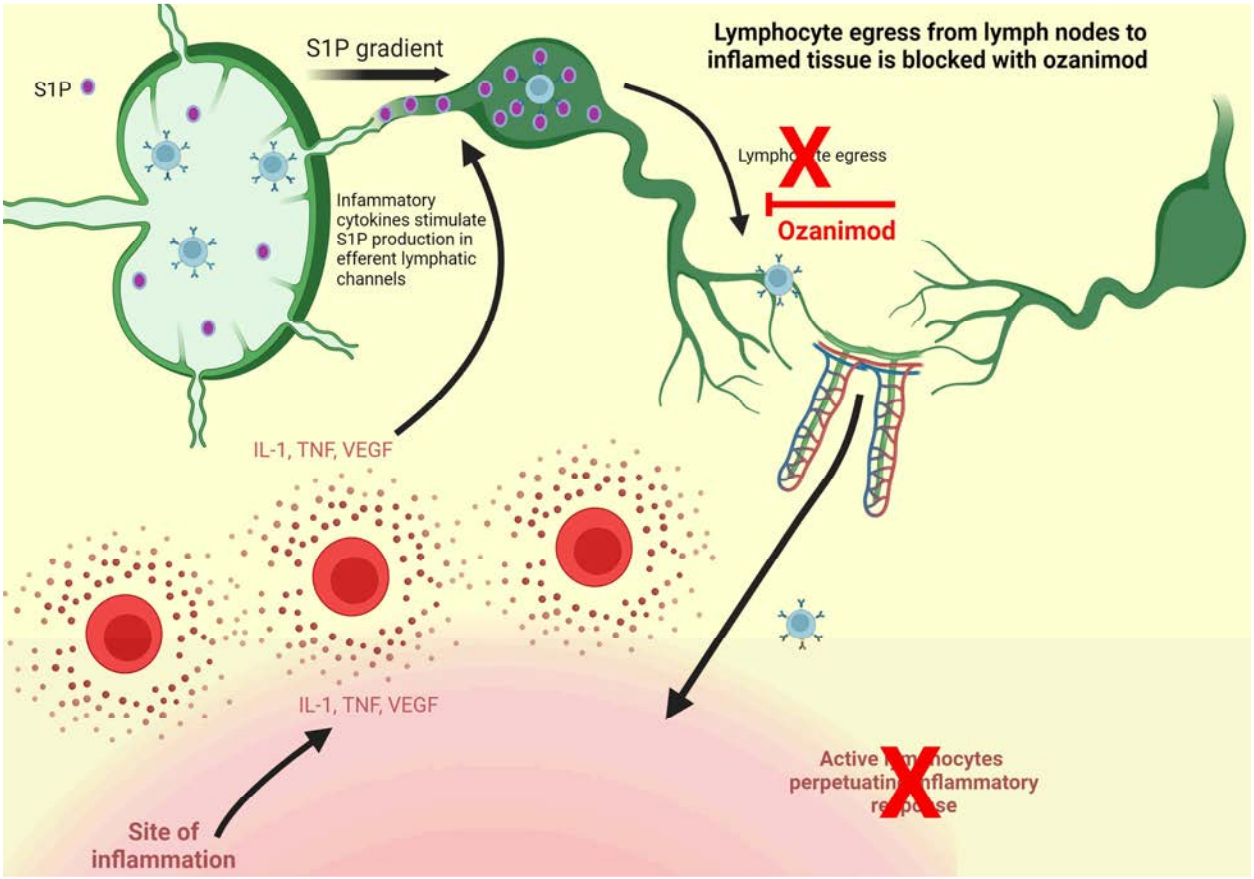
1.2 薬理学的分類

オザニモドの作用機序の模式図を Figure 1.2-1 に示す[33]。1.1.3 項で述べたとおり、ベドリズマブを除く生物製剤や JAK 阻害剤は腸管粘膜固有層の病巣付近での免疫細胞に作用し、ベドリズマブやカロテグラストメチルは少し上流で作用し血管から腸管粘膜固有層の病巣付近への T 細胞の浸潤を阻害する。一方、オザニモドは、以下に述べるとおり、リンパ球を末梢リンパ組織内に保持することによりリンパ球の体内循環が制御されることで、病巣へのリンパ球の浸潤を阻害する。これはリンパ球遊走の上流で作用するという、これまでの薬剤にない作用機序である[34]。オザニモドの投与により、循環血中の平均リンパ球数を投与前の 49%に減少させた[35]。循環血中の平均リンパ球数を減少させるという点では血球成分除去療法に近い効果であるように見える。しかし、オザニモドは獲得免疫系のリンパ球である T 細胞や B 細胞を減少させるが、自然免疫系のリンパ球である NK 細胞や NKT 細胞、及び単球を減少させないことが示されている[36,37]。また、オザニモド投与により CD4 陽性 T 細胞の減少量は CD8 陽性 T 細胞の減少量よりも大きく、セントラルメモリーT 細胞の減少量はエフェクターメモリーT 細胞の減少量よりも大きいとされている。このように、オザニモド投与に

Approved v3.0

より末梢循環血中の特定の白血球サブポピュレーションを減少させる。これらの知見から、オザニモドを投与しても、免疫監視機構に必要な自然免疫応答の重要な要素を維持しつつ、病巣部位での炎症反応を軽減する効果を期待できる。

Figure 1.2-1: オザニモドの作用機序



オザニモドは、ビアリール骨格を有するオキサジアゾール系低分子化合物であり、$S1P_1$ と $S1P_5$ に対して作用する経口投与が可能な調節薬である。オザニモドは強力かつ選択的に $S1P_1$ 及び $S1P_5$ に作用する一方、$S1P_2$、$S1P_3$、及び $S1P_4$ に対してはほとんど活性を示さないことが示されている。また、オザニモドはヒトで広範に代謝され、2 種類の主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）を含む代謝物が特定されており、これらの主要活性代謝物は親化合物であるオザニモドと同様の選択性を有している。

これまでの非臨床薬理試験で、オザニモドは MS モデルである EAE マウスの EAE 疾患スコアを有意かつ用量依存的に改善させた。また、EAE 疾患スコアの改善は循環血中のリンパ球数の減少と関連していた。オザニモドは BALB/c マウスのナイーブ T 細胞を SCID マウスに移入して誘発させた炎症性腸疾患モデルを用いた試験では、疾患由来の体重減少、結腸の重量対長さ比、近位及び遠位結腸の病理組織を有意に改善し、循環血中リンパ球数を減少させた。さらに、TNBS によってラットに

Approved v3.0

誘発させた大腸炎モデルを用いた試験でも、体重減少、結腸の重量対長さ比、結腸の病理組織を改善した【モジュール 2.6.2】。

S1P シグナル伝達は複数の免疫機能に関与している。炎症性腸疾患のような免疫仲介性の疾患では、その治療薬として 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。UC は免疫介在性の炎症性疾患であるため、リンパ球をリンパ組織に滞留させることができれば、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。

1.3 臨床開発計画

日本でのオザニモドの臨床開発プログラムは、中等症から重症の UC の治療を効能・効果とすることを目標に進められたものである。

現在実施中の国内 3103 試験で、オザニモドの臨床的有用性が示されたことから、オザニモドの本製造販売承認申請を行うこととした。その申請データパッケージとして、臨床薬理試験として日本人健康成人を対象とした第 1 相試験を含む 20 試験（薬物動態、薬物相互作用、食事の影響、QT/QTc 間隔への影響など）、オザニモドの臨床的有効性・安全性を評価した試験として UC 患者を対象とする国内第 2/3 相試験 1 試験、海外第 2 相試験 1 試験、及び海外第 3 相試験 2 試験の 4 試験を提出する。臨床薬理試験の一覧は【モジュール 2.7.2、Table 1.2-1】に示す。臨床データパッケージに含まれた有効性及び安全性試験の一覧を Table 1.3-1 に示す。

3103 試験は、日本人の中等症又は重症の活動性 UC 患者を対象としてオザニモドを経口投与したときの有効性及び長期安全性を評価する第 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、現在実施中である。本試験を有効性及び安全性の主要な評価資料とした。

RPC01-202 試験（以下、202 試験）は、中等症又は重症の活動性 UC 患者を対象としてオザニモド経口投与で寛解導入したときの臨床的有効性及び安全性を評価する第 2 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間試験として、海外で実施された。

RPC01-3101 試験（以下、3101 試験）は、中等症又は重症の UC 患者を対象としてオザニモド経口投与で寛解導入及び寛解維持したときの臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験として、海外で実施された。

RPC01-3102 試験（以下、3102 試験）は、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する第 3 相多施設共同オープンラベル継続投与試験であり、海外で実施された。202 試験の OLE 期又は 3101 試験に参加していた被験者が 3102 試験に組み入れられた。

Approved v3.0

Table 1.3-1:　臨床データパッケージに含まれた有効性及び安全性試験の一覧

試験の種類 試験番号等	対象	試験デザイン	主な有効性 評価項目	用法・用量	被験 者数
評価資料					
国内第 2/3 相 RPC01-3103 M.5.3.5.1-1 実施中	日本人の中等症又は重症の活動性 UC 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 導入期（12 週間）： プラセボ、オザニモド 0.46 mg、又は 0.92 mg に 1:1:1 の比率でランダム割付け 維持期（40 週間 [a]）： 導入期完了時に臨床的改善が認められた被験者に導入期と同じ用量を更に 40 週間継続 OLE 期： 導入期を完了して臨床的改善が認められなかった被験者、維持期で再燃した被験者、又は維持期を完了した被験者は OLE 期に移行可	導入期： 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 維持期： 52 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	導入期（12 週間）： 7 日間の用量漸増投与： ・1～4 日目：オザニモド 0.23 mg 又はプラセボ QD PO ・5～7 日目：オザニモド 0.46 mg 又はプラセボ QD PO 8 日目～：オザニモド 0.46 mg、オザニモド 0.92 mg、又はプラセボ QD PO（11 週間継続） 維持期（40 週間 [a]）：導入期と同じ用量での投与を継続 OLE 期： 7 日間の用量漸増投与： ・1～4 日目：オザニモド 0.23 mg QD PO ・5～7 日目：オザニモド 0.46 mg QD PO 8 日目～：オザニモド 0.92 mg QD PO	198
参考資料					
海外第 2 相 RPC01-202 M.5.3.5.1-2 完了	中等症又は重症の活動性 UC 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 導入期（9 週間）： プラセボ、オザニモド 0.46 mg、又は 0.92 mg に 1:1:1 の比率でランダム割付け 維持期（24 週間）： 導入期完了時に臨床的改善が認められた被験者に導入期と同じ用量を更に 24 週間継続 OLE 期：導入期の 9 週時点に臨床的改善が認められなかった被験者、維持期を完了した被験者、又は維持期に移行後に疾	9 週時点で臨床的寛解（4 項目による Mayo スコア）が認められた被験者の割合	導入期（9 週間）： 7 日間の用量漸増投与： ・1～4 日目：オザニモド 0.23 mg 又はプラセボ QD PO ・5～7 日目：オザニモド 0.46 mg 又はプラセボ QD PO 8 日目～：オザニモド 0.46 mg、オザニモド 0.92 mg、又はプラセボ QD PO（8 週間継続） 維持期（24 週間）：導入期と同じ用量での投与を継続 OLE 期： 7 日間の用量漸増投与： ・1～4 日目：オザニモド 0.23 mg QD PO ・5～7 日目：オザニモド 0.46 mg QD PO 8 日目～：オザニモド 0.92 mg QD PO	197

Approved v3.0

Table 1.3-1:　臨床データパッケージに含まれた有効性及び安全性試験の一覧

試験の種類 試験番号等	対象	試験デザイン	主な有効性 評価項目	用法・用量	被験者数
		患再燃が認められた被験者は、OLE 期に移行可			
海外第 3 相 RPC01-3101 M.5.3.5.1-3 完了	中等症又は重症の UC 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 導入期（10 週間）： コホート 1：二重盲検プラセボ対照導入期（オザニモド又はプラセボに 2:1 でランダム割付け）。臨床的改善が認められた被験者は維持期に参加可 コホート 2：オープンラベル実薬投与導入期。臨床的改善が認められた被験者は維持期に参加可 維持期（42 週間）： 導入期のコホート 1 又は 2 でオザニモド投与を受け、導入期を完了し、かつ導入期の 10 週時点に臨床的改善が認められた被験者を、42 週間の二重盲検プラセボ対照維持期に 1:1 の比率で再ランダム割付け 導入期でプラセボ投与を受け、導入期を完了し、かつ導入期の 10 週時点に臨床的改善が認められたコホート 1 の被験者は、プラセボ投与を継続	導入期： 10 週時点で臨床的寛解（3 項目による Mayo スコア）が認められた被験者の割合 維持期： 52 週時点で臨床的寛解（3 項目による Mayo スコア）が認められた被験者の割合	導入期（10 週間）： コホート 1（二重盲検）： オザニモド 0.92 mg 又はプラセボ QD PO コホート 2（オープンラベル）： オザニモド 0.92 mg QD PO 7 日間の用量漸増投与： ・1～4 日目：オザニモド 0.23 mg 又はプラセボ QD PO ・5～7 日目：オザニモド 0.46 mg 又はプラセボ QD PO 8 日目～：オザニモド 0.92 mg 又はプラセボ QD PO（9 週間継続） 維持期（42 週間）： オザニモド 0.92 mg 又はプラセボ QD PO	1012
海外第 3 相 RPC01-3102 M.5.3.5.2-2 完了	中等症又は重症の UC 患者	多施設共同、OLE RPC01-3101 試験に参加していた被験者又は RPC01-202 試験の少なくとも 1 年間の OLE 期を完了した被験者を対象にオープンラベルで継続投与	長期有効性	オザニモド 0.92 mg QD PO 先行の盲検化試験から本試験に移行した被験者では、7 日間の用量漸増投与 ・1～4 日目：オザニモド 0.23 mg QD PO ・5～7 日目：オザニモド 0.46 mg QD PO 8 日目以降：オザニモド 0.92 mg QD PO	875

[a] 治験実施計画書改訂 3 版までは維持期は 52 週間であった。治験実施計画書改訂 3 版までに 22 例が 52 週に到達していた。

Approved v3.0

1.4 規制当局からの助言の経緯

[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を実施した（受付番号：[redacted]）。当該対面助言において、[redacted]

書面により 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに医薬品[redacted]を実施した（受付番号：[redacted]）。この相談では、[redacted]

2 生物薬剤学に関する概括評価

オザニモドは、ビアリール骨格を有するオキサジアゾール系低分子化合物であり、$S1P_1$ と $S1P_5$ に対する経口調節薬である。

オザニモドはオザニモド塩酸塩の即放性カプセルとして設計され、臨床開発の過程で 3 種類の製剤（製剤 1、製剤 2 及び製剤 3）が開発された。製剤 3 が承認申請用/市販用の製剤である。市販用製剤の含量はオザニモドとして 0.23 mg、0.46 mg 及び 0.92 mg である。3103 試験（第 2/3 相）において製剤 2 を用い、用量漸増期の 0.46 mg に対して、0.23 mg カプセルを 2 カプセル用いた。溶出試験において製剤 2 及び製剤 3 の同じ含量のカプセル並びに製剤 2 の 0.23 mg カプセル及び 0.46 mg カプセルの同等性を評価した結果、製剤 2 及び製剤 3 の同じ含量のカプセル並びに製剤 2 の 0.23 mg カプセル及び 0.46 mg カプセルの溶出挙動は同等と判定された（【モジュール 2.3.P.2】参照）。

オザニモドの開発において、臨床薬理／生物薬剤学試験として食事の影響を検討した試験（RPC01-1901）を実施したところ（【モジュール 2.7.1、2.1 項】参照）、食事（高脂肪食及び低脂肪食）によるオザニモドの曝露量の変化は認められなかった。ヒトにおける主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 でのデータはないものの、食事の影響は親化合物の吸収のみに及ぼすものであるため（胃排出時間の遅延、胃腸 pH の変化、剤形との物理的又は化学的な相互作用等）、食事は代謝物の生成、分布及び消失に影響を及ぼさないと考えられた。なお、本試験で使用されたのは製剤 2（臨床試験用）であり、溶出試験にて承認申請用/市販用製剤である製剤 3 との同等性が確認されている

Approved v3.0

ことから、食事の有無（空腹時又は食後）にかかわらずオザニモド（承認申請用/市販用製剤）を投与できることが裏付けられた。

以上より、一連の溶出試験及び生物薬剤学試験（食事の影響を検討する試験）の結果から、臨床開発過程で使用した製剤（製剤 2）から市販予定製剤（製剤 3）までの製剤間のブリッジングが可能であること、並びに食事の有無にかかわらずオザニモドが投与可能であることが示された。

3 臨床薬理に関する概括評価

オザニモドの臨床薬理プロファイルは、臨床薬理の概要（モジュール 2.7.2）に記載のとおり、臨床薬理試験の結果のほか、健康被験者（第 1 相試験）及び患者（UC 及び RMS の第 2 相試験及び第 3 相試験）のデータを用いた PPK 解析及び E-R 解析の結果から検討した。

ヒトではオザニモドは広範に代謝され、血漿中、尿中、及び糞便中で多数の代謝物が同定され、血漿中には複数の活性代謝物（CC112273、CC1084037、RP101988、RP101075、RP112289 及び RP101442）及び 1 つの不活性代謝物（RP101124）が同定された。オザニモドと活性代謝物の $S1P_1$ 及び $S1P_5$ に対する活性及び選択性は同程度であった。健康被験者にオザニモドを反復投与したとき、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 は、それぞれ循環血中の総活性薬物曝露量の約 6%、73%及び 15%を占め、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 は合わせて循環血中の総活性薬物曝露量の約 94%を占めた。他の微量活性代謝物（RP101988、RP101442 及び RP112289）は合わせて、循環血中の総活性薬物曝露量の残りの 6%を占めた。本項ではオザニモド及び 2 つの主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の臨床薬理学的特性を要約する。

3.1 薬物動態

オザニモド及び主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 は線形の PK を示し、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Cmax 及び AUC は、0.46～0.92 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。CC112273 と、その相互変換代謝物である CC1084037 の曝露量は、外因性要因の有無にかかわらず高い相関を示した。

3.1.1 吸収

経口投与したときのオザニモドの Tmax は約 6～8 時間であった。

食事（高脂肪食及び低脂肪食）によるオザニモドの曝露量の変化は認められなかったことから、食事の有無にかかわらずオザニモドを投与できることが裏付けられた。

3.1.2 分布

オザニモド、CC112273 及び CC1084037 のヒト血清又は血漿中の蛋白結合率は高く、それぞれ約 98.2%、99.8%及び 99.3%であった。肝機能障害及び腎機能障害はオザニモド及び CC112273 の血漿蛋白結合率に大きな影響を及ぼさなかった。オザニモドの見かけの分布容積は 5000 L 超と大きく、組織中に広範囲に分布することが示唆された。

Approved v3.0

3.1.3 代謝

ヒトではオザニモドは広範に代謝され、複数の活性代謝物（CC112273、CC1084037、RP101988、RP101075、RP112289 及び RP101442）及び 1 つの不活性代謝物 RP101124 が同定された。オザニモドの代謝には複数の酵素系が重要な役割を果たし、オザニモドの代謝全般で単一の酵素系が優位に働くことはない。カルボン酸代謝物 RP101988 への酸化経路は ADH/ALDH が介在しているが、脱アルキル化による RP101075 の生成は主に CYP3A4 の作用によるものである。RP101075 は N-アセチルトランスフェラーゼにより N-アセチル化されて RP101442 を生成するか、MAO-B により脱アミノ化され CC112273 を生成する。

CC112273 は還元されて CC1084037 を生成するか、CYP2C8 を介して酸化されて RP112509 を生成する。CC1084037 は AKR1C1/1C2 及び／又は 3β-及び 11β-HSD により速やかに酸化され CC112273 を生成する。CC112273 と CC1084037 間の酸化還元相互変換は CC112273 側に傾いており、CC112273 への代謝及びその後の本経路での排出以外に CC1084037 の直接的な代謝物は認められない。腸内細菌叢は in vivo で重要な役割を果たしており、オキサジアゾール環の還元的代謝により多くの不活性代謝物を生成し、これらが尿や糞便中に排泄される主要成分となる。

健康被験者に[^{14}C]-RPC1063 を単回投与したとき（RPC01-1909 試験）、血漿中の主要循環化合物は CC112273 及び RP101124 であり、それぞれ総放射能の AUC の約 33%及び 15%を占めた。オザニモド及び残りの代謝物は総放射能の AUC のそれぞれ 7%未満であった。

健康被験者にオザニモドを反復投与したとき（RPC01-1914 試験、以下 1914 試験）、オザニモド、CC112273、CC1084037 及び RP101124 の循環血中の曝露量はそれぞれ総薬物関連（活性薬物＋不活性薬物）の曝露量の約 5%、66%、13%及び 10%であった。オザニモド、CC112273 及び CC1084037 はそれぞれ循環血中の総活性薬物の曝露量の約 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総活性薬物曝露量の約 94%を占めた。

3.1.4 排泄

[^{14}C]-RPC1063 を単回経口投与したときのオザニモドの CL/F の平均値は 192 L/h であった。オザニモドの t1/2 の平均値は約 19～22 時間であった。オザニモドは QD 投与で 5～7 日以内に定常状態に達し、定常状態で約 2 倍の累積が認められた。

オザニモドを健康被験者に単回経口投与したときの CC112273 及び CC1084037 の t1/2 の平均値は約 10 日と同程度であった。PPK 解析モデルに基づく CC112273 の定常状態到達時間の中央値は 57 日であり、推定された累積係数の平均値は 18 であった。CC1084037 の t1/2 は CC112273 と同程度であることから、定常状態到達時間及び累積係数についても同程度になると予想された。

[^{14}C]-RPC1063 を単回経口投与したときの投与放射能の平均総回収量は 63%であり、26%及び 37%がそれぞれ尿中及び糞便中から回収され、これらは主に不活性代謝物であった。オザニモド、CC112273 及び RP101075 の尿中濃度はごくわずかで、尿中に回収されたインタクトなオキサジアゾ

Approved v3.0

ールは RP101988 のみであったことから（投与放射能の約 4%）、オザニモド及び活性代謝物の主要な排泄経路は腎クリアランスでないことが示された。

3.1.5 薬物相互作用

併用薬がオザニモド及び代謝物の PK に及ぼす影響の評価結果を以下に示す：

- CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾールは、健康被験者におけるオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- CYP2C8 の阻害薬である gemfibrozil は健康被験者におけるオザニモドの曝露量に影響を及ぼさなかったが、gemfibrozil の反復投与により CC112273 及び CC1084037 の曝露量はそれぞれ約 47%及び 69%増加した。臨床薬理の概要【モジュール 2.7.2、3.5 項】に示すように、曝露量の 2 倍未満の増加に伴う安全性リスクの上昇の懸念は低いと考えられることから、gemfibrozil と併用投与したときの CC112273 の AUC の約 54%の増加はオザニモドの用量調整を必要としないと考えられる。
- CYP3A の強い誘導薬であり CYP2C8 の中等度の誘導薬であるリファンピシンは、健康被験者におけるオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量をそれぞれ約 24%、60%及び 55%減少させた。リファンピシンが CC112273 及び CC1084037 の曝露量に及ぼす影響は主に CYP2C8 誘導作用によるものと考えられた。
- CC112273 は MAO-B によって生成される。そのため、MAO-B 阻害薬（セレギリン、phenelzine 等）の併用投与は、CC112273 及びその直接的な相互変換代謝物である CC1084037 の曝露量を減少させる可能性がある。一方、MAO-B の阻害により微量活性代謝物 RP101075、RP101442 及び RP112289 の濃度が上昇し、CC112273、RP101075、RP101442 及び RP112289 の循環血中における存在比が変化する可能性がある。ただし、これらはいずれも微量代謝物であり、循環血中の総薬物関連曝露量に対して占める割合はそれぞれ約 1%、約 0.1%及び約 0.6%と非常に小さく、かついずれの微量代謝物も CC112273 と比較して循環血中からの消失半減期が短く速やかに全身循環から消失すると考えられることから、MAO-B 阻害薬の併用投与によってこれらの微量代謝物の曝露量は増加するものの、全活性代謝物の正味の総和は減少すると考えられる。したがって、MAO-B 阻害薬の併用投与によって循環血中のオザニモド及び活性代謝物を合わせた正味の総活性薬物曝露量が減少し、その結果有効性が低下する可能性はあるものの安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。安全性の観点で臨床的に問題となる DDI を生じるリスクは小さいと考えられることから MAO-B 阻害薬との臨床 DDI 試験は実施していない。臨床 DDI 試験は実施していないことから、MAO-B 阻害薬とオザニモドの併用投与は推奨されない。
- CBR、AKR1C1/1C2、3β-HSD 及び 11β-HSD は、CC112273 及び／又は CC1084037 の体内動態に関与する。CBR、AKR1C1/1C2、3β-HSD 及び 11β-HSD の臨床的な阻害薬又は誘導薬は特定されておらず[38]、これらの活性修飾による相互作用のリスクは低いと考えられる。
- オザニモド、主要活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 は BCRP の基質ではないが、微量活性代謝物である RP101988 は BCRP の基質である。P-gp 及び BCRP の強い阻害薬であるシクロスポリンを併用し、BCRP 阻害作用の影響を評価したところ、シクロスポリンはオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量に影響を及ぼさなかったが、RP101988 及び RP101075（P-gp

Approved v3.0

及び BCRP の基質ではない）の曝露量を 2 倍に増加させた。しかしながら、いずれも曝露量として活性薬物の総曝露量の 6%に満たない微量活性代謝物であり、シクロスポリンとの併用がオザニモドの有効性又は安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。これらの所見に基づき、オザニモドを投与されている患者は、用量調節を行うことなく、シクロスポリンを含めて P-gp 及び BCRP 阻害薬を併用することができると考えられた。

オザニモド及び代謝物が併用薬の PK に及ぼす影響を評価した結果を以下に示す：

- In vitro データより、オザニモド及び代謝物（CC112273 及び CC1084037）は臨床用量に相当する濃度で CYP 酵素を阻害も誘導もしないことが示された。したがって、オザニモドの併用投与が CYP を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。
- In vitro では、CC112273 及び CC1084037 が BCRP を阻害した。医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（薬物相互作用ガイドライン、平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 6 号）によると、被験薬の Igut/IC50 が 10 以上のとき、臨床で BCRP 基質との臨床 DDI 試験の実施を考慮することとされている。CC112273 は循環血中で生成される代謝物であることから、CYP 阻害の評価に用いた血漿中の非結合形の Cmax を Igut として用いたところ、CC112273 による BCRP 阻害の Igut/IC50 は 0.00476 であり、ガイドラインで設定されている閾値 10 を大幅に下回った。また、CC1084037 の IC50 及び血漿中蛋白結合率は CC112273 と同程度であり、血漿中の CC1084037 濃度は CC112273 濃度より低いことから、CC1084037 による BCRP 阻害の Igut/IC50 についても同様に、閾値である 10 未満になると予想される。なお、ヒトの糞便中に CC112273 及び CC1084037 は検出されず腸内細菌叢で速やかに分解されると考えられることから、CC112273 及び CC1084037 は in vivo で BCRP を阻害する可能性は低いと考えられる。
- In vitro データでは、CC112273 及び CC1084037 は、MAO-A に比べ 1000 倍を超える選択性で MAO-B を阻害することが示された。オザニモドの MAO 阻害の可能性を評価するため、以下の in vivo 及び臨床試験を実施した。

  1）セロトニン作動性モデルマウスを用いた試験において、CC112273 は正常マウスにセロトニン症候群の徴候を誘発せず、5-ヒドロキシトリプトファンにより誘発した軽度のセロトニン症候群モデルマウスで徴候を悪化させなかった。

  2）第 1 相薬物相互作用試験（RPC01-1913 試験及び RPC-1063-CP-005 試験）において、オザニモドの投与は、腸管及び肝臓の MAO-B 及び MAO-A の基質である経口 tyramine の全身曝露量に影響を及ぼさなかった。このことから、オザニモドの主要活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 は in vivo で MAO-A 及び MAO-B を阻害しないことが示された。

  3）第 1 相薬物相互作用試験（RPC01-1914 試験）では、健康被験者にオザニモドを 30 日間反復投与し、30 日目に pseudoephedrine 60 mg と併用投与したとき、pseudoephedrine 誘発性昇圧反応（収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇）は増強されなかった。また、プラセボとの比較で、中枢性の MAO-B 活性のバイオマーカーである血小板の MAO-B 活性に対する阻害作用も認められなかった。

  4）オザニモド 0.92 mg を QD 投与したときの CC112273 及び CC1084037 の定常状態における非結合形の Cmax の比は、MAO-B 阻害の IC50 に対してそれぞれ 0.02 及び 0.01 未満であった。

Approved v3.0

以上のことから、オザニモドが（CC112273 又は CC1084037 による）MAO 阻害によってセロトニン作動薬及びアドレナリン作動薬と臨床的に重要な DDI を引き起こす可能性は低いと予想されることから、これらの薬物との併用に制限を設ける必要はないことが支持された。

- RPC01-1907 試験において、CYP3A、CYP2C19 及び CYP2C9 の基質である EE 及び NE[39,40]を含有する経口避妊薬の PK に対するオザニモドの影響を評価したところ、オザニモドの反復投与（7 日間の漸増投与後、0.92 mg QD で 5 日間投与）は、EE 及び NE を含有する経口避妊薬の単回投与時の PK に影響を及ぼさなかった。オザニモドの投与期間は CC112273 及び CC1084037 が定常状態に達するには不十分であったが、in vitro データから、オザニモド及び代謝物（CC112273 及び CC1084037）は CYP を阻害又は誘導しないことが示されており、オザニモドの併用投与が EE 及び NE を含め、CYP を介した DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる。

3.2 内因性及び外因性要因の影響

オザニモド及び活性代謝物の曝露量に対する内因性及び外因性要因の影響を、in vitro 試験、臨床試験及び PPK 解析結果に基づき評価した。CC112273 に対する内因性及び外因性要因の影響は、CC112273 の相互変換代謝物であり、CC112273 と相関関係にある CC1084037 にも同様に当てはまるため、CC1084037 に関して別途評価することはしなかった。

末期腎不全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腎機能障害の影響を評価したところ、腎機能障害の程度はオザニモド及び CC112273 の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

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 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 AUC(0-T)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 回の反復投与から 0.92 mg の 2 日に 1 回の隔日投与への用法（投与間隔）の調節を行うことが推奨される。

PPK 解析により、体重又は性別に基づくオザニモド又は CC112273 の曝露量に臨床的に意味のある差は示されなかった。日本人 UC 患者においてオザニモド及び CC112273 の曝露量（定常状態における Cmax 及び AUC）はアジア人以外の UC 患者と比較してそれぞれ約 51%及び 104%～105%高かった（UC 患者全体と比較してそれぞれ約 43%及び 81%～83%高かった）。日本人 UC 患者の CC112273 の曝露量が日本人以外の UC 患者と比較して約 2 倍であったが、第 2 相及び第 3 相試験の結果から、0.92 mg が日本人及び日本人以外の UC 患者のいずれにおいても高い有効性を発揮し、安全性プロファイルも良好な至適用量であることが示された。したがって、両集団の CC112273 の曝露量の差は推奨用量の変更を必要としない。オザニモドの曝露量は年齢とともに増加することが示唆された。CC112273 の曝露量も年齢とともに増加する傾向を示したものの、65 歳超の UC 患者の定常状態にお

Approved v3.0

ける CC112273 の Cmax 及び AUC は、45 歳超～65 歳以下の UC 患者と比較して同程度であった。65 歳超の UC 患者の定常状態における CC112273 の Cmax 及び AUC は、45 歳以下の UC 患者と比較してそれぞれ約 24%及び約 25%高かったが、いずれも臨床的に意味のある差ではないと考えられ、65 歳以上の患者に対する用量調節の必要はないことが示された。また、UC 患者の定常状態におけるオザニモド及び CC112273 の AUC は、RMS 患者と比較して同程度及び約 39%高く、健康被験者と比較してオザニモドで 19%高く、CC112273 では 3.5%高いことが示唆された。全体として、疾患（健康被験者、RMS 患者及び UC 患者）はオザニモド及び CC112273 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

食事によるオザニモド、RP101988 及び RP101075 の曝露量の変化は認められず、食事の有無にかかわらずオザニモドを投与できることが示された。

PPK モデルを用いてベースライン時の喫煙状況がオザニモド及びその代謝物の PK に及ぼす影響を評価したところ、UC 患者において喫煙が定常状態における CC112273 の AUC を 21%減少させることが確認された。PK/PD モデルを用い、ベースライン時の喫煙状況がリンパ球数減少に及ぼす影響についても評価した結果、喫煙は CC112273 の EC50 を 27.7%低下させることが示された。PK/PD 解析では、UC 患者におけるオザニモド 0.92 mg 投与時の定常状態におけるリンパ球数のベースラインからの減少率（中央値）は非喫煙者及び喫煙者でそれぞれ 58.6%及び 57.2%と同程度になると予想され、喫煙によって生じる CC112273 の曝露量の減少がリンパ球数減少へ及ぼす影響は限定的であった。国内第 2/3 相試験（3103 試験）における CC112273 の曝露量と主要評価項目である導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び維持期の臨床的寛解（定義 2）（4.1 項参照）との関係を評価する有効性 E-R 解析では、喫煙は統計学的に有意な共変量ではなかった。この結果から、喫煙は UC 患者における有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、喫煙者においてもオザニモド 0.92 mg QD の臨床用量としての有効性は支持される。

3.3 薬力学

3.3.1 リンパ球数

S1P 受容体調節薬の主要な薬力学的作用はリンパ球数の曝露量依存的な減少であり、臨床的有効性をもたらす重要な機序と考えられている[41]。リンパ球数のベースラインからの用量依存的な減少は、$S1P_1$ 調節薬のすべての既承認薬及び治験薬の臨床試験において認められており、RMS に対する臨床的有効性はリンパ球数の約 50%～70%減少と関連する[42]。

リンパ球数のベースラインからの用量依存的な減少は、オザニモドの第 1 相臨床薬理試験で認められた。RPCS001 試験では、オザニモド 0.276、0.92、及び 1.38 mg を 28 日間投与したとき、リンパ球数のベースラインからの減少率の中央値はそれぞれ 34%、65%及び 68%であり、最大の薬力学的作用は 0.92 mg の用量で達成されることが示された。RPC01-1911 試験（以下、1911 試験）では、白人

Approved v3.0

及び日本人の健康被験者にオザニモド 0.46、0.92 及び 1.84 mg を 28 日間 QD 投与したとき、リンパ球数のベースラインからの平均減少率はそれぞれ約 37%～42%、51%～58%及び 57%～67%であった。

3103 試験では、日本人 UC 患者にオザニモド 0.46 mg 又は 0.92 mg を 52 週間 QD 投与したとき、投与 12 週時点におけるリンパ球数のベースラインからの平均減少率は 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群でそれぞれ約 52%及び 61%、投与 52 週時点ではそれぞれ約 57%及び 61%であった。また、リンパ球数の減少率と臨床的改善には関連が示唆され、さらに RMS 患者において治療効果が期待されるリンパ球数の減少の閾値である 50%～70%の減少は、0.46 mg 投与時より 0.92 mg 投与時で早期に達成された。

PPK/PD 解析の結果から、UC 患者にオザニモド 0.46 mg 及び 0.92 mg を QD 投与したときの定常状態でのリンパ球数の平均減少率はそれぞれ 48.0%及び 58.1%と推定された。

さらに、オザニモドの主要な薬力学的作用であるリンパ球数減少について、健康被験者（RPCS001 試験）にオザニモドを反復投与したときのリンパ球サブセットを評価したところ、RPCS001 試験の 0.92 mg 及び 1.38 mg の両用量で、ナイーブ T 細胞、セントラルメモリーT 細胞、エフェクターメモリーT 細胞及び B 細胞の減少が認められた。さらに、TEMRA 細胞の減少は 0.92 mg の用量でのみ見られ、いずれの用量でも NK 細胞数に対する影響はほとんど認められなかった。また、RMS 患者（RPC01-1001 試験）にオザニモドを投与したときのリンパ球サブセット評価において、オザニモドの投与による用量依存的なリンパ球数の減少は主に循環血中の CD19+B 細胞数及び CD3+T 細胞数の減少によることが示され、オザニモドは CD4+T 細胞数を CD8+T 細胞数よりも大幅に減少させ、セントラルメモリーT 細胞数をエフェクターメモリーT 細胞数よりも大幅に減少させた。一方、自然免疫応答及び免疫監視機構の重要な構成要素である単球、NK 細胞及び NKT 細胞に対するオザニモドの影響はわずかであった。

3.3.2 心臓電気生理学

S1P 受容体調節薬は、健康被験者及び RMS 患者のいずれにおいても投与開始時に一過性の用量依存的な HR 低下を引き起こすことが示されている。他の S1P 受容体調節薬[43]と同様に、健康被験者にオザニモドを単回漸増投与（0.276～2.76 mg）したときに用量依存的な一過性の HR 低下が認められた。しかし、健康被験者において、オザニモド 0.92 mg の維持用量期間（8～28 日目）に先立ち、漸増投与期間［0.23 mg の 4 日間投与（1～4 日目）から開始し、これに続き 0.46 mg を 3 日間投与（5～7 日目）］を設けることにより、プラセボ群及びオザニモド群のいずれの群においても初回投与時に認められた HR 低下作用が減弱した（RPC01-1910 試験）。CFPmin HR(0-12h)はプラセボ群で-9.45～-7.79 bpm、オザニモド群で-11.9～-8.70 bpm であった。5 日目（0.46 mg）及び 8 日目（0.92 mg）のオザニモドの投与前 HR 値は、1 日目（0.23 mg）よりも約 5 bpm 低かった。オザニモドの CFPmin HR(0-12h)は 5 日目及び 8 日目で同様であり、これは 1 日目よりも約 3 bpm 低かった。28 日目に維持用量の 0.92 mg 投与による HR に対する作用は認められなかった。HR の最低値に到達するまでの時間（0～12 時間）の中央値は、オザニモド（4 時間）及びプラセボ（3～4 時間）で同程度であった。HR－時間プロファイル及び濃度－HR 作用の解析により、$S1P_1$ の脱感作は漸増投与の 5 日

Approved v3.0

目までに生じ始めることが示唆された。なお、最長で連続 14 日間の投与中断後、0.92 mg の維持用量でオザニモドを投与再開したとき、HR に意味のある変化は認められなかった。

オザニモドを反復投与した第 1 相試験 2 試験（1911 試験及び 1914 試験）の濃度データ及び詳細な心電図データを用いて実施した濃度－QT（C-QT）解析の結果から、オザニモドの 0.92 mg QD 投与により 10 msec を超える臨床的に意味のある QTc 間隔の延長は認められないことが示された。

なお、海外 UC 患者を対象とした第 3 相試験（3101 試験）では、500 msec 超の QTcF を示した患者は投与開始後 52 週間にわたって認められなかった。導入期に組み入れた患者において、ベースラインから 60 msec 超の QTcF の延長を示した患者は、オザニモド 0.92 mg 群で 0.3%（2/783 例）認められた。また、維持期に組み入れた患者において、ベースラインから 30 msec 超の QTcF の延長を示した患者の割合は、プラセボ群（導入期、維持期いずれもプラセボを投与）で 14.5%（10/69 例）、オザニモド 0.92 mg 群（導入期にオザニモド 0.92 mg、維持期にプラセボを投与）及びオザニモド 0.92 mg 群（導入期、維持期いずれもオザニモド 0.92 mg を投与）でそれぞれ 9.8%（22/224 例）及び 10.5%（24/229 例）であり、オザニモドの投与による QTcF の延長傾向は示唆されなかった。さらに、日本人 UC 患者を対象とした国内第 2/3 相試験（3103 試験）の導入期及び維持期を合わせた投与開始後 52 週間において、480 msec 超、ベースラインから 60 msec 超又は 30 msec 超の QTcF の延長を示した患者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 0%（0/65 例）、0%（0/65 例）又は 0%（0/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群で 3.0%（2/67 例）、3.0%（2/67 例）又は 7.5%（5/67 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 0%（0/64 例）、0%（0/64 例）又は 6.3%（4/64 例）であり、オザニモドの投与量に依存した明らかな QTcF の延長傾向は示唆されなかった。

3.4 母集団薬物動態解析

オザニモド及び主要活性代謝物である CC112273 の PK の特徴を明らかにするため、第 1 相試験、第 2 相試験及び第 3 相試験のデータを用いてオザニモド及び CC112273 の PPK モデルを構築し、米国及び欧州申請のための PPK 解析（Global PPK 解析）を実施した。国内第 2/3 相試験（3103 試験）のデータカットオフ日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）までに得られたデータを Global PPK 解析のデータセットに統合し、新たに PPK 解析（更新後の PPK 解析）を実施した。更新後の PPK 解析では、Global PPK 解析の最終モデルを用いて日本人 UC 患者のオザニモド及び CC112273 の曝露量の予測、並びに人種を含む内因性要因及び外因性要因がオザニモド及び CC112273 の PK に及ぼす影響について検討した。オザニモドを反復投与したときの循環血中における主要な活性成分は、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 であるが、CC1084037 は CC112273 の相互変換代謝物であり、複数の第 1 相試験を含むデータセットにおいて、時間を一致させた CC1084037 及び CC112273 の濃度に高い相関が認められたことから、PPK 解析ではオザニモド及び CC112273 の PK の評価を目的とした。CC112273 の PK に対する内因性及び外因性要因の影響は、CC1084037 にも当てはまると考えられる。

Approved v3.0

3.4.1 オザニモドの母集団薬物動態解析

オザニモドの PPK 解析（更新後の PPK 解析）より、オザニモドの PK は、0 次及び 1 次吸収過程を含み線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。オザニモドの最終モデルの共変量には、CL/F に対する体重、年齢、eGFR、ビリルビン、疾患の有無及び人種（日本人）の影響、VC/F に対する疾患の有無、さらに KA に対する体重、性別及び疾患の有無を含めた。UC 患者の PK パラメータにおいて最も影響が大きい共変量は体重であり、体重の代表値 70 kg に対する 5～95 パーセンタイルの体重範囲（50～102 kg）において、CL/F は−16%～+21%の変動と予測された。CL/F に対する人種（日本人）の影響は有意な共変量であり、日本人における CL/F は日本人以外の CL/F と比べて約 27%低かった。

3.4.2 CC112273 の母集団薬物動態解析

主要活性代謝物 CC112273 の更新後の PPK 解析より、CC112273 の PK は、線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。CC112273 の生成速度は、オザニモドの投与コンパートメントから中央コンパートメントへの CC112273 の移行速度及びラグタイム、並びに F1 を用いて評価した。CC112273 の最終モデルには、CL/F に対する共変量として、体重、年齢、ビリルビン、性別、人種（白人以外）、疾患の有無、喫煙状況及び肝機能障害の有無、VC/F に対する共変量として、体重、性別及び肝機能障害の有無、さらに KA に対する共変量として、体重、性別、肝機能障害の有無及び疾患を含めた。PK パラメータにおいて最も影響が大きかった共変量は、CL/F に対する喫煙状況、VC/F 及び KA に対する体重であり、喫煙者では非喫煙者と比較して CL/F が 99%大きく、さらに体重の代表値 70 kg に対する 5～95 パーセンタイルの体重範囲（50～101 kg）において、VC/F 及び KA はそれぞれ−63%～+193%及び−59%～+163%の範囲で変動することが予測された。F1 に対する人種（日本人）の影響は有意な共変量であり、日本人における F1 は日本人以外と比べて 46%高かった。

3.5 曝露-反応関係

オザニモドのベネフィット・リスク評価をさらに裏付けるため、オザニモドを QD 投与したときの循環血中の主要な活性成分である CC112273 の曝露量とリンパ球数減少、有効性評価項目［国内第 2/3 相試験における導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び臨床的寛解（定義 2）並びに維持期の臨床的寛解（定義 2）］及び有害事象（ALT 又は AST の上昇、「感染症および寄生虫症」SOC）との E-R 関係を評価した。

3.5.1 リンパ球数についての薬物動態-薬力学的関係

血漿中 CC112273 濃度とリンパ球数減少との関係を、Emax モデル及び RMS 及び UC の開発プログラムにおける臨床試験データを用いて評価した。PK/PD 解析には PPK 解析モデルから算出した CC112273 濃度を用いた。PK/PD 解析の結果、リンパ球数減少の EC50 は 3.16 nmol/L であり、リンパ球数の最大減少率は 71.8%であった。これらの結果から、オザニモドを UC 患者に 0.92 mg QD 投与したときの定常状態における CC112273 の平均血漿中濃度の中央値（11.8 nmol/L）におけるリンパ球

Approved v3.0

数の減少率は、最大低下量の約 79%に相当することが示唆され、オザニモドの 0.92 mg QD 投与においてプラトーに近いリンパ球数の減少を達成できることが示された。

日本人 UC 患者にオザニモドを 0.46 mg 及び 0.92 mg QD 投与したときの定常状態では、リンパ球数がそれぞれ 56.1%及び 63.4%減少すると予測され、この結果は日本人 UC 患者を対象とした 3103 試験の導入期及び維持期において、0.46 mg 投与と比較して 0.92 mg 投与でより数値的に優れた臨床的改善及び臨床的寛解が認められたことと一致した。オザニモドの 0.92 mg 投与中断後にリンパ球数が回復するまでの期間について予測したところ、UC 患者でリンパ球数の基準値範囲内（1×10^9/L 以上）に回復するまでの期間の中央値は 38.7 日で、90%の UC 患者がオザニモド 0.92 mg の投与中断後の約 3.5 ヵ月後に基準値範囲に回復すると推測された。

リンパ球数との PK/PD 関係に有意に影響を及ぼしたベースラインの共変量は、性別、疾患、体重、年齢、喫煙状況及びベースラインのリンパ球数であり、最も影響が大きかった共変量は、喫煙に伴う EC50 の低下であった。喫煙がリンパ球数減少作用に及ぼす影響に関しては臨床薬理の概要【モジュール 2.7.2、3.7.2 項】を参照のこと。

3.5.2 日本人潰瘍性大腸炎患者における有効性の曝露-反応関係

オザニモドの主要活性代謝物 CC112273 の定常状態における曝露量（AUC）と臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び臨床的寛解（定義 2）との関係を、日本人 UC 患者を対象とした 3103 試験の導入期（12 週時点）及び維持期（52 週時点）のデータを用いた有効性の E-R 解析により評価した。

CC112273 の曝露量と臨床的改善及び臨床的寛解の達成率の関係はロジスティック回帰モデルにより記述した。3103 試験の導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）に対する E-R 関係について、オザニモドの投与は有意な共変量であり、プラセボ群と比較してオザニモド群で臨床的改善について明確な差が認められた。オザニモド投与群（0.46 mg 及び 0.92 mg）で CC112273 の曝露量の臨床的改善に対する影響は統計学的には有意でなかったものの、CC112273 の曝露量増加に伴い導入期の臨床的改善の達成率が上昇する傾向が認められた。導入期の臨床的寛解に対する E-R 関係についても同様に、プラセボ群とオザニモド群の明確な差が認められたが、0.46 mg 及び 0.92 mg 投与群における幅広い CC112273 の曝露量範囲において、明らかな E-R 関係は示唆されなかった。さらに、維持期の臨床的寛解（定義 2）に対する E-R 関係について、CC112273 の曝露量の臨床的寛解に対する影響は統計学的には有意でなかったものの、CC112273 の曝露量増加に伴い維持期の臨床的寛解の達成率が上昇する傾向が認められた。3103 試験において、オザニモドを 0.92 mg QD 投与したときにリンパ球数の減少がほぼプラトーに達することからも、0.92 mg QD 投与は様々な内因性要因又は外因性要因が CC112273 の曝露量に及ぼす影響を考慮してもその有効性が期待できる適切な投与量であると考えられた。

Approved v3.0

3.5.3 安全性の曝露-反応関係

海外 RMS 患者及び UC 患者を対象とした臨床試験では、オザニモド投与患者で ALT 又は AST 上昇、「感染症および寄生虫症」SOC の有害事象の発現割合が比較的高かったことから、これらの注目すべき有害事象とオザニモドの主要活性代謝物 CC112273 の曝露量との関連を評価するために、UC を効能・効果とする米国及び欧州での承認申請に用いられた安全性の E-R 解析データ（海外 RMS 患者及び UC 患者データを含む）に日本人 UC 患者を対象とした第 2/3 相試験（3103 試験、導入期及び維持期）のデータを統合し、安全性の E-R 解析を実施した。

CC112273 の曝露量と ALT 又は AST 上昇との関連を評価するため、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上に上昇するまでの期間について Cox 比例ハザードモデルを用いて解析したところ、CC112273 の曝露量増加と ALT 又は AST 上昇の間には正の相関が認められ、ALT 又は AST 上昇のリスクは女性と比較して男性で有意に高く、さらに RMS 患者と比較して UC 患者で有意に高かった。人種（日本人）の影響を含むその他の共変量は有意ではなかった。様々な内因性及び外因性要因による CC112273 の曝露量の増加に伴う ALT 又は AST 上昇の発現への影響を評価したところ、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の曝露量が日本人 UC 患者の中央値（508 nmol•h/L、安全性 E-R 解析データ）の 2 倍（1016 nmol•h/L）に増加すると、導入期（12 週間）では女性及び男性でそれぞれ 0.8%から 1.9%及び 1.8%から 4.3%に増加する可能性が示唆された。導入期及び維持期を合わせた投与 52 週時点までの ALT 又は AST 上昇の発現割合は、女性及び男性でそれぞれ 2.9%から 7.0%及び 6.7%から 15.3%に増加する可能性が示唆された。しかしながら、肝機能検査値の上昇が認められた場合、ほとんどが無症候性であり、投与継続中に回復し、重度の薬物性肝障害に至ることはなく、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量範囲では、ALT 又は AST 上昇の発現割合は非常に低かった。

CC112273 の曝露量と「感染症および寄生虫症」SOC の有害事象の発現との関係についても Cox 比例ハザードモデルを用いて評価したところ、定常状態における CC112273 の AUC の増加に伴い、「感染症および寄生虫症」SOC の全体的な発現リスクがわずかに高くなる傾向が示唆されたが、統計学的に有意ではなかった。若齢、女性、高体重、コルチコステロイドの併用及び日本人では、「感染症および寄生虫症」SOC の発現リスクが有意に高かったものの、CC112273 の曝露量と「感染症および寄生虫症」SOC の発現リスクとの関連は有意ではなく、様々な内因性及び外因性要因による CC112273 の曝露量の変化と「感染症および寄生虫症」SOC の有害事象の発現リスクに臨床的に意味のある関連はないと考えられた。

3.6 用法用量設定の根拠

臨床試験における成績、並びに PPK 及び E-R 解析結果より、オザニモド 0.92 mg QD 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。海外 UC 患者を対象とした 202 試験及び日本人 UC 患者を対象とした 3103 試験では、オザニモドの有効性及び安全性をそれぞれ 9 週間及び 12 週間の導入期とそれに続く維持期の結果に基づき検討した。海外 UC 患者及び日本人 UC 患者にオザニモド

Approved v3.0

0.46 mg を QD 投与したとき、事前に規定した導入期の主要評価項目及び副次評価項目（臨床的改善、臨床的寛解及び内視鏡的改善）の結果はいずれもプラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群の間であり、用量反応関係が示された。3103 試験の導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び維持期の臨床的寛解（定義 2）に対する E-R 解析において、CC112273 の曝露量の増加に伴い有効性が高まる傾向を示した。

有効性に関する所見は、CC112273 の曝露量及びリンパ球数の減少との関係を評価する PK/PD 解析結果と一致し、UC 患者における 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量はリンパ球数の減少作用はプラトーに近く、日本人 UC 患者に 0.46 mg 及び 0.92 mg QD 投与時のリンパ球数の減少率は、それぞれ 56.1%及び 63.4%と予測された。有効性の E-R 解析（3103 試験）において、CC112273 の曝露量及び導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）並びに維持期の臨床的寛解（定義 2）の E-R 関係（傾き）は比較的緩やかであり、この解析結果は 3103 試験での有効性に関する所見と一致し、オザニモド 0.92 mg が有効性の E-R 関係におけるプラトーに位置し、様々な内因性及び外因性要因による CC112273 の曝露量の変動を考慮しても、有効性を発揮するための十分かつ適切な投与量であると考えられた。UC 患者を対象とした臨床試験（202 試験、3101 試験及び 3103 試験）では、0.92 mg QD 投与の忍容性は良好であった。導入期及び維持期において、0.92 mg QD 投与では 0.46 mg QD 投与と比べて数値的に優れた有効性が認められ、試験全体を通じて全体的に頑健な有効性及び安全性プロファイルが示された。さらに、安全性 E-R 解析により、日本人 UC 患者にオザニモド 0.92 mg を QD 投与したときに想定される CC112273 の定常状態の AUC の範囲（内因性及び外因性要因に起因した曝露量の変動として、0.92 mg 投与群の中央値に対して最大 2 倍の上昇）において、導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）の ALT 又は AST 上昇の発現リスクの明らかな上昇は認められず、「感染症および寄生虫症」SOC の発現リスクと CC112273 の曝露量との明らかな関連は示唆されなかった。以上のデータから、オザニモドによる UC 治療に関する至適用量は 0.92 mg であることが確認された。

治療域の評価を実施し、CC112273 の曝露量に影響を及ぼす内因性及び外因性要因の解釈を裏付けた。202 試験及び 3103 試験ではオザニモド 0.46 mg 投与群と比較して 0.92 mg 投与群で高い有効性が示された。3103 試験の導入期（12 週時点）の臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び維持期（52 週時点）の臨床的寛解（定義 2）の E-R 解析においても、CC112273 の曝露量の増加に伴い有効性が高まる傾向が示された。0.46 mg での CC112273 の曝露量と 0.92 mg での CC112273 の曝露量の差に対して、2 倍以上の CC112273 の曝露量の減少を示す因子は、臨床における有効性を低下させることが予想される。

これまでに実施された第 2 相又は第 3 相試験ではオザニモドを 0.92 mg を超える用量で投与していないため、日本人 UC 患者における CC112273 の曝露量に基づき治療域の上限について安全性に関する E-R モデルを用いて評価した。日本人 UC 患者における CC112273 の曝露量の範囲は広く、大部分の

Approved v3.0

日本人 UC 被験者の定常状態における AUC は、日本人 UC 患者全体にオザニモド 0.92 mg を QD 投与したときの定常状態の AUC の中央値である 508 nmol•h/L の 2 倍（1016 nmol•h/L）未満であった。

安全性に関する E-R モデルを用いて、オザニモドを 0.92 mg QD 投与したときの CC112273 の曝露量が日本人 UC 患者全体の中央値から 2 倍増加した場合の安全性リスクを予測した。導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）の ALT 又は AST の上昇の発現割合は、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の曝露量が日本人 UC 患者の中央値（508 nmol•h/L、安全性 E-R 解析データ）の 2 倍（1016 nmol•h/L）に増加すると女性及び男性でそれぞれ 0.8%から 1.9%及び 1.8%から 4.3%、2.9%から 7.0%及び 6.7%から 15.3%に増加する可能性が示唆された。しかしながら、肝機能検査値の上昇が認められた場合、ほとんどが無症候性であり、投与継続中に回復し、重度の薬物性肝障害に至ることはなく、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量範囲では、ALT 又は AST 上昇の発現割合は非常に低かった。全体として、ALT 又は AST 上昇の発現割合は非常に低く、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量範囲では、有害事象の発現リスクは低いと考えられる。なお、日本人 UC 患者で定常状態における CC112273 の AUC がアジア人以外の UC 患者と比較して約 2 倍高くなることが認められたが、日本人 UC 患者でアジア人以外の UC 患者と比較して ALT 又は AST 上昇の発現リスクが上昇する傾向は示唆されなかった。また、3103 試験の導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）において CC112273 の曝露量及び「感染症および寄生虫症」SOC の有害事象の発現リスクとの明らかな関連は示唆されなかった。

以上より、オザニモドの治療域を検討した結果、有効性に関しては、内因性又は外因性要因によって CC112273 の曝露量が日本人又は日本人以外の UC 患者集団における 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の典型的な曝露量の 2 倍を超えて減少した場合、有効性の減弱が予想され、このことは両集団で検討した 1/2 の用量（0.46 mg）で有効性の低下が認められたことにより示されている。内因性又は外因性要因による CC112273 の曝露量の減少が 2 倍に満たないときには、CC112273 の曝露量の変動が有効性に与える影響はわずかであった。安全性に関しては、CC112273 の曝露量が 2 倍増加する場合、ALT 又は AST 上昇のリスクはわずかに上昇することが示唆されたものの、その程度は限定的であり、「感染症および寄生虫症」SOC の発現割合と CC112273 の曝露量との関係は統計学的に有意ではなく、曝露量増加による感染症および寄生虫症のリスクへの影響は認められなかった。治療域の上限を設定するためには、より高い曝露量での臨床経験が必要になるが、日本人及び日本人以外の UC 患者のいずれにおいても、0.92 mg QD 投与時の CC112273 の典型的な曝露量の 2 倍を超える臨床経験は限られている。そのため、オザニモド投与の既知の有効性及び安全性プロファイルの観点から、日本人及び日本人以外の UC 患者における 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量の各中央値の 2 倍以内の変動範囲をそれぞれオザニモドの治療域に設定することは妥当であり、両集団において CC112273 の曝露量を 2 倍を超えて増加又は減少させる内因性又は外因性要因は臨床的に重要な要因であると考えられる。

Approved v3.0

4 有効性の概括評価

日本人の中等症から重症の UC 患者に対するオザニモド経口投与の有効性は、評価資料である国内第 2/3 相試験（3103 試験）の結果に基づき評価した。本項では、3103 試験の導入期及び維持期の有効性結果を提示する。

4.1 試験デザインの概要

3103 試験は、中等症又は重症の活動性 UC 患者を対象としてオザニモドを経口投与したときの有効性及び長期安全性を評価する、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 OLE 期で構成された。本試験の主要目的は、「オザニモド 2 用量（0.46 mg QD 及び 0.92 mg QD）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。有効性及び QOL に関する主な副次及び探索的目的は、【モジュール 2.7.3、1.1 項】を参照のこと。

対象患者は、治験薬初回投与の 3 ヵ月以上前に UC と診断され、UC が活動期（Mayo スコアが 6～12 ポイントで、内視鏡所見サブスコアが 2 ポイント以上、直腸出血スコアが 1 ポイント以上、かつ排便回数スコアが 1 ポイント以上の場合と定義）であり、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とした。また、生物製剤治療歴あり／なしの両方の患者を組み入れた（ありの患者の割合は約 30%を上限とした）。

本試験は、導入期［12 週間：投与開始 7 日間（0.23 mg を 4 日間、0.46 mg を 3 日間）の漸増投与期間を含む］、維持期（40 週間）及び任意参加の OLE 期の 3 期で構成された。導入期では、オザニモド 0.92 mg 群、0.46 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1 の比率でランダムに被験者を割り付けた。導入期を完了し、12 週時点で臨床的改善が認められた被験者は維持期へ移行した。維持期では導入期と同じ治療を継続し、52 週時点の解析結果が得られるまで、治験実施施設、治験担当医師及び被験者に対して盲検性を維持した。12 週時点でノンレスポンダーと判定された被験者、維持期への移行後に疾患が再燃した被験者及び維持期を完了して臨床的改善を維持する被験者は、OLE 期に移行することができた。

本試験の主要評価項目は以下とした。Mayo スコア及び評価項目の定義は、【モジュール 2.7.3、1.3 項】を参照のこと。

- 臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合（12 週時点）

また、主な副次評価項目として以下を設定した。

- 臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合（52 週時点）
- 臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）が認められた被験者の割合（12 週及び 52 週時点）
- 臨床的寛解（定義 1：完全 Mayo スコアが 2 ポイント以下で、かつ各サブスコアがすべて 1 ポイント以下の場合と定義）が認められた被験者の割合（12 週及び 52 週時点）

Approved v3.0

- 臨床的寛解［定義 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と定義］が認められた被験者の割合（12 週及び 52 週時点）
- 内視鏡的改善（内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下の場合と定義）が認められた被験者の割合（12 週及び 52 週時点）
- 粘膜治癒（内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下で、かつ Geboes index スコアが 2.0 未満の場合と定義）が認められた被験者の割合（12 週及び 52 週時点）

有効性の主要な解析は、ITT 集団（ランダム化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者）に基づき実施した。主要評価項目の主解析は、スクリーニング時のコルチコステロイド使用（あり／なし）及び生物製剤治療歴（あり／なし）で層別化した CMH 検定を用いた。オザニモドの各群とプラセボ群との対比較は実施したが、オザニモドの群間での比較は実施しなかった。解析結果は、臨床的改善が認められた被験者の例数、割合、割合の加重差、オッズ比とその 95% CI 及び p 値で表した。他の 2 値変数の有効性評価項目についても、主要評価項目と同じ手法で解析した。2 値変数の評価項目で主たる欠測値の取扱い法は NRI とし、規定時点よりも前に治験を中止した被験者及び事前に規定した治療の不成功基準に該当した被験者を、当該時点でノンレスポンダーとした。多重性を調整するため、まず両側有意水準 $\alpha = 0.05$ でオザニモド 0.92 mg 群とプラセボ群の比較検定を実施し、統計的に有意（$p \leq 0.05$）であった場合にのみ 0.46 mg 群とプラセボ群の比較検定を実施することとした。

主要評価項目について、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因子に基づく部分集団解析を実施し、各部分集団間の治療効果の一貫性を評価した。また、事後解析として、維持期へ移行した被験者を対象とした 52 週時点の有効性の部分集団解析を実施し、有効性の持続を評価した。

その他の試験計画の詳細は、【モジュール 2.7.3、1 項】及び CSR（3103 CSR, Section 2-3）を参照のこと。

4.2 被験者の内訳

3103 試験の導入期での被験者の内訳を Table 4.2-1 に示す。

計 198 例がランダム化されて治験薬の投与を受け、全例が ITT 集団に含まれた（オザニモド 0.92 mg 群：65 例、0.46 mg 群：68 例、プラセボ群：65 例）。

投与群を通じて大部分の被験者が導入期を完了した。導入期で投与を中止した被験者の割合は、いずれの投与群でも約 10%であった。有効性の欠如及び疾患再燃が理由で投与を中止した被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 0.46 mg 群及びプラセボ群と比べて低かった。

Approved v3.0

Table 4.2-1: 被験者の内訳［3103 試験（導入期）］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Number of Subjects Randomized	65 (100)	68 (100)	65 (100)
Analysis Population			
Included in the Intent-to-Treat Population	65 (100)	68 (100)	65 (100)
Included in the Per Protocol Population	65 (100)	64 (94.1)	62 (95.4)
Number of Subjects			
Who Completed IP	59 (90.8)	59 (86.8)	58 (89.2)
Who treatment discontinued IP	6 (9.2)	9 (13.2)	7 (10.8)
Primary Reason for Study Treatment Discontinuation			
Adverse event	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (3.1)
Withdrawal by subject	0	1 (1.5)	2 (3.1)
Lack of Efficacy	3 (4.6)	4 (5.9)	1 (1.5)
Disease Relapse	1 (1.5)	0	0
Transition to Commercially Available Treatment	1 (1.5)	0	1 (1.5)
Failure to Meet Continuation Criteria	0	1 (1.5)	0
Other	0	1 (1.5)	1 (1.5)

IP: Induction Period.
Note: Subjects “who treatment discontinued IP” are defined the subjects who discontinued the study treatment for any reasons and were followed up after the last dose. Subjects “who study discontinued from IP” are defined the subjects who had withdrawn from the study for any reasons without any follow-up.
Source: 3103 CSR Table 14.1.1.1.

3103 試験の維持期での被験者の内訳を Table 4.2-2 に示す。

導入期を完了し、維持期へ移行した被験者はオザニモド 0.92 mg 群で 40 例（61.5%）、0.46 mg 群で 37 例（54.4%）、プラセボ群で 20 例（30.8%）であり、その割合はオザニモド両群でプラセボ群と比べて高かった。

維持期を完了した被験者はオザニモド 0.92 mg 群で 35 例（53.8%）、0.46 mg 群で 30 例（44.1%）、プラセボ群で 12 例（18.5%）であった。維持期で投与を中止した被験者はオザニモド 0.92 mg 群で 5 例（7.7%）、0.46 mg 群で 6 例（8.8%）、プラセボ群で 8 例（12.3%）であった。維持期へ移行した被験者における投与を中止した被験者の割合は、オザニモド両群でプラセボ群と比べて低かった。また、有効性の欠如及び疾患再燃が理由で投与を中止した被験者の割合は、オザニモド両群でプラセボ群と比べて低かった。

Approved v3.0

Table 4.2-2: 被験者の内訳［3103 試験（維持期）］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Number of Subjects[a]			
Who entered MP	20 (30.8)	37 (54.4)	40 (61.5)
Who Completed MP	12 (18.5)	30 (44.1)[b]	35 (53.8)
Who treatment discontinued MP	8 (12.3)	6 (8.8)	5 (7.7)
Primary Reason for Study Treatment Discontinuation			
Adverse event	0	1 (1.5)	2 (3.1)
Withdrawal by subject	2 (3.1)	0	0
Lack of Efficacy	1 (1.5)	0	0
Disease Relapse	5 (7.7)	4 (5.9)	3 (4.6)
Transition to Commercially Available Treatment	0	1 (1.5)	0

[a] Percents are based on the randomized population.
[b] The last subject completed Week 52 Visit but was still ongoing the study in MP at the time of the cutoff date. All data for this subject up to Week 52 Visit were included in the analyses.
MP = Maintenance Period.
Source: 3103 CSR Table 14.1.1.2.

4.3 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

3103 試験では、主な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は投与群間で同様であった（Table 4.3-1）。性別は男性の割合が約 64%、年齢の中央値は約 43 歳、大部分の被験者が 65 歳未満、体重の中央値は約 62 kg であった。スクリーニング時にコルチコステロイド使用ありの被験者の割合は約 23%、生物製剤治療歴ありの被験者の割合は約 21%であった。

併用療法の詳細は【モジュール 2.7.3、3.1.2 項】に示す。

Table 4.3-1: 主な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Sex, n (%)			
Female	26 (40.0)	22 (32.4)	24 (36.9)
Male	39 (60.0)	46 (67.6)	41 (63.1)
Age (years)			
Mean (SD)	42.5 (13.00)	43.9 (13.01)	41.4 (14.31)
Median (Min, Max)	43.0 (19, 68)	44.5 (18, 75)	43.0 (19, 70)
Age Category (years), n (%)			

Approved v3.0

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
< 65	62 (95.4)	66 (97.1)	61 (93.8)
≥ 65	3 (4.6)	2 (2.9)	4 (6.2)
Race, n (%)			
Asian	65 (100.0)	68 (100.0)	65 (100.0)
Weight (kg)			
Mean (SD)	62.47 (11.396)	62.67 (11.844)	62.83 (11.471)
Median (Min, Max)	62.70 (36.3, 91.5)	60.15 (41.8, 103.4)	62.40 (44.4, 90.9)
Actual Stratification Factor, n (%)			
Corticosteriod use at screening			
Yes	15 (23.1)	15 (22.1)	16 (24.6)
No	50 (76.9)	53 (77.9)	49 (75.4)
Prior biologic agents use, n (%)			
Yes	14 (21.5)	15 (22.1)	13 (20.0)
No	51 (78.5)	53 (77.9)	52 (80.0)
Years since UC Symptom Onset			
Mean (SD)	9.5 (7.77)	7.6 (8.24)	7.9 (8.08)
Median (Min, Max)	8.0 (0, 27)	4.4 (0, 47)	5.3 (0, 41)
Extent of disease, n (%)			
Left-side colitis	27 (41.5)	37 (54.4)	26 (40.0)
Extensive colitis	38 (58.5)	31 (45.6)	39 (60.0)
Tobacco history, n (%)			
never smoked	38 (58.5)	30 (44.1)	34 (52.3)
past smoker	17 (26.2)	24 (35.3)	20 (30.8)
current smoker	10 (15.4)	14 (20.6)	11 (16.9)
Complete Mayo Score at Baseline			
Mean (SD)	8.5 (1.11)	8.4 (1.35)	8.3 (1.49)
Median (Min, Max)	9.0 (6, 11)	8.0 (6, 11)	8.0 (6, 11)
9-point Mayo Score at Baseline			
Mean (SD)	6.4 (1.03)	6.4 (1.18)	6.3 (1.37)
Median (Min, Max)	7.0 (4, 8)	6.0 (4, 9)	6.0 (4, 9)
Partial Mayo Score at Baseline			
Mean (SD)	5.8 (0.93)	5.7 (1.19)	5.7 (1.20)
Median (Min, Max)	6.0 (4, 8)	6.0 (3, 8)	6.0 (3, 8)
Geboes continuous index score at Baseline			

Approved v3.0

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Mean (SD)	9.2 (4.29)	9.7 (3.76)	9.3 (3.73)
Median (Min, Max)	9.0 (1, 19)	9.0 (1, 20)	9.0 (2, 17)
Previous exposure to 5-ASA, n (%)			
Yes	65 (100.0)	68 (100.0)	65 (100.0)
No	0	0	0
Previous exposure to corticosteroids, n (%)			
Yes	57 (87.7)	58 (85.3)	52 (80.0)
No	8 (12.3)	10 (14.7)	13 (20.0)
Previous exposure to Immunomodulators, n (%)			
Yes	27 (41.5)	23 (33.8)	25 (38.5)
No	38 (58.5)	45 (66.2)	40 (61.5)
Previous exposure to biologics, n (%)			
Yes	14 (21.5)	15 (22.1)	13 (20.0)
No	51 (78.5)	53 (77.9)	52 (80.0)

5-ASA = 5-aminosalicylic acid; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Source: 3103 CSR Table 14.1.5.1A, Table 14.1.6A and Table 14.1.8A.

4.4 有効性の結果

4.4.1 導入期

3103 試験の導入期完了時（12 週時点）の主な有効性評価項目の結果を Table 4.4.1-1 に示す。

主要評価項目である 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は、オザニモド 0.92 mg 群（61.5%）でプラセボ群（32.3%）と比べて統計的に有意に高かった（層別 CMH 検定、p = 0.0006）。オザニモド 0.46 mg 群（52.9%）でも同様に、プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p = 0.0158）。また、オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ 0.301 及び 0.206 であり、オザニモド 0.92 mg の方が 0.46 mg よりも大きかった。

副次評価項目である 12 週時点で臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）が認められた被験者の割合、臨床的寛解（定義 1）が認められた被験者の割合、臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合、内視鏡的改善が認められた被験者の割合及び粘膜治癒が認められた被験者の割合についてもオザニモド両群でプラセボ群と比べて高く、主要評価項目と同様の結果であった。

以上の結果から、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。

Approved v3.0

また、9 週時点で臨床的改善（部分的 Mayo スコア）が認められた被験者の割合について、3103 試験の結果は海外第 2 相試験（202 試験）の結果とおおむね同様であった【モジュール 2.7.3、3.2.1.2.5 項】。オザニモドの有効性を 9 週時点ではなく 12 週時点で評価したことの妥当性について、部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化量に基づき検討した。オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値は、9 週時点でそれぞれ-1.4（95% CI：-2.0, -0.7）及び-1.0（95% CI：-1.7, -0.4）、12 週時点でそれぞれ-1.6（95% CI：-2.3, -0.9）及び-1.4（95% CI：-2.1, -0.7）であり、オザニモド両群のプラセボと比較した部分的 Mayo スコアの低下は 9 週時点と比べて 12 週時点でより大きかった（3103 CSR, Table 14.2.5.3A）。この結果から、プラセボと比較したオザニモドの有効性をより明確に評価できる時点として、12 週を選択したことは妥当であると考えられた。

Table 4.4.1-1: 12 週時点の主な有効性評価項目の結果［3103 試験（導入期）、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Primary Endpoint			
Subjects in Clinical Response[a]	21 (32.3%)	36 (52.9%)	40 (61.5%)
Odds Ratio (95% CI)[g]		2.432 (1.182, 5.006)	3.630 (1.724, 7.643)
Difference in proportions (95% CI)[g]		0.206 (0.044, 0.367)	0.301 (0.140, 0.462)
p-value[g]		0.0158	0.0006
Secondary Endpoints			
Subjects in Clinical Response[b]	13 (20.0%)	33 (48.5%)	38 (58.5%)
Odds Ratio (95% CI)[g]		3.805 (1.744, 8.305)	6.068 (2.708, 13.595)
Difference in proportions (95% CI)[g]		0.284 (0.131, 0.437)	0.393 (0.241, 0.546)
p-value[g]		0.0006	<0.0001
Subjects in Clinical Remission[c]	1 (1.5%)	9 (13.2%)	11 (16.9%)
Odds Ratio (95% CI)[g]		9.696 (1.199, 78.421)	13.397 (1.641, 109.403)
Difference in proportions (95% CI)[g]		0.116 (0.030, 0.202)	0.151 (0.056, 0.246)
p-value[g]		0.0118	0.0029
Subjects in Clinical Remission[d]	1 (1.5%)	12 (17.6%)	16 (24.6%)
Odds Ratio (95% CI)[g]		11.618 (1.543, 87.465)	18.350 (2.322, 145.037)
Difference in proportions (95% CI)[g]		0.160 (0.063, 0.256)	0.224 (0.115, 0.333)
p-value[g]		0.0021	0.0002
Subjects with Endoscopic Improvement[e]	5 (7.7%)	19 (27.9%)	19 (29.2%)
Odds Ratio (95% CI)[g]		4.504 (1.567, 12.949)	4.501 (1.590, 12.742)
Difference in proportions (95% CI)[g]		0.202 (0.076, 0.328)	0.211 (0.080, 0.341)
p-value[g]		0.0027	0.0023

Approved v3.0

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects with Mucosal Healing[f]	1 (1.5%)	4 (5.9%)	5 (7.7%)
Odds Ratio (95% CI)[g]		3.909 (0.424, 36.013)	5.925 (0.604, 58.146)
Difference in proportions (95% CI)[g]		0.044 (-0.020, 0.108)	0.064 (-0.008, 0.135)
p-value[g]		0.1870	0.0884

Note: Nonresponder imputation approach is used for handling of missing data.

[a] Clinical response is defined as: A reduction from Baseline in the Complete Mayo score of >= 3 points and >= 30%, and a reduction from Baseline in the RBS of >= 1 point or an absolute RBS of <= 1 point.
[b] 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.
[c] Clinical remission (Definition 1) is defined as: Complete Mayo score of <= 2 points and with no individual subscore of > 1 point.
[d] Clinical remission (Definition 2) is defined as: RBS = 0 and SFS <= 1 (and a decrease of >= 1 point from the Baseline SFS) and Endoscopy subscore <= 1.
[e] Endoscopic improvement is defined as: Endoscopy subscore of <= 1 point.
[f] Mucosal Healing is defined as: Endoscopy subscore of <= 1 point and a Geboes index score < 2.0.
[g] Odds ratio (active/placebo), treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no).

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RBS = Rectal bleeding subscore; SFS = Stool frequency subscore.
Source: 3103 CSR Table 14.2.1.1.1A, Table 14.2.1.1.2A, Table 14.2.2.1.1A, Table 14.2.2.1.2A, Table 14.2.3.1A and Table 14.2.4.1A.

4.4.2 維持期

3103 試験の維持期完了時（52 週時点）の主な有効性評価項目の結果を Table 4.4.2-1 に示す。

副次評価項目である 52 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、臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）が認められた被験者の割合、臨床的寛解（定義 1）が認められた被験者の割合、臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合、内視鏡的改善が認められた被験者の割合及び粘膜治癒が認められた被験者の割合は、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高かった。

Table 4.4.2-1: 52 週時点の主な有効性評価項目の結果［3103 試験（維持期）、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Secondary Endpoints			
Subjects in Clinical Response[a]	11 (16.9%)	32 (47.1%)	32 (49.2%)
Odds Ratio (95% CI)[g]		4.399 (1.961, 9.871)	4.810 (2.123, 10.896)
Difference in proportions (95% CI)[g]		0.300 (0.151, 0.450)	0.322 (0.170, 0.474)
p-value[g]		0.0002	0.0001

Approved v3.0

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects in Clinical Response[b]	10 (15.4%)	31 (45.6%)	32 (49.2%)
Odds Ratio (95% CI)[g]		4.681 (2.030, 10.792)	5.550 (2.376, 12.961)
Difference in proportions (95% CI)[g]		0.301 (0.154, 0.447)	0.340 (0.191, 0.489)
p-value[g]		0.0002	<0.0001
Subjects in Clinical Remission[c]	5 (7.7%)	12 (17.6%)	21 (32.3%)
Odds Ratio (95% CI)[g]		2.601 (0.849, 7.962)	6.151 (2.082, 18.171)
Difference in proportions (95% CI)[g]		0.099 (-0.012, 0.209)	0.247 (0.118, 0.377)
p-value[g]		0.0882	0.0004
Subjects in Clinical Remission[d]	5 (7.7%)	12 (17.6%)	19 (29.2%)
Odds Ratio (95% CI)[g]		2.628 (0.852, 8.106)	4.835 (1.677, 13.938)
Difference in proportions (95% CI)[g]		0.098 (-0.012, 0.207)	0.214 (0.085, 0.343)
p-value[g]		0.0883	0.0019
Subjects with Endoscopic Improvement[e]	6 (9.2%)	17 (25.0%)	23 (35.4%)
Odds Ratio (95% CI)[g]		3.342 (1.207, 9.256)	5.458 (2.015, 14.785)
Difference in proportions (95% CI)[g]		0.156 (0.033, 0.280)	0.261 (0.125, 0.397)
p-value[g]		0.0172	0.0004
Subjects with Mucosal Healing[f]	3 (4.6%)	8 (11.8%)	12 (18.5%)
Odds Ratio (95% CI)[g]		2.842 (0.707, 11.418)	4.650 (1.235, 17.508)
Difference in proportions (95% CI)[g]		0.072 (-0.019, 0.163)	0.137 (0.030, 0.245)
p-value[g]		0.1305	0.0158

Note: Nonresponder imputation approach is used for handling of missing data.

[a] Clinical response is defined as: A reduction from Baseline in the Complete Mayo score of >= 3 points and >= 30%, and a reduction from Baseline in the RBS of >= 1 point or an absolute RBS of <= 1 point.

[b] 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.

[c] Clinical remission (Definition 1) is defined as: Complete Mayo score of <= 2 points and with no individual subscore of > 1 point.

[d] Clinical remission (Definition 2) is defined as: RBS = 0 and SFS <= 1 (and a decrease of >= 1 point from the Baseline SFS) and Endoscopy subscore <= 1.

[e] Endoscopic improvement is defined as: Endoscopy subscore of <= 1 point.

[f] Mucosal Healing is defined as: Endoscopy subscore of <= 1 point and a Geboes index score < 2.0.

[g] Odds ratio (active/placebo), treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no).

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RBS = Rectal bleeding subscore; SFS = Stool frequency subscore.

Source: 3103 CSR Table 14.2.1.1.1.1A, Table 14.2.1.1.1.2A, Table 14.2.2.1.1.1A, Table 14.2.2.1.1.2A, Table 14.2.3.1.1A and Table 14.2.4.1.1A.

Approved v3.0

4.4.3 有効性の持続の評価

国内第 2/3 相試験（3103 試験）では、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た（4.4.2 項）。52 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は、オザニモド 0.92 mg 群で 49.2%（65 例中 32 例）、0.46 mg 群で 47.1%（68 例中 32 例）、プラセボ群で 16.9%（65 例中 11 例）であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高かった。臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）についても同様の結果であった。また、52 週時点で臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 29.2%（65 例中 19 例）、0.46 mg 群で 17.6%（68 例中 12 例）、プラセボ群で 7.7%（65 例中 5 例）であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高く、さらにオザニモド 0.92 mg 群で 0.46 mg 群と比べて高かった。臨床的寛解（定義 1）についても同様の結果であった。さらに、52 週時点で内視鏡的改善及び粘膜治癒が認められた被験者の割合は、それぞれオザニモド両群でプラセボ群と比べて高く、さらにオザニモド 0.92 mg 群で 0.46 mg 群と比べて高かった。

オザニモドの有効性の持続についてさらに評価するため、3103 試験では事後解析として維持期へ移行した被験者計 97 例（オザニモド 0.92 mg 群：40 例、0.46 mg 群：37 例、プラセボ群：20 例）を対象とした 52 週時点の臨床的改善及び臨床的寛解について解析した（Table 4.4.3-1）。52 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はオザニモド 0.92 mg 群で 80.0%（40 例中 32 例）、0.46 mg 群で 86.5%（37 例中 32 例）、プラセボ群で 55.0%（20 例中 11 例）であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高く、その有効性が維持された。臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）についても同様の結果であった。また、52 週時点で臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合はオザニモド 0.92 mg 群で 47.5%（40 例中 19 例）、0.46 mg 群で 32.4%（37 例中 12 例）、プラセボ群で 25.0%（20 例中 5 例）であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高く、さらにオザニモド 0.92 mg 群で 0.46 mg 群と比べて高かった。臨床的寛解（定義 1）についても同様の結果であった。

また、部分的 Mayo スコアの変化量の推移では、12 週時点で臨床的改善が認められた被験者において、オザニモド両群で維持期を通じて部分的 Mayo スコアの低下が維持されていた【モジュール 2.7.3、3.2.2.2.1 項】。

なお、導入期で臨床的改善が認められた被験者を維持期でオザニモド 0.92 mg 群又はプラセボ群に 1:1 の比率で再ランダム化した海外第 3 相試験（3101 試験）では、臨床的寛解を指標としたオザニモド 0.92 mg の 52 週時点での維持効果が検証されている【モジュール 2.7.3、3.2.2.1.1 項】。

以上の結果から、12 週時点で臨床的改善が認められた被験者において、オザニモド両群の継続投与により 52 週時点までその治療効果は持続することが示された。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。

Approved v3.0

Table 4.4.3-1: 維持期へ移行した被験者における部分集団解析［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=20)	Ozanimod 0.46 mg (N=37)	Ozanimod 0.92 mg (N=40)
Subjects in Clinical Response[a]	11 (55.0%)	32 (86.5%)	32 (80.0%)
Odds Ratio (95% CI)[e]		5.150 (1.337, 19.835)	2.864 (0.851, 9.638)
Difference in proportions (95% CI)[e]		0.296 (0.053, 0.540)	0.215 (-0.038, 0.469)
p-value[e]		0.0153	0.0932
Subjects in Clinical Response[b]	10 (50.0%)	31 (83.8%)	32 (80.0%)
Odds Ratio (95% CI)[e]		4.813 (1.387, 16.692)	3.702 (1.107, 12.383)
Difference in proportions (95% CI)[e]		0.327 (0.074, 0.580)	0.282 (0.026, 0.538)
p-value[e]		0.0113	0.0303
Subjects in Clinical Remission[c]	5 (25.0%)	12 (32.4%)	21 (52.5%)
Odds Ratio (95% CI)[e]		1.459 (0.428, 4.978)	3.399 (1.001, 11.546)
Difference in proportions (95% CI)[e]		0.078 (-0.168, 0.324)	0.276 (0.029, 0.523)
p-value[e]		0.5502	0.0489
Subjects in Clinical Remission[d]	5 (25.0%)	12 (32.4%)	19 (47.5%)
Odds Ratio (95% CI)[e]		1.339 (0.370, 4.843)	2.351 (0.733, 7.545)
Difference in proportions (95% CI)[e]		0.054 (-0.181, 0.289)	0.207 (-0.054, 0.468)
p-value[e]		0.6621	0.1383

Note: Nonresponder imputation approach is used for handling of missing data.

[a] Clinical response is defined as: A reduction from Baseline in the Complete Mayo score of >= 3 points and >= 30%, and a reduction from Baseline in the RBS of >= 1 point or an absolute RBS of <= 1 point.

[b] 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.

[c] Clinical remission (Definition 1) is defined as: Complete Mayo score of <= 2 points and with no individual subscore of > 1 point.

[d] Clinical remission (Definition 2) is defined as: RBS = 0 and SFS <= 1 (and a decrease of >= 1 point from the Baseline SFS) and Endoscopy subscore <= 1.

[e] Odds ratio (active/placebo), treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no).

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RBS = Rectal bleeding subscore; SFS = Stool frequency subscore.

Source: 3103 CSR Table 14.2.1.1.1.1E, Table 14.2.1.1.1.2E, Table 14.2.2.1.1.1E and Table 14.2.2.1.1.2E.

4.5 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

3103 試験では、主要評価項目［12 週時点で臨床的改善（Mayo スコア）が認められた被験者の割合］について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因子に基づく部分集団解析を実施した（Figure 4.5-1 及び 3103 CSR, Table 14.2.1.2.1A）。

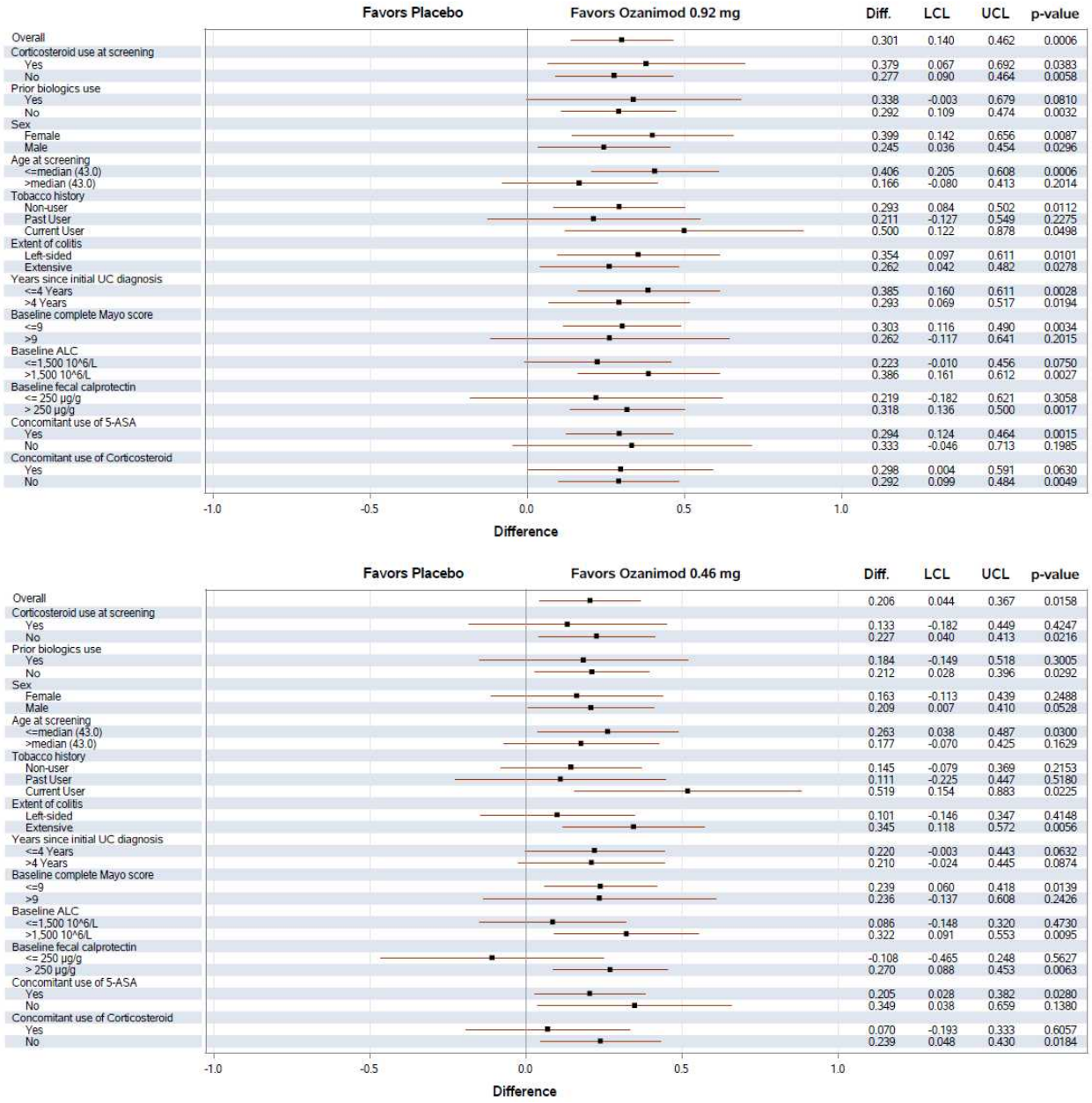
Approved v3.0

すべての部分集団においてオザニモド 0.92 mg 群でプラセボ群と比べて高い治療効果が認められ、全体集団の結果と一貫していた。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 群のプラセボ群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ときの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。

主要評価項目について、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の部分集団解析の結果を Table 4.5-1 に示す。いずれの部分集団においても、オザニモド両群でプラセボ群と比べて良好な結果であり、かつプラセボ群との群間差の推定値はオザニモド 0.92 mg 群の方が 0.46 mg 群よりも数値的に大きかった。

Approved v3.0

Figure 4.5-1: **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］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因子に基づく部分集団解析（Forest Plot）［3103 試験、ITT 集団］**



Nonresponder imputation approach is used for handling of missing data. Clinical response is defined as: A reduction from Baseline in the Complete Mayo score of >= 3 points and >= 30%, and a reduction from Baseline in the RBS of >= 1 point or an absolute RBS of <= 1 point. Treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no). If the subgroup is the stratification factor, the CMH test is not stratified by this subgroup factor.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RBS = Rectal bleeding subscore.
Source: 3103 CSR Figure 14.2.1.2.

Approved v3.0

Table 4.5-1: 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の部分集団解析［3103 試験、ITT 集団］

Subgroup	Statistics	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Corticosteroid use at screening				
Yes	Number of subjects	15	15	16
	Subjects in Clinical Response[a]	3 (20.0%)	5 (33.3%)	9 (56.3%)
	Odds Ratio (95% CI)[b]		1.974 (0.381, 10.234)	5.801 (1.077, 31.257)
	Difference in proportions (95% CI)[b]		0.133 (-0.182, 0.449)	0.379 (0.067, 0.692)
	p-value[b]		0.4247	0.0383
No	Number of subjects	50	53	49
	Subjects in Clinical Response[a]	18 (36.0%)	31 (58.5%)	31 (63.3%)
	Odds Ratio (95% CI)[b]		2.558 (1.146, 5.710)	3.212 (1.394, 7.402)
	Difference in proportions (95% CI)[b]		0.227 (0.040, 0.413)	0.277 (0.090, 0.464)
	p-value[b]		0.0216	0.0058
Prior biologics use				
Yes	Number of subjects	14	15	13
	Subjects in Clinical Response[a]	3 (21.4%)	6 (40.0%)	7 (53.8%)
	Odds Ratio (95% CI)[b]		2.359 (0.469, 11.857)	4.750 (0.832, 27.102)
	Difference in proportions (95% CI)[b]		0.184 (-0.149, 0.518)	0.338 (-0.003, 0.679)
	p-value[b]		0.3005	0.0810
No	Number of subjects	51	53	52
	Subjects in Clinical Response[a]	18 (35.3%)	30 (56.6%)	33 (63.5%)
	Odds Ratio (95% CI)[b]		2.451 (1.094, 5.492)	3.413 (1.496, 7.786)
	Difference in proportions (95% CI)[b]		0.212 (0.028, 0.396)	0.292 (0.109, 0.474)
	p-value[b]		0.0292	0.0032

Note: Nonresponder imputation approach is used for handling of missing data.

[a] Clinical response is defined as: A reduction from Baseline in the Complete Mayo score of >= 3 points and >= 30%, and a reduction from Baseline in the RBS of >= 1 point or an absolute RBS of <= 1 point.

[b] Odds ratio (active/placebo), treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no). The

Approved v3.0

subgroup by Prior Corticosteroid use and Prior biologics use, these variables are excluded from stratum of CMH in respective subgroup analysis.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
Source: 3103 CSR Table 14.2.1.2.1A.

4.6 有効性のまとめ

国内第 2/3 相試験（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（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（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 群のプラセボ群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。

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（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（4.4.3 項）。

以上より、3103 試験の導入期及び維持期を通じて、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 の経口投与の有効性が確認された。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性の評価方法の概要

5.1.1 安全性の評価に用いた試験及び安全性データ並びに解析対象集団

RPC01-3103 試験

本項では、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を、主に評価資料である国内第 2/3 相試験（3103 試験）を用いて評価した。3103 試験の導入期及び維持期での安全性を評価し、OLE 期で長期投与時の安全性（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を評価した。

Approved v3.0

導入期（投与 0 週～12 週）

導入期で治験薬を投与された全被験者（安全性解析対象集団）を対象に、投与開始から投与 12 週時点までの安全性を評価した。

導入期＋維持期（投与 0 週～52 週）

導入期＋維持期で治験薬を投与された全被験者（安全性解析対象集団）を対象に安全性を評価した。なお、一部の被験者で最長 64 週までの投与を受けたデータを含む。

OLE 期（データカットオフ時点での安全性データ）

OLE 期で治験薬を投与された全被験者（OLE 期安全性解析対象集団）を対象に、OLE 期投与開始からデータカットオフ時点までの有害事象の発現状況を評価した。

海外臨床試験での安全性データ

3103 試験の安全性プロファイルを、外国人を対象とした試験で得られた安全性プロファイルと比較するため、UC 患者を対象にオザニモドを投与した海外臨床試験での安全性データである Pool F と Pool G の結果も本項に適宜含めた。

- Pool F
  - オザニモドを導入期に投与したときの安全性データ
  - 海外第 2 相及び第 3 相試験で導入期にプラセボ又はオザニモド 0.92 mg を投与された被験者で構成
  - UC の米国及び欧州での承認申請時の ISS を使用
- Pool G
  - オザニモドを長期投与したときの安全性データ
  - 海外第 2 相及び第 3 相試験で導入期、維持期又は OLE 期にプラセボ又はオザニモド 0.92 mg を投与された被験者で構成
  - UC の米国及び欧州での承認申請時の ISS 又は UC の米国での承認申請後の 3-Month Safety Update ISS を使用

併合解析の結果がないデータについては、適宜 202 試験及び 3101 試験のデータを用いた。海外臨床試験での安全性データの構成及び詳細は【モジュール 2.7.4、1.1 項】に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

以下に 3103 試験の安全性評価方法の概略を示し、詳細は【モジュール 2.7.4、1.1.2 項】に示す。安全性の評価項目として、有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、臨床的に重要な身体所見及び心電図を評価した。また、オザニモドのクラスエフェクトとして AESI を評価した。なお、海外臨床試験での安全性データでは、臨床データベース内の各カテゴリーに関連する有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン異常、心電図異常などに基づく SDEI を用いて評価した【モジュール 2.7.4、1.1.2.2 項】。

Approved v3.0

5.1.2.1 注目すべき有害事象

AESI の設定根拠を以下に示す。AESI の定義は【モジュール 2.7.4、1.1.2.2 項】に示す。

- 心臓への影響［臨床的に重大な徐脈及び心伝導異常（第二度以上の房室ブロック）］

  $S1P_1$ は心房心筋細胞、中隔心筋細胞、心室心筋細胞、心臓血管内皮細胞、及び他の内皮及び血管平滑筋細胞に高発現しており、内皮バリアー機能及び末梢血管収縮の調節に寄与している。また、S1P 受容体調節薬は、投与開始後に一過性かつ用量依存的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[44,45]。そのため、オザニモドでも臨床的に重大な徐脈及び心伝導異常（第二度以上の房室ブロック）を AESI として設定した。また、受容体に対する調節作用により血管収縮が生じ、これにより軽度の血圧上昇が生じることがあると報告されている[46]ため、高血圧事象を確認した。
- 心臓への影響（起立性低血圧に関連する事象）

  他の S1P 受容体調節薬と同様に、オザニモド投与により徐脈が誘発され、その続発症として低血圧の徴候及び症状が引き起こされる可能性があるが、これらはバイタルサイン測定や心臓モニタリングで検出できない可能性があるため、投与開始後の徐脈関連の事象の他に、起立性低血圧に関連する事象を AESI として設定した。低血圧の徴候及び症状を包括的に評価するため、低血圧を示唆する可能性がある有害事象として、浮動性めまい、頭部ふらふら感、失神性めまい、失神、痙攣発作などを AESI として設定した。
- 肺への影響

  3103 試験を除くオザニモドの第 2 相及び第 3 相プログラムでは肺機能検査が実施されており、オザニモド 0.92 mg 投与時の FEV_1 及び FVC はオザニモド 0.46 mg 投与時と比べて軽度に減少した。FEV_1 の減少は投与 3 ヵ月以内に認められ、その後、減少率は投与 24 ヵ月までの期間で次第に軽減した。3103 試験でも肺への影響を注意深く観察するため AESI として設定した。
- 肝臓への影響

  S1P 受容体調節薬の投与により肝酵素（特に ALT）上昇が報告されているが、この作用の機序は不明である[47,48]。したがって、オザニモドの臨床開発プログラムでは、肝酵素及び肝関連有害事象を注意深く観察するため、肝臓への影響を AESI として設定した。
- 黄斑浮腫

  $S1P_1$ は、接着帯、密着結合、及びギャップ結合を介して内皮細胞間の接着を増強させることにより、内皮バリアーの完全性を促進するとされている[49]。S1P は、密着帯タンパク質の分布を変化させることにより、内皮細胞間の密着結合の形成を増強する。$S1P_1$ 調節薬は、血管内皮バリアー機能に影響し、これにより血液-網膜バリアーを低下させる可能性があることが示唆されている[49]。$S1P_1$ 調節薬の作用により生じる可能性のある臨床的影響として黄斑浮腫があり、他の $S1P_1$ 調節薬の臨床試験で認められている[47,49,50,51,52,53]。そのため、黄斑浮腫を AESI として設定した。

Approved v3.0

- 悪性腫瘍

  デンマークの大規模集団に基づく研究[54]によると、浸潤がん全体のリスクは UC では一般集団と比べて最大で 10%高い［標準化罹患比：1.1（95% CI：1.0～1.1）］とされる。一方、より小規模な研究や初期のメタアナリシス[55,56,57,58]によると、UC では一般集団と比べてがん全体のリスクに差異はないものの、個々のがんのリスクが高い。スカンジナビア諸国で 1969 年～2017 年に UC と診断された患者を対象集団とした最大規模の発端コホート（inception cohort）研究によると、結腸直腸がんの調整ハザード比は 1.66（95% CI：1.57～1.76）であった[59]。一般集団での研究によると、血液がんの標準化罹患比は 1.1～2.7 と報告されている[54,57,58]。NMSC のリスクは、一般集団と比べて 23%～80%高い。7 試験を対象としたメタアナリシスによると、UC 患者での悪性黒色腫の併合データによる相対リスクは 1.23（95% CI：1.01～1.50）であった[60]。小児 UC 患者を対象とした試験では、がん全体及び特定のがんのリスクの推定値が高いことが報告されている[61]。発症年齢に加えて、他のリスク因子には広範な大腸炎、罹病期間、原発性硬化性胆管炎、がんの家族歴などがある。チオプリン製剤は UC 患者でのリンパ腫及び NMSC のリスク上昇と関連している[62,63,64,65]。以上から、UC 患者ではがんのリスクが高いと考えられ、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 AESI として設定した。
- 重篤な感染症又は日和見感染症（帯状疱疹及び進行性多巣性白質脳症を含む）

  オザニモド投与により末梢循環血中のリンパ球が減少するが、これは特定の白血球サブポピュレーションに対する特異的な作用によってもたらされる。具体的には、オザニモド投与により CD4 陽性 T 細胞の減少量は CD8 陽性 T 細胞の減少量よりも大きく、セントラルメモリーT 細胞の減少量はエフェクターメモリーT 細胞の減少量よりも大きい。単球、NK 細胞、及び NKT 細胞は、オザニモド投与により大きく変化しない。これらの知見は、オザニモドを投与しても、免疫監視機構に必要な自然免疫応答の重要な要素が維持されるという仮説を裏付けるものである[37]。一方、循環血中リンパ球の減少により、重篤な感染症や帯状疱疹を含む日和見感染症などの感染症に対する感受性を高める可能性がある。そのため、重篤な感染症のほか、日和見感染症を AESI として設定した。また、S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者で PML が報告されている。PML は JCV に起因する脳のウイルス性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。オザニモドの UC を対象とした海外の臨床開発プログラムでは重篤な日和見感染症や PML は認められていないが、RMS 患者を対象とした OLE 試験で PML が 4 年を超えてオザニモド投与を受けていた 1 例に報告されている【モジュール 2.7.4、2.1.5.5.3.2 項】。
- 可逆性後白質脳症症候群

  PRES は、重度の頭痛、錯乱、発作、及び視力喪失の突然の発症を特徴とする症候群である。一般に PRES の症状は可逆的であるが、虚血性脳卒中又は脳出血に進行することがある。PRES とオザニモドとの関連は不明であるが、RMS を対象とした第 3 相試験でオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に、ギラン・バレー症候群に併発した PRES が報告されている（5.3.6.8 項）。そのため、PRES を AESI として設定した。

Approved v3.0

5.1.2.2 初回投与後 6 時間の心臓モニタリング

オザニモド臨床プログラムでは、開発当初、初回投与後 6 時間モニタリングを実施し、初回投与時の心拍数低下や心伝導異常について評価した。先行していた RMS を対象とした試験の結果及び UC を対象とした 3101 試験の結果から、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。そのため、成人を対象としたオザニモド臨床プログラム全体で初回投与・投与再開時の心臓モニタリングの対象者を Cardiac Event のリスクを有する被験者のみとすることに変更された。3103 試験では治験実施計画書改訂第 3 版（2020 年 10 月 6 日付）からこれを適用した【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.4 項】。

5.1.2.3 発現頻度

- 発現割合（%）

  有害事象の発現頻度は、有害事象の発現例数及び発現割合（%）を SOC 及び PT 別に示した。
- 曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）

  3103 試験では、曝露期間が各被験者で異なっていても発現頻度を適切に比較できるように、曝露期間で調整した有害事象の発現率（100 人年あたり）も適宜示した。発現率（100 人年あたり）は、当該の事象が発現した被験者の数を治験薬投与開始から事象の初回発現までの総投与期間［治験薬曝露期間（年）］で除算した値に 100 を乗算したものと定義した。なお、海外臨床試験での安全性データでは、発現率（1000 人年あたり）を用いた。

5.2 曝露状況

RPC01-3103 試験

3103 試験の導入期、導入期＋維持期、及び OLE 期でのオザニモドの曝露状況を【モジュール 2.7.4、1.2 項】に示す。

導入期＋維持期では、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者は、プラセボ群 65 例、オザニモド 0.46 mg 群 68 例、オザニモド 0.92 mg 群 65 例（以下同順）であった。曝露期間の中央値は、導入期で 0.249 年、0.251 年、0.249 年、導入期＋維持期で 0.257 年、0.990 年、1.032 年であった。

OLE 期では、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者は、導入期で割り付けられた投与群別に、プラセボ群 56 例、オザニモド 0.46 mg 群 56 例、オザニモド 0.92 mg 群 52 例（以下同順）であった。曝露期間の中央値は 1.210 年、0.945 年、1.008 年、曝露期間の最大値は 3.75 年、3.55 年、3.78 年であった。

海外臨床試験での安全性データ

海外臨床試験での安全性データの曝露状況を【モジュール 2.7.4、1.2 項】に示す。

Approved v3.0

5.3 有害事象

5.3.1 有害事象の要約

RPC01-3103 試験

導入期及び導入期＋維持期での安全性の要約を Table 5.3.1-1 に示す。詳細は【モジュール 2.7.4、2.1 項】に示す。

導入期では有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった［プラセボ群 55.4%（36/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 58.8%（40/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 58.5%（38/65 例）、以下同順］。死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で若干高かった［それぞれ 3.1%（2/65 例）、5.9%（4/68 例）、6.2%（4/65 例）］。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった［それぞれ 3.1%（2/65 例）、4.4%（3/68 例）、4.6%（3/65 例）］。全体として有害事象の種類や発現割合にオザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群との間で大きな違いはなかった。

導入期＋維持期では有害事象の発現割合はプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群でわずかに高かった［プラセボ群 66.2%（43/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 75.0%（51/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 78.5%（51/65 例）、以下同順］。死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象の発現割合は、3.1%（2/65 例）、7.4%（5/68 例）、7.7%（5/65 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、3.1%（2/65 例）、5.9%（4/68 例）、6.2%（4/65 例）であった。全体として有害事象の種類や発現割合にオザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群との間で大きな違いはなかった。また、維持期に新たに発現した有害事象や発現割合に特筆すべき懸念は認められなかった。

Table 5.3.1-1: 安全性の要約［3103 試験（導入期、導入期＋維持期）、安全性解析対象集団］

治療期 Subjects with at Least 1, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
導入期				
TEAE	36 (55.4)	40 (58.8)	38 (58.5)	78 (58.6)
Related TEAE	9 (13.8)	10 (14.7)	15 (23.1)	25 (18.8)
Severe TEAE	2 (3.1)	4 (5.9)	1 (1.5)	5 (3.8)
Serious TEAE	2 (3.1)	4 (5.9)	4 (6.2)	8 (6.0)
TEAE leading to study drug withdrawal	2 (3.1)	3 (4.4)	3 (4.6)	6 (4.5)
TEAE leading to death	0	0	0	0
導入期＋維持期				
TEAE	43 (66.2)	51 (75.0)	51 (78.5)	102 (76.7)
Related TEAE	9 (13.8)	14 (20.6)	21 (32.3)	35 (26.3)

Approved v3.0

Table 5.3.1-1: 安全性の要約［3103 試験（導入期、導入期＋維持期）、安全性解析対象集団］

治療期 Subjects with at Least 1, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Severe TEAE	2 (3.1)	5 (7.4)	1 (1.5)	6 (4.5)
Serious TEAE	2 (3.1)	5 (7.4)	5 (7.7)	10 (7.5)
TEAE leading to study drug withdrawal	2 (3.1)	4 (5.9)	4 (6.2)	8 (6.0)
TEAE leading to death	0	0	0	0

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any event with an onset date on or after the first dose date, or any ongoing event on the first dose date that worsens in severity on or after the first dose date, and until 90 days following the last dose of treatment with the study drug. At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
Source: 3103 CSR Table 14.3.1.1A, Table 14.3.1.1B.

OLE 期での安全性の要約を Table 5.3.1-2 に示す。詳細は【モジュール 2.7.4、2.1 項】に示す。

OLE 期では有害事象の発現割合は、OLE 期全体で 81.5%（137/168 例）であった。OLE 期の追跡調査期間中に 1 例が自殺既遂により死亡した。OLE 期全体での重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 7.1%（12 例）及び 5.4%（9 例）であった。OLE 期に特筆すべき安全性の懸念は認められなかった。

Table 5.3.1-2: 安全性の要約［3103 試験（OLE 期）、OLE 期安全性解析対象集団］

Subjects with at Least 1, n (%)	Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Ozanimod Total[b] (N = 168)
TEAE	53 (94.6)	41 (73.2)	43 (76.8)	137 (81.5)
Related TEAE	20 (35.7)	17 (30.4)	15 (26.8)	52 (31.0)
Severe TEAE	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.4)	6 (3.6)
Serious TEAE	3 (5.4)	2 (3.6)	7 (12.5)	12 (7.1)
TEAE leading to drug withdrawal	5 (8.9)	1 (1.8)	3 (5.4)	9 (5.4)
TEAE leading to death[c]	0	0	0	0

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any event with an onset date on or after the first dose date, or any ongoing event on the first dose date that worsens in severity on or after the first dose date, and until 90 days following the last dose of treatment with the study drug. At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.

[a] "Placebo", "Ozanimod 0.46 mg", and "Ozanimod 0.92 mg" indicate treatment groups that subjects were randomized to at Day 1.

[b] "Total" indicates the total of subjects who received ozanimod 0.92 mg during Open-label Extension Period, regardless of the treatment groups that the subjects were randomized to at Day 1.

[c] One subject (3103-1221002) died due to complete suicide over 90 days after the last study drug administration during the follow-up period of the Open-label Extension Period. The SAP prespecified that AEs that began or

Approved v3.0

worsened on or after the start of the first study drug through 90 days after the last dose of study would be analyzed, and therefore, the event is not included in this “TEAE leading to death” row.
Source: 3103 CSR Table 14.3.1.1C.

海外臨床試験での安全性データ

海外臨床試験での安全性データの詳細は【モジュール 2.7.4、2.1 項】に示す。

海外臨床試験での安全性データである Pool F でも、有害事象の全体的な発現状況は投与群間で類似していた。重症度が重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び試験中止に至った有害事象の発現割合は低く（4%未満）、投与群間で同程度であった。また、長期投与の安全性データである Pool G では、3 例の死亡が報告されている（5.3.3 項）。重篤な有害事象の発現割合は比較的低く、プラセボ群 6.9%、オザニモド群 14.0%であり、ほとんどの重篤な有害事象で発現例数は 1 例のみであった。海外臨床試験での安全性プロファイルは、3103 試験での安全性プロファイルと同様であった。

5.3.2 比較的よく見られる有害事象

RPC01-3103 試験

導入期にいずれかの群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び発現率（100 人年あたり）を【モジュール 2.7.4、Table 2.1.1.1-1】に示す。また、導入期に発現した治験薬と関連のある有害事象の発現割合及び発現率（100 人年あたり）を【モジュール 2.7.4、Table 2.1.1.2-1】に示す。

導入期にいずれかの投与群で比較的よく見られた（5%以上）PT 別の有害事象は、上咽頭炎［プラセボ群 6.2%（4/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 7.4%（5/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 7.7%（5/65 例）、以下同順］、頭痛［6.2%（4 例）、5.9%（4 例）、6.2%（4 例）］、潰瘍性大腸炎［1.5%（1 例）、5.9%（4 例）、6.2%（4 例）］、背部痛［7.7%（5 例）、2.9%（2 例）、4.6%（3 例）］、発熱［3.1%（2 例）、8.8%（6 例）、3.1%（2 例）］であった。

導入期に発現割合がプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群又は 0.92 mg 群で 3%以上高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎［プラセボ群 1.5%（1/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 5.9%（4/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 6.2%（4/65 例）、以下同順］、関節痛［1.5%（1 例）、2.9%（2 例）、4.6%（3 例）］、発熱［3.1%（2 例）、8.8%（6 例）、3.1%（2 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、1.5%（1 例）、3.1%（2 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、口腔咽頭不快感、創傷［それぞれ、発現なし、発現なし、3.1%（2 例）］であった（3103 CSR, Table 14.3.1.6A）。

Approved v3.0

以上のように 3103 試験の導入期にオザニモド投与群で認められた有害事象の種類や発現割合はプラセボと大きく異ならなかった。また、以下に示す Pool F での安全性データと比較して、安全性上の新たな懸念は認められなかった。

導入期＋維持期にいずれかの群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び発現率（100 人年あたり）を【モジュール 2.7.4、Table 2.1.1.1-2】に示す。また、導入期＋維持期に発現した治験薬と関連のある有害事象の発現割合及び発現率（100 人年あたり）を【モジュール 2.7.4、Table 2.1.1.2-2】に示す。

導入期＋維持期にいずれかの投与群で比較的よく見られた（5%以上）PT 別の有害事象は、上咽頭炎［プラセボ群 9.2%（6/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 14.7%（10/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 13.8%（9/65 例）、以下同順］、発熱［4.6%（3 例）、16.2%（11 例）、10.8%（7 例）］、頭痛［6.2%（4 例）、11.8%（8 例）、9.2%（6 例）］、背部痛［7.7%（5 例）、7.4%（5 例）、9.2%（6 例）］、COVID-19［4.6%（3 例）、5.9%（4 例）、7.7%（5 例）］、関節痛［3.1%（2 例）、5.9%（4 例）、6.2%（4 例）］、潰瘍性大腸炎［1.5%（1 例）、5.9%（4 例）、6.2%（4 例）］、腹痛［1.5%（1 例）、5.9%（4 例）、3.1%（2 例）］、齲歯［3.1%（2 例）、7.4%（5 例）、発現なし］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［発現なし、7.4%（5 例）、3.1%（2 例）］であった。有害事象の発現率に導入期と比べて特筆すべき増加は認められなかった。

導入期＋維持期に発現例数がプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群又は 0.92 mg 群で 4 例以上多かった有害事象は、上咽頭炎［9.2%（6 例）、14.7%（10 例）、13.8%（9 例）］、発熱［4.6%（3 例）、16.2%（11 例）、10.8%（7 例）］、頭痛［6.2%（4 例）、11.8%（8 例）、9.2%（6 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［発現なし、7.4%（5 例）、3.1%（2 例）］であった（3103 CSR, Table 14.3.1.6B）。

全体的に 3103 試験の導入期＋維持期にオザニモド投与群で認められた有害事象の発現パターンに、以下に示す Pool G での安全性データと比較して、安全性上の新たな懸念は認められなかった。

OLE 期にいずれかの投与群（導入期で割り付けられた投与群）で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び発現率（100 人年あたり）を【モジュール 2.7.4、Table 7-1】に示す。また、OLE 期に発現した治験薬と関連のある有害事象の発現割合及び発現率（100 人年あたり）を【モジュール 2.7.4、Table 2.1.1.2-3】に示す。

OLE 期全体で比較的よく見られた（5%以上）PT 別の有害事象は、COVID-19［22.0%（37/168 例）］、上咽頭炎［20.2%（34 例）］、発熱［13.1%（22 例）］、リンパ球減少症［10.7%（18 例）］、頭痛［10.1%（17 例）］、肝機能異常［5.4%（9 例）］、関節痛［5.4%（9 例）］、咳嗽［5.4%（9 例）］であった。OLE で初めてオザニモド投与を受けた被験者で発現した有害事象は、導入期＋維持期でオザニモド投与を受けた被験者で発現した有害事象と同様であった。リンパ球減少症が認められた 18 例のうちの一部の被験者ではリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となり治験薬の

Approved v3.0

投与が中断されたが、その後 0.2×10^9/L 以上に回復した。以上のように、リンパ球絶対数の減少は十分に管理可能であった。

海外臨床試験での安全性データ

海外臨床試験の安全性データでの主な有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.1.1 項】及び【モジュール 2.7.4、2.1.1.2 項】に示す。

Pool F のオザニモド 0.92 mg 群で被験者に認められた主な（2%以上）有害事象は貧血［プラセボ群 5.7%（16/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 3.6%（18/496 例）、以下同順］、頭痛［2.5%（7 例）、3.0%（15 例）］、上咽頭炎［1.1%（3 例）、3.0%（15 例）］、悪心［1.8%（5 例）、2.8%（14 例）］、発熱［1.1%（3 例）、2.8%（14 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、2.4%（12 例）］、及び関節痛［1.1%（3 例）、2.4%（12 例）］であった。

Pool F のオザニモド 0.92 mg 群で被験者に認められた治験薬と関連のある主な（1%以上）有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［プラセボ群発現なし（0/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 1.4%（7/496 例）、以下同順］、頭痛［1.1%（3 例）、1.2%（6 例）］、浮動性めまい［0.7%（2 例）、1.0%（5 例）］、悪心［発現なし、1.0%（5 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、1.0%（5 例）］であった。

Pool G のオザニモド 0.92 mg 群で被験者に認められた主な（4%以上）有害事象はリンパ球減少症［プラセボ群発現なし（0/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群 10.3%（119/1158 例）、以下同順］、貧血［4.1%（21 例）、7.9%（91 例）］、上咽頭炎［2.0%（10 例）、7.5%（87 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.4%（2 例）、6.6%（77 例）］、リンパ球数減少［発現なし、6.5%（75 例）］、頭痛［1.6%（8 例）、6.1%（71 例）］、関節痛［2.4%（12 例）、5.5%（64 例）］、潰瘍性大腸炎［4.1%（21 例）、5.3%（61 例）］、上気道感染［2.2%（11 例）、5.3%（61 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［0.2%（1 例）、4.6%（53 例）］、及び高血圧［1.0%（5 例）、4.4%（51 例）］であった。このうち、プラセボ群と比較してオザニモド 0.92 mg 群で発現割合が高かった（4%以上の差）有害事象は、リンパ球減少症（発現なし、10.3%）、上咽頭炎（2.0%、7.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.4%、6.6%）、リンパ球数減少（発現なし、6.5%）、及び頭痛（1.6%、6.1%）であった。

Pool G のオザニモド 0.92 mg 群で被験者に認められた治験薬と関連のある主な（2%以上）有害事象は、リンパ球減少症［プラセボ群発現なし（0/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群 8.7%（101/1158 例）、以下同順］、リンパ球数減少［発現なし、5.2%（60 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.4%（2 例）、3.5%（41 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［発現なし、2.8%（33 例）］、白血球減少症［発現なし、2.3%（27 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［0.2%（1 例）、2.0%（23 例）］であった。

Approved v3.0

5.3.3 死亡

RPC01-3103 試験

3103 試験のデータカットオフ時点で、OLE 期の追跡調査期間中に 1 例が自殺既遂により死亡した（3103 CSR, Section 8.2 及び 8.3）。詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.2 項】に示す。

海外臨床試験での安全性データ

UC 患者を対象としたオザニモドの臨床開発プログラム全体で 3 例の死亡が報告されている。詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.2 項】に示す。

5.3.4 重篤な有害事象

RPC01-3103 試験

導入期に発現した重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 5.9%（4/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 6.2%（4/65 例）（以下同順）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎［1.5%（1 例）、5.9%（4 例）、4.6%（3 例）］のみであった【モジュール 2.7.4、Table 2.1.3-1】。

導入期＋維持期に発現した重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 7.4%（5/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 7.7%（5/65 例）であった。維持期で新たに発現した重篤な有害事象は、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例に発現した片麻痺、及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した COVID-19 であった【モジュール 2.7.4、Table 2.1.3-2】。

OLE 期全体で発現した重篤な有害事象の発現割合は 7.1%（12/168 例）であった。2 例以上に発現したものは潰瘍性大腸炎（4 例）及び虫垂炎（2 例）であった。治験薬と関連ありと判断されたものは、1 例に発現したリンパ増殖性障害であった【モジュール 2.7.4、Table 2.1.3-3】。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F での重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く 4.0%未満であった。重篤な有害事象のほとんどは 1 例でのみ報告された。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎（悪化／再燃）及び貧血のみであった【モジュール 2.7.4、2.1.3 項】。

Pool G での重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ群で 6.9%（35/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 14.0%（162/1158 例）であった。重篤な有害事象のほとんどは 1 例でのみ報告された。両投与群で最も多く報告された重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であった［プラセボ群 3.3%（17 例）、オザニモド 0.92 mg 群 3.9%（45 例）、以下同順］。いずれかの投与群で 3 例以上に発現したその他の重篤な有害事象は、貧血［発現なし、0.9%（11 例）］、虫垂炎［0.2%（1 例）、0.5%（6 例）］、肺炎［発現なし、0.4%（5 例）］、虚血性脳卒中［発現なし、0.3%（4 例）］、コロナウイルス感染［発現なし、0.3%（3 例）］、溶血性貧血［発現なし、0.3%（3 例）］、及び腹痛［発現なし、0.3%（3

Approved v3.0

例）］であった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象はオザニモド 0.92 mg 群の 0.4%（5 例）に報告された【モジュール 2.7.4、2.1.3 項】。

5.3.5 投与中止に至った有害事象

RPC01-3103 試験

導入期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 4.4%（3/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 4.6%（3/65 例）（以下同順）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、発現なし、3.1%（2 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、発現なし、3.1%（2 例）］、潰瘍性大腸炎［1.5%（1 例）、2.9%（2 例）、発現なし］であった【モジュール 2.7.4、Table 2.1.4.1-1】。オザニモド 0.92 mg 群で発現した薬物性肝障害の詳細は 5.3.6.7.1 項に示す。

導入期＋維持期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 5.9%（4/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 6.2%（4/65 例）であった。維持期で新たに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例に発現した片麻痺（5.3.4 項参照）、及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した黄斑浮腫（5.3.6.3 項参照）であった【モジュール 2.7.4、Table 2.1.4.1-2】。

OLE 期全体で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.4%（9/168 例）であった【モジュール 2.7.4、Table 2.1.4.1-3】。いずれも 1 例にのみ発現した事象であった。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも低かった［プラセボ群 2.8%（8/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 3.0%（15/496 例）］。治験薬の投与中止又は試験中止に至った主な（全体で 2 例以上に発現）有害事象は潰瘍性大腸炎［プラセボ群 1.8%（5/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 0.8%（4/496 例）］のみであった【モジュール 2.7.4、2.1.4 項】。

Pool G では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 3.3%（17/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 8.0%（93/1158 例）（以下同順）であった。Pool G で発現した治験薬の投与中止又は試験中止に至った主な有害事象のうち、いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現したものは、潰瘍性大腸炎［2.0%（10 例）、2.0%（23 例）］のみであった。いずれかの投与群で 3 例以上の被験者に発現したものは、貧血［発現なし、0.4%（5 例）］、リンパ球減少症［発現なし、0.4%（5 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、0.3%（4 例）］、溶血性貧血［発現なし、0.3%（3 例）］、帯状疱疹［発現なし、0.3%（3 例）］、及び黄斑浮腫［発現なし、0.3%（3 例）］であった【モジュール 2.7.4、2.1.4 項】。

Approved v3.0

5.3.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

5.3.6.1 心臓への影響

5.3.6.1.1 徐脈及び心伝導異常、並びに心臓障害及び血管障害

5.3.6.1.1.1 有害事象

3103 試験及び海外の安全性データでの徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.1 項】に示す。

RPC01-3103 試験

導入期に発現した「心臓障害」SOC に該当する有害事象のうち、徐脈及び心伝導異常に関連する PT 別の有害事象は、右脚ブロック［プラセボ群発現なし（0/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群発現なし（0/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 1.5%（1/65 例）、以下同順］、洞性徐脈［1.5%（1 例）、発現なし、1.5%（1 例）］、洞性不整脈［発現なし、1.5%（1 例）、発現なし］であった。AESI として報告された事象はなかった。

維持期では「心臓障害」SOC に該当する有害事象のうち徐脈及び心伝導異常に関連する PT 別の有害事象は新たに発現しなかった。

OLE 期全体で発現した「心臓障害」SOC に該当する有害事象のうち徐脈及び心伝導異常に関連する PT 別の有害事象は、徐脈［1.2%（2/168 例）］、洞性徐脈［0.6%（1 例）］、動悸［0.6%（1 例）］であった。このうち OLE 期でオザニモドを初めて投与された 1 例（被験者番号 3103-1351003）で発現した徐脈が AESI として報告された。本事象は症候性であり、非重篤で重症度が中等度であった。本被験者は心室性期外収縮と心室性頻脈の既往歴があり、ビソプロロールフマル酸塩を併用していた。本事象は治験薬と関連ありと判断された。本事象により治験薬投与が中断された。本事象の転帰は回復と報告された（詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.1 項】参照）。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F では、1 日目に「心臓障害」SOC に該当する有害事象が各投与群で 1 例［徐脈が 3101 試験コホート 1 オザニモド群の 1 例（0.2%）に、心室性期外収縮が 3101 試験プラセボ群の 1 例（0.4%）に発現］、「血管障害」SOC に該当する有害事象がオザニモド 0.92 mg 群で 1 例（高血圧クリーゼ）に認められた。また、3101 試験コホート 2（オープンラベルでのオザニモド投与）では、1 日目に症状を伴う徐脈が 1 例に認められた。各有害事象についての詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.1 項】に示す。

Pool F の 1～30 日目に認められた「心臓障害」SOC に該当する有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった［プラセボ群で 1.1%（3/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 0.8%（4/496 例）（うち 2 例は徐脈）］。また、3101 試験コホート 2 の導入期の 2 例で徐脈が報告された。Pool F の 1～30 日目に「血管障害」SOC に該当する有害事象がオザニモド 0.92 mg 群の 4 例（0.8%）で報告さ

Approved v3.0

れたが、プラセボ群では報告されなかった。オザニモド 0.92 mg 群で 2 例以上に発現した有害事象はほてり［2 例（0.4%）］のみであった。徐脈についての詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.1 項】に示す。

Pool F で認められた「心臓障害」SOC に該当する有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった［プラセボ群で 1.4%（4/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 1.2%（6/496 例）］。Pool F で認められた「血管障害」SOC に該当する有害事象の発現割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でわずかに高かった［それぞれ 0.4%（1 例）、2.0%（10 例）］。この差は主に高血圧及びほてりによるものであった。

Pool F では、心臓への影響関連の SDEI の発現割合は低く、両投与群で同程度であった［プラセボ群で 0.7%（2/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 0.8%（4/496 例）］。

Pool G で投与 36 ヵ月までの 3 ヵ月ごとの曝露期間で新規に発現した「心臓障害」SOC 及び「血管障害」SOC に該当する主な有害事象を分析したところ、オザニモド 0.92 mg 群での「心臓障害」SOC 及び「血管障害」SOC の主な有害事象は投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。「心臓障害」SOC 及び「血管障害」SOC に該当する有害事象として長期の蓄積毒性を示すものは認められなかった。

Pool G では、心臓への影響関連の SDEI の発現割合は低く、両投与群で同程度であった［プラセボ群で 0.6%（3/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 1.1%（13/1158 例）］。

Pool G での徐脈の発現率（1000 人年あたり）は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でわずかに低かった（プラセボ群 8.1、オザニモド 0.92 mg 群 6.9）。QT 延長の発現率（1000 人年あたり）は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で低かった（それぞれ 8.1、1.8）。

5.3.6.1.1.2 バイタルサイン

3103 試験及び海外の安全性データでの徐脈及び心伝導異常に関連するバイタルサインの詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.2 項】に示す。

RPC01-3103 試験

導入期

初回投与後 6 時間までのバイタルサインの脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量

治験実施計画書改訂第 2 版までに登録された被験者では全例を対象に治験薬の初回投与後 6 時間の毎時の心臓モニタリングが実施されていた。初回投与後 6 時間心臓モニタリングでバイタルサインを測定された被験者はプラセボ群で 24 例、オザニモド 0.46 mg 群で 21 例、オザニモド 0.92 mg 群で 22 例であった。

初回投与後 6 時間心臓モニタリングでは、オザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群のいずれでも仰臥位脈拍数又は立位脈拍数が 50 bpm を下回る被験者はいなかった。オザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群で

Approved v3.0

は脈拍数の平均値（各時点での投与群内の平均値）がわずかに低下したものの、45 bpm を下回ることなく、徐脈に関連する有害事象も報告されなかった。

心臓モニタリングを延長した被験者での脈拍数

1 日目に心臓モニタリングを 6 時間以降も延長した被験者は 8 例であった。心臓モニタリングを延長した理由の大半は「投与 6 時間後の心拍数が投与後の最低値」であった【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.4 項】。初回投与後に脈拍数が最低値となる時間には個人差があり、1 日目に心臓モニタリングを延長した被験者でも脈拍数が 50 bpm 未満となった被験者はおらず、いずれの被験者も投与後 6.5～8 時間で最低値から上昇したことが確認された。

導入期全体での脈拍数

仰臥位脈拍数の最低値の平均値（各時点での投与群内の平均値）は、プラセボ群で 63.5 bpm、オザニモド 0.46 mg 群で 65.1 bpm、オザニモド 0.92 mg 群で 62.3 bpm であり（以下同順）、投与群間で差異は認められなかった。仰臥位脈拍数の各投与群内での最低値は、それぞれ 49 bpm、52 bpm、50 bpm であった。仰臥位脈拍数の最低値のベースラインからの変化量の平均値（各時点での投与群内の平均値）は、各投与群でそれぞれ−4.8 bpm、−6.1 bpm、−6.6 bpm であり、投与群間で差異は認められなかった。同様に、立位脈拍数でも異常は認められなかった。

導入期＋維持期

仰臥位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量に投与群間で臨床的に重要な差異は認められなかった。

OLE 期

OLE 期ではいずれの被験者も漸増で投与を開始した。治験実施計画書改訂第 2 版までは全被験者で投与後 6 時間の心臓モニタリングを実施した。OLE 期 1 日目では仰臥位脈拍数の最低値が 50 bpm 未満となる被験者はいなかったが、OLE 期 8 日目に 1 例で仰臥位脈拍数が 43 bpm、立位脈拍数が 47 bpm となった（被験者番号 3103-1351003）（5.3.6.1.1.1 項参照）。仰臥位脈拍数のベースラインからの変化量の平均値は−1.4 bpm～1.5 bpm の範囲であった。仰臥位脈拍数のベースラインからの変化量の平均値に最大の低下が認められたのは投与 5 時間後であった。

海外臨床試験での安全性データ

202 試験での 1 日目の投与 0～6 時間のバイタルサインの脈拍数のベースラインからの変化量は、オザニモド群では漸増の程度が穏やかであった。オザニモド群では脈拍数の平均値は、投与 4 時間までプラセボ群と同程度であり、投与 5 時間及び投与 6 時間でベースラインから 0.7 bpm 減少した。また、オザニモド群で脈拍数の最低値が 45 bpm 未満であった被験者は 1 例のみであった。

3101 試験での 1 日目の投与 0～6 時間のバイタルサインの脈拍数のベースラインからの変化量を分析したところ、オザニモド投与開始後の脈拍数は比較的安定していた。コホート 1（二重盲検コホー

Approved v3.0

ト）オザニモド群では脈拍数が投与開始後にベースラインからわずかに上昇したのち減少し、脈拍数の減少量の平均値は投与 5 時間で最大となり（変化量：−0.5 bpm）、投与 6 時間でベースライン値へと回復した（変化量：−0.2 bpm）。コホート 2（非盲検コホート、オザニモド投与）でも同様の傾向が認められた。コホート 2 の 1 例は、1 日目の投与 6 時間までにバイタルサインの脈拍数が 45 bpm 未満となった（投与 2 時間目に発現）。本被験者の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.1 項】に示す。

5.3.6.1.1.3 心電図

3103 試験及び海外の安全性データでの徐脈及び心伝導異常に関連する心電図の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.3 項】に示す。

RPC01-3103 試験

導入期

初回投与後 6 時間までの心電図で測定した心拍数の実測値及びベースラインからの変化量

初回投与後 6 時間心臓モニタリングで心電図で心拍数を測定された被験者はプラセボ群で 24 例、オザニモド 0.46 mg 群で 21 例、オザニモド 0.92 mg 群で 22 例であった。心拍数は、バイタルサインの仰臥位脈拍数（5.3.6.1.1.2 項）と大きく異ならなかった。

心拍数で補正した QTcF では、ベースラインからの変化はプラセボ群で 2.8 msec、オザニモド 0.46 mg 群で 3.5 msec、オザニモド 0.92 mg 群で 5.5 msec であり、臨床的に重要な差異ではないと考えられた。オザニモド 0.46 mg 群で、QTcF が 500 msec 超となった被験者が 1 例確認された。本被験者の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.3 項】に示す。

導入期全体での心電図

投与 6 時間目以降に認められた導入期全体での検査値異常に各投与群間で大きな差異は認められなかった。

海外臨床試験での安全性データ

RPC01-202 試験

24 時間ホルター心電図による心拍数

202 試験では全被験者で 24 時間ホルター心電図を実施していた。1 日目の 24 時間ホルター心電図で測定した 1 時間ごとの平均心拍数のベースラインからの変化量を分析したところ、プラセボ群と比べてオザニモド群では心拍数の通常の日内増加が穏やかであった（ほとんどの被験者は朝に投与を受けた）。投与後最初の 6 時間では、ベースラインからの心拍数の変化量の平均値は、プラセボ群では投与 5 時間で 3.3 bpm、投与 6 時間で 4.5 bpm 増加した。オザニモド群では投与 5 時間で 3.6 bpm、投与 6 時間で 3.5 bpm 減少したが、投与 7 時間でベースラインを上回った。

Approved v3.0

1 日目の投与 6 時間までの 24 時間ホルター心電図で測定した 1 時間ごとの平均心拍数は、バイタルサインの脈拍数（5.3.6.1.1.2 項）と同様に、プラセボ群及びオザニモド群のほぼすべての被験者で 50 bpm 以上であった。24 時間ホルター心電図による 1 時間ごとの平均心拍数の最低値が 50 bpm 未満となった被験者は、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例のみであった（45 bpm 以上 50 bpm 未満、投与 2 時間目に発現）。この被験者は 5.3.6.1.1.2 項で述べた被験者（投与 2 時間目にバイタルサインの脈拍数が 45 bpm 未満となった被験者）と同一であった。

1 日目、5 日目（オザニモド 0.46 mg への漸増日）及び 8 日目（オザニモド 0.92 mg 群ではオザニモド 0.92 mg への漸増日）の 24 時間ホルター心電図で測定した 1 時間ごとの心拍数の最低値は、大部分の被験者で 50 bpm 以上であった。1 日目にオザニモド群の 5 例（4.0%）で心拍数の最低値が 40 bpm 以上 45 bpm 未満であったが、これは通常、日内変動で心拍数が低下する睡眠中に認められたものであった。これらの被験者以外に心拍数の最低値が 45 bpm 未満の被験者はいずれの時点でもいなかった。また、1 時間ごとの心拍数の日内最低値が記録されたのはいずれの投与群でもおおむね夜間（ほとんどの被験者が睡眠中の時間帯）であった。

心伝導系への影響及び心電図の結果

202 試験での 1 日目の 24 時間ホルター心電図で 7 例に第二度房室ブロック 1 型又は洞停止の心臓所見が認められた。7 例中 4 例はオザニモド群、3 例はプラセボ群であった。いずれの所見も有害事象として報告されたものや治療を要したものはなかった。

RPC01-3101 試験

導入期の PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔の平均値に、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった。心電図検査値異常を示した被験者の割合に投与群間で顕著な差異は認められなかった。維持期の PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔の平均値に、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった。維持期に、心電図検査値異常を示した被験者の割合に投与群間で顕著な差異は認められなかった。

5.3.6.1.1.4　心臓モニタリングに関する検討

3103 試験では、治験実施計画書改訂第 3 版（2020 年 10 月 6 日付）で、初回投与／投与再開時の心臓モニタリングの対象者を Cardiac Event のリスクを有する被験者のみとすることに変更された。その根拠を以下に概説する。詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.4 項】に示す。

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オザニモドの海外第 1 相ランダム化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験である RPCS001 試験でオザニモドを 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、RPCS001 試験の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

Approved v3.0

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 相臨床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が採用された。

RMS を対象としたオザニモドの海外第 2 相試験である RPC01-201A 試験（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が計画されていた。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、その後の治験実施計画書が改訂され、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された。

RMS を対象としたオザニモドの第 3 相試験である RPC01-301 試験（301 試験）及び RPC01-201B 試験（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。301 試験及び 201B 試験での初回投与後 6 時間モニタリング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。

3101 試験では全被験者で初回投与後 6 時間の心臓モニタリング（毎時のバイタルサイン及び初回投与後 6 時間の 12 誘導心電図）が実施された。心臓モニタリング延長基準は 3103 試験と同様であった。3101 試験の初回投与後 6 時間モニタリング及び延長心臓モニタリングの結果、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。

3103 試験の試験開始時点では、3101 試験と同様に、全被験者で初回投与後 6 時間の心臓モニタリングを実施していた。その後、米国で RMS を適応症としてオザニモドが承認されたこと受けて改訂された CCDS に基づき、3103 試験の治験実施計画書改訂第 3 版（2020 年 10 月 6 日付）で、初回投与／投与再開時の心臓モニタリングは Cardiac Event のリスクを有する被験者のみを対象とすることに変更された。

3103 試験で 1 日目に心臓モニタリングを実施した被験者 67 例での心臓への影響を分析したところ、ほとんどの被験者では 6 時間以内に脈拍数の最低値がみられ、心臓モニタリングを延長した被験者でも 6.5～8 時間で脈拍数の低下が回復することが確認された。また、モニタリングの継続が必要と判断されて夜通しのモニタリングを受けた被験者もいなかった。さらに、治験実施計画書改訂第 3 版以降に登録され、初回投与後 6 時間モニタリングを実施していない被験者でも、心拍数の低下に関連する有害事象は報告されていない。以上のように、3103 試験でも初回投与後 6 時間に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。

以上の結果を総合的に判断して、採用した漸増投与法の適切性が示されたことから、治験実施計画書で規定したリスクのある患者を除き、初回投与後 6 時間モニタリングは不要と考えられた。これは、米国の添付文書で MS の初回承認時から初回投与後 6 時間モニタリングを不要としていることと矛盾しない。

Approved v3.0

5.3.6.1.2 高血圧

5.3.6.1.2.1 有害事象

3103 試験及び海外の安全性データでの高血圧に関連する有害事象の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.2.1 項】に示す。

RPC01-3103 試験

導入期に発現した高血圧に関連する PT 別の有害事象は、オザニモド 0.46 mg 群の 68 例中 2 例（2.9%）に発現した高血圧であった。

維持期では高血圧に関連する PT 別の有害事象は新たに発現しなかった。

OLE 期全体で発現した高血圧に関連する PT 別の有害事象は、168 例中 6 例（3.6%）に発現した高血圧であった。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F では、高血圧関連の有害事象はオザニモド 0.92 mg 群のみで報告され（高血圧 6 例、高血圧クリーゼ 1 例）、プラセボ群では報告されなかった。高血圧及び高血圧クリーゼの有害事象はいずれも非重篤で重症度が非重度であった。

Pool G では、プラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群の高血圧の発現率（1000 人年あたり）はそれぞれ 20.2 及び 24.0 であり、高血圧クリーゼの発現率（1000 人年あたり）はそれぞれ 4.0 及び 0.9 であった。高血圧は 1 件（オザニモド 0.92 mg 群の 1 例）を除くすべての有害事象が非重篤であったが、高血圧クリーゼの 3 件中 2 件は重篤であった。高血圧クリーゼのすべての有害事象及び 1 件を除く高血圧のすべての有害事象が非重度であった。

高血圧関連の有害事象の発現率（1000 人年あたり）は Pool F と比べて Pool G で低かった（Pool F で 59.4、Pool G で 24.0）。高血圧クリーゼの発現率（1000 人年あたり）は、Pool F と比べて Pool G で低かった（Pool F で 9.9、Pool G で 0.9）。

5.3.6.1.2.2 バイタルサイン

3103 試験及び海外の安全性データでの高血圧に関連するバイタルサインの詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.2.2 項】に示す。

RPC01-3103 試験

いずれの投与群でも、仰臥位収縮期血圧及び仰臥位拡張期血圧に投与後 6 時間で臨床的に意味のある変化はなかった。仰臥位収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、12 週目でプラセボ群 1.6 mmHg、オザニモド 0.46 mg 群−0.7 mmHg、オザニモド 0.92 mg 群 1.8 mmHg であり（以下同順）、最終評価時点で 1.0 mmHg、0.6 mmHg、3.7 mmHg であった。仰臥位拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、12 週目で 2.7 mmHg、0.4 mmHg、3.7 mmHg であり、最終評価時点で

Approved v3.0

3.0 mmHg、2.1 mmHg、4.6 mmHg であった。以上のように、導入期＋維持期を通じて仰臥位収縮期血圧及び仰臥位拡張期血圧に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

OLE 期では、仰臥位収縮期血圧及び仰臥位拡張期血圧のベースラインからの変化量は、導入期＋維持期でのオザニモド 0.92 mg 群と同様の結果であった。

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool F の投与 1 日目では、全体として投与開始時にプラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群で臨床的に意味のある血圧の変化は認められなかった。いずれの投与群でも 1 日目の投与 1～6 時間目までの血圧の変動はわずかであった。座位又は仰臥位収縮期血圧は、いずれの投与群でも投与 6 時間目までベースラインから上昇した。投与 6 時間目までの座位又は仰臥位収縮期血圧はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で緩やかに上昇し、最大の上昇が認められたのは投与 6 時間目であった。座位又は仰臥位拡張期血圧はいずれの投与群でも徐々に低下し、最大の低下が認められたのは投与 4 時間目であり、投与 6 時間後にはベースライン値に向かって回復した。収縮期血圧及び拡張期血圧のわずかな上昇が両投与群で 5 週目及び 10 週目に認められた。

Pool F では、全体として、軽度の収縮期血圧上昇（>140 mmHg）及び拡張期血圧上昇（>90 mmHg）が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でわずかに高かった。しかし、より高度な収縮期血圧の上昇（>160 mmHg 又は>180 mmHg）及びより高度な拡張期血圧の上昇（>100 mmHg 及び>105 mmHg）が認められた被験者の割合はいずれの投与群でも低かった。心拍数が 60 bpm 未満であった被験者の割合、及び心拍数のベースラインからの減少量が 20 bpm 超であった被験者の割合は、プラセボ群に比べオザニモド 0.92 mg 群で高かった。また、心拍数のベースラインからの増加量が 20 bpm 超であった被験者の割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で低かった。

Pool G では収縮期血圧及び拡張期血圧のわずかな上昇が 5 週目以降に両投与群で認められた。オザニモド 0.92 mg 群では、収縮期血圧と拡張期血圧のいずれもベースラインからの増加量の平均値は 20 週目から 48 週目にかけておおむね安定していた。

Pool G での血圧上昇が認められた被験者の割合は、Pool F と同様の傾向を示した。また、心拍数が 60 bpm 未満であった被験者の割合、及び心拍数のベースラインからの減少量が 20 bpm 超であった被験者の割合も、Pool F と同様の傾向を示した。心拍数のベースラインからの増加量が 20 bpm 超であった被験者の割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった。

5.3.6.2 起立性低血圧関連事象

3103 試験及び海外の安全性データでの起立性低血圧に関連する有害事象の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.2 項】に示す。

Approved v3.0

RPC01-3103 試験

導入期に仰臥位から立位へ体位を変換した後に血圧の低下が見られた被験者のほとんどは無症状で臨床的に意味のあるものではなく、起立性低血圧に関連する有害事象は報告されなかった。

維持期に起立性低血圧がオザニモド 0.92 mg の 65 例中 2 例（3.1%）に発現した。このうち 1 例の起立性低血圧が AESI として報告された。本事象は非重篤で重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。また、治験薬を中断することなく継続した。本事象の転帰は回復と報告された。

OLE 期全体で起立性低血圧に関連する有害事象は報告されなかった。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F では、低血圧グループ 1 SDEI として報告された有害事象はいずれも浮動性めまいであり、発現割合は両投与群で低かった［プラセボ群で 1.1%（3/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 1.6%（8/496 例）］。8 例に認められた浮動性めまいは、いずれも軽度から中等度で、非重篤であり、治験薬を中断することなく回復し、その後の発現もなく試験を継続した。導入期にオザニモド投与中に血圧又は脈拍に臨床的に重要な変化が認められた被験者はいなかった。その他の低血圧グループ 1 SDEI の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.2 項】に示す。

Pool G での低血圧グループ 1 SDEI の発現率（1000 人年あたり）はプラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群で同程度であった（それぞれ 12.1 及び 11.6）。低血圧グループ 1 の発現割合はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かったが（それぞれ 0.6%、2.2%）、低血圧グループ 1 SDEI には低血圧に特異的なもの（血圧低下など）と非特異的なもの（浮動性めまいなど）の両方が含まれていたことに起因すると考えられた。その他の低血圧グループ 1 SDEI の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.2 項】に示す。

低血圧グループ 1 の発現率（1000 人年あたり）は Pool F と比べて Pool G で低かった（Pool F で 80.2、Pool G で 11.6）。Pool F 及び Pool G で報告された低血圧グループ 1 の有害事象は浮動性めまいのみであった。浮動性めまいの発現率（1000 人年あたり）は、Pool F と比べて Pool G で低かった（Pool F で 80.2、Pool G で 7.9）。

5.3.6.3 黄斑浮腫

RPC01-3103 試験

維持期に黄斑浮腫がオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した。本事象は AESI として報告された。本事象は、非重篤で重症度が軽度であり、治験薬と関連ありと判断された。治験実施計画書の規定に基づき治験薬投与は中止された。本事象の転帰は回復と報告された。導入期＋維持期及び OLE 期を通じて、この被験者以外に黄斑浮腫に関連する有害事象はなかった【モジュール 2.7.4、2.1.5.3 項】。

Approved v3.0

海外臨床試験での安全性データ

Pool F では、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例（0.2%）に黄斑浮腫関連の有害事象が認められたが、プラセボ群では認められなかった。Pool F（ISS Table 30.6.F.1）では黄斑浮腫関連 SDEI は認められなかった【モジュール 2.7.4、2.1.5.3 項】。

Pool G では、黄斑浮腫関連の有害事象がオザニモド 0.92 mg 群の 1158 例中 7 例（0.6%）に発現した。内訳は黄斑浮腫が 5 例（0.4%）、嚢胞様黄斑浮腫が 2 例（0.2%）であった。重症度が軽度の 1 例を除いていずれも回復と報告された。7 例中 4 例が治験薬の投与中止に至った。黄斑浮腫関連 SDEI がオザニモド 0.92 mg 群の 7 例に認められた。いずれも非重篤であったが、嚢胞様黄斑浮腫の事象は治験実施計画書の規定により治験薬の投与が中止された。7 例中 5 例では黄斑浮腫を引き起こすことが知られている既存のリスク因子や併存疾患を有していた。

5.3.6.4 悪性腫瘍

RPC01-3103 試験

OLE 期にリンパ増殖性障害及び精巣癌が各 1 例に発現した。リンパ増殖性障害は重症度が重度であり、治験薬投与が中止され、治験薬と関連ありと判断された。本事象の転帰は軽快と報告された。被験者から得られたリンパ増殖性病変から、他の免疫不全関連のリンパ増殖性疾患（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫）が示唆された。精巣癌は重症度が重度であり、治験薬投与が中止され、治験薬と関連なしと判断された。本事象の転帰は回復と報告された。導入期＋維持期及び OLE 期を通じて、これらの被験者以外に悪性腫瘍に関連する有害事象はなかった【モジュール 2.7.4、2.1.5.4 項】。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F での安全性の追跡調査期間はプラセボ群で 53.86 人年、オザニモド 0.92 mg 群で 97.34 人年であった。Pool F では悪性腫瘍（扁平上皮癌）がオザニモド 0.92 mg 群の 1 例（0.2%）に発現した【モジュール 2.7.4、2.1.5.4 項】。

Pool G での安全性追跡調査期間はプラセボ群で 249.25 人年、オザニモド 0.92 mg 群で 2196.43 人年（以下同順）であった。Pool G での悪性腫瘍の発現割合はプラセボ群に比べてオザニモド 0.92 mg 群でやや高かったが（それぞれ 0.4%及び 1.2%）、発現率（1000 人年あたり）はそれぞれ 8.1 及び 6.4 でありオザニモド 0.92 mg 群でやや低かった【モジュール 2.7.4、Table 2.1.5.4-1】。この値は文献[66]で報告されている発現率と同程度であった。非皮膚悪性腫瘍の発現割合はそれぞれ 0.4%（2/508 例）及び 0.6%（7/1158 例）であった（いずれも各 1 例に発現）。皮膚悪性腫瘍はいずれもオザニモド 0.92 mg 群で発現し［0.6%（7 例）］、主に基底細胞癌［0.4%（5 例）］であった。基底細胞癌の発現率（1000 人年あたり）は 2.3、皮膚上皮内癌及び扁平上皮癌の発現率はともに 0.5 であった。この値は文献[67,68]で報告されている発現率と同程度であった。免疫抑制を示唆する悪性腫瘍（リンパ腫）は認められなかった（詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.4 項】に示す）。

Approved v3.0

5.3.6.5 感染症

5.3.6.5.1 有害事象

3103 試験及び海外の安全性データでの感染症に関連する有害事象の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.5.1 項】に示す。3103 試験で発現した日和見感染症 AESI の詳細は 5.3.6.5.3 項で述べる。

RPC01-3103 試験

導入期に発現した「感染症および寄生虫症」SOC の発現割合は、プラセボ群 20.0%（13/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 13.2%（9/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 12.3%（8/65 例）（以下同順）であった。感染症に関連する AESI の PT 別の有害事象は、帯状疱疹［1.5%（1 例）、発現なし、1.5%（1 例）］、サイトメガロウイルス性大腸炎［発現なし、1.5%（1 例）、発現なし］であった。

導入期＋維持期に発現した「感染症および寄生虫症」SOC の発現割合は、プラセボ群 32.3%（21/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 30.9%（21/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 32.3%（21/65 例）であった。維持期で新たに発現した感染症に関連する AESI の PT 別の有害事象は、オザニモド 0.46 mg 群の各 1 例に発現した帯状疱疹及び口腔ヘルペス、及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した帯状疱疹であった。

OLE 期全体で発現した「感染症および寄生虫症」SOC の発現割合は、48.8%（82/168 例）であった。OLE 期で発現した感染症に関連する AESI の PT 別の有害事象は、帯状疱疹［3.0%（5 例）］、蜂巣炎及び感染性腸炎［各 0.6%（1 例）］であった。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F での感染症の全体的な発現割合は、両投与群で同程度［プラセボ群 10.7%（30/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 9.9%（49/496 例）］であった。3 例以上に発現した感染症は、上咽頭炎［プラセボ群 1.1%（3/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 3.0%（15/496 例）、以下同順］及び上気道感染［1.1%（3/281 例）、1.2%（6/496 例）］であった。帯状疱疹はオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（0.4%）で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。投与中止に至った感染症は認められなかった。

Pool G での「感染症および寄生虫症」SOC の曝露量で調整した発現率（1000 人年あたり）は、プラセボ群で 314.3、オザニモド 0.92 mg 群で 214.8 であり（以下同順）、オザニモド 0.92 mg 群で低かった。上気道感染（45.0、28.9）及び気道感染（8.0、7.4）の発現率（1000 人年あたり）もオザニモド 0.92 mg 群で低かった。上咽頭炎（40.7、42.0）、気管支炎（12.1、13.5）、帯状疱疹（8.1、13.0）、副鼻腔炎（8.0、11.1）、及びウイルス性気道感染（0、6.4）の発現率（1000 人年あたり）は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でわずかに高かった。

5.3.6.5.2 重篤な感染症

3103 試験及び海外の安全性データでの重篤な感染症の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.5.2 項】に示す。

Approved v3.0

RPC01-3103 試験

導入期に重篤な感染症を発現した被験者はいなかった。

維持期に新たに発現した重篤な感染症は、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した COVID-19 であった。

OLE 期全体で重篤な感染症として虫垂炎が 2 例、感染性腸炎及び蜂巣炎が 1 例に発現した。虫垂炎は、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。1 例では治験薬の投与が中断され、もう 1 例では治験薬を中断することなく継続した。いずれの事象も転帰は回復と報告された。感染性腸炎及び蜂巣炎は、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。また、治験薬を中断することなく継続した。感染性腸炎及び蜂巣炎はデータカットオフ時点で未回復であった。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F での重篤な感染症の発現割合は両投与群とも低かった［それぞれ 0.4%（1/281 例）、0.8%（4/496 例）］。発現した感染症に特定の傾向は認められなかった。重篤な感染症はいずれも 1 例に報告されたものであり、ほとんどが治験薬を中断することなく回復した。

Pool G での重篤な感染症の発現割合は両投与群とも低く［プラセボ群 1.4%（7/508 例）、オザニモド群 2.4%（28/1158 例）］、発現率（1000 人年あたり）はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で低かった（それぞれ 28.4、12.9）。3 例以上に発現した重篤な感染症のほとんどは治験薬を中断することなく回復した。重篤な感染症のうち、治験薬の投与中止に至った事象はほとんどなかった。1 例がインフルエンザ性肺炎により死亡した。本事象の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.2 項】に示す。

5.3.6.5.3 日和見感染症

3103 試験及び海外の安全性データでの日和見感染症の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.5.3 項】に示す。

5.3.6.5.3.1 水痘・帯状疱疹及び単純ヘルペス

RPC01-3103 試験

導入期に発現した感染症に関連する AESI のうち水痘・帯状疱疹及び単純ヘルペスの日和見感染症は、プラセボ群の 1 例及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例で報告された帯状疱疹であった。発現した帯状疱疹のうち、重篤又は重症度が重度と判断されたものや治験薬の投与中止に至ったものはなかった。オザニモド 0.92 mg 群で発現した帯状疱疹は治験薬と関連ありと判断された。

維持期では、感染症に関連する AESI のうち水痘・帯状疱疹及び単純ヘルペスの日和見感染症は、オザニモド 0.46 mg 群の各 1 例で報告された帯状疱疹及び口腔ヘルペス、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例で報告された帯状疱疹であった。いずれの事象も非重篤で重症度は軽度から中等度であり、治験薬

Approved v3.0

を中断することなく継続した。また、いずれの事象も転帰は回復又は軽快と報告された。帯状疱疹はいずれも治験薬と関連ありと判断された。

OLE 期全体では、感染症に関連する AESI のうち水痘・帯状疱疹及び単純ヘルペスの日和見感染症は 5 例で報告された帯状疱疹であった。いずれの事象も非重篤で重症度は軽度から中等度であった。5 例中 3 例で治験薬と関連ありと判断された。5 例中 3 例で治験薬を中断することなく継続し、転帰は 2 例で回復（いずれも 1 ヵ月以内に回復）と報告され、1 例でデータカットオフ時点で未回復であった。5 例中 2 例で治験薬投与が中断後再開され、転帰は回復（それぞれ 1.5 ヵ月及び 3 ヵ月に回復）と報告された。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F での日和見感染 SDEI は、オザニモド 0.92 mg 群で 3 例（0.6%）に発現したが、プラセボ群では発現しなかった。オザニモド 0.92 mg 群で発現した日和見感染 SDEI の内訳は、カンピロバクター胃腸炎が 1 例、帯状疱疹が 2 例であった。日和見感染 SDEI のうち、重篤と判断された事象はなかった。

Pool G での日和見感染 SDEI の発現割合はいずれの投与群でも低く［プラセボ群 0.4%（2/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群 2.7%（31/1158 例）］、発現率（1000 人年あたり）はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でわずかに高かった（それぞれ 8.1、14.4）。Pool G で治験薬の投与中止に至った非重篤な結核がオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した。Pool G での帯状疱疹の発現割合はいずれの投与群でも低く［プラセボ群 0.4%（2/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群 2.4%（28/1158 例）］、発現率（1000 人年あたり）はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でわずかに高かった（それぞれ 8.1、13.0）。オザニモド 0.92 mg 群で帯状疱疹を発現した 28 例中 27 例（96%）は軽度から中等度であり、28 例中 25 例（89%）はオザニモドの投与中止に至ることはなかった。28 例の半数に帯状疱疹の再発のリスクがあった。当該の 28 例のうち、リンパ球絶対数が 2×10^9/L 未満となった被験者や入院を要した被験者はおらず、いずれも非重篤例であった。

5.3.6.5.3.2 進行性多巣性白質脳症

RPC01-3103 試験

3103 試験では、データカットオフ時点で、いずれの治療期でも PML を発現した被験者はいなかった。

海外臨床試験での安全性データ

UC の臨床開発プログラムでは、PML 又はクリプトコッカス性髄膜炎は報告されていない。UC の臨床開発プログラム以外では、MS を対象とした臨床試験で PML が 1 例に報告されている。

Approved v3.0

5.3.6.5.3.3 その他の日和見感染症

感染症に関連する AESI のうちその他の日和見感染症は、3103 試験の導入期でのオザニモド 0.46 mg 群の 1 例で報告されたサイトメガロウイルス性大腸炎であった。本事象は、サイトメガロウイルス性大腸炎の既往歴のある被験者が、UC 増悪で入院中に発現したサイトメガロウイルス性大腸炎の再発であった。重症度は軽度であった。本事象は治験担当医師の判断により非重篤と判断された。UC 増悪により治験薬投与が中止されていたため、本事象は治験薬投与中止後の再発であった。治験薬と関連なしと判断された。

3103 試験の OLE 期ではその他の日和見感染症は認められなかった。

5.3.6.5.3.4 COVID-19 関連事象

COVID-19 関連事象は【モジュール 2.7.4、2.1.5.5.4 項】に示す。

5.3.6.6 肺への影響

3103 試験及び海外の安全性データでの肺への影響の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.6 項】に示す。

RPC01-3103 試験

導入期に発現した「呼吸器、胸郭および縦隔障害」SOC に該当する有害事象のうち呼吸関連の PT 別の有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群の 1.5%（1/65 例）に認められた咳嗽及びプラセボ群の 1.5%（1/65 例）に認められた間質性肺疾患であった。このうち、プラセボ群に発現した間質性肺疾患は AESI として報告された【モジュール 2.7.4、2.1.5.6 項】。導入期の呼吸関連の有害事象を Pool F での安全性データと比較して、安全性上の新たな懸念は認められなかった。

維持期に新たに発現した「呼吸器、胸郭および縦隔障害」SOC に該当する有害事象のうち呼吸関連の PT 別の有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した咳嗽、及びオザニモド 0.46 mg 群の 1 例に発現した呼吸困難であった。維持期に新たに AESI として報告された事象はなかった。

OLE 期全体で発現した「呼吸器、胸郭および縦隔障害」SOC に該当する有害事象のうち呼吸関連の PT 別の有害事象は、咳嗽［5.4%（9/168 例）］、喘息［1.8%（3 例）］、咳喘息［1.2%（2 例）］であった。OLE 期に AESI として報告された事象はなかった。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F ではオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（0.4%）に呼吸関連の SDEI が発現した。その内訳は、肺機能検査値低下が 1 例、予測 FEV_1 又は予測 FVC の減少（ベースラインの 50%未満）が 1 例であった【モジュール 2.7.4、2.1.5.6 項】。

Pool G では呼吸関連の SDEI の全体的な発現割合はいずれの投与群でも低かった［0.2%（1/508 例）、1.0%（12/1158 例）］。オザニモド 0.92 mg 群で、努力呼気量減少が 3 例（0.3%）、努力肺活量減少が 2 例（0.2%）、肺機能検査値低下が 2 例（0.2%）、喘鳴及び低酸素症が各 1 例（0.1%未満）に発

Approved v3.0

現した。予測 FEV_1 又は予測 FVC の減少（ベースラインの 50%未満）が、プラセボ群の 1 例（0.2%）、オザニモド 0.92 mg 群の 4 例（0.3%）に認められた【モジュール 2.7.4、2.1.5.6 項】。

UC を対象としたオザニモドの海外臨床試験では、肺機能検査が実施されていた。その結果、オザニモド投与により呼吸機能の低下が認められたものの、臨床的に重要な変化ではなく、長期投与によって進行しないことが示された。そのため、3103 試験では肺機能検査を実施しなかったが、重度の肺疾患を除外しており、呼吸関連の安全性上の懸念は生じていない。

5.3.6.7 肝臓への影響

5.3.6.7.1 有害事象

3103 試験及び海外の安全性データでの肝臓への影響に関連する有害事象の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.7.1 項】に示す。

RPC01-3103 試験

導入期に発現した「臨床検査」SOC に該当する有害事象のうち肝障害に関連する PT 別の有害事象で、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したものは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［プラセボ群発現なし（0/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 1.5%（1/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 3.1%（2/65 例）、以下同順］、肝機能検査値上昇［発現なし、2.9%（2 例）、1.5%（1 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、発現なし、3.1%（2 例）］、肝酵素上昇［発現なし、2.9%（2 例）、発現なし］であり、「肝胆道系障害」SOC に該当する有害事象のうち肝障害に関連する PT 別の有害事象で、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したものは、肝機能異常［1.5%（1 例）、発現なし、3.1%（2 例）］であった。いずれも重症度が重度のものはなく、無症候性であった。肝障害に関連する PT 別の有害事象のうち AESI として報告されたものは、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例（脂肪肝及び高脂血症の既往歴あり）で報告された薬物性肝障害（被験者番号 3103-1551001）であった。本事象は、軽度かつ非重篤で無症候性であった。ALT が基準値の 10 倍を超えたが、総ビリルビンは正常範囲内であった。臨床的症状も認められなかった。治験実施計画書の規定により治験薬投与が中止された。本事象に対する治療や介入は実施されなかった。追跡調査 30 日目の肝機能検査値はいずれも基準値の 3 倍未満にまで低下していた（詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.7.1 項】に示す）。導入期の肝臓への影響に関連する有害事象を Pool F での安全性データと比較して、安全性上の新たな懸念は認められなかった。

維持期に新たに発現した「臨床検査」SOC に該当する有害事象のうち肝障害に関連する PT 別の有害事象は、プラセボ群の 1 例及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、オザニモド 0.46 mg 群の 4 例及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例に発現したアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した肝機能検査値上昇であった。維持期に新たに発現した「肝胆道系障害」SOC に該当する有害事象のうち肝障害に関連する PT 別の有害事象は、オ

Approved v3.0

ザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した肝機能異常であった。維持期に新たに AESI として報告された事象はなかった。

OLE 期全体で発現した「臨床検査」SOC に該当する有害事象のうち肝障害に関連する PT 別の有害事象で、全体で 2 例以上に発現したものは、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4.8%（8/168 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3.0%（5 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［1.8%（3 例）］、肝機能検査値上昇［1.8%（3 例）］、肝酵素上昇［1.2%（2 例）］であった。OLE 期全体で発現した「肝胆道系障害」SOC に該当する有害事象のうち肝障害に関連する PT 別の有害事象で、全体で 2 例以上に発現したものは、肝機能異常［5.4%（9 例）］、肝障害［1.8%（3 例）］、脂肪肝［1.2%（2 例）］であった。肝障害に関連する PT 別の有害事象のうち AESI として報告されたものは、1 例で報告された肝不全であった。本事象は OLE 期 222 日目に AST が基準値の 8 倍を超えたため、非重篤で重症度が中等度と判断され、治験実施計画書に従い治験薬の投与が中止された。治験薬と関連ありと判断された。30 日後の AST は基準値内に回復し、本事象の転帰は回復と報告された。

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool F での「肝胆道系障害」SOC に該当する肝臓関連の有害事象はほとんど発現しなかった（プラセボ群 0.7%、オザニモド 0.92 mg 群 0.2%）。「臨床検査」SOC に該当する肝臓関連の有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群でのみ発現し、発現割合が 1%以上であったものは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

Pool F での「肝胆道系障害」SOC に該当する重篤な肝臓関連の有害事象はプラセボ群で 1 例に発現した（黄疸）。「臨床検査」SOC に該当する重篤な肝臓関連の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。Pool F での「肝胆道系障害」SOC 又は「臨床検査」SOC に該当する治験薬の投与中止に至った肝臓関連の有害事象についての詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.7.1 項】に示す。

Pool F での肝臓への影響関連の SDEI のうち有害事象に基づく区分の発現割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった（プラセボ群 1.1%、オザニモド 0.92 mg 群 4.8%）。発現率（1000 人年あたり）もプラセボ群と比較してオザニモド 0.92 mg 群で高かった（それぞれ 52.5、242.5）。治験薬の投与中止又は試験中止に至った肝臓への影響関連の SDEI がオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（0.4%）に発現した（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇が各 1 例）。

Pool F では臨床的に重要となりうる事象として 1 例に 3×ULN 以上の ALT 又は AST 増加かつ 2×ULN 超の総ビリルビン増加が認められた。本被験者は、ビリルビン増加及び AST 増加の原因となる特定の合併症又は診断（自己免疫性溶血性貧血）を有していた（詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.7.1 項】に示す）。

Approved v3.0

Pool G での「肝胆道系障害」SOC に該当する肝臓関連事象の発現率（1000 人年あたり）は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で低かった（それぞれ 24.2、11.1）。オザニモド 0.92 mg 群の 2 例で薬物性肝障害の有害事象が報告された（詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.7.1 項】に示す）。「臨床検査」SOC に該当する肝臓関連の主な（いずれかの投与群で 2%以上に発現した）有害事象は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であった。いずれも発現率（1000 人年あたり）はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった。

Pool G での「肝胆道系障害」SOC に該当する重篤な肝臓関連の有害事象の発現率（1000 人年あたり）は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で低く（それぞれ 12.0、2.3）、いずれの事象も各投与群で 1 例にのみ発現した。「臨床検査」SOC に該当する重篤な肝臓関連の有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群で 1 例に肝機能検査値上昇が発現した。Pool G での「肝胆道系障害」SOC 又は「臨床検査」SOC に該当する治験薬の投与中止に至った肝臓関連の有害事象についての詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.7.1 項】に示す。

Pool G での肝臓への影響関連の SDEI のうち有害事象に基づく区分の発現率（1000 人年あたり）は、プラセボ群に比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった（それぞれ 40.4、84.4）。治験薬の投与中止又は試験中止に至った肝臓への影響関連の SDEI は、オザニモド 0.92 mg 群の 1158 例中 11 例（0.9%）に報告された。治験薬の投与中止又は試験中止に至った肝臓への影響関連の SDEI のうち 2 例以上に発現したものは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.3%（4/1158 例）］及び肝機能検査値上昇［0.2%（2/1158 例）］のみであった。

5.3.6.7.2 臨床検査

3103 試験及び海外の安全性データでの肝臓への影響に関連する臨床検査の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.7.2 項】に示す。

RPC01-3103 試験

導入期では、肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、及び GGT の増加量）の最高値のベースラインからの変化量の平均値はプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で大きかった【モジュール 2.7.4、Table 2.1.5.7-8】。3×ULN 以上の ALT 上昇は、オザニモド 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認められた。10×ULN 以上の ALT 上昇は、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例（1.6%）で認められた（被験者番号 3103-1551001、5.3.6.7.1 項参照）。3×ULN 以上の AST 上昇は、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例（1.5%）及びオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認められた。5×ULN 以上の AST 上昇は、オザニモド 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認められた。8×ULN 以上の AST 上昇を発現した被験者はいなかった【モジュール 2.7.4、Table 2.1.5.7-9】。3×ULN 以上の ALT 又は AST 上昇と 2×ULN 以上のビリルビン上昇が同時に認められた被験者はいずれの投与群にもいなかった。

Approved v3.0

導入期＋維持期では、肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、及び GGT の増加量）の最高値のベースラインからの変化量の平均値はプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で大きかった【モジュール 2.7.4、Table 2.1.5.7-10】。3×ULN 以上の ALT 上昇は、プラセボ群の 1 例、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例、オザニモド 0.92 mg 群の 2 例に認められた。5×ULN 以上の ALT 上昇は、オザニモド 0.46 mg 群及びオザニモド 0.92 mg 群で各 1 例に認められた。10×ULN 以上の ALT 上昇は、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例（1.6%）で認められた。3×ULN 以上の AST 上昇は、オザニモド 0.46 mg 群の 2 例（3.0%）及びオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認められた。5×ULN 以上の AST 上昇は、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例（1.5%）及びオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認められた。8×ULN 以上の AST 上昇を発現した被験者はいなかった【モジュール 2.7.4、Table 2.1.5.7-11】。3×ULN 以上の ALT 又は AST 上昇と 2×ULN 以上のビリルビン上昇が同時に認められた被験者はいずれの投与群にもいなかった。

OLE 期に 3×ULN 以上の ALT 上昇の発現割合は 6.9%（11/168 例）であった。5×ULN 以上の ALT 上昇は 3 例に発現したが、8×ULN 以上の ALT 上昇を発現した被験者はいなかった。3×ULN 以上の AST 上昇の発現割合は 2.5%（4 例）であった。5×ULN 以上の AST 上昇は 2 例に、8×ULN 以上の AST 上昇は 1 例に発現した（AESI として肝不全が報告された）が、10×ULN 以上の ALT 上昇を発現した被験者はいなかった【モジュール 2.7.4、Table 2.1.5.7-13】。3×ULN 以上の ALT 又は AST 上昇と 2×ULN 以上のビリルビン上昇が同時に認められた被験者はいずれの投与群にもいなかった。

海外臨床試験での安全性データ

肝機能検査値のベースラインからの変化

Pool F での ALT、AST、GGT、ALP、及びビリルビンの増加量の平均値は 5 週目及び 10 週目のいずれの時点でもプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で大きかった。

Pool G での ALT、AST、GGT、ALP、及びビリルビンの最大の増加量の平均値は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で大きかった。治験薬投与期間中の最終評価時点での ALT、AST、GGT、ALP、及びビリルビンの増加量の平均値もプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で大きかった。

肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇

Pool F では、5×ULN 超の ALT 又は AST 上昇の発現割合は、5 週目、10 週目ともに、いずれの投与群でも低かった。10×ULN 超の ALT 上昇が 5 週目にオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（0.4%）に認められたが、10×ULN 超の AST 上昇はいずれの投与群でも認められなかった。3×ULN 超の ALT 又は AST 上昇と 2×ULN 超のビリルビン上昇が同時に認められた被験者はいずれの投与群にもいなかった。5×ULN 超の GGT 上昇の発現割合は投与群間で同程度であった。2.5×ULN 超の ALP 上昇の発現割合は、5 週目、10 週目ともに、いずれの投与群でも低く、5×ULN 超の ALP 上昇が認められた被験者はいなかった。1×ULN 超のビリルビン上昇の発現割合は投与群間で同程度であった。2×

Approved v3.0

ULN 超のビリルビン上昇がオザニモド 0.92 mg 群の 1 例で認められたが、3×ULN 超のビリルビン上昇はいずれの投与群でも認められなかった。

Pool G では、3×ULN 超の ALT 上昇が認められた被験者は、プラセボ群で 1 例（0.2%）であったのに対してオザニモド 0.92 mg 群で 78 例（6.8%）であった。10×ULN 超の ALT 又は AST 上昇はオザニモド 0.92 mg 群でのみ認められたが、発現割合は低かった（それぞれ 0.4%）。オザニモド 0.92 mg 群の 1 例で 3×ULN 超の ALT 又は AST 上昇と 2×ULN 超のビリルビン上昇が同時に認められたが、肝疾患によるものではないと考えられた。GGT 上昇（1×ULN 超、並びに臨床的閾値である 2.5×ULN 超及び 5×ULN 超）の発現割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった。2.5×ULN 超の ALP 上昇の発現割合はいずれの投与群でも低く（プラセボ群 0.8%、オザニモド 0.92 mg 群 1.3%）、5×ULN 超の ALP 上昇が認められた被験者はプラセボ群で 1 例、オザニモド 0.92 mg 群で 2 例のみであった。2×ULN 超及び 3×ULN 超のビリルビン上昇の発現割合は低かった。

5.3.6.8 可逆性後白質脳症症候群

RPC01-3103 試験

3103 試験では、データカットオフ時点で、いずれの治療期でも PRES を発現した被験者はいなかった（3103 CSR, Section 8.2.5 及び 8.3.5）。

海外臨床試験での安全性データ

RMS を対象とした試験のオザニモド 0.92 mg 群で 1 例に PRES が報告されている。本被験者は、323 日目に重篤な有害事象であるギラン・バレー症候群（医師記載語：ギラン・バレー症候群に併発した PRES）を発現した【モジュール 2.7.4、2.1.5.8 項】。

5.4 臨床検査値及びバイタルサイン

3103 試験及び海外の安全性データでの臨床検査値及びバイタルサインの詳細は【モジュール 2.7.4、3 項】に示す。

5.4.1 臨床検査値

5.4.1.1 血液学的検査

5.4.1.1.1 リンパ球

RPC01-3103 試験

導入期

導入期では、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群でリンパ球絶対数が投与後 2 週時点で速やかに減少し、5 週目にはほぼプラトーに達した。リンパ球絶対数のベースラインからの減少は、投与後 2 週～12 週の各時点でオザニモド 0.46 mg 群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で大きく、減少率の平均値はオザニモド 0.46 mg 群で 35.8%～51.7%の範囲、オザニモド 0.92 mg 群で 48.8%～61.4%の範囲であっ

Approved v3.0

た。これは末梢血リンパ球絶対数の減少が有効性の重要な要因であるとする報告[69,41]と合致しており、オザニモドが血管を循環するリンパ球を減少させるという薬理学的作用を裏付ける結果であった。各時点でのオザニモド 0.46 mg 群とオザニモド 0.92 mg 群との差は、おおむね一定の幅で推移した。

導入期では、投与開始後いずれかの時点でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者は、プラセボ群では 2 例（3.1%）であったが、オザニモド投与群では多かった［オザニモド 0.46 mg 群 27 例（40.3%）、オザニモド 0.92 mg 群 38 例（58.5%）］。これは、オザニモドの薬理学的作用を裏付ける結果であり、上述したリンパ球絶対数の経時的変化と照らし合わせて矛盾しない。投与開始後いずれかの時点でリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった被験者は、オザニモド 0.92 mg 群の 4 例（6.2%）のみであった。リンパ球絶対数の 0.2×10^9/L 未満への減少は CTCAE v5.0 でも Grade 4 のリンパ球数減少と定義されており、3103 試験でも被験者の安全性に配慮してリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満になった被験者では治験薬の投与を中断した。当該の 4 例の被験者は実際に治験薬の投与が中断され、うち 3 例では投与が再開された。投与再開しなかった被験者でもオザニモド投与中断後にリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 以上に回復した。

導入期＋維持期

オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群の導入期で認められたリンパ球絶対数の減少は、維持期での投与期間を通して持続した。オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群でのリンパ球絶対数の平均値は、治験薬投与期間中の最終評価時点でそれぞれ 0.714×10^9/L 及び 0.551×10^9/L であり、ベースラインからの減少率はそれぞれ 52.173%及び 59.399%であった。

維持期で新たにリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者は、オザニモド 0.46 mg 群で 8 例、オザニモド 0.92 mg 群で 6 例であった。維持期で新たにリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった被験者は、オザニモド 0.46 mg 群で 2 例、オザニモド 0.92 mg 群で 5 例であった。当該の 7 例の被験者は実際に治験薬の投与が中断され、うち 6 例では投与が再開された。投与再開しなかった被験者でもオザニモド投与中断後にリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 以上に回復した。

OLE 期

OLE 期全体でのリンパ球絶対数の平均値は、治験薬投与期間中の最終評価時点で 0.629×10^9/L であり、ベースラインからの減少率は 57.259%であった。

OLE 期全体でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者は 118/165 例（71.5%）であった。リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった被験者は 18 例（10.9%）であった。当該の 18 例のうち 17 例は治験薬の投与中にリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となり治験薬が中断され、1 例は治験薬の投与中止後にリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった。治験薬の投与が中断された 17 例のうち 15 例ではリンパ球絶対数が回復し投与が再開された。投与再開しなかった 2 例のうち 1 例はその後の検査でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 以上に回復し、もう 1 例は EOT での検査で 0.49×10^9/L に回復した。

Approved v3.0

海外臨床試験での安全性データ

Pool F では、オザニモド 0.92 mg 群でリンパ球絶対数の減少が 5 週目の初回評価時に認められた。オザニモド 0.92 mg 群でのリンパ球絶対数のベースラインからの減少率は、5 週目で 47.2%、10 週目で 52.8%であった。プラセボ群ではリンパ球絶対数に臨床的に意味のある変化は認められなかった。Pool G でも同様に、オザニモド 0.92 mg でリンパ球絶対数の減少が 5 週目に認められ、その後、長期の投与期間を通して持続した。オザニモド 0.92 mg 群でのリンパ球絶対数のベースラインからの減少率は、治験薬投与期間中の最終評価時点で 53.0%であった。

リンパ球絶対数が正常値から低値（LLN 未満）にシフトした被験者の割合は、Pool F では、プラセボ群では 7.8%であったのに対し、オザニモド 0.92 mg 群では 70.0%であった。Pool G では、プラセボ群では 15.9%であったのに対し、オザニモド 0.92 mg 群では 87.9%であった。この結果はリンパ球絶対数が減少するオザニモドの効果の持続を支持するものであった。

Pool F のオザニモド 0.92 mg 群では、5 週目及び 10 週目にリンパ球絶対数が LLN 未満であった被験者の割合はそれぞれ 58.3%及び 66.7%であり、0.5×10^9/L 未満であった被験者の割合はそれぞれ 16.0%及び 22.6%であったが、0.2×10^9/L 未満であった被験者は少なかった［5 週目：1/475 例（0.2%）、10 週目：5/460 例（1.1%）］。プラセボ群では、リンパ球絶対数異常に臨床的に意味のある変化は認められなかった。Pool G のオザニモド 0.92 mg 群では、治験薬投与期間中の最終評価時点でのリンパ球絶対数が LLN 未満であった被験者の割合は 72.3%であり、リンパ球絶対数の減少がオザニモド 0.92 mg の長期投与で持続していることが確認された。オザニモド 0.92 mg 群の治験薬投与期間中の最終評価時で、リンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満であった被験者の割合は 27.5%であり、0.2×10^9/L 未満であった被験者の割合は 1.0%であった。オザニモド 0.92 mg 群でリンパ球絶対数の最低値が 0.2×10^9/L 未満及び 0.5×10^9/L 未満であった被験者の割合はそれぞれ 5.6%及び 50.1%であった。

5.4.1.1.2 その他の血液学的検査項目

RPC01-3103 試験

導入期

導入期では、好中球絶対数は、プラセボ群ではベースラインから経時的に増加したが、オザニモド 0.46 mg 群ではベースライン付近で推移し、オザニモド 0.92 mg 群ではベースラインよりも低い値で推移した。総白血球数は、プラセボ群ではベースラインよりも高い値で推移したが、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群ではベースラインよりもより低い値で推移した。総白血球数の推移は、好中球数及びリンパ球絶対数（5.4.1.1.1 項）の推移を反映しているものと考えられた。血液学的検査の他のパラメータに臨床的に意味のある変化は見られなかった。

Approved v3.0

導入期では、投与開始後いずれかの時点で好中球絶対数が 1.0×10^9/L 未満となった被験者は、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例のみであった（有害事象としては報告されなかった）。投与開始後いずれかの時点で総白血球数が 20×10^9/L 超となった被験者は、プラセボ群の 1 例のみであった。

導入期＋維持期

導入期＋維持期では、好中球絶対数は、プラセボ群ではベースラインよりもわずかに高い値で推移し、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群ではベースラインよりもわずかに低い値で推移した。総白血球数は、プラセボ群ではベースラインよりもわずかに高い値で推移し、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群ではベースラインよりも低い値で推移した。総白血球数の推移は、好中球数及びリンパ球絶対数（5.4.1.1.1 項）の推移を反映しているものと考えられた。血液学的検査の他のパラメータに臨床的に意味のある変化は見られなかった。

維持期で新たに好中球絶対数が 1.0×10^9/L 未満となった被験者はいなかった。また、維持期で新たに総白血球数が 20×10^9/L 超となった被験者もいなかった。

OLE 期

OLE 期全体での好中球絶対数の平均値はベースラインよりもわずかに高い値で推移した。OLE 期全体での総白血球数の平均値はベースラインよりも低い値で推移した。

OLE 期全体で好中球絶対数が 1.0×10^9/L 未満となった被験者は 3 例（1.8%）であった。OLE 期全体で総白血球数が 20×10^9/L 超となった被験者はいなかった。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F のオザニモド 0.92 mg 群での総白血球数のベースラインからの減少率の平均値は、初回評価時（5 週目）で約 17%、Pool F 終了時（10 週目）で 23%であった。これらの変化は予想されたものであり、リンパ球絶対数の減少と関連していた。好中球絶対数のベースラインからの減少率の平均値は、5 週目で約 4%、10 週目で約 8%であった。Pool G のオザニモド 0.92 mg 群でも、総白血球数と好中球絶対数にリンパ球絶対数と同様の減少傾向が見られた。Pool F 及び Pool G のいずれでも、その他の血液学的検査パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

Pool F 及び Pool G のいずれでも、総白血球数が正常値から低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群と比べオザニモド群で高かった。好中球絶対数が正常値から低値にシフトした被験者の割合は、Pool F ではいずれの投与群でも少なかったが、Pool G ではプラセボ群と比べオザニモド 0.92 mg 群でやや高かった。ヘモグロビン及びヘマトクリットが正常値から低値にシフトした被験者の割合は、Pool F ではプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でやや低く、Pool G ではやや高かった。その他の血液学的検査項目に臨床的に意味のあるシフトは認められなかった。

Pool F では、血液学的検査関連の有害事象の発現割合は高くなかった。血液学的検査関連の主な有害事象は貧血であった。5 週目及び 10 週目に総白血球数が LLN 未満であった被験者の割合は、プラ

Approved v3.0

セボ群と比べて、オザニモド 0.92 mg 群で高かった。これらの変化は予測されたものであり、オザニモド 0.92 mg 投与に伴うリンパ球絶対数の減少と関連していた。総白血球数が 2×10^9/L 未満であった被験者はおらず、20×10^9/L を上回った被験者の割合は少なかった（1%未満）。好中球絶対数が 1×10^9/L 未満となった被験者はいずれの投与群でも少なかった（各群 1%未満）。Pool G では、オザニモド 0.92 mg 群に認められた血液学的検査関連の主な有害事象は、リンパ球減少症、貧血、白血球減少症、及び好中球減少症であった。オザニモド 0.92 mg 群では、重篤な有害事象として貧血及び溶血性貧血が、治験薬の投与中止又は治験中止に至った血液学的検査関連の有害事象として貧血、リンパ球減少症、溶血性貧血が発現した（詳細は【モジュール 2.7.4、3.1.2.3 項】に示す）。治験薬投与期間中のいずれかの時点で総白血球数が LLN 未満であった被験者の割合は、Pool F と同様に、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった。総白血球数が 2×10^9/L 未満、好中球絶対数が 0.5×10^9/L 未満又は 1×10^9/L 未満となった被験者の割合はいずれの投与群でも低かった（2%未満）。

5.4.1.2 血液生化学検査

RPC01-3103 試験

肝酵素及び肝機能検査については 5.3.6.7.2 項で考察する。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F と Pool G のいずれでも、ALT、AST、GGT 及びビリルビンがオザニモド 0.92 mg 群でベースラインから増加し、増加量はプラセボ群より大きかった。その他の血液生化学検査項目には、ベースラインからの変化量に治験薬と関連する臨床的に意味のある傾向は認められなかった。肝酵素及び肝機能検査については 5.3.6.7.2 項で検討する。

Pool F と Pool G のいずれでも、オザニモド 0.92 mg 群で最も多かった血液生化学検査項目のベースラインからのシフトは、肝機能検査値（ALT、AST、及び GGT）の高値へのシフトであった。その他の血液生化学検査項目のシフトには、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

Pool F のオザニモド 0.92 mg 群での主な血液生化学検査値異常は肝機能検査値（ALT、AST 及び GGT）異常であった。その他の血液生化学検査値異常の発現割合は高くなく、投与群間で同程度であった。Pool G で高い頻度で発現した血液生化学検査値異常のうち、肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン、GGT 及び ALP）異常のいずれも、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で発現割合が高かった。肝機能検査値異常については 5.3.6.7.2 項で検討する。

5.4.1.3 その他の臨床検査

RPC01-3103 試験

尿検査項目に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。また、尿検査関連の有害事象は発現しなかった。

Approved v3.0

海外臨床試験での安全性データ

Pool F 及び Pool G のいずれでも、プラセボ群との比較で、オザニモド 0.92 mg 群で尿検査項目の平均値にベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Pool F 及び Pool G のいずれでも、尿検査値のベースラインから高値（異常値）へのシフトは、投与群間で同程度であった。全体として、投与群間で比較して、尿検査項目にベースラインから高値への臨床的に重要なシフトは認められなかった。

Pool F 及び Pool G のいずれでも、尿検査項目の定性的所見は投与群間でおおむね類似しており、両投与群間で臨床的に重要な差異は認められなかった。両投与群の大部分の被験者（約 92%～95%）はベースライン時及び導入期（Pool F）又は治験薬投与期間中の最終評価時（Pool G）に尿中ビリルビン陰性であった。

5.4.2 バイタルサイン及び心電図

3103 試験及び海外臨床試験での安全性データのバイタルサインの脈拍数及び心電図で測定した心拍数の経時的変化はそれぞれ 5.3.6.1.1.2 項及び 5.3.6.1.1.3 項で検討する。バイタルサインの血圧の経時的変化は 5.3.6.1.2.2 項で検討する。Pool F 及び Pool G での臨床的に重要な心拍数及び血圧の所見を 5.3.6.1.2.2 項以下に示す。Pool F 及び Pool G での心臓への影響関連の有害事象は 5.3.6.1.1.1 項及び 5.3.6.1.2.1 項に示す。

5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

Pool G に基づく特別な患者集団及び状況下における安全性を以下に概説する。詳細は【モジュール 2.7.4、5 項】に示す。

5.5.1 年齢

Pool G での有害事象の全体的な発現割合は、プラセボ群では 65 歳未満と比べて 65 歳以上で高かったが、オザニモド 0.92 mg 群では 65 歳未満と 65 歳以上で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群のいずれでも 65 歳未満と比べて 65 歳以上で高かった。しかし、ほとんどの重篤な有害事象は 1 例にのみ発現したものであり、年齢との明らかな関連性は認められなかった。

5.5.2 性別

Pool G での有害事象の全体的な発現割合は、いずれの投与群でも、女性で男性と比べて高かった。この一因は、オザニモド 0.92 mg 群で「血液およびリンパ系障害」SOC 及び「神経系障害」SOC の発現割合が女性で男性と比べて高かったことにある。肝機能検査値上昇に関連する有害事象の発現割合は女性と比べて男性で高かった。これは、同程度の PK 曝露量であっても肝酵素上昇の確率が女性と比べて男性で高いという E-R 解析の結果と一貫する【モジュール 2.7.2、1.4.3 項】。オザニモド

Approved v3.0

0.92 mg 群で、重篤な有害事象の発現割合に対する臨床的に意味のある性別の影響は認められなかった。

5.5.3 BMI

Pool G での有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも、BMI 24.6 kg/m^2 未満と比べて BMI 24.6 kg/m^2 以上でわずかに高かった。この一因は、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、及び「胃腸障害」の SOC の発現割合が BMI 24.6 kg/m^2 未満と比べて BMI 24.6 kg/m^2 以上で高かったことにある。重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも、BMI 24.6 kg/m^2 未満と比べて BMI 24.6 kg/m^2 以上で高かった（プラセボ群でそれぞれ 5.9%及び 7.7%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 10.6%及び 15.5%）が、その差は小さく、特定の PT 又は SOC に起因するものではなかった。

5.5.4 ベースラインでのリンパ球絶対数

Pool G での有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも、ベースラインのリンパ球絶対数が 1500×10^6/L 以下で 1500×10^6/L 超と比べてわずかに高かった。しかし、この差異は特定の種類の有害事象又は SOC に起因するものではないと考えられた。

5.5.5 喫煙状況

Pool G での有害事象の発現割合を現喫煙者と非現喫煙者との間で検討したところ、オザニモド投与に伴う臨床的に重要な懸念は認められなかった。

5.5.6 スクリーニング時点でのステロイドの使用

Pool G のオザニモド 0.92 mg 群での有害事象の発現割合は、スクリーニング時のコルチコステロイドの使用ありで使用なしと比べて高かった。しかし、いずれの投与群でも、重篤な有害事象の発現割合及び発現パターンに、スクリーニング時のコルチコステロイドの使用ありによる影響は認められなかった。オザニモド 0.92 mg 群での感染症の発現割合は、スクリーニング時のコルチコステロイドの使用ありで使用なしと比べて高く、またプラセボ群と比べて高かった。オザニモド 0.92 mg 群での重篤な感染症の発現割合は低く、スクリーニング時のコルチコステロイドの使用ありと使用なしとの間で同程度であった。

5.5.7 抗 TNF 抗体製剤の使用歴

Pool G での有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも、抗 TNF 製剤による治療歴ありで治療歴なしと比べて高かった。これは、SOC を問わず発現頻度の高い有害事象が抗 TNF 製剤による治療歴ありの被験者で多く発現したことに起因した。しかし、いずれの投与群でも、重篤な有害事象の発現パターンに、抗 TNF 製剤の治療歴による臨床的に意味のある影響は認められなかった。重篤な有害事象のほとんどは 1 例にのみ発現したものであり、治験薬又は部分集団との関連性は認められなかった。

Approved v3.0

5.5.8 潰瘍性大腸炎診断からの経過年数

Pool G での UC の初回診断からの期間が 4.8 年以下又は 4.8 年超のいずれでも、オザニモド投与に伴う臨床的に重要な懸念は認められなかった。

5.6 長期の使用

3103 試験の導入期＋維持期及び OLE 期での投与実績に基づいて長期投与の安全性を検討した。導入期＋維持期及び OLE 期では 0～12 週目、12～24 週目、24～36 週目、及び 36～52 週目の期間で経時的に解析した【モジュール 2.7.4、2.1.1.4 項】。また、申請用量であるオザニモド 0.92 mg に着目し、オザニモド 0.92 mg の投与を導入期＋維持期又は OLE 期で受けた被験者で安全性を検討した【モジュール 2.7.4、2.1.1.5 項】。その結果、特定の有害事象の発現割合の上昇又は新たな有害事象の発現は認められず、特筆すべき傾向は認められなかった。

また、UC での試験のデータを併合（Pool G）して有害事象の発現頻度を 0～3 ヵ月の期間から 45～48 ヵ月の期間まで 3 ヵ月ごとの時系列で解析した結果からも、オザニモド投与による有害事象の発現頻度が経時的に減少することが示されている【モジュール 2.7.4、Table 2.1.1.4-4 及び Table 2.1.1.4-5】。

以上のように、オザニモドの長期の使用に伴う安全性上の懸念はないと考えられた。

5.7 妊婦及び授乳時の使用

オザニモドの臨床開発プログラム全体（適応症：UC、CD、MS）で、オザニモドを投与された被験者又はそのパートナーで合計 75 件の妊娠が報告された。妊娠中の曝露はすべて妊娠初期に発生した。ほとんどの被験者は直ちに治験薬の投与を中止したが、一部の被験者は人工妊娠中絶を選択し治験薬を中止しなかった。催奇形性は認められなかった。

5.8 過量投与

3103 試験では過量投与に関連すると判断された有害事象は報告されなかった。

海外臨床試験での安全性データで、オザニモド 0.92 mg の意図しない過量投与（治験実施計画書に記載された用量を超える用量で患者に投与又は患者が服用した場合と定義）が 3101 試験及び 3102 試験の約 60 例に報告された。このうち、3101 試験の 3 例でオザニモド 0.92 mg の過量投与に伴う有害事象（いずれも非重篤）が発現した。これら 3 例の簡潔な叙述は【モジュール 2.7.4、5.5 項】に示す。

5.9 薬物乱用

非臨床試験及び臨床試験のいずれの開発プログラムでも、薬物乱用又は身体依存の可能性を示唆する結果は認められていない。

Approved v3.0

5.10 離脱症状及び反跳現象

オザニモドの活性代謝物は半減期が長いため、薬物活性が非常に緩徐に低下する。したがって、投与を中止しても S1P 受容体調節薬としての活性が急激に低下することはない。オザニモドの臨床開発プログラムで得られたこれらの知見と結論は、既知の S1P 受容体調節薬で得られている情報と一貫する。

Pool G では、プラセボ群の 48 例中 5 例（10.4%）及びオザニモド 0.92 mg 群の 488 例中 78 例（16.0%）で治験薬の最終投与後に有害事象が発現した。有害事象の発現割合がオザニモド 0.92 mg 群で高かった理由は、投与群間で観察期間が異なっていることも一因であると考えられる。

また、UC 患者を対象とした海外第 3 相試験でプラセボ群に再ランダム化された被験者に、疾患活動性の重度の上昇は認められなかった（3101 CSR, Section 11.4.1.3.2.1）。

オザニモドの開発プログラム全体で解析したデータから、投与中止後の有害事象に離脱症状又は反跳現象を示唆する傾向は認められなかった。

5.11 市販後データ

オザニモドは米国で最初の承認を受け（2020 年 3 月 25 日＝国際誕生日）、EU での最初の承認日（2020 年 5 月 20 日）を起点に PBRER が作成開始されている。以降、第 7 回 PBRER の報告時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに世界 54 ヵ国で UC 又は MS の適応症で承認されているが、それまでに入手した安全性及び有効性情報を包括的かつ詳細に検討した結果、既承認の適応症でのオザニモドの現在のベネフィット・リスクバランスは一貫しており、重大な安全性及び有効性の懸念は認められなかったと結論付けられている。なお、第 7 回 PBRER の当該調査単位期間中に、海外で市販後にオザニモド 0.92 mg 投与を受けた RMS の患者 1 例が急性肝不全を発現し（因果関係は不明）肝移植を受けたとする自発報告を入手した（詳細は【モジュール 2.7.4、6 項】参照）。

5.12 安全性のまとめ

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を主に第 2/3 相試験である 3103 試験を用いて評価した。3103 試験での安全性評価には、導入期、導入期＋維持期、及び OLE 期のデータを用いた。

導入期

3103 試験の導入期では、以下に概説するとおり、良好な安全性プロファイルかつ高い忍容性が認められ、また用量依存的な安全性の懸念も認められなかった。導入期の安全性プロファイルは、海外臨床試験での安全性データ（Pool F）で認められたものと同様であった。

- **有害事象の要約**：
  - オザニモド 0.46 mg と 0.92 mg を 12 週間投与したときの安全性プロファイルは、いずれもプラセボ群と同様であり、高い忍容性が認められた。

Approved v3.0

  - 死亡は見られず、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎及び投与中止後に既往症の悪化のため入院に至った双極性障害であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも同程度であった。
- **主な有害事象**：プラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で多く報告された有害事象は、上咽頭炎、頭痛、潰瘍性大腸炎、及び発熱であった。肝機能関連の有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を含む）の発現割合はプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で高かったが、これは海外臨床試験での安全性データ（Pool F）と同様であった。
- **注目すべき有害事象**：心臓への影響について、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できた。オザニモド 0.92 mg 群で脂肪肝及び高脂血症の既往歴のある 1 例が治験薬の投与中止の基準に該当する肝機能検査値の上昇（薬物性肝障害の有害事象として報告された）により試験を中止した。
- **臨床検査値**：オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群ではリンパ球絶対数が投与後 2 週時点で速やかに減少し、5 週目にはほぼプラトーに達した。これは、オザニモドが血管を循環するリンパ球を減少させるという薬理学的作用を裏付ける結果であった。臨床検査値に重大な異常は認められなかった。
- **心電図及びバイタルサイン**：心電図及びバイタルサインに重大な異常は認められなかった。

導入期＋維持期

3103 試験の導入期＋維持期では、以下に概説するとおり、導入期と同様であり、12 週を超えてのオザニモドの使用時の良好な安全性プロファイルかつ高い忍容性が認められた。維持期の安全性プロファイルは、海外臨床試験での安全性データ（Pool G）で認められたものと同様であった。また、用量依存的な安全性の懸念も認められなかった。

- **有害事象の要約**：
  - オザニモド 0.46 mg と 0.92 mg を導入期＋維持期にわたり投与したときの有害事象の 100 人年あたりの発現率は導入期と比べて低く、オザニモドを長期投与した場合の高い忍容性が示唆された。
  - 死亡は見られず、維持期に新たに発現した重篤な有害事象は、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例に認められた片麻痺、及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に認められた COVID-19 のみであった。維持期に新たに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は各群で 1 例のみであった。
- **主な有害事象**：導入期＋維持期にプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で多く報告された有害事象は、上咽頭炎、発熱、頭痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。肝機能関連の有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を含む）の発現割合は導入期＋維持期でもプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で高かった。

Approved v3.0

- **注目すべき有害事象**：オザニモド 0.46 mg 群又は 0.92 mg 群で新たに報告された AESI は、起立性低血圧、黄斑浮腫、帯状疱疹、口腔ヘルペスのみであり、いずれも非重篤で重症度は軽度から中等度であった。黄斑浮腫は治験薬投与中止後に回復した。
- **臨床検査値**：オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群では、導入期で認められたリンパ球絶対数の減少が維持期での投与期間を通して持続した。臨床検査値に重大な異常は認められなかった。
- **心電図及びバイタルサイン**：心電図及びバイタルサインに重大な異常は認められなかった。

OLE 期

3103 試験の OLE 期では、以下に概説するとおり、長期使用時のオザニモドの良好な安全性プロファイルかつ高い忍容性が認められた。OLE 期の安全性プロファイルは、導入期＋維持期のオザニモド 0.92 mg 群で認められたものと同様であった。

- **有害事象の要約**：
  - OLE 期全体での有害事象の 100 人年あたりの発現率は、導入期＋維持期のオザニモド 0.92 mg 群と比べてわずかに低く、オザニモドを長期投与した場合の高い忍容性が示唆された。
  - OLE 期の追跡調査期間中に 1 例が自殺既遂により死亡した。重篤な有害事象を発現した被験者は 12 例であった。2 例以上に発現したものは潰瘍性大腸炎（4 例）及び虫垂炎（2 例）であった。治験薬と関連ありと判断されたものは、1 例に発現したリンパ増殖性障害であった。
- **主な有害事象**：OLE 期全体で比較的よく見られた有害事象は、COVID-19、上咽頭炎、発熱、リンパ球減少症、頭痛、肝機能異常、関節痛、咳嗽であり、導入期＋維持期と比べて特筆すべき安全性上の懸念はなかった。
- **注目すべき有害事象**：OLE 期全体で報告された AESI は徐脈、リンパ増殖性障害、精巣癌、帯状疱疹、蜂巣炎、感染性腸炎、肝不全であった。いずれの事象もオザニモド投与の安全性に懸念を生じさせるものではなかった。
- **臨床検査値**：OLE 期での臨床検査値は、導入期＋維持期のオザニモド 0.92 mg 群での結果と同様であった。
- **心電図及びバイタルサイン**：OLE 期での心電図及びバイタルサインは、導入期＋維持期のオザニモド 0.92 mg 群での結果と同様であった。

以上より、3103 試験の導入期、導入期＋維持期、及び OLE 期の投与期間全体を通じて、オザニモド 0.46 mg 及び 0.92 mg を中等症又は重症の UC 患者に投与したときの安全性及び忍容性が高いことが示された。また、海外臨床試験での安全性データと比較して、日本人特有の新たな安全性の懸念は認められなかった。オザニモドの作用機序及び国内外の臨床試験結果に基づいて設定された潜在的リスクについては 6.3 項に示す。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

UC の疾患又は症状については 1.1.1 項に示した。

Approved v3.0

6.1.2 現行の治療

UC の現行の治療については 1.1.2 項に示した。

中等症から重症の UC に対する既承認薬は複数存在するが、1.1.3 項に示したとおりいずれの製剤にも懸念点がある。UC の治療は、重症度や罹患範囲・QOL の状態などを考慮して行われ、複数の治療薬の選択肢がある。軽症から中等症で用いられる 5-ASA 製剤は再燃が課題であり、中等症以上で必要とされるステロイドは副作用や合併症につながることがある。また、近年では、抗 TNFα 抗体製剤をはじめとする生物製剤、インテグリン阻害剤、JAK 阻害剤など、治療選択肢は増えたが、効果の減弱や安全性リスクのために治療を継続できないなどの課題がある。さらに、投与頻度など利便性の観点から使用が困難な患者も認められる。このように、中等症から重症の UC に対する既承認の治療法には、有効性、安全性、及び投与経路にそれぞれ一長一短があり、すべてを満たした治療薬はこれまでに存在しない。さらに、UC 患者は、注射剤よりも 1 日 1 回の飲みやすい経口剤を希望しているとする調査結果もある。以上から、中等症から重症の UC 患者に対して、これまでと全く異なる新規作用機序で、UC の臨床症状と粘膜損傷等の基質的改善を含む継続的な高い有効性を有し、難治例に移行させない治療に使用でき、安全性プロファイルが良好で免疫原性がなく、服薬コンプライアンスが高く長期使用が可能な利便性の良い経口治療薬が強く望まれている。

6.2 ベネフィット

4.4.1 項に記載したとおり、国内第 2/3 相試験（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 CMH 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）］。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（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ときの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、日本人の中等症又は重症の活動性 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（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

Approved v3.0

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（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 の有効性の持続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】。

以上より、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するものと期待される。また、オザニモドは、通常、1 日 1 回、1 カプセルを経口投与する製剤であり、かつ長期投与において用量を調節する必要がないことから、その利便性は高いと考えられる。

6.3 リスク

5.12 項に記載したとおり、国内第 2/3 相試験である 3103 試験で、中等症又は重症の活動性 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が良好で忍容性が許容可能であることが示された。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、海外臨床試験で得られた安全性プロファイルと同様であることも確認された。

一方、オザニモドの作用機序及び国内外の臨床試験結果等に基づき、重篤な日和見感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）及び黄斑浮腫を重要な特定されたリスクとし、症候性徐脈、重度の肝障害、悪性腫瘍、可逆性後白質脳症症候群、及び妊婦における胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクとして、製造販売後に安全性監視を行う予定である。以下に詳細を示す。

<u>重要な特定されたリスク</u>

- 感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）

  オザニモドの UC を対象とした海外の臨床開発プログラムでは重篤な日和見感染症や PML は認められていないが、オザニモドは循環血中の平均リンパ球数を投与前の約 50%に減少させることができるとされており（1.2 項）、重篤な感染症や帯状疱疹を含む日和見感染症などの感染症に対する感受性を高める可能性がある。他の S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者で PML が報告されている。なお、オザニモドの RMS 患者を対象とした臨床開発プログラムでは海外の臨床試験で PML が 1 例に報告されている（5.1.2.1 項）。

  3103 試験：導入期で、感染症に関する副作用の発現割合は、プラセボ群 1.5%（1/65 例：扁桃炎）、オザニモド 0.46 mg 群 2.9%（2/68 例：上咽頭炎及び歯周炎各 1 例）、オザニモド 0.92 mg 群 1.5%（1/65 例：帯状疱疹）であった。感染症に関する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。維持期で発現した重篤な感染症に関する有害事象がオザニモド

Approved v3.0

0.92 mg 群の 1 例（COVID-19）に認められたものの、副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。OLE 期では、重篤な有害事象として虫垂炎 2 例、感染性腸炎及び蜂巣炎各 1 例が認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

Pool F：感染症に関する有害事象の発現割合は、プラセボ群 10.7%（30/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 9.9%（49/496 例）で同程度であった。いずれかの群で 3 例以上に発現した感染症は、上咽頭炎［プラセボ群 1.1%（3 例）、オザニモド 0.92 mg 群 3.0%（15 例）、以下同順］、上気道感染［1.1%（3 例）、1.2%（6 例）］であった。感染症に関する重篤な有害事象は、プラセボ群で気管支炎（1 例）、オザニモド 0.92 mg 群で虫垂炎、上咽頭炎、腎盂腎炎、前庭神経炎（各 1 例）であった。感染症に関する投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Pool G：プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で 1%以上発現割合が高かった感染症は、上咽頭炎［プラセボ群 2.0%（10/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群 7.5%（87/1158 例）、以下同順］、上気道感染［2.2%（11 例）、5.3%（61 例）］、気管支炎［0.6%（3 例）、2.5%（29 例）］、帯状疱疹［0.4%（2 例）、2.4%（28 例）］、副鼻腔炎［0.4%（2 例）、2.1%（24 例）］、気道感染［0.4%（2 例）、1.4%（16 例）］、及びウイルス性気道感染［発現なし、1.2%（14 例）］であった。感染症に関連する重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.4%（7 例）、オザニモド 0.92 mg 群 2.4%（28 例）であり、オザニモド 0.92 mg 群で 3 例以上に認められた重篤な感染症に関連する事象は、虫垂炎［プラセボ群 0.2%（1 例）、オザニモド 0.92 mg 群 0.5%（6 例）、以下同順］、肺炎［発現なし、0.4%（5 例）］、コロナウイルス感染［発現なし、0.3%（3 例）］であった。感染症に関連する投与中止に至った有害事象は、帯状疱疹［発現なし、0.3%（3 例）］、クロストリジウム・ディフィシレ感染、丹毒、結核、尿路感染［発現なし、0.1%未満（1 例）］であった。

国内外の臨床試験での感染症の発現割合は、プラセボ群とオザニモド群との間に大きな差は認められていないものの、オザニモド群で重篤な感染症に関連する有害事象が認められていること、RMS 患者を対象とした海外臨床試験でオザニモド 0.92 mg 投与患者の 1 例に PML が報告されていること、及びオザニモドの作用機序及び薬物動態も踏まえ、感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）を重要な特定されたリスクとした。

- 黄斑浮腫

黄斑浮腫は他の S1P 受容体調節薬で報告されている。

3103 試験：維持期に黄斑浮腫（眼科医により黄斑浮腫と確定診断された有害事象）がオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した。本事象は、非重篤で重症度が軽度であり、治験薬と関連ありと判断された。治験薬投与が中止された。本事象の転帰は回復と報告された。導入期＋維持期及び OLE 期を通じて、この被験者以外に黄斑浮腫に関連する有害事象はなかった。

Pool F：黄斑浮腫に関連する有害事象（MedDRA/J PT「黄斑浮腫」又は「嚢胞様黄斑浮腫」）の発現割合は、プラセボ群発現なし（0/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 0.2%（1/496 例）であり、オザニモド群の黄斑浮腫（1 例）は副作用と判断され、非重篤であったが、投与中止に至った。

Approved v3.0

Pool G：黄斑浮腫関連の有害事象の発現割合は低かったものの、いずれもオザニモド 0.92 mg 群に発現した［0.6%（7/1158 例）］。内訳は黄斑浮腫が 5 例、嚢胞様黄斑浮腫が 2 例であった。転帰は 7 例中 6 例が回復と報告された。7 例中 4 例が治験薬の投与中止に至った。

上述の 3103 試験及び Pool G のオザニモド 0.92 mg 群で黄斑浮腫が認められた 8 例中 6 例は、黄斑浮腫に対するリスク因子［糖尿病、ぶどう膜炎、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈血栓症、視神経乳頭症、緑内障、網膜上膜、全身性エリテマトーデス（重複あり）］を有していた（5.3.6.3 項）。市販後でもリスク因子が特定されていない患者で黄斑浮腫が報告された。

オザニモドの作用機序も踏まえるとオザニモドの投与により黄斑浮腫が発現する可能性が否定できないこと、国内外の臨床試験で黄斑浮腫の既往又はリスク因子の有無にかかわらずオザニモド群で黄斑浮腫の発現が認められていること、黄斑浮腫の状態を長期間放置すると失明に至る可能性があることなどを考慮して、黄斑浮腫を重要な特定されたリスクとした。

- 徐脈性不整脈（伝導障害を含む）

オザニモドは、その薬剤特性から、初回投与時に一過性の心拍数低下を生じさせることが知られている。健康成人を対象とした海外第 1 相ランダム化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験である 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とすることが明らかとなった。そのため、以降の RMS 及び UC 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が採用された。

– 有害事象

3103 試験：臨床的に重大な徐脈（症候性、脈拍数 45 bpm 未満、又は治療を必要とする）、又は第二度及び第三度の房室ブロックを AESI とした。3103 試験の導入期及び維持期では AESI に該当する徐脈の発現はなかったが、OLE 期では 1 例で AESI に該当する徐脈（43 bpm）が認められた。当該事象は症候性でプラセボ群から移行した被験者に本剤投与 8 日目に認められた。また、徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象（MedDRA/J SOC「心臓障害」）は、導入期では右脚ブロック［プラセボ群発現なし（0/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群発現なし（0/68 例）、0.92 mg 群 1.5%（1/65 例）、以下同順］、洞性不整脈［発現なし、1.5%（1 例）、発現なし］、洞性徐脈［1.5%（1 例）、発現なし、1.5%（1 例）］が認められ、そのうち洞性不整脈（1 例）及び洞性徐脈（2 例）はいずれも副作用とされた。維持期では、徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象の発現は認められなかった。OLE 期では、徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象は、徐脈［1.2%（2/168 例）］、洞性徐脈［0.6%（1 例）］、動悸［0.6%（1 例）］が認められ、いずれも副作用とされた。いずれの期でも徐脈及び心伝導異常に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Pool F：徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.1%（3/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 0.8%（4/496 例）であり、両群で同程度であった。

Pool G：徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象の時期別の発現状況として、徐脈はいずれもオザニモド投与開始後 3 ヵ月以内に発現が認められ、その他の徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象も含めて投与期間の長期化に伴ったリスクの増加は認められなかった。以上より、徐脈及び心伝導異常について臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

– QT 延長

Approved v3.0

3103 試験、Pool F 及び PoolG での QT 延長に関する結果は「重要な潜在的リスク」の「QT 延長」に示した。

– 心拍数

3103 試験：導入期でプラセボ群と比較して、オザニモド 0.46 mg 群及びオザニモド 0.92 mg 群でベースラインから低下する傾向が認められたが、45 bpm を下回る被験者は認められなかった。心臓モニタリングを延長した被験者はプラセボ群 1 例、オザニモド 0.46 mg 群 4 例、オザニモド 0.92 mg 群 3 例であり、心臓モニタリングを延長した理由のほとんどが「投与 6 時間後の脈拍数が投与後の最低値」であり、投与 8 時間後までには回復した。心臓モニタリングの実施対象が全被験者から心疾患のリスクを有する患者のみに変更された治験実施計画書改訂第 3 版以降に、3103 試験の導入期及び OLE 期の初回投与時に心臓モニタリングを実施した被験者 10 例では、心室性期外収縮及び心室性不整脈の既往歴があり、併用薬としてビソプロロールフマル酸塩（β 遮断薬）を投与されていた 1 例を除き、心拍数に問題はなく、心臓関連の有害事象も報告されなかった。以上より、心臓モニタリングが実施された被験者において、臨床的に問題となる徐脈は認められなかった。

漸増投与した場合でも 3103 試験では脈拍数のベースラインからの変化量がプラセボ群に比べてオザニモド群で低下したこと、QTcF 延長が認められる患者（男性は 450 ms 超、女性は 470 ms 超）が除外されており、これらの患者にオザニモドを投与した場合の QT 延長等のリスクは不明であること、心疾患のリスクの有する患者では、わずかな徐脈であっても重大なリスクにつながり得る可能性があること、3103 試験にて心疾患の既往歴があり、β 遮断薬を併用していた患者にオザニモドを投与した際に、心拍数が 45 bpm を下回った例も認められていることから、徐脈性不整脈（伝導障害を含む）を重要な特定されたリスクとした。

- リンパ球数減少

オザニモドがリンパ球上の S1P 受容体に作用することで、末梢リンパ組織内にリンパ球が保持され、循環血中のリンパ球が減少するため、リンパ球数の減少に起因して感染症に対して感受性を高める可能性がある。

3103 試験：リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった場合、治験薬の投与を休薬し、その後は週 1 回の頻度で検査し、リンパ球絶対数が 0.5×10^9/L を上回った時点で治験薬を投与再開することと規定されていた。導入期及び維持期で、リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった被験者の割合（治験薬投与後に末梢リンパ球絶対数を評価することができた症例数に対する割合）は、プラセボ群で発現なし（0/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群で 3.0%（2/67 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 13.8%（9/65 例）であり、このうち感染症が発現した被験者は認められなかった。リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となって治験薬の投与を休薬した 11 例のリンパ球絶対数の推移は、休薬後 2 週間以内に全例が 0.2×10^9/L 以上に、11 例中 4 例は 0.5×10^9/L 以上になり、最終的には全例で 0.5×10^9/L 以上まで回復し、11 例中 9 例で治験薬の投与が再開された。OLE 期では、リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった被験者の割合は 10.8%（18/165 例）であり、このうち 1 例で軽度かつ非重篤な上咽頭炎及び細菌性結膜炎が認められた。リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満になった時期に重篤な感染症が発現した被験者は認められなかった。

Approved v3.0

しかし、上記の結果をもってリンパ球数による管理が不必要と結論付けることが適切とは判断できないことから、リンパ球数減少を重要な特定されたリスクとした。

- 肝機能障害

3103 試験：導入期に発現した肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.5%（1/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 10.3%（7/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 10.8%（7/65 例）であり（以下同順）、副作用の発現割合はそれぞれ 1.5%（1 例）、4.4%（3 例）、10.8%（7 例）であった。肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は、オザニモド各群でプラセボ群よりも高く、オザニモド 0.46 mg 群とオザニモド 0.92 mg 群との間で大きく異ならなかったものの、副作用の発現割合はオザニモド 0.46 mg 群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった。いずれの有害事象も非重篤であり、重症度も軽度又は中等度の無症候性であった。投与中止に至った有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群の 2 例に発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、並びに 1 例に発現した薬物性肝障害であり、いずれも副作用と判断された。オザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した薬物性肝障害が 3103 試験の中止基準に該当したが、治験薬の投与中止により軽快した。維持期に新たに発現した肝機能障害に関連した有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（プラセボ群発現なし、オザニモド 0.46 mg 群 4 例、オザニモド 0.92 mg 群 1 例、以下同順）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 例、発現なし、1 例）、肝機能異常（1 例、発現なし、1 例）、肝機能検査値上昇（発現なし、発現なし、1 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（発現なし、1 例、発現なし）であった。維持期に新たに発現した肝機能障害に関連した副作用は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（発現なし、4 例、1 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（発現なし、発現なし、1 例）、肝機能検査値上昇（発現なし、発現なし、1 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（発現なし、1 例、発現なし）であった。いずれの有害事象も非重篤及び軽度であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。OLE 期に 2 例以上に発現した肝機能障害に関連した有害事象の発現割合は、肝機能異常［5.4%（9/168 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4.8%（8 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3.0%（5 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［1.8%（3 例）］、肝機能検査値上昇［1.8%（3 例）］、肝障害［1.8%（3 例）］、肝酵素上昇［1.2%（2 例）］、脂肪肝［1.2%（2 例）］であった。OLE 期の肝機能障害に関連した副作用の発現割合は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4.2%（7 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常［各 2.4%（4 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇［各 1.2%（2 例）］、肝機能検査値上昇、肝障害、及び肝不全［各 0.6%（1 例）］であった。いずれの有害事象も非重篤及び軽度又は中等度であった。投与中止に至った有害事象は、各 1 例に発現した肝機能異常、肝不全、及び肝機能検査値上昇であり、いずれも副作用と判断された。1 例に発現した肝不全が 3103 試験の中止基準に該当したが、治験薬の投与中止により回復した。

Pool F：発現割合が 1%以上であった肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群では認められず、オザニモド 0.92 mg 群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［2.4%（12/496 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［1.2%（6 例）］、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［1.2%（6 例）］が認められた。重篤な肝機能障害に関連する有害事象は、

Approved v3.0

プラセボ群で黄疸（1 例）が認められ、オザニモド 0.92 mg 群では認められなかった。投与中止に至った肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群では認められず、オザニモド 0.92 mg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇が各 1 例に認められた。

Pool G：発現割合が 1%以上であった肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群では認められず、オザニモド 0.92 mg 群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［6.6%（77/1158 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4.6%（53 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［3.1%（36 例）］、肝機能検査値上昇［1.6%（19 例）］、及び肝酵素上昇［1.5%（17 例）］が認められた。重篤な肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群で急性胆嚢炎、胆石症、及び黄疸が各 1 例、オザニモド 0.92 mg 群で胆嚢炎、急性胆嚢炎、胆石症、黄疸、高ビリルビン血症、及び肝機能検査値上昇が各 1 例に認められた。治験薬の投与中止に至った肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群では認められず、オザニモド 0.92 mg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 4 例に、肝機能検査値上昇が 2 例に、胆汁うっ滞、薬剤性肝障害、高ビリルビン血症、黄疸、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び肝酵素上昇が各 1 例に認められた。海外の製造販売後にオザニモド 0.92 mg 投与を受けた RMS 患者 1 例でオザニモド投与開始 10 日目に黄疸が認められたものの、オザニモドの投与を継続し、オザニモド投与開始 32 日目に急性肝不全を発現し、肝移植が実施されたとの報告があった。当該患者では非アルコール性脂肪肝炎を合併しており、その影響も考えられたものの、オザニモドとの因果関係は否定されなかった。

3103 試験で肝機能障害に関連する有害事象及び副作用の発現割合がプラセボ群に比べオザニモド群で高い傾向が認められていること、海外の製造販売後にオザニモドとの因果関係が否定できない重度の肝機能障害の発現が認められたことなどから、肝機能障害を重要な特定されたリスクとした。

- 生殖発生毒性

ラット及びウサギの両方で催奇形性が認められている。オザニモドの臨床開発プログラム全体を通じて、妊婦及び授乳婦は試験参加の対象外とされており、妊娠可能な女性被験者はオザニモドの試験に参加している間、治験実施計画書で規定された効果の高い避妊法を使用することが求められている。しかし、オザニモドの臨床開発プログラム全体（適応症：UC、CD、RMS）で、オザニモドを投与された被験者又はそのパートナーで合計 75 件の妊娠が安全性データベースに報告されている。いずれの被験者からも催奇形性は報告されていないが、入手可能な非臨床データに基づいて、及び妊婦でのオザニモド投与例は非常に限られており、生殖発生毒性を特定されたリスクとした。

<u>重要な潜在的リスク</u>

- 悪性腫瘍

UC 患者では、悪性腫瘍のリスクが高いとされている。オザニモドは循環血中のリンパ球を減少させることから、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。他の S1P 受容体調節薬でも悪性リンパ腫が報告されている。

3103 試験：OLE 期にリンパ増殖性障害が 1 例に、精巣癌が 1 例に発現した。リンパ増殖性障害は重症度が重度であり、治験薬投与が中止された。本事象の転帰は軽快と報告された。被験者

Approved v3.0

から得られたリンパ増殖性病変の組織学的所見から、他の医原性免疫不全関連のリンパ増殖性疾患（DLBCL type）が示唆された。生検試料は EBER 陽性であった。精巣癌は重症度が重度であり、治験薬投与が中止された。被験者は入院し右側精巣摘出術が施行された。本事象の転帰は回復と報告された。導入期＋維持期及び OLE 期を通じて、これらの被験者以外に悪性腫瘍に関連する有害事象はなかった。

Pool F：悪性腫瘍に関連する有害事象は、プラセボ群では認められず、オザニモド 0.92 mg 群で扁平上皮癌が 1 例に認められた。

Pool G：悪性腫瘍に関する有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.4%（2/508 例）及びオザニモド 0.92 mg 群 1.3%（15/1158 例）であった。オザニモド 0.92 mg 群で発現した悪性腫瘍は、基底細胞癌［0.4%（5 例）］、腺癌、結腸腺癌、乳癌、皮膚上皮内癌、子宮頚部癌第 0 期、肺の悪性新生物、前立腺癌、直腸腺癌、直腸癌第 2 期、及び扁平上皮癌（各 1 例）であった。オザニモド 0.92 mg 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かったものの、Pool G では、プラセボ群よりもオザニモド 0.92 mg 群の投与期間が長かったこと（プラセボ群 249.2 人・年、オザニモド群 2,196.4 人・年）が影響していると考える。

オザニモドの国内外の臨床試験で悪性腫瘍の発現は限られており、現時点でオザニモドと悪性腫瘍との関連性は明確ではないものの、オザニモドと悪性腫瘍の関係を十分に検討可能な規模での評価ができているとはいえないこと、オザニモドは循環血中のリンパ球数を減少させ、悪性腫瘍に対する免疫応答を抑制する可能性もあることから、オザニモドの薬理作用及び事象の重篤性を考慮して、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとした。

- 可逆性後白質脳症症候群

3103 試験：いずれの治療期でも PRES を発現した被験者はいなかった。

Pool G：UC 患者を対象とした試験を併合した Pool G でも PRES は認められていない。

しかし、RMS 患者を対象とした海外臨床試験でオザニモド 0.92 mg 投与を受けた被験者の 1 例で、PRES の発現が認められたが、当該症例は PRES の併発が知られているギラン・バレー症候群が発現した患者であった。また、他の S1P 受容体調節薬でも PRES が報告されていることから、PRES を重要な潜在的リスクとした。

- 血栓塞栓症

3103 試験：血栓塞栓症に関連する有害事象は、維持期のオザニモド 0.46 mg 群の 1 例に認められた重篤な片麻痺、及び OLE 期の 1 例に認められた非重篤な脳梗塞であった。いずれの治療期でも副作用は認められなかった。

Pool F：血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群に認められた虚血性脳卒中（1/496 例）のみであった。副作用は認められなかった。

Pool G：血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群に認められた虚血性脳卒中［0.3%（4/1158 例）］、脳血管障害、急性冠動脈症候群、肺塞栓症、肺微小塞栓［各 0.1%（1 例）であった。副作用は認められなかった。

以上より、血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象の発現割合は低く、副作用は認められなかった。しかし、他の S1P 受容体調節薬の投与による血栓塞栓症の発現が報告されていることを踏まえ、血栓塞栓症を重要な潜在的リスクとした。

Approved v3.0

- 呼吸器関連事象

  オザニモドの非臨床試験で認められたとおり、肺の重量高値、肺胞マクロファージ集簇等はS_1P_1受容体のクラスエフェクトであると考えられるが、いずれも回復性であった。

  3103 試験：重度の肺疾患患者は除外された。3103 試験の導入期及び維持期では、呼吸器に関連する副作用、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象（MedDRA/J SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」のうち、呼吸器に関連する有害事象）は、オザニモド 0.46 mg 群及びオザニモド 0.92 mg 群では認められなかった。OLE 期では、各 1 例に発現した咳嗽及び咳喘息が副作用と判断されたが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

  Poof F：呼吸器に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.4%（4/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 2.2%（11/496 例）であったが、副作用は認められなかった。呼吸器に関連する重篤な有害事象は認められなかったが、投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で発現なし、オザニモド 0.92 mg 群で 0.2%（1 例：呼吸困難）に認められた。

  Pool G：全般的にプラセボ群よりもオザニモド 0.92 mg 群の投与期間が長く、曝露期間で調整した 1,000 人・年あたりの呼吸器に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群で 52.7、オザニモド 0.92 mg 群で 45.0 であり、両群に明確な差異は認められなかった。海外臨床試験ではオザニモド 0.92 mg 群でのみ重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が認められたが、いずれも副作用とは判断されず、2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は呼吸困難（2 例）のみであり、いずれも非重篤であった。24 ヵ月時点までオザニモド 0.92 mg が投与され、かつFEV_1及び FVC のデータを有する 261 例で、FEV_1及び FVC のベースラインからの変化率の中央値は、10 週時点でそれぞれ−2.9%及び−1.9%、12 ヵ月時点でそれぞれ−2.7%及び−1.1%、18 ヵ月時点でそれぞれ−3.5%及び−2.7%、24 ヵ月時点でそれぞれ−3.6%及び−2.9%であり、長期投与によりFEV_1及び FVC の低下が認められたものの、臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

  上記のとおり、3103 試験ではオザニモドが投与された被験者に呼吸器に関連する重篤な有害事象は認められていない。しかし、オザニモドの非臨床試験で肺への影響が認められていること、Pool G では呼吸機能の低下が認められたこと、3103 試験には重度の肺疾患を有する被験者は組入れられていないことを踏まえ、呼吸器関連事象を重要な潜在的リスクとした。

- QT 延長

  3103 試験：導入期で心電図が評価された症例のうち、QTcF が 500 ms 超及び 480 ms 超、並びにベースラインから 60 ms 超及び 30 ms 超であった被験者の割合は、プラセボ群でいずれも 0%（0/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群でそれぞれ 1.5%（1/67 例）、1.5%（1/67 例）、1.5%（1/67 例）及び 4.5%（3/67 例）、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 0%（0/64 例）、0%（0/64 例）、0%（0/64 例）及び 4.7%（3/64 例）であった。導入期で QT 延長関連の有害事象（MedDRA/J SMQ「トルサード ド ポアント/QT 延長」）は認められなかった。維持期で QTcF が 500 ms 超及び 480 ms 超、並びにベースラインから 60 ms 超及び 30 ms 超であった被験者は、プラセボ群ではいずれも 0 例、オザニモド 0.46 mg 群でそれぞれ 1 例、1 例、1 例及び 2 例、オザニモド 0.92 mg 群ではそれぞれ 0 例、0 例、0 例及び 1 例であった。維持期で QT 延長関連の有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例に意識消失が認められたが、副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った

Approved v3.0

有害事象は認められなかった。OLE 期では、QT 延長関連の有害事象は認められなかった。導入期及び維持期で QTcF が 500 ms 超となった 2 例は、いずれも一過性の QT 延長であった。
Pool F：QT 延長関連の有害事象は、心電図 QT 延長［プラセボ群 0.4%（1/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 0.2%（1/496 例）］が認められ、プラセボ群で発現した事象のみ副作用と判断された。QT 延長関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。
Pool G：QT 延長関連の有害事象は、心電図 QT 延長［プラセボ群 0.4%（2/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群 0.3%（3/1158 例）］、失神［オザニモド 0.92 mg 群 0.3%（3 例）］、心室性頻脈及び突然死（オザニモド 0.92 mg 各 1 例）］が認められたが、QT 延長関連の副作用はプラセボ群で発現した心電図 QT 延長（1 例）であった。QT 延長関連の重篤な有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群で失神及び突然死が各 1 例に認められたものの、QT 延長関連の重篤な副作用は認められなかった。QT 延長関連の投与中止に至った有害事象は認められなかった。以上より、QT 延長について臨床的に問題となる可能性は低いと考えた。
しかし、3103 試験でプラセボ群と比べてオザニモド群で QT 延長が認められた被験者数が多かったことから、QT 延長を重要な潜在的リスクとした。

6.4 ベネフィット・リスク評価

以下に示すとおり、中等症又は重症の UC 患者を対象に日本で実施された第 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（3103 試験）の成績から、中等症又は重症の活動性 UC 患者を対象としてオザニモド 0.92 mg を経口投与したときのベネフィットがリスクを上回ることが示された。

3103 試験では、オザニモドは 12 週間の導入期の終了時点で主要評価項目（臨床的改善）を達成し、副次評価項目でもプラセボと比べて良好な結果を示した。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。また、52 週時点の維持期の終了時でも有効性が維持されており、さらにオザニモド 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ることが示された。導入期及び維持期で認められた結果から、オザニモドの治療効果の臨床的意義は非常に高いと考えられた。また、オザニモドは、生物製剤と異なり、免疫原性の懸念はない。オザニモドは、1 日 1 回 1 カプセルの経口投与が可能であることから、既存の経口剤と比べて高い服薬コンプライアンスも期待できる。

3103 試験では、オザニモドの安全性プロファイルが良好で忍容性が許容可能であることが示された。用量依存的な安全性の懸念は認められず、長期投与でも有害事象の種類に変化は認められなかった。3103 試験で得られた安全性プロファイルは、海外で実施された臨床試験での安全性プロファイルと同様であった。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が、3103 試験では初回投与時の漸増投与により臨床的に意味のある徐脈性不整脈の発現リスクを低減することができた。これにより、心疾患のリスクのない患者では初回投与後 6 時間の心臓モニタリングを実施することなくオザニモドを安全に投与することができ、医療機関や患者に対する負荷を軽減できると考えられた。一方で、わずかな徐脈も重大なリスクにつ

Approved v3.0

ながり得る点を踏まえて、徐脈性不整脈（伝導障害を含む）を重要な特定されたリスクとした。その他、6.3 項で述べたとおり、感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）、黄斑浮腫、リンパ球数減少、肝機能障害、生殖発生毒性についても重要な特定されたリスクとして安全性の評価を継続する。また、悪性腫瘍、可逆性後白質脳症症候群、血栓塞栓症、呼吸器関連事象、QT 延長についても、重要な潜在的リスクとして市販後に継続的にモニタリングする予定である。

日本人 UC 患者での活性代謝物の曝露量に起因した有害事象の発現リスクの明らかな上昇は認められなかった（3 項参照）。PPK 解析及び E-R 解析では、日本人 UC 患者でオザニモドの主要活性代謝物 CC112273 の曝露量は海外 UC 患者と比較して約 2 倍高く、3103 試験の有効性（導入期の臨床的改善及び維持期の臨床的寛解）は一貫してオザニモド 0.46 mg よりオザニモド 0.92 mg で高い傾向を示した。

以上のとおり、オザニモドの治療効果が 0.46 mg 用量よりも 0.92 mg 用量で高く、また用量依存的な安全性の懸念は認められなかったことから、0.92 mg が至適用量であると考えられた。心拍数の低下に関連する有害事象のリスクを低減するため、投与開始 7 日間（オザニモド 0.23 mg を 4 日間、0.46 mg 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。用法・用量の妥当性は PPK 及び E-R 解析の結果からも支持された。オザニモドは、S1P 受容体調節によりリンパ球をリンパ組織に滞留させるという、既承認の UC 治療薬とは全く異なる新規作用機序を有し、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。さらに、1 日 1 回 1 カプセルの経口投与という利便性が加わることで、生物製剤を含む既存薬による治療歴にかかわらず中等症から重症の UC 患者に対するこれまでにない長期使用が可能な新たな治療の選択肢となることが期待される。

Approved v3.0

7 参考文献

[1] 難病情報センター潰瘍性大腸炎（指定難病 97）. Available from: http://www.nanbyou.or.jp

[2] 小川聡編. 内科学書改訂第 8 版 Vol.4 消化管・腹膜疾患肝・胆道・膵疾患. 中山書店. 2013.

[3] 厚生労働省大臣官房統計情報部. 令和 2 年患者調査（傷病分類編）. 2020. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/r02syobyo.pdf

[4] Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017 Jul 1;11(7):769-784.

[5] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. 2019 Mar;114(3):384-413.

[6] 「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.

[7] Ng SC, Kamm MA. Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2009 Jun;15(6):935-50.

[8] Hyams JS, Davis P, Grancher K, et al. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. J Pediatr. 1996 Jul;129(1):81-8.

[9] Wang Y, Parker CE, Feagan BG, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 9;2016(5):CD000544.

[10] Hibiya S, Matsuyama Y, Fujii T, et al. 5-aminosalicylate-intolerant patients are at increased risk of colectomy for ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Jan;53(1):103-113.

[11] Hiraoka S, Fujiwara A, Toyokawa T, et al. Multicenter survey on mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;36(1):137-143.

[12] Hyams J, Markowitz J, Lerer T, et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Sep;4(9):1118-23.

[13] Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2006 Dec;12(12):1093-100.

[14] Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, et al. 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. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Jul;27(7):804-12.

[15] アッヴィ合同会社　ヒュミラ®皮下注 20mg シリンジ 0.2mL／ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.4mL／ヒュミラ®皮下注 80mg シリンジ 0.8mL／ヒュミラ®皮下注 40mg ペン 0.4mL／ヒュミラ®皮下注 80mg ペン 0.8mL　添付文書　2023 年 6 月改訂

[16] 田辺三菱製薬株式会社　レミケード®点滴静注用 100　添付文書　2022 年 11 月改訂

[17] ヤンセンファーマ株式会社　シンポニー®皮下注 50mg シリンジ／シンポニー®皮下注 50mg オートインジェクター　添付文書　2024 年 1 月改訂

[18] Lopez A, Ford AC, Colombel JF, et al. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials. Dig Liver Dis. 2015 May;47(5):356-64.

[19] Kopylov U, Seidman E. Predicting durable response or resistance to antitumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. Therap Adv Gastroenterol. 2016 Jul;9(4):513-26.

[20] Singh H, Wilson L, Tencer T, et al. Systematic Literature Review of Real-World Evidence on Dose Escalation and Treatment Switching in Ulcerative Colitis. Clinicoecon Outcomes Res. 2023 Feb 22;15:125-138.

[21] ファイザー株式会社　ゼルヤンツ®錠 5mg　添付文書　2024 年 1 月改訂

[22] ギリアド・サイエンシズ株式会社　ジセレカ®錠 200mg／ジセレカ®錠 100mg　添付文書　2023 年 10 月改訂

[23] アッヴィ合同会社　リンヴォック®錠 45mg／リンヴォック®錠 30mg／リンヴォック®錠 15mg／リンヴォック®錠 7.5mg　添付文書　2023 年 12 月改訂

[24] Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):316-326.

[25] ヤンセンファーマ株式会社　ステラーラ®点滴静注 130mg　添付文書　2021 年 10 月改訂、ステラーラ®皮下注 45mg シリンジ　添付文書　2021 年 10 月改訂

[26] 武田薬品工業株式会社　エンタイビオ®点滴静注用 300mg　添付文書　2023 年 1 月改訂、エンタイビオ®皮下注 108mg ペン／エンタイビオ®皮下注 108mg シリンジ　添付文書　2023 年 9 月改訂

[27] EA ファーマ株式会社　カログラ®錠 120mg　添付文書　2023 年 6 月改訂

[28] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):699-710.

[29] Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1723-1736.

[30] Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al. VARSITY Study Group. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019 Sep 26;381(13):1215-1226.

[31] Armuzzi A, DiBonaventura MD, Tarallo M, et al. Treatment patterns among patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in the United States and Europe. PLoS One. 2020 Jan 16;15(1):e0227914.

[32] Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, et al. Unmet Medical Needs in Ulcerative Colitis: An Expert Group Consensus. Dig Dis. 2019;37(4):266-283.

[33] Becher N, Swaminath A, Sultan K. A Literature Review of Ozanimod Therapy in Inflammatory Bowel Disease: From Concept to Practical Application. Ther Clin Risk Manag. 2022 Sep 8;18:913-927.

[34] 千葉 健治, 吉井 成彦. 新規多発性硬化症治療薬フィンゴリモド塩酸塩（イムセラ®／ジレニア®カプセル 0.5 mg）の薬理学的特性および臨床効果. 日薬理誌. 2012;139(6): 265-74

[35] Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. TOUCHSTONE Study Group. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2016 May 5;374(18):1754-62.

[36] Tran JQ, Hartung JP, Peach RJ, et al. Results From the First-in-Human Study With Ozanimod, a Novel, Selective Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator. J Clin Pharmacol. 2017 Aug;57(8):988-96.

[37] Harris S, Tran JQ, Southworth H, et al. Effect of the sphingosine-1-phosphate receptor modulator ozanimod on leukocyte subtypes in relapsing MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020 Jul 31;7(5):e839.

[38] Trevor M. Penning. The aldo-keto reductases (AKRs): Overview. Chemico-Biological Interactions 234 (2015) 236–246.

[39] Tuomas K, Miia T, Ari T, Kari L, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro biotransformation of lynestrenol and norethindrone. j.jsbmb. 2008; 110: 56–66.

[40] Zhang H, Cui D, Wang B, Han YH, Balimane P, Yang Z, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17alpha-ethinylestradiol: a new look at an old drug. Clin Pharmacokinet. 2007;46(2):133-57.

[41] Kappos L, Antel J, Comi G, O'Connor P, Polman CH, Haas T, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;355(11):1124-40.

[42] Subei AM, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. CNS Drugs. 2015;29(7):565-75.

[43] Juif PE, Kraehenbuehl S, Dingemanse J. Clinical pharmacology, efficacy, and safety aspects of sphingosine-1-phosphate receptor modulators. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016;12(8):879-95.

[44] 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.

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

[46] Camm J, Hla T, Bakshi R, et al. Cardiac and vascular effects of fingolimod: Mechanistic basis and clinical implications. Am Heart J. 2014;168(5):632-44.

[47] Olsson T, Boster A, Fernández Ó, et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Nov;85(11):1198-208.

[48] Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. Lancet Neurol. 2013 Aug;12(8):756-67.

[49] Jain N, Bhatti MT. Fingolimod associated macular edema: incidence, detection, and management. Neurology. 2012 Feb;78(9):672-80.

[50] Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):402-15.

[51] Gajofatto A. Spotlight on siponimod and its potential in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: the evidence to date. Drug Des Devel Ther. 2017 Nov;11:3153-7.

[52] Comi G, Hartung HP, Bakshi R, et al. Benefit-risk profile of sphingosine-1-phosphate receptor modulators in relapsing and secondary progressive multiple sclerosis. Drugs. 2017 Oct;77(16):1755-68.

[53] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):387-401.

[54] Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Feb;12(2):265-73.

[55] Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, et al. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. Am J Gastroenterol. 2010 Jul;105(7):1480-7.

[56] Van den Heuvel TR, Wintjens DS, Jeuring SF, et al. Inflammatory bowel disease, cancer and medication: cancer risk in the Dutch population-based IBDSL cohort. Int J Cancer. 2016 Sep 15;139(6):1270-80.

[57] Wang LH, Yang YJ, Cheng WC, et al. Higher risk for hematological malignancies in inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study in Taiwan. Am J Gastroenterol. 2016 Sep;111(9):1313-9.

[58] Yadav S, Singh S, Harmsen WS, et al. Effect of medications on risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a population based cohort study from Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc. 2015 Jun;90(6):738-46.

[59] Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. Lancet. 2020 Jan 11;395(10218):123-131.

[60] Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Feb;12(2):210-8.

[61] Olén O, Askling J, Sachs MC, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. BMJ. 2017 Sep 20;358:j3951.

[62] Abbas AM, Almukhtar RM, Loftus EV Jr, et al. Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in ulcerative colitis patients treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort. Am J Gastroenterol. 2014 Nov;109(11):1781-93.

[63] Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6 mercaptopurine: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 May;13(5):847-58e4.

[64] Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, et al. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Mar;8(3):268-74.

[65] Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2012 Aug; 143(2):390–9.

[66] Loo SY, Vutcovici M, Bitton A, et al. Risk of malignant cancers in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2019 Sep;13(10):1302-10.

[67] Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. Mayo Clin Proc. 2017 Jun;92(6):890-8.

[68] Leiter U, Keim U, Eigentler T, et al. Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany. J Invest Dermatol. 2017 Sep;137(9):1860-7.

[69] Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis. Neurotherapeutics. 2017 Oct;14(4):859-73.