Table of Contents

1 まとめ 6
2 単回投与毒性試験 13
3 反復投与毒性試験 13
3.1 マウスを用いた反復投与毒性試験 13
3.1.1 マウス 14 日間用量設定毒性試験 13
3.2 ラットを用いた反復投与毒性試験 13
3.2.1 ラット 5 日間又は 14 日間反復投与毒性試験 13
3.2.2 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 14 日間回復性試験 15
3.2.3 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 17
3.2.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験 18
3.3 サルを用いた反復投与毒性試験 20
3.3.1 サル 14 日間反復経口投与毒性試験 20
3.3.2 サル 28 日間反復経口投与毒性試験及び 14 日間回復性試験 21
3.3.3 サル 13 週間反復経口投与毒性試験 23
3.3.4 サル 39 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験 25
4 遺伝毒性試験 27
4.1 In vitro 試験 27
4.1.1 復帰突然変異試験 27
4.1.1.1 オザニモド 27
4.1.1.2 代謝物 27
4.1.1.3 不純物 28
4.1.2 マウスリンフォーマ試験 28
4.1.2.1 オザニモド 28
4.1.3 染色体異常試験 28
4.1.3.1 CC112273 29
4.1.4 In vitro 小核試験 29
4.1.4.1 CC1084037 29
4.2 In vivo 試験 29
4.2.1 オザニモド 29
4.2.2 CC1084037 30
5 がん原性試験 30
5.1 マウス 28 日間反復経口投与用量設定毒性試験 30
5.2 rasH2-Tg マウス 26 週間経口投与がん原性試験 32
5.3 ラット 24 ヵ月間経口投与がん原性試験 34
6 生殖発生毒性試験 37
6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 37
6.1.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 37

Approved v2.0

6.2 胚・胎児発生に関する試験 37
6.2.1 オザニモド 37
6.2.1.1 ラット胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験 37
6.2.1.2 ラット胚・胎児発生に関する試験 38
6.2.1.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験 39
6.2.1.4 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 40
6.2.2 CC112273 41
6.2.2.1 ウサギ胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験 41
6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 43
6.3.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 43
7 局所刺激性試験 44
8 その他の毒性試験 44
8.1 免疫毒性試験 44
8.2 依存性試験 45
8.2.1 ラット静脈内自己投与試験 45
8.3 代謝物の毒性試験 47
8.3.1 CC112273 のマウス 28 日間反復経口毒性試験 47
8.3.2 CC112273 のラット 96 日間反復経口毒性試験及び 29 日間回復性試験 48
8.3.3 微量代謝物の安全性評価 49
8.4 不純物の安全性評価 52
8.5 光毒性試験 52
8.5.1 MEC 測定試験 52
8.5.2 Balb/c 3T3 細胞を用いた in vitro 光毒性試験 53
8.5.2.1 オザニモド及び RP101075 53
8.5.2.2 RP101988 53
9 考察及び結論 53
9.1 一般毒性の評価 54
9.1.1 肺への影響 54
9.1.2 その他の器官への影響 60
9.1.3 一般毒性評価の結論 60
9.2 遺伝毒性及びがん原性の評価 60
9.3 生殖発生毒性評価 61
9.4 その他の毒性の評価 62
9.5 結論 62
10 参考文献 63

List of Tables

Table 1-1: 毒性試験一覧 7
Table 1-2: ヒト定常状態におけるオザニモド及びその代謝物の循環血中相対比率 10
Table 3.2.1-1: ラット 5 日間又は 14 日間毒性試験の構成 14
Table 3.2.1-2: ラット 5 日間又は 14 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 14
Table 3.2.2-1: ラット 28 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値 16
Table 3.2.3-1: ラット 13 週間投与試験におけるトキシコキネティクス値 17
Table 3.2.4-1: ラット 26 週間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 19
Table 3.3.1-1: サル 14 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 20
Table 3.3.2-1: サル 28 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値 22
Table 3.3.3-1: サル 13 週間投与試験におけるトキシコキネティクス値 24
Table 3.3.4-1: サル 39 週間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 25
Table 5.1-1: マウス 28 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値 31
Table 5.2-1: rasH2-Tg マウス 26 週間がん原性試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 32
Table 5.2-2: 26 週間がん原性試験における rasH2-Tg マウスの生存率 33
Table 5.3-1: ラット 24 ヵ月間がん原性試験におけるトキシコキネティクス値 34
Table 5.3-2: 24 ヵ月間がん原性試験におけるラットの生存率 35
Table 6.2.1.2-1: ラット EFD 試験におけるトキシコキネティクス値 38
Table 6.2.1.4-1: ウサギ EFD 試験におけるトキシコキネティクス値 40
Table 6.2.2.1-1: ウサギ EFD 試験におけるトキシコキネティクス値 42
Table 6.3.1-1: ラット PPND 試験におけるトキシコキネティクス値 43
Table 8.2.1-1: ラット自己投与による依存性試験 45
Table 8.3.1-1: マウス 28 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 48

Approved v2.0

Table 8.3.2-1: ラット 96 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 48

Table 8.3.3-1: 毒性試験から得られた微量代謝物の平均曝露量及び曝露量比 50

Table 9.1.1-1: GLP 適用毒性試験の定常状態での平均曝露量 56

Table 9.1.1-2: GLP 適用毒性試験の曝露量比 58

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC(0-24h)	AUC from 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC(0-last)	AUC from time 0 to time of the last measurable concentration	投与後 0 時間から濃度測定可能最終時間までの AUC
AUC(0-inf)	AUC from time 0 to infinity	投与後 0 時間から無限時間までの AUC
BLQ	below limit of quantitation	定量下限値未満
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
Cmax	maximum observed concentration	最高血中濃度
CMC	carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロース
CREST	immunofluorescent antikinetochore	抗動原体抗体
EC	total erythrocyte count	総赤血球数
E coli	*Escherichia coli*	大腸菌
EDG1	endothelial differentiation gene 1	内皮分化遺伝子 1
EFD	embryonic-fetal development	胚・胎児発生に関する
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEED	fertility and early embryonic development	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する
GD	gestation day	妊娠日
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HED	human equivalent dose	ヒト等価用量
HPBL	human peripheral blood lymphocytes	ヒト末梢血リンパ球
IC50	concentration required for 50% inhibition	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
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LD	lactation day	哺育日
MEC	molar extinction coefficient	モル吸光係数
MN-PCE	micronucleated polychromatic erythrocytes	小核を有する多染性赤血球
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸

Approved v2.0

略号	英語	日本語
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCE	normochromatic erythrocytes	正染性赤血球
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
NOEL	no-observed-effect-levels	無作用量
NZB	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PD	pharmacodynamic	薬力学的
PIF	phototoxic irration factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PlGF2	placental growth factor 2	胎盤増殖因子 2
PPND	pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する
S typhi	*Salmonella typhimurium*	ネズミチフス菌
S1P	sphingosine-1-phosphate	スフィンゴシン 1–リン酸
SD	Sprague-Dawley	-
TDAR	T cell-dependent antibody response	T 細胞依存性抗体産生
Tg	transgenic	トランスジェニック
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UV	ultraviolet	紫外線
VEC	vascular endothelial cell	血管内皮細胞

1 まとめ

オザニモド（開発コード：RPC1063）[i]は、スフィンゴシン 1–リン酸（S1P）受容体サブタイプのうち $S1P_1$受容体及び $S1P_5$受容体に高い親和性で選択的に結合する、経口投与が可能な受容体調節薬である。オザニモドの非臨床毒性試験として、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、rasH2 トランスジェニック（Tg）マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、in vitro 光毒性試験、ラットを用いた免疫毒性試験及び依存性試験を実施した。さらに、一部の代謝物については、マウス及びラットを用い

[i] オザニモド塩酸塩は一部の試験報告書では RP101063 と記載している。

Approved v2.0

た反復投与毒性試験並びに in vitro 遺伝毒性試験、ウサギを用いた生殖発生毒性試験及び in vitro 光毒性試験を実施した。

すべての試験の用量はオザニモド塩酸塩のフリー体であるオザニモドとして示し、塩酸塩を補正して投与した。ヒトへの予定投与経路である経口投与で動物試験を実施した。すべての重要な試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守し、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従って実施した。実施した毒性試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1: 毒性試験一覧

Type of Study and Dosing Duration (Compound[a])	Dosing Route	Test System	GLP Compliance	Study No.[b]
Repeat-dose toxicity				
14-day	Oral (gavage)	Mouse	nonGLP	RP-TX-003-01
5 or 14-day (ozanimod, RP101075, RP101442)	Oral (gavage)	Rat	nonGLP	RP-TX-001-02
28-day	Oral (gavage)	Rat	GLP	026004-1
13-week	Oral (gavage)	Rat	GLP	026636-1
26-week	Oral (gavage)	Rat	GLP	71357
7 or 14-day	Oral (gavage)	Cynomolgus monkey	nonGLP	026005-1, RP-PK-001-4.0
28-day	Oral (gavage)	Cynomolgus monkey	GLP	026006-1
13-week	Oral (gavage)	Cynomolgus monkey	GLP	026715-1
39-week	Oral (gavage)	Cynomolgus monkey	GLP	30477

Approved v2.0

Table 1-1: 毒性試験一覧

Type of Study and Dosing Duration (Compound[a])	Dosing Route	Test System	GLP Compliance	Study No.[b]
Genotoxicity				
Ames	In vitro	*S typhi*	nonGLP	AD03BC.850.BTL
Ames	In vitro	*S typhi*	GLP	AA93887
Ames (RP101075)	In vitro	*S typhi*	nonGLP	AC31AY.850.BTL
Ames (RP101442)	In vitro	*S typhi*	nonGLP	AD03BD.850.BTL
Ames (RP101988)	In vitro	*S typhi; E coli*	GLP	AE86CZ.502ICH.BTL
Ames (RP101124)	In vitro	*S typhi; E coli*	GLP	AE86DA.502ICH.BTL
Ames (CC112273)	In vitro	*S typhi; E coli*	nonGLP	AF00PS.501028.BTL
Ames (CC112273)	In vitro	*S typhi; E coli*	GLP	AF00PS.502ICH.BTL
Ames (CC1084037)	In vitro	*S typhi; E coli*	GLP	RPC1063-TOX-2843
Ames ([redacted])	In vitro	*S typhi; E coli*	GLP	AE81YV.502ICH.BTL
Mouse lymphoma assay	In vitro	Mouse lymphoma cells	GLP	AA93888
Chromosomal aberration (CC112273)	In vitro	Human peripheral blood lymphocytes	GLP	AF00PS.341ICH.BTL
Micronucleus (CC1084037)	In vitro	TK6 cells	GLP	RPC1063-TOX-2844
Micronucleus	Oral (gavage)	Rat	GLP	AA99751
Micronucleus and comet assay (CC1084037)	Oral (gavage)	Rat	GLP	RPC1063-TOX-2957
Carcinogenicity				
28-day	Oral (gavage)	Mouse	GLP	72207
26-week	Oral (gavage)	rasH2-Tg mouse	GLP	AE18BZ.7G8R.BTL
24-month	Oral (gavage)	Rat	GLP	[redacted]-72515
Developmental and reproductive toxicity				
Fertility and early embryonic development				
14-day prior to through GD 7 (female) or up to the day before necropsy (male)	Oral (gavage)	Rat	GLP	AB07244

Approved v2.0

Table 1-1: 毒性試験一覧

Type of Study and Dosing Duration (Compound[a])	Dosing Route	Test System	GLP Compliance	Study No.[b]
Embryonic-fetal development				
12-day	Oral (gavage)	Rat	nonGLP	AB03214
12-day	Oral (gavage)	Rat	GLP	AB03215
14-day	Oral (gavage)	Rabbit	nonGLP	AB03216
14-day	Oral (gavage)	Rabbit	GLP	AB03217
13-day (CC112273)	Oral (gavage)	Rabbit	nonGLP	1840-036
Pre- and postnatal development				
~5-week: GD 6-LD 20	Oral (gavage)	Rat	GLP	1840-012
Other toxicity studies				
Immunotoxicology	Oral (gavage)	Rat	GLP	72864
Dependence (ozanimod, CC112273)	Intravenous (self-administration)	Rat	GLP	1840-037
Metabolite: 28-day (CC112273)	Oral (gavage)	Mouse	GLP	AF00PS.2G3R.BTL
Metabolite: 96-day (CC112273)	Oral (gavage)	Rat	GLP	1840-032
Impurity Qualification	NA	NA	nonGLP	RP-TX-007-1.0
Molar Extinction Coefficient Assay (ozanimod, CC112273, CC1084037, RP101124)	In vitro	NA	nonGLP	NVR-001326, NVR-001314, NVR-001374, NVR-001455
Phototoxiciy (ozanimod, RP101075)	In vitro	Mouse fibroblasts	GLP	263247
Phototoxiciy (RP101988)	In vitro	Mouse fibroblasts	GLP	265039

NA = not applicable; No. = number

[a] Unless otherwise noted, ozanimod was administrated.

[b] Report No. was shown as Study No.

動物とヒトとの間で代謝物の曝露量の差が認められたが、ヒトに特有な代謝物はなく、ヒト主要代謝物は毒性試験に使用したいずれか 1 種以上の動物種において認められた。3 種類のヒト主要代謝物

Approved v2.0

（CC112273、CC1084037 及び RP101124）が同定され、いずれもヒトにおける総薬物関連曝露量（オザニモドに関連するすべての物質の曝露量の合算値）に占める割合は 10%超であった。これらの代謝物のうち、2 種類（CC112273 及び CC1084037）は $S1P_1$ 及び $S1P_5$ 受容体に対する活性及び選択性がオザニモドと同程度の活性代謝物であったが、残りの 1 種類（RP101124）は不活性代謝物であった（【M2.6.2、2.1.1 項】）。動物種におけるオザニモド及び代謝物の曝露量の量的な差の詳細について以下に考察する。

げっ歯類では、循環血中の主要成分はオザニモドであった。ヒト循環血中の主要代謝物である CC112273 及び CC1084037 はげっ歯類にも存在したが相対的に曝露量は低かった。一方、サルではいずれの代謝物の曝露量も高かった。また、げっ歯類とは対照的にヒトにおけるオザニモドの曝露量は、反復投与後の総薬物関連曝露量の 5%であり、上記 2 種類の代謝物の血中濃度が高かった。健康被験者における反復投与後の総薬物関連曝露量に占めるオザニモド及びその代謝物の血中濃度の割合を Table 1-2 に示す。

Table 1-2: ヒト定常状態におけるオザニモド及びその代謝物の循環血中相対比率

Relative Percentage (Exposure)	Ozanimod	CC112273	CC1084037	RP101124
Circulating Total Drug Related (Active + Inactive) exposure	5%	66%	13%	10%
Circulating Total Active Drug Exposure	6%	73%	15%	NA

Source: Report RPC01-1914
NA = not applicable

3 種類のヒト主要代謝物、すなわち活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）及び不活性代謝物（RP101124）の安全性について 8.3 項で考察する。また、ヒト主要代謝物の他に存在する数種類の微量代謝物については、8.3.3 項で考察する。活性代謝物の PK プロファイルはヒトと動物種で異なり、げっ歯類及びウサギを用いたがん原性及び生殖発生毒性試験などにおけるこれらの活性代謝物の曝露量は低かったが、カニクイザルではこれらの活性代謝物の曝露量が比較的高値であったことから、これらの 2 種類の活性代謝物について非ヒト霊長類を用いた安全性評価が可能であった。非臨床試験に用いた動物の曝露量の詳細及び比較については、薬物動態の概要文（【M2.6.4、3.2 項】）に示す。

ヒトにおけるオザニモドの代謝プロファイル及び曝露量に関するデータから、ヒトと動物種でのオザニモド関連物質の曝露量の差異を検討するため、非臨床試験におけるオザニモドの代謝物の特性解析を行った。がん原性試験実施後まで未測定であったヒト活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）のヒト曝露量との比（以下、曝露量比）を検討するため、オザニモドを投与したマウス、ラット、ウサギ及びサルを用いた 14 日間反復投与ブリッジング PK 試験（GLP 適用）（【M2.6.4、3.2 項】）を実施した。オザニモド及び活性代謝物の曝露量比について考察し、ヒト不活性代謝物（RP101124）

Approved v2.0

についても曝露量比を算出した。CC112273 については、CC112273 投与により標的薬理作用（【M2.6.2.、3.2.3 項】）、薬物動態（【M2.6.4、3.2.5 項】）及び毒性（8.3.1 及び 8.3.2 項）を検討する試験を実施した。CC112273 投与で得られた CC112273 の曝露量は、オザニモド投与で得られた CC112273 の曝露量を上回ることはなく、多くの場合、より高い用量では、曝露量が減少した。概して、一部の代謝物の曝露量はげっ歯類で低かったが、非ヒト霊長類における曝露量により非臨床安全性を適切に評価可能であった。

慢性毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験で認められた大部分の所見は、標的を介した $S1P_1$ 及び $S1P_5$ 受容体に対する作動作用と一致していた。ラット及びサルに共通した所見として、末梢血リンパ球数の減少、胸腺の皮髄比の減少及び脾臓の白脾髄の萎縮及び細胞密度の減少が認められた。これらの所見は S1P 調節薬の薬理作用と一致する変化であり、オザニモド単独でなく総活性薬物の曝露量（オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量の総和）を用いることが、曝露量比を算出するための有用な方法であることを示唆している。また、両動物種の肺重量の増加及び肺胞の単核細胞（主にマクロファージ）浸潤の発現頻度の増加も認められた。これらの肺の有害な変化により、反復投与毒性試験の無毒性量（NOAEL）を設定した。回復性試験終了後には、末梢血リンパ球、胸腺、脾臓及び肺の変化は消失又は発現頻度及び程度が減少し、回復性が認められた。反復投与毒性試験では、トキシコキネティクス（TK）に顕著な性差は認められなかった。GLP 適用毒性試験及びブリッジング PK 試験における曝露量及び曝露量比の要約を Table 9.1.1-1 及び Table 9.1.1-2 に示す。これらのデータから、ICH ガイドライン「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（M3(R2)）に記載されているように、毒性試験及びがん原性試験の 1 種類以上の動物種でオザニモド及びその代謝物の十分な曝露量が得られ、非臨床安全性が評価可能であることが示された。

オザニモド及び検討したすべての代謝物（CC112273、CC1084037、RP101124、RP101988、RP101075 及び RP101442）は細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）で陰性であった。オザニモドはマウスリンフォーマ試験で陰性、CC112273 はヒト末梢血リンパ球（HPBL）を用いた染色体異常試験で陰性、CC1084037 は TK6 細胞を用いた小核試験で陽性であった。また、オザニモドはラットを用いた骨髄小核試験で陰性、CC1084037 はラットを用いた骨髄小核試験及び肝コメット試験で陰性であった。これらの結果から、オザニモド及びその代謝物に遺伝毒性はないと結論された。

オザニモドのがん原性は、rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験及びラットを用いた 24 ヵ月間経口投与がん原性試験で評価した。がん原性試験の用量は、野生型マウスを用いた 28 日間用量設定毒性試験及びラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験結果に基づいて選択し、米国食品医薬品局（FDA）の医薬品評価研究センター（CDER）の発がん性評価委員会（CAC）の承認を受けた。しかし、その時点では活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）はヒトにおける主代謝物として同定されていなかったため、用量設定は主に未変化体の曝露量に基づいて実施した。rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験では、中用量及び高用量（25 及び 80 mg/kg/day）で複数の器官

Approved v2.0

の血管肉腫の発現頻度が有意に増加したが、低用量（8 mg/kg/day）では試験実施施設の背景値の範囲内であった。マウスにおける血管肉腫は、$S1P_1$ 受容体［内皮分化遺伝子 1（EDG1）受容体としても知られる］を介した内皮細胞の慢性刺激によるものと考えられている[1]。この受容体は血管内皮細胞（VEC）に多く存在し、内皮細胞の遊走、分化及び生存に重要である。マウスでは、$S1P_1$ 受容体に対する作動作用により胎盤増殖因子 2（PlGF2）の産生が持続する結果、VEC の有糸分裂が持続する。対照的に、ラット及びヒトの VEC は PlGF2 を放出しない又は一過性にしか放出せず、ラット及びヒトでは、持続的な VEC 刺激や血管肉腫の形成は認められない[1]。ラットを用いた 24 ヵ月間経口投与がん原性試験では、オザニモドのいずれの用量（最高用量 2 mg/kg/day）でも発がん性を示さなかった。

オザニモドの生殖発生毒性については、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する（FEED）試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する（EFD）試験及びラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する（PPND）試験により評価した。FEED 試験では、雌雄の交配成績及び受胎能への悪影響はいずれの用量でも認められなかった。また、胚の生存率にも投与の影響は認められなかった。ラット及びウサギの EFD 試験では、両動物種でオザニモドの臨床用量（0.92 mg）を上回る曝露量で催奇形性が認められたが、代謝物である CC112273 及び CC1084037 は臨床曝露量を下回っていた。ラットで認められた変化は、胚・胎児死亡の発現頻度の増加、平均胎児体重のわずかな減少、骨化遅延及び形態変化（全身浮腫 3 例、精巣位置異常 2 例）であった。ウサギで認められた変化は、着床後死亡（早期及び後期吸収胚）の顕著な増加であった。血管に形態学的変化が発生し、2 mg/kg/day では 2 腹の胎児 8 例に大血管奇形（主に大動脈弓）又は動脈欠損、0.6 mg/kg/day では異腹の胎児 2 例に大血管奇形（主に大動脈弓）が認められた。$S1P_1$ 受容体は EDG1 受容体として発見され、内皮細胞の構造、遊走及び成熟に関与している[2,3]。これらのラットの全身浮腫及びウサギの胚で認められた大血管形成の異常は、血管形成における $S1P_1$ 受容体の役割に関連したものと考えられた。PPND 試験では、母動物及び出生児（F1 及び F0）への悪影響はいずれの用量でも認められなかった。

免疫毒性試験では、薬理作用から予測された血中リンパ球減少が認められ、一次及び二次抗原刺激による免疫グロブリン（Ig）G 抗体産生に対する阻害作用が認められた。

In vitro 光毒性試験の結果、オザニモド及びその代謝物に光毒性は認められなかった。

オザニモドは米国において潰瘍性大腸炎（UC）のほか多発性硬化症（MS）治療薬としても上市されており[4]、他の S1P 調節薬と同様に中枢神経系に対し活性があると考えられること[5]から、ICH M3(R2)ガイドラインに従って依存性試験である薬物自己投与試験を実施した。その結果、オザニモド及び CC112273 の強化効果は認められず、薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられた。

以上より、オザニモド及びヒト主要代謝物を非臨床毒性試験で包括的に評価した。慢性毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験で認められた主な所見は、薬理学的標的である $S1P_1$ 及び $S1P_5$ 受容体に対する作動作用によるものと考えられた。

2 単回投与毒性試験

オザニモドの単回投与毒性試験は実施していない。

3 反復投与毒性試験

各試験ではオザニモド及びその代謝物の血中濃度を測定したが、オザニモド及びヒト主要代謝物のうち、ヒトにおいて総薬物関連曝露量の 10%を超えている RP101124 の TK 値のみを記載した。

3.1 マウスを用いた反復投与毒性試験

3.1.1 マウス 14 日間用量設定毒性試験

［試験番号 RP-TX-003-01］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.2、2 及び 40 mg/kg/day の用量で雌マウス（1 群 5 匹）に 14 日間経口投与した。媒体には 0.5% カルボキシメチルセルロース（CMC）水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態観察、体重、臨床病理学的検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）、剖検及び病理組織学的検査（肺及び腎臓）とした。

いずれの用量においても、死亡例は認められず、オザニモドに関連した一般状態、体重及び肺及び腎臓の病理組織学的検査に変化は認められなかった。

血液学的検査では、Day 15 の全用量でリンパ球数減少が認められ、40 mg/kg/day で赤血球数及びヘモグロビン量の軽微な減少が認められた。

血液生化学的検査では、Day 15 の全用量でコレステロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン及びカルシウムの減少が認められた。

以上より、オザニモドの薬理作用と考えられるリンパ球数の用量依存的な減少が認められたが、マウスに 14 日間投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

3.2 ラットを用いた反復投与毒性試験

3.2.1 ラット 5 日間又は 14 日間反復投与毒性試験

［試験番号 RP-TX-001-02］

オザニモド、RP101075 及び RP101442 をラットに 5 日間又は 14 日間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.0）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。試験の構成を Table 3.2.1-1 に示す。検査項目は、生死、一般状態観察、体重、臨床病理学的検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）、

Approved v2.0

肺重量、剖検及び病理組織学的検査（肺の電子顕微鏡検査を含む）並びにオザニモド、RP101075 及び RP101442 の TK とした。本試験のオザニモドの TK 値を Table 3.2.1-2 に示す。

Table 3.2.1-1: ラット 5 日間又は 14 日間毒性試験の構成

Study Number	Group size	Test article	Dose (mg/kg/day)	Study duration (days)
051-079	3M／3F	Ozanimod	0, 0.2, 4	14
067-073	3M／3F	Ozanimod, RP101075	0, 0.2, 2.5, 4, 8	14
051-057	5M／5F	RP101075	0, 0.2, 2, 6, 50	14
051-089[a]	12F	RP101075	0, 0.2, 4	14
068-098	3M／3F	RP101442	0, 0.2, 6, 10	14
068-133	3F	Ozanimod	0, 30	5
082-033	3F	Ozanimod	0, 50	5

Source: Report RP-TX-001-02
F = female; M = male.
[a] 7-day recovery groups were included in this study (n=6/group).

Table 3.2.1-2: ラット 5 日間又は 14 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

Study Number Parameter	Study day	Ozanimod (mg/kg/day)	Analyte Ozanimod
051-079			
Cmax (ng/mL)	Day 14	4	142
AUC(0-24h) (ng•h/mL)			2348
068-133			
Cmax (ng/mL)	Day 5	30	833
AUC(0-24h) (ng•h/mL)			11305

Source: Report RP-TX-001-02
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.

オザニモド：0.2～50 mg/kg/day の用量を 5 又は 14 日間投与したとき、死亡例及び一般状態に有害な変化は認められなかった。器官重量では、2.5 mg/kg/day 以上の用量で肺の相対重量（体重比）の統計学的に有意な増加が認められた。血液学的検査では、リンパ球数の用量依存的な減少が認められた。病理組織学的検査では、30 mg/kg/day の雌の 3 例中 2 例で軽度～中等度の肺組織球症が認められた。さらに、50 mg/kg/day の雌の 3 例全例で肺組織球症が認められ、軽度～中等度の血管周囲の間質及び肺胞浮腫を伴っていた。

Approved v2.0

RP101075：8 mg/kg/day 以下の用量で死亡例は認められず、忍容性はおおむね良好であった。50 mg/kg/day では、被毛の汚れ及び身づくろい行動の減少を伴った体重減少が認められたため Day 5 に全例を安楽死させた。臨床病理学的検査では、リンパ球数の減少及びコレステロールの軽度増加（38%）を除き、変化は認められなかった。剖検及び器官重量では、2 mg/kg/day 以上の用量で肺の大型化及び肺の相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、全例の肺に中等度～重度のびまん性肺組織球症が認められた。その他の器官及び組織（肝臓、腎臓、心臓、脳、筋肉、胸腺、脾臓及び腸間膜リンパ節）には、変化は認められなかった。7 日間の休薬期間後、リンパ球数及び肺の変化は認められず、回復性が認められた。

RP101442：いずれの用量でも死亡例は認められず、一般状態及び体重に有害な変化は認められなかった。血液学的検査では、全用量でリンパ球数の減少が認められた。器官重量では、6 mg/kg/day 以上の用量で肺の相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、6 mg/kg/day 以上の用量の雌 1 例で軽度の肺組織球症が認められた。

以上より、オザニモド、RP101075 及び RP101442 を反復投与した各試験で末梢血リンパ球数の減少、肺重量の増加、肺胞マクロファージの発現頻度の増加がみられ、これらの変化は薬理作用である $S1P_1$ 受容体の作動作用と一致していた。また、オザニモドの 2.5 mg/kg/day 以上、RP101075 の 2 mg/kg/day 以上及び RP101442 の 6 mg/kg/day 以上で肺の変化（重量増加及び病理組織学的変化）が認められたことから、本試験におけるオザニモド、RP101075 及び RP101442 の NOAEL はいずれも 0.2 mg/kg/day と推定された。

3.2.2 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 14 日間回復性試験

［試験番号 026004-1］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.2、2 及び 30 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 15 匹）に 28 日間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態観察、体重、摂餌量、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査）、器官重量、剖検、病理組織学的検査並びにオザニモド、RP101075 及び RP101442 の TK とした。本試験のオザニモドの TK 値を Table 3.2.2-1 に示す。計画剖検は、28 日間の投与期間終了時（1 群雌雄各 10 匹）及び 14 日間の回復期間終了時（1 群雌雄各 5 匹）に実施した。

オザニモドの最高血中濃度（Cmax）及び投与後 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC(0-24h)）は、Day 1 及び 28 の 0.2～2 mg/kg/day の間で雌雄ともに用量比をわずかに上回って増加した。また、Day 1 及び 28 の Cmax は 2～30 mg/kg/day の間で雌雄ともに用量に比例して増加し、Day 1 及び 28 の AUC(0-24h)は同用量間で雌雄ともに用量比を上回って増加した。オザニモドの全身曝露量は雌より雄で低値であり、Day 1 と比較して Day 28 でわずかに蓄積が認められた。

Approved v2.0

Table 3.2.2-1: ラット 28 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値

Analyte Parameter	Study day	Sex	Ozanimod (mg/kg/day)		
			0.2	2	30
Ozanimod					
Cmax (ng/mL)	Day 1	Male	3.21	40.3	595
		Female	3.99	53.4	787
	Day 28	Male	3.00	47.4	773
		Female	7.94	98.2	1460
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	Day 1	Male	37.0	453	8740
		Female	55.9	632	11100
	Day 28	Male	37.2	701	13300
		Female	91.2	1130	22900

Source: Report 026004-1
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.

いずれの用量においても、死亡例は認められず（Day 29 の採血時の 30 mg/kg/day の雌 1 例の死亡例を除く）、オザニモドに関連した一般状態及び血液凝固検査の有害な変化は認められなかった。2 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で摂餌量の減少がみられ、これに関連した体重増加量の減少が認められた。2 mg/kg/day 以上の用量の雄で体重のわずかな減少（Day 28 の 30 mg/kg/day の雄で対照群の−7%）が認められた。0.2 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で回復期間中の体重増加量は対照群と同程度であった。

血液学的検査では、Day 29 の全用量で白血球数、好塩基球数及びリンパ球数の対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められたが、14 日間の回復期間終了時には対照群と同程度であり、いずれのパラメータも回復性が認められた。これらの変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。

血液生化学的検査では、Day 29 の 30 mg/kg/day の雌雄でグロブリン及び雄で総蛋白の対照群と比較して統計学的に有意な減少、アルブミン／グロブリン比及びトリグリセリドの統計学的に有意な増加が認められたが、対照群と比較してわずかな変化であり、有害な変化でないと考えられた。また、14 日間の回復期間終了時には対照群と同程度であり、いずれのパラメータも回復性が認められた。

器官重量では、30 mg/kg/day の雌雄で肺の絶対重量の対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められたが、14 日間の回復期間終了時には対照群と同程度であり、回復性が認められた。

病理組織学的検査では、2 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で肺の軽微～軽度の肺胞浮腫及び肺組織球症並びに脾臓の動脈周囲リンパ鞘の軽度のリンパ球枯渇が認められた。脾臓の変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。さらに、2 mg/kg/day 以上の用量の雄で

Approved v2.0

乳腺の軽微～軽度のびまん性肥大が認められ、30 mg/kg/day の雌雄で腎臓の近位尿細管上皮細胞の細胞質及び核の大小不同及び壊死が認められた。14 日間の回復期間終了時には、30 mg/kg/day の雌雄で近位尿細管上皮細胞の細胞質の大小不同及び再生のみが認められた。

以上より、オザニモドをラットに最高用量 30 mg/kg/day で 28 日間経口投与した。本試験の NOAEL は、2 mg/kg/day 以上の用量で肺の病理組織学的変化（30 mg/kg/day で重量増加）が認められたことから、0.2 mg/kg/day と推定された。

3.2.3 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

［試験番号 026636-1］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.2、2 及び 30 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 10 匹）に 13 週間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査）、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査並びにオザニモド、RP101075 及び RP101442 の TK とした。本試験のオザニモドの TK 値を Table 3.2.3-1 に示す。

オザニモドの Cmax 及び AUC(0-24h)は、Day 1 の 0.2～2 mg/kg/day の間で雌雄ともに概して用量に比例して増加し、Week 13 の同用量間の雌雄では用量比をわずかに上回って増加した。また、2～30 mg/kg/day の間の Cmax は Day 1 の雌雄で用量比を上回って増加し、Week13 の雄では用量に比例して、雌では用量比を下回って増加した。AUC(0-24h)は Day 1 の雌雄及び Week 13 の雄で用量比を上回って増加し、雌では用量に比例して増加した。オザニモドの全身曝露量は雌より雄で低値であり、Week 13 で雌雄ともにわずかに蓄積が認められた。

Table 3.2.3-1: ラット 13 週間投与試験におけるトキシコキネティクス値

Analyte Parameter	Study day	Sex	Ozanimod (mg/kg/day)		
			0.2	2	30
Ozanimod					
Cmax (ng/mL)	Day 1	Male	4.03	40.8	747
		Female	5.57	52.2	948
	Week 13	Male	4.23	54.0	837
		Female	7.35	109	1170
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	Day 1	Male	44.2	424	9790
		Female	63.1	556	13500
	Week 13	Male	53.5	561	13800
		Female	97.5	1330	21700

Source: Report 026636-1
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration

Approved v2.0

いずれの用量においても、死亡例は認められず、眼科学的検査及び尿検査の有害な変化は認められなかった。

30 mg/kg/day の雄で流涎が散発的に認められた。2 mg/kg/day の雌及び 30 mg/kg/day の雌雄で摂餌量減少がみられ、2 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で体重減少が認められた。

血液学的検査では、Day 92 の全用量の雌雄で白血球数及びリンパ球数の対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。これらの変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。

血液生化学的検査では、Day 92 の全用量の雌雄で総蛋白及びグロブリンの対照群と比較して統計学的に有意な減少、アルブミン／グロブリン比の対照群と比較して統計学的に有意な増加及び 30 mg/kg/day の雌雄で総コレステロールの統計学的に有意な増加が認められたが、対照群と比較してわずかな変化であり、有害な変化でないと考えられた。

器官重量では、2 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で脾臓重量の減少及び肺重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、全用量の雌雄で脾臓の動脈周囲リンパ鞘の軽微～中等度のリンパ球枯渇が認められた。これらの変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。その他の変化として、30 mg/kg/day の雌雄で副腎の軽度～中等度の束状帯肥大及び腎臓の近位尿細管上皮細胞の軽度の細胞質及び核の大小不同及び軽微な変性・再生が認められた。また、30 mg/kg/day の雄で乳腺の軽微～中等度のびまん性肥大が認められた。

以上より、オザニモドをラットに最高用量 30 mg/kg/day で 13 週間経口投与した。本試験の NOAEL は、2 mg/kg/day 以上の用量で肺重量の増加が認められたことから、0.2 mg/kg/day と推定された。

3.2.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験

［試験番号 71357］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.2、2 及び 30 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 25 匹）に 26 週間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査）、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査並びにオザニモド、RP101075、RP101442、RP101988 及び RP101124 の TK とした。本試験のオザニモド及び RP101124 の TK 値を Table 3.2.4-1 に示す。計画剖検は、26 週間の投与期間終了時（1 群雌雄各 20 匹）及び 6 週間の回復期間終了時（1 群雌雄各 5 匹）に実施した。

オザニモドの Cmax は、Day 1 及び Week 26 で概して用量に比例して増加し、投与後 0 時間から濃度測定可能最終時間までの AUC（AUC(0-last)）は、用量比をわずかに上回って増加した。オザニモドの全身曝露量は雌より雄で低値であり、Week 26 に雌雄ともにわずかに蓄積が認められた。

Approved v2.0

RP101124 の Cmax は、Day 1 及び Week 26 の 0.2～2 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加した。また、Day 1 及び Week 26 の 2～30 mg/kg/day の間で用量比を上回って増加した。AUC(0-last)は、Day 1 及び Week 26 のいずれの用量間でも用量比を上回って増加した。RP101124 は Week 26 の雌雄でわずかに蓄積が認められた。

Table 3.2.4-1: ラット 26 週間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

Analyte Parameter	Study day	Ozanimod (mg/kg/day)		
		0.2	2	30
Ozanimod				
Cmax (ng/mL)	Day 1	2.44	26.7	415
	Week 26 (Day 178)	4.24	55.2	747
AUC(0-last) (ng•h/mL)	Day 1	19.7	354	6568
	Week 26 (Day 178)	49.8	683	12165
RP101124				
Cmax (ng/mL)	Day 1	2.63	24.1	492
	Week 26 (Day 178)	3.86	44.3	909
AUC(0-last) (ng•h/mL)	Day 1	33.7	377	7403
	Week 26 (Day 178)	67.7	842	15979

Source: Report 71357
AUC(0-last) = area under the concentration-time curve from 0 to time of the last measurable concentration; Cmax = maximum observed concentration.

いずれの用量においても、オザニモドに関連した一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査の有害な変化は認められなかった。

5 例の死亡が認められ、主群で 2 例（対照群及び 0.2 mg/kg の各 1 例）及び回復試験群で 2 例（2 及び 30 mg/kg/day の各 1 例）が投与期間中（Day 69 及び 181）に死亡した。剖検では、肝葉及び腎臓の肥大、胸腺の点状斑、非虚脱肺葉及び気管腔内に泡状物質が認められた。また、病理組織学的検査では、副腎、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（下顎及び腸間膜）、卵巣、唾液腺（下顎）、甲状腺、胸腺及び舌に浮腫、出血を伴う又は伴わないうっ血が認められた。これらは、投与手技による外傷と考えられるか、剖検及び病理組織学的検査の変化が認められなかったことから、いずれもオザニモドに関連しない死亡と考えられた。さらに、1 例（対照群）を投与手技による外傷により早期（Day 63）に安楽死させた。

Approved v2.0

血液学的検査では、Week 13 及び 27 の全用量の雌雄で白血球数及びリンパ球数の減少が用量及び投与期間依存的に認められた。これらの変化は 6 週間の回復期間終了時に対照群と比較して同程度であり、いずれのパラメータも回復性が認められた。これらの変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。

器官重量では、0.2 mg/kg/day の雄で肺の相対重量及び 2 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で肺の絶対又は相対重量の対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。0.2 mg/kg/day の雄で認められた肺の相対重量増加は、軽微な変化（対照群と比較して 9%）であったことから有害でないと判断した。

病理組織学的検査では、脾臓の白脾髄のリンパ球密度の軽微～顕著な減少、胸腺の皮髄境界の消失及び肺の肺胞の軽微～中等度の泡沫状マクロファージ集簇及び浮腫が認められた。脾臓及び胸腺の変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。6 週間の回復期間終了時にこれらの変化は認められないか、発現頻度及び程度が減少しており、回復性が認められた。

以上より、オザニモドをラットに最高用量 30 mg/kg/day で 26 週間経口投与した。本試験の NOAEL は、2 mg/kg/day 以上の用量で肺の重量増加（対照群と比較して 10%以上の絶対及び相対重量の増加）が認められたことから、0.2 mg/kg/day と推定された。

3.3 サルを用いた反復投与毒性試験

3.3.1 サル 14 日間反復経口投与毒性試験

［試験番号 026005-1、RP-PK-001-4.0］

オザニモドをカニクイザル（1 群雌雄各 1 匹）に投与し、0（媒体対照）、0.15、3 及び 15 mg/kg/day の用量で 14 日間経口投与、45 mg/kg/day の用量で 7 日間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査）、器官重量、剖検、病理組織学的検査並びにオザニモド、RP101075 及び RP101442 の TK とした。本試験のオザニモドの TK 値を Table 3.3.1-1 に示す。オザニモドの Day 1 及び 14 の Cmax 及び AUC は、0.15～15 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加した。同用量の 14 日間の反復投与後には、わずかな蓄積が認められた。

Table 3.3.1-1: サル 14 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

Analyte Parameter	Study day	Ozanimod (mg/kg/day)		
		0.15	3	15
Ozanimod				
Cmax (ng/mL)	Day 1	2.83	40.4	273

Approved v2.0

Table 3.3.1-1: サル 14 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

Analyte Parameter	Study day	Ozanimod (mg/kg/day)		
		0.15	3	15
AUC(0-inf) (ng•h/mL)	Day 14	2.83	50.1	321
	Day 1	30.3	586	3718
	Day 14	39.2	642	4998

Source: Report RP-PK-001-4.0
AUC(0-inf) = area under the concentration-time curve from 0 to infinity; Cmax = maximum observed concentration

いずれの用量においても、死亡例は認められず、オザニモドに関連した眼科学的検査、心電図検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び剖検所見に変化は認められなかった。

45 mg/kg/day の雌雄で試験期間を通して嘔吐が散発的に認められ、その発現は主に投与 4 時間後であった。15 及び 45 mg/kg/day の雌で摂餌量の減少が散見され、直前の試験前値及び非絶食時の値と比較してわずかな体重減少（約−6%）が特に 15 mg/kg/day の雌で認められた。

血液学的検査では、投与前値と比較してリンパ球数の用量依存的な減少が認められた。これらの変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。

器官重量では、3 mg/kg/day の雄を除き、対照群と比較して肺の絶対重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、15 mg/kg/day の雄で肝臓の肝細胞の軽微な多巣性壊死、胸腺の軽度な萎縮、甲状腺（両側性）の中等度のびまん性濾胞肥大、45 mg/kg/day の雌雄で肝臓の肝細胞のびまん性空胞化（小葉全体）及び肺の肺胞の軽度かつびまん性の泡沫状マクロファージ集簇、45 mg/kg/day の雄で胸腺のマクロファージの多巣性空胞化が認められた。

以上より、オザニモドを 7 及び 14 日間経口投与したサルにおいて、最大耐量（MTD）はそれぞれ 45 mg/kg/day 及び 15 mg/kg/day であり、忍容性はおおむね良好であった。

3.3.2 サル 28 日間反復経口投与毒性試験及び 14 日間回復性試験

［試験番号 026006-1］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.15、3 及び 30 mg/kg/day の用量でカニクイザル（1 群雌雄各 5 匹）に 28 日間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査）、器官重量、剖検、病理組織学的検査並びにオザニモド、RP101075 及び RP101442 の TK とした。本試験のオザニモドの TK 値を Table 3.3.2-1 に示す。計画剖検は、28 日間の投与期間終了時（1 群雌雄各 3 匹）及び 14 日間の回復期間終了時（1 群雌雄各 2 匹）に実施した。

Approved v2.0

オザニモドの Cmax 及び AUC(0-24h)は、Day 1 及び 28 の 0.15～3 mg/kg/day の間で雌雄ともに概して用量に比例して増加した。また、Day 1 の Cmax 及び AUC(0-24h)は 3～30 mg/kg/day の間で用量比を下回って増加し、Day 28 の同用量間の Cmax 及び AUC(0-24h)は概して用量に比例して増加した。0.15 及び 3 mg/kg/day の Day 1 及び 28 で AUC は同程度であり、30 mg/kg/day の Day 28 は Day 1 の値よりわずかに高値であったが、性差及び蓄積は認められなかった。

Table 3.3.2-1: サル 28 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値

Analyte Parameter	Study Day	Sex	Ozanimod (mg/kg/day)		
			0.15	3	30
Ozanimod					
Cmax (ng/mL)	Day 1	Male	2.76	61.4	429
		Female	2.81	66.1	424
	Day 28	Male	2.35	55.3	515
		Female	3.22	60.5	609
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	Day1	Male	32.8	862	6830
		Female	37.3	952	6590
	Day 28	Male	26.3	681	8070
		Female	35.3	765	9560

Source: Report 026006-1
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration

いずれの用量においても、死亡例は認められず、オザニモドに関連した眼科学的検査、心電図検査、血液凝固検査、尿検査に有害な変化は認められなかった。

オザニモドに関連するが有害でない一般状態の変化として、全用量の雌雄で散発的に嘔吐が認められ、3 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で軟便が認められた。30 mg/kg/day の雌雄で摂餌量の減少がみられたが、体重及び体重増加量に変化は認められなかった。

血液学的検査では、Day 7、14 及び 29 に白血球系パラメータ（白血球数、好塩基球数、好酸球数及びリンパ球数）の用量依存的な減少が認められた。これらの変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。また、30 mg/kg/day の雌雄で Day 29 に赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値）の減少が認められた。14 日間の回復期間終了時（Day 43）に全用量の雄で白血球数、リンパ球数及び好塩基球数の減少が認められた。

血液生化学的検査では、Day 29 に 0.15 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で総蛋白の減少が認められ、3 mg/kg/day 以上の用量の雌雄でアルブミン及びグロブリンの減少並びに塩素の軽微な増加が認められた。また、30 mg/kg/day の雌雄で Day 29 に無機リンの減少がみられ、腎臓の病理組織学的変化も

Approved v2.0

認められた。これらの変化は 14 日間の回復期間終了時（Day 43）にいずれも対照群と同程度であり、回復性が認められた。

器官重量では、3 mg/kg/day 以上の用量の雄で対照群と比較して脾臓の絶対重量の減少が認められた。また、3 mg/kg/day の雌で対照群と比較して肺の絶対重量の増加が認められた。なお、統計学的な差は認められなかったが、3 mg/kg/day 以上の用量の雄及び 30 mg/kg/day の雌で対照群と比較して肺の絶対重量の増加が認められた。これらの変化は 14 日間の回復期間終了時（Day 43）にみられず、回復性が認められた。

剖検では、3 mg/kg/day の雌で右肺尾葉の変色が認められ、これに関連する病理組織学的変化として肺胞及び肺の間質に中等度のマクロファージの多巣性空胞化が認められた。これらの変化は 14 日間の回復期間終了時（Day 43）にみられず、回復性が認められた。

病理組織学的検査では、3 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で胸骨及び大腿骨骨髄の軽微～軽度のびまん性顆粒球過形成、肺の軽微～中等度の多巣性肺胞マクロファージ及び脾臓の細動脈周囲リンパ鞘のリンパ球枯渇が認められ、30 mg/kg/day の雄の腎臓で軽度の集合管上皮のびまん性好塩基性化が認められた。骨髄及び脾臓の変化はオザニモドの薬理作用に一致しており、有害な変化ではないと考えられた。これらの変化は 14 日間の回復期間終了時（Day 43）にみられず、回復性が認められた。

以上より、オザニモドをサルに最高用量 30 mg/kg/day で 28 日間経口投与した。本試験の NOAEL は、3 mg/kg/day 以上の用量で肺の変化（重量増加及び病理組織学的変化）が認められたことから、0.15 mg/kg/day と推定された。

3.3.3 サル 13 週間反復経口投与毒性試験

［試験番号 026715-1］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.15、3 及び 30 mg/kg/day の用量でカニクイザル（1 群雌雄各 3 匹）に 13 週間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査）、器官重量、剖検、病理組織学的検査並びにオザニモド、RP101075 及び RP101442 の TK とした。本試験のオザニモドの TK 値を Table 3.3.3-1 に示す。

オザニモドの Cmax 及び AUC(0-24h)は、Day 1 及び Week13 の 0.15～3 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加した。また、Day 1 の Cmax 及び AUC(0-24h)は 3～30 mg/kg/day の間で用量比を下回って増加し、Week 13 の同用量間の Cmax は概して用量に比例して増加し、AUC(0-24h)は用量比を上回って増加した。また、性差及び蓄積は認められなかった。

Approved v2.0

Table 3.3.3-1: サル 13 週間投与試験におけるトキシコキネティクス値

Analyte Parameter	Dosing Period	Sex	Ozanimod (mg/kg/day)		
			0.15	3	30
Ozanimod					
Cmax (ng/mL)	Day 1	Male	3.94	72.9	428
		Female	3.60	74.2	374
	Week13	Male	3.36	65.6	790
		Female	3.91	81.6	754
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	Day1	Male	52.1	884	7260
		Female	46.1	984	5850
	Week13	Male	39.8	769	12400
		Female	44.5	968	13600

Source: Report 026715-1
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration

いずれの用量においても、死亡例は認められず、オザニモドに関連した眼科学的検査、心電図検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検所見に有害な変化は認められなかった。

全用量の雌及び 30 mg/kg/day の雄で脱毛が認められた。3 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で軟便、変色便及び排糞量減少がみられ、30 mg/kg/day の雌雄で振戦、同用量の雄で散発的な嘔吐及び脱水、同用量の雌で活動量減少が認められた。30 mg/kg/day の雌雄で散発的な摂餌量の減少がみられ、これらの変化に関連して体重増加量に軽度の減少がみられ、オザニモドに関連した軽微な変化であると考えられた。

血液学的検査では、全用量の雌雄で対照群と比較して白血球数、好塩基球数及びリンパ球数の減少が Day 38～87 まで継続して認められ、好酸球数及び単球数の減少が散見された。これらの変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。

器官重量では、全用量の雌雄で脾臓の絶対及び相対重量の減少が認められ、全用量の雌で肝臓及び肺の絶対及び相対重量の増加が認められ、3 mg/kg/day の雌及び 30 mg/kg/day の用量の雌雄で副腎の絶対及び相対重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、3 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で副腎の軽度～中等度のびまん性皮質肥大並びに腎臓の近位尿細管上皮細胞の軽微な細胞質及び核の大小不同及び好塩基性尿細管、30 mg/kg/day の雌雄で脾臓の細動脈周囲リンパ鞘の軽度のリンパ球枯渇、肺の肺胞マクロファージの軽微～軽度の空胞化、十二指腸、空腸及び腸間膜リンパ節のマクロファージの軽度の空胞化、胸骨及び大腿骨骨髄の顆粒球過形成並びに肝臓の軽微な肝細胞肥大及び肝細胞壊死が認められた。

Approved v2.0

以上より、オザニモドをサルに最高用量 30 mg/kg/day で 13 週間経口投与した。本試験の NOAEL は、3 mg/kg/day 以上の用量で副腎及び腎臓に病理組織学的変化が認められたことから、0.15 mg/kg/day と推定された。

3.3.4 サル 39 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験

［試験番号 30477］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.1、1 及び 15 mg/kg/day の用量でカニクイザル（1 群雌雄各 9 匹）に 39 週間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査）、器官重量、剖検、病理組織学的検査並びにオザニモド、RP101075、RP101442、RP101988、RP101124 の TK とした。本試験のオザニモド及び RP101124 の TK 値を Table 3.3.4-1 に示す。計画剖検は、投与 26 週（1 群雌雄各 3 匹）、39 週間の投与期間終了時（1 群雌雄各 4 匹）及び 6 週間の回復期間終了時（1 群雌雄各 2 匹）に実施した。

オザニモドの Cmax は、Day 1、Week 26 及び 39 の 0.1～15 mg/kg/day の間で用量比を下回って増加し、AUC(0-last)は用量比を上回って増加した。RP101124 の Cmax は Day 1、Week 26 及び 39 の 1～15 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加し、AUC(0-last)は Day 1、Week 26 及び 39 の 0.1～15 mg/kg/day の間で用量比を上回って増加した。オザニモド及び RP101124 では概して性差は認められず、Week 39 でわずかに蓄積が認められた。

Table 3.3.4-1: サル 39 週間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

Analyte Parameter	Study Day	Ozanimod (mg/kg/day)		
		0.1	1	15
Ozanimod				
Cmax (ng/mL)	Day 1	2.30	19.7	252
	Week 26 (Day 183)	2.13	18.6	225
	Week 39 (Day 274)	2.08	17.9	236
AUC(0-last) (ng•h/mL)	Day1	16.9	185	2865
	Week 26 (Day 183)	17.5	194	3024
	Week 39 (Day 274)	17.8	197	3262
RP101124				
Cmax (ng/mL)	Day 1	BLQ	3.13	37.9

Approved v2.0

Table 3.3.4-1: サル 39 週間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

Analyte Parameter	Study Day	Ozanimod (mg/kg/day)		
		0.1	1	15
AUC(0-last) (ng•h/mL)	Week 26 (Day 183)	BLQ	3.95	57.7
	Week 39 (day 274)	BLQ	3.70	52.9
	Day1	0.297	43.5	589
	Week 26 (Day 183)	1.67	63.3	831
	Week 39 (Day 274)	1.70	58.7	801

Source: Report 30477
AUC(0-last) = area under the concentration-time curve 0 to time of the last measurable concentration; BLQ = below limit of quantitation; Cmax = maximum observed concentration

いずれの用量においても、死亡例は認められず、オザニモドに関連した一般状態、体重、眼科学的検査、心電図検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検所見に有害な変化は認められなかった。

血液学的検査では、全用量の雌雄で主にリンパ球数減少に伴う中等度～顕著な白血球数減少、また、好中球数及び好塩基球数の減少が認められた。これらの変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。

器官重量では、1 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で肺の絶対及び相対重量の増加及び脾臓の絶対及び相対重量の減少が認められた。

病理組織学的検査では、1 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で胸腺の皮髄比の軽微～軽度の減少、脾臓の白脾髄の軽微～軽度の萎縮及び細胞密度の減少並びに肺の軽微～軽度の肺組織球症が認められた。6 週間の回復期間終了時に胸腺及び脾臓の変化は認められず、完全な回復性が確認された。また、15 mg/kg/day の雄の 1 例で肺の軽微な肺組織球症が認められ、本所見の回復が遅いことが示唆された。胸腺及び脾臓の変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。

以上より、オザニモドをサルに最高用量 15 mg/kg/day で 39 週間経口投与した。本試験の NOAEL は、1 mg/kg/day 以上の用量で肺の変化（重量増加及び病理組織学的変化）が認められたことから、0.1 mg/kg/day と推定された。

Approved v2.0

4 遺伝毒性試験

オザニモド及びその代謝物（RP101075、RP101442、RP101988、RP101124、CC112273 及び CC1084037）の in vitro 遺伝毒性を、ICH ガイドライン「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス（S2(R1)）」に従って in vitro の細菌を用いた復帰突然変異試験、HPBL を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験、TK6 細胞を用いる in vitro 小核試験の組合せにより評価し、さらに不純物である *不純物A の細菌を用いた復帰突然変異試験により評価した。また、オザニモド及び CC1084037 のラットを用いた小核及びコメット試験を実施した。

4.1 In vitro 試験

4.1.1 復帰突然変異試験

ネズミチフス菌（*S typhi*）及び大腸菌（*E coli*）を用いた復帰突然変異試験において、一部の試験を除き ICH ガイドラインで推奨される最高用量まで評価した。

4.1.1.1 オザニモド

［試験番号 AD03BC.850.BTL、AA93887］

スクリーニング試験では S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 1000 µg/mL の濃度まで、本試験では S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で 0.67～1000 µg/plate の用量までオザニモドの変異原性は認められなかった。

4.1.1.2 代謝物

4.1.1.2.1 RP101075

［試験番号 AC31AY.850.BTL］

S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 1000 µg/mL の濃度まで RP101075 の変異原性は認められなかった。

4.1.1.2.2 RP101442

［試験番号 AD03BD.850.BTL］

S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 1000 µg/mL の濃度まで RP101442 の変異原性は認められなかった。

4.1.1.2.3 RP101988

［試験番号 AE86CZ.502ICH.BTL］

予備試験及び本試験のいずれにおいても、S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 5000 µg/plate の用量まで RP101988 の変異原性は認められなかった。

4.1.1.2.4 RP101124

［試験番号 AE86DA.502ICH.BTL］

予備試験及び本試験のいずれにおいても、S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 5000 µg/plate の用量まで RP101124 の変異原性は認められなかった。

4.1.1.2.5 CC112273

［試験番号 AF00PS.501028.BTL、AF00PS.502ICH.BTL］

予備試験及び本試験のいずれにおいても、S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 5000 µg/plate の用量まで CC112273 の変異原性は認められなかった。

4.1.1.2.6 CC1084037

［試験番号 RPC1063-TOX-2843］

予備試験及び本試験のいずれにおいても、S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 5000 µg/plate の用量まで CC1084037 の変異原性は認められなかった。

4.1.1.3 不純物

4.1.1.3.1 *不純物A

［試験番号 AE81YV.502ICH.BTL］

予備試験及び本試験のいずれにおいても、S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 5000 µg/plate の用量まで *不純物A の変異原性は認められなかった。

4.1.2 マウスリンフォーマ試験

4.1.2.1 オザニモド

［試験番号 AA93888］

1.7～100 µg/mL の濃度における S9 代謝活性化の存在下及び 0.26～75 µg/mL の濃度における S9 代謝活性化の非存在下の 4 時間曝露並びに 0.17～700 µg/mL の濃度における S9 代謝活性化の非存在下の 24 時間曝露でオザニモドの変異原性は認められなかった。

4.1.3 染色体異常試験

HPBL を用いた染色体異常試験の予備試験及び本試験（S9 代謝活性化画分存在下及び非存在下）において、ICH ガイドラインで推奨される最高濃度まで評価した。

4.1.3.1 CC112273

［試験番号 AF00PS.341ICH.BTL］

溶解性及び細胞毒性の評価結果に基づき設定した 5～35 µg/mL の濃度における S9 代謝活性化の存在下並びに 5～20 µg/mL の濃度における S9 代謝活性化の非存在下の 4 時間曝露及び S9 代謝活性化の非存在下の 20 時間曝露で CC112273 は染色体異常誘発性を示さなかった。

4.1.4 In vitro 小核試験

4.1.4.1 CC1084037

［試験番号 RPC1063-TOX-2844］

TK6 細胞の細胞毒性の評価に基づき設定した 7～30 µg/mL の濃度における S9 代謝活性化の存在下及び非存在下の 4 時間曝露並びに 1～8 µg/mL の濃度における S9 代謝活性化の非存在下の 27 時間曝露の結果、S9 代謝活性化の非存在下の 4 及び 27 時間曝露で小核誘発が認められた。これらの小核誘発が異数性誘発性又は染色体異常誘発性によるかを明らかにするために再試験を実施し、抗動原体抗体（CREST）染色した。7～20 µg/mL の濃度における S9 代謝活性化の存在下及び非存在下の 4 時間曝露並びに 1～7 µg/mL の濃度における S9 代謝活性化の非存在下の 27 時間曝露で実施した結果、S9 代謝活性化の非存在下の 4 時間曝露及び 27 時間曝露で小核誘発が認められ、CREST 染色により混合型（異数性誘発性及び染色体異常誘発性）であることが示された。

以上より、TK6 細胞を用いた小核試験では陽性であり、CREST 染色を実施した再試験では混合型であったため、CC1084037 の遺伝毒性の有無は不確かであると考えられた。

4.2 In vivo 試験

4.2.1 オザニモド

［試験番号 AA99751］

オザニモドを 0（媒体対照）、251、448 及び 800 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 5 匹）に 2 日間（1 日 2 回）経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 20 mL/kg とした。評価項目は、生死、一般状態、多染性赤血球/正染性赤血球（PCE/NCE）比及び小核を有する多染性赤血球（MN-PCE）数とした。

いずれの用量においても、死亡例は認められず、被験物質投与群で流涎過多や摂餌行動が認められた。448 mg/kg/day 以上の用量の雌で PCE/NCE 比の統計学的に有意な減少が認められた。この変化は中等度の細胞毒性を示し、許容可能であると考えられた。いずれの用量においても MN-PCE の統計学的に有意な増加は認められなかった。

以上より、オザニモドを最高用量 800 mg/kg/day で 2 日間投与したラットの骨髄において、遺伝毒性は認められなかった。

Approved v2.0

4.2.2 CC1084037

［試験番号 RPC1063-TOX-2957］

CC1084037 を 0（媒体対照）、250、500 及び 1000 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 6 匹）に 3 日間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 20 mL/kg とした。評価項目は、骨髄を用いた小核試験では MN-PCE/PCE 比とし、肝臓を用いたコメット試験では細胞中の全 DNA 量とテール中の DNA 量の比率（%Tail DNA）、血漿中 CC1084037 濃度測定とした。

3 回目投与の 3～4 時間後の血漿中 CC1084037 濃度はヒト臨床推奨用量（0.92 mg）の Cmax である 1.41 ng/mL（母集団薬物動態解析により予測した日本人 UC 患者における CC112273 の定常状態の曝露量に換算係数を乗じて算出；報告書 BMSC-PMX-OZANIMOD-4571 及び RPC01-1914）を上回る曝露量であり、250、500 及び 1000 mg/kg/day における曝露量（曝露量比）はそれぞれ 43.9 ng/mL（ヒトの 31 倍）、37.5 ng/mL（同 27 倍）及び 62.1 ng/mL（同 44 倍）であった。

小核試験では、いずれの用量でも媒体対照群と比較して MN-PCE/PCE 比の統計学的に有意な増加は認められなかった。なお、500 mg/kg/day 以上の用量の雌で媒体対照群と比較して PCE/総赤血球数（EC）比の統計学的に有意な減少が認められ、細胞毒性が示唆された。

コメット試験では、いずれの用量でも媒体対照群と比較して%Tail DNA の統計学的に有意な増加は認められず、用量反応性も認められなかった。

以上より、4.1.4.1 項の in vitro 小核試験で遺伝毒性の有無が不確かであったため、本試験を実施した。その結果、CC1084037 を最高用量 1000 mg/kg/day の用量で 3 日間投与したラットの骨髄及び肝臓において、遺伝毒性は認められなかった。

5 がん原性試験

各試験ではオザニモド及びその代謝物の血中濃度を測定したが、オザニモド及びヒトにおいて総薬物関連曝露量の 10%を超えているヒト主要代謝物（RP101124 及び CC112273）の TK 値のみを記載した。

5.1 マウス 28 日間反復経口投与用量設定毒性試験

［試験番号 72207］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.4、4 及び 80 mg/kg/day の用量でマウス（1 群雌雄各 10 匹）に 28 日間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態観察、体重、摂餌量、臨床病理学的検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）、器官重量、剖検、病理組織学的検査並びにオザニモド、RP101075、RP101988、RP101442 及び RP101124 の TK とした。本試験のオザニモド及び RP101124 の TK 値を Table 5.1-1 に示す。

Approved v2.0

オザニモド及び RP101124 の全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は、4～80 mg/kg/day の間の Cmax でばらつきが認められたことを除き、0.4～80 mg/kg/day の間では概して用量に比例して増加した。オザニモドの全身曝露量は性差が認められなかったが、RP101124 の全身曝露量は雌より雄で顕著に低値であった。

Table 5.1-1: マウス 28 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値

Analyte Parameter	Dosing Period	Sex	Ozanimod (mg/kg/day)		
			0.4	4	80
Ozanimod					
Cmax (ng/mL)	Day 28	Male	16.5	167	2062
		Female	16.5	179	1934
AUC(0-24h) (ng•h/mL)		Male	192	2025	41226
		Female	167	1792	32317
RP101124					
Cmax (ng/mL)	Day 28	Male	0.928	10.1	274
		Female	2.21	20.0	324
AUC(0-24h) (ng•h/mL)		Male	8.68	126	3215
		Female	16.0[a]	186	3960

Source: Report 72207
AUC(0-last) = area under the concentration-time curve 0 to time of the last measurable concentration ; AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration

[a] AUC(0-last) reported (analyte was below limit of quantitation at 24 hours postdose)

いずれの用量においても、死亡例は認められず、オザニモドに関連した一般状態、摂餌量及び血液生化学的検査に有害な変化は認められなかった。80 mg/kg/day の雌雄で体重増加量の増加が認められた。

血液学的検査では、全用量の雄及び 4 mg/kg/day 以上の用量の雌でリンパ球数の顕著な減少が認められた。これらの変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。

器官重量では、全用量の雌雄で肺重量の増加及び脾臓重量の減少、雄で心臓重量の増加が認められ、80 mg/kg/day の雌雄で肝臓重量の増加、雄で胸腺重量の減少が認められた。

病理組織学的検査では、胸腺において全用量で皮髄比の軽微～中等度の減少が認められた。脾臓において全用量で辺縁帯の軽微～軽度の萎縮及び細胞密度の減少がみられ、4 mg/kg/day 以上の用量で肺に軽微～軽度の肺胞マクロファージ集簇が認められた。胸腺及び脾臓の変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。

Approved v2.0

以上より、オザニモドをマウスに最高用量 80 mg/kg/day で 28 日間経口投与した。本試験の NOAEL は、4 mg/kg/day 以上の用量で肺の変化（肺の重量増加及び病理組織学的変化）が認められたことから、0.4 mg/kg/day と推定された。

5.2 rasH2-Tg マウス 26 週間経口投与がん原性試験

［試験番号 AE18BZ.7G8R.BTL］

オザニモドを 0（媒体対照）、8、25 及び 80 mg/kg/day の用量で CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウス（1 群雌雄各 25 匹）に 26 週間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。陽性対照として雌雄各 10 匹の CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスにウレタンを 1000 mg/kg で Day 1、3 及び 5 に腹腔内投与し、がん原性を検出する試験系の感度を検証した。ウレタンの媒体には生理食塩水を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。計画剖検は、投与 26 週（Day 177）又は 27 週（Day 183 又は 184）に実施した。さらに、オザニモド及びその代謝物（RP101075、RP101442、RP101988 及び RP101124）の TK 測定を Tg マウスと同じ用量で投与した CByB6F1 野生型マウスを用いて実施した。本試験のオザニモド及び RP101124 の TK 値を Table 5.2-1 に示す。

オザニモド及び RP101124 の Cmax は 8～25 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加し、25～80 mg/kg/day の間では用量比を下回って増加した。また、AUC(0-last)は 8～80 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加した。オザニモドの Cmax 及び AUC(0-last)は概して雌より雄で高値であり、RP101124 の Cmax 及び AUC(0-last)は雌より雄で低値であった。オザニモド及び RP101124 では軽度な蓄積が認められた。

Table 5.2-1: rasH2-Tg マウス 26 週間がん原性試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

Analyte Parameter	Study Day	Ozanimod (mg/kg/day)		
		8	25	80
Ozanimod				
Cmax (ng/mL)	Day 1	485	1314	2273
	Week 26	679	1840	4125
AUC(0-last) (ng•h/mL)	Day 1	6228	19694	33525
	Week 26	8007	24830	77645
RP101124				
Cmax (ng/mL)	Day 1	16.6	45.3	99.9
	Week 26	23.2	65.7	173
AUC(0-last) (ng•h/mL)	Day 1	271	679	1843
	Week 26	404	1133	3447

Approved v2.0

Source: Report AE18BZ.7G8R.BTL
AUC(0-last) = area under the concentration-time curve 0 to time of the last measurable concentration; Cmax = maximum observed concentration

媒体対照群の雌雄全例が計画剖検まで生存した。オザニモドに関連した死亡は主に 25 及び 80 mg/kg/day で認められ、その死因は主に血管肉腫であった。25 mg/kg/day の雄で瀕死状態及び死亡例がみられたため、40%が死亡した時点で 15 例の生存例を Day 177（Week 26）に剖検し、その他のすべての生存例は、Day 183 又は 184（Week 27）に剖検した。計画剖検時の生存率を Table 5.2-2 に示す。

Table 5.2-2: 26 週間がん原性試験における rasH2-Tg マウスの生存率

Dose (mg/kg/day)	Male					Female				
	0[a]	8	25	80	Urethane[b]	0[a]	8	25	80	Urethane[b]
Number of animals	25	25	25	25	10	25	25	25	25	10
Unscheduled deaths	0	1	10	9	0	0	1	3	9	0
Terminal sacrifice	25	24	15	16	10	25	24	22	16	10
Survival rate (%)	100	96	60	64	100	100	96	88	64	100

[a] Vehicle control (0.5% CMC in water [pH2.2])
[b] Positive control (0.9% saline)

25 mg/kg/day 以上の用量の雄で Day 50 から円背位、自発運動の低下及び粗毛が認められた。

80 mg/kg/day の雄で Day 169 及び 183 に媒体対照群と比較して体重の統計学的に有意な減少がみられ、体重増加量も対照群と比較して統計学的に有意な減少（−39%）が認められた。また、この投与群の Day 1～183 の 1 日平均摂餌量は媒体対照群と比較して統計学的に有意に高値（雄で 18%、雌で 14%）であった。

全用量の雄並びに 25 mg/kg/day 以上の用量の雌で血管肉腫の発現頻度が、媒体対照群と比較して統計学的に有意に増加した。8 mg/kg/day の雌雄で認められた血管腫・血管肉腫の発現頻度は試験実施施設の背景値（それぞれ 0～6 及び 0～7）を超えなかった。25 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で認められた血管腫及び血管肉腫の発生頻度増加は、オザニモドに関連すると考えられた。その他にオザニモドに関連すると考えられる腫瘍発生は認められなかった。

血液学的検査では、全用量の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、網状赤血球数及び血小板数の増加が認められ、これらの変化の程度が最も大きかったのは 25 mg/kg/day

Approved v2.0

以上の用量の雄及び 80 mg/kg/day の雌であった。オザニモドに関連した変化として、全用量でリンパ球数及び好中球数の減少が認められた。上記の変化は、オザニモド投与群の雄で認められた血管肉腫、髄外造血及びリンパ球壊死の発現頻度の増加と関連していた。

器官重量では、80 mg/kg/day の雄で副腎重量の増加及び 25 mg/kg/day 以上の用量の雌で肺重量並びに全用量の雄及び 25 mg/kg/day の雌で心臓重量（25 mg/kg/day の雌は相対重量のみ）の増加が認められた。これらの変化はオザニモドに関連すると考えられた。

病理組織学的検査では非腫瘍性病変として、全用量の雌雄で心臓の軽微～中等度の心筋症及び脾臓の軽微～高度の髄外造血、全用量の雄及び 25 mg/kg/day 以上の用量の雌の肺の軽微～中等度の泡沫状マクロファージの浸潤、80 mg/kg/day の雌雄の腸間膜リンパ節の軽微～中等度の色素含有マクロファージの浸潤、25 mg/kg/day 以上の用量の雄及び全用量の雌の腸間膜リンパ節の軽微～中等度のリンパ球壊死、主に 80 mg/kg/day の雌雄に胃の軽微～中等度の腺胃の腺拡張及び軽微～中等度の腺粘膜の過形成が認められた。雄で副腎の軽微～軽度の皮質肥大及び軽微～中等度の空胞化並びに精巣上体の間質の炎症が認められた。

以上より、オザニモドを最高用量 80 mg/kg/day で 26 週間経口投与した rasH2-Tg マウスにおいて、25 mg/kg/day 以上の用量の雌雄で血管肉腫の発生頻度が統計学的に有意に増加した。したがって、非発がん量は 8 mg/kg/day と考えられた。

5.3 ラット 24 ヵ月間経口投与がん原性試験

［試験番号[redacted]-72515］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.2、0.7 及び 2 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 65 匹）に 24 ヵ月間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。評価項目は、生死、腫瘤の触診を含む一般状態、体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査並びにオザニモド、RP101075、RP101442、RP101988 及び RP101124 及び CC112273 の TK とした。計画剖検は、投与 104 週に実施した。本試験のオザニモド、RP101124 及び CC112273 の TK 値を Table 5.3-1 に示す［CC112273 は Week 27（Day 185）の 2 mg/kg/day のみ算出］。

オザニモドの Cmax 及び RP101124 の AUC(0-last)は 0.2～2 mg/kg/day の間で用量に比例して増加した。オザニモド、RP101124 及び C112273 では性差は認められなかった。オザニモド及び RP101124 では軽度の蓄積が認められた。

Table 5.3-1: ラット 24 ヵ月間がん原性試験におけるトキシコキネティクス値

Analyte Parameter	Study day	Sex	Ozanimod (mg/kg/day)		
			0.2	0.7	2
Ozanimod					
Cmax (ng/mL)	Day 0	Male	1.96	7.60	19.0

Approved v2.0

Table 5.3-1: ラット 24 ヵ月間がん原性試験におけるトキシコキネティクス値

Analyte Parameter	Study day	Sex	Ozanimod (mg/kg/day)		
			0.2	0.7	2
	Week 27 (Day 185)	Female	2.32	9.19	26.8
		Male	2.88	10.5	37.3
		Female	5.09	19.0	64.5
AUC(0-last) (ng•h/mL)	Day 0	Male	11.8	45.1	269
		Female	15.1	122	385
	Week 27 (Day 185)	Male	32.9	138	517
		Female	49.7	214	685
RP101124					
Cmax (ng/mL)	Day 0	Male	1.65	4.34	11.6
		Female	1.98	7.71	16.2
	Week 27 (Day 185)	Male	7.40	23.7	29.9
		Female	6.34	24.8	49.6
AUC(0-last) (ng•h/mL)	Day 0	Male	21.2	63.1	181
		Female	34.2	123	307
	Week 27 (Day 185)	Male	104	328	570
		Female	120	393	1050
CC112273					
Cmax (ng/mL)	Week 27 (Day 185)	Sex-combined	NA	NA	8.43
AUC(0-last) (ng•h/mL)			NA	NA	114

Source: Report [redacted]-72515
AUC(0-last) = area under the concentration-time curve 0 to time of the last measurable concentration; Cmax = maximum observed concentration; NA = not applicable

すべての用量で生存率及び触診による腫瘤発生頻度への影響、一般状態及び摂餌量の変化並びに剖検所見は認められなかった。すべての用量で対照群と比較して雄では投与 4 週から、雌で投与 8 週から体重の減少が認められた。計画剖検時の生存率を Table 5.3-2 に示す。

Table 5.3-2: 24 ヵ月間がん原性試験におけるラットの生存率

Dose (mg/kg/day)	Male				Female			
	0[a]	0.2	0.7	2	0[a]	0.2	0.7	2
Number of animals	65	65	64[b]	64[b]	65	65	65	65

Approved v2.0

Table 5.3-2: 24 ヵ月間がん原性試験におけるラットの生存率

	Male				Female			
Unscheduled deaths	47	44	35	47	48	43	41	40
Terminal sacrifice	18	21	29	17	17	22	24	25
Survival rate (%)	28	32	45	27	26	34	37	38

[a] 0.5% CMC in water (pH2.2)
[b] Number of animals was corrected for accidental deaths.

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として全用量の雄及び 0.7 mg/kg/day 以上の用量の雌で脳視床の鉱質沈着の発現頻度の用量依存的な増加が認められた。これらの変化は対照群にも認められたが、発現頻度は低く、鉱質沈着は炎症反応を誘発しておらず、加齢ラットの脳、特に視床にまれにみられると報告されている自然発生性変化[6]の増悪であると考えられた。

そのほかに、全用量の雌雄で肝臓の好塩基性及び好酸性肝細胞巣が認められたが、オザニモド投与との関連性は不明であった。

オザニモドに関連した腫瘍は認められなかったが、0.7 mg/kg/day の雄で副腎髄質の褐色細胞腫の発生率が対照群と比較して統計学的に有意に増加した。この変化は雌で認められず、2 mg/kg/day の雄の発生率は対照群と同程度であり、明確な用量反応性もなかった。したがって、副腎髄質の褐色細胞腫の発生率増加は生物学的変動範囲内であり、オザニモドに関連性はないと考えられた。さらに、0.2 mg/kg/day の雌で対照群と比較して膵島細胞腫瘍及び腺腫の発生率の統計学的に有意な増加が認められた。0.2 mg/kg/day の雌で膵島細胞腺腫の発生率は 6.2%であり、試験実施施設の背景値（0%～5.7%）をわずかに上回っているが、0.7 及び 2 mg/kg/day の雌の発生率はともに 4.6%で試験実施施設の背景値の範囲内であった。なお、膵島細胞腺腫は対照群の 4 例の雄で認められた。さらに、0.2 及び 2 mg/kg/day の雌で膵島細胞腫瘍の発生率はそれぞれ 4.6%及び 1.5%であり、試験実施施設の背景値の範囲内（0%～4.6%）であった。この変化は雄では認められず、オザニモド投与に関連した膵臓の炎症性、変性性変化及び前がん性病変（膵島細胞過形成）の増加が認められなかった。したがって、0.2 mg/kg/day の雌で認められた膵島細胞腫瘍及び腺腫の発生率増加は生物学的変動範囲内であり、オザニモドに関連性はないと考えられた。

以上より、オザニモドを最高用量 2 mg/kg/day で 24 ヵ月間経口投与したラットにおいて、いずれの用量でも腫瘍性病変が認められなかった。したがって、非発がん量は 2 mg/kg/day と考えられた。

Approved v2.0

6 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いたFEED試験、ラット及びウサギを用いたEFD試験（CC112273のウサギを用いたEFD用量設定試験を含む）、ラットを用いたPPND試験を実施した。各試験ではオザニモド及びその代謝物の血中濃度を測定したが、オザニモド及びヒトにおいて総薬物関連曝露量の10%を超えているヒト主要代謝物であるRP101124のTK値のみを記載した。

6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

6.1.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

［試験番号 AB07244］

オザニモドを0（媒体対照）、0.2、2及び30 mg/kg/dayの用量で雌雄ラット（1群雌雄各20匹）に1日1回経口投与した。媒体には0.5% CMC水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は5 mL/kgとした。雌雄ともに交配前2週間投与した後交配させ、雄は計画剖検前日まで、雌は妊娠7日まで引き続き投与した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、交尾行動、精子検査、剖検、生殖器官重量（精巣及び精巣上体、卵巣）及び帝王切開（妊娠13日）による子宮内検査とした。

いずれの用量でも死亡例は認められなかった。30 mg/kg/dayの雌雄で投与直後の流涎過多が雄では投与期間を通して認められ、雌では散発的に認められた。2 mg/kg/day以上の用量の雌雄で体重増加量及び摂餌量の用量依存的な軽微な減少が認められた。これらの変化は交配前の投与開始数日間に最も顕著であった。いずれの用量でも交配成績、受胎能、胚生存率、剖検所見、生殖器官重量及び精子検査パラメータ（精子数及び運動性）に有害な影響は認められなかった。

以上より、オザニモドを最高用量30 mg/kg/dayで経口投与した雌雄ラットにおいて、いずれの用量でも雌雄の生殖機能及び初期胚発生に有害な影響が認められなかったことから、本試験のNOAELは、雌雄の一般毒性及び生殖能に関していずれも30 mg/kg/dayと推定された。

6.2 胚・胎児発生に関する試験

6.2.1 オザニモド

6.2.1.1 ラット胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験

［試験番号 AB03214］

オザニモドを0（媒体対照）、0.2、2及び40 mg/kg/dayの用量で妊娠ラット（1群6匹）の妊娠6～17日に1日1回経口投与した。媒体には0.5% CMC水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は5 mL/kgとした。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、帝王切開（妊娠20日）による子宮内検査とした。胎児の検査項目は、体重、性比並びに形態観察（外表検査）とした。

いずれの用量でも死亡例は認められず、一般状態の変化及び剖検所見は認められなかった。

Approved v2.0

40 mg/kg/day では、全例が妊娠したが、その全例で後期吸収胚がみられ、生存胎児がみられなかった（着床後胚死亡率 100%）。妊娠が継続されなかった（全胚死亡）ことにより、妊娠末期に体重増加量が減少し、摂餌量がわずかに減少する傾向が認められた。0.2 及び 2 mg/kg/day の用量では、体重、体重増加量及び摂餌量に影響は認めらなかった。すべての雌が妊娠し（2 mg/kg/day の 1 例除く）、生存胎児が認められた。着床前及び着床後胚死亡率並びに生存胎児数は対照群と同程度であった。胎児については、胎児の平均体重及び性比は対照群と同程度であり、外表検査で異常は認められなかった。

以上より、オザニモドを最高用量 40 mg/kg/day で経口投与した妊娠ラットにおいて、40 mg/kg/day で母動物及び胚・胎児発生に対する有害な影響が認められたため、本試験における母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に関する無作用量（NOEL）は、いずれも 2 mg/kg/day と推定された。

6.2.1.2 ラット胚・胎児発生に関する試験

［試験番号 AB03215］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.2、1 及び 5 mg/kg/day の用量で妊娠ラット（1 群 25 匹）の妊娠 6～17 日に 1 日 1 回経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、剖検、帝王切開（妊娠 20 日）による子宮内検査並びにオザニモド、RP101075 及び RP101442 の TK とした。本試験のオザニモドの TK 値を Table 6.2.1.2-1 に示す。胎児の検査項目は、体重、性比並びに形態観察（外表、内臓及び骨格検査）とした。

オザニモドの Cmax 及び AUC(0-24h)は、いずれの採血日も 0.2～1 mg/kg/day の間で用量に比例して増加し、1～5 mg/kg/day の間で用量比を上回って増加した。また、いずれの用量でも反復投与により蓄積は認められなかった。

Table 6.2.1.2-1: ラット EFD 試験におけるトキシコキネティクス値

Analyte Parameter	Study Day	Ozanimod (mg/kg/day)		
		0.2	1	5
Ozanimod				
Cmax (ng/mL)	GD 6	3.67	17.4	109
	GD 17	4.75	24.4	169
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	GD 6	43.6	202	1306
	GD 17	54.1	284	1903

Source: Report AB03215
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; GD = gestation day

Approved v2.0

いずれの用量でも死亡例は認められず、一般状態の変化は認められなかった。5 mg/kg/day で体重増加量及び摂餌量の軽度の減少が認められた。体重への影響は妊娠末期に顕著であり、その原因は生存胎児数の減少及び顕著な胚致死作用と考えられた。

全用量で主にリンパ球減少を伴う用量依存的な白血球数減少が認められた。これらの変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。

妊娠動物数は対照群、0.2、1 mg/kg/day でそれぞれ 25 例、24 例、25 例であり、1 mg/kg/day 以下の用量では全例で生存胎児が得られたが、5 mg/kg/day では 18 例であった。5 mg/kg/day では、母動物 7 例の全胚死亡による着床後胚死亡率の顕著な増加（主に後期吸収）がみられた。その結果、5 mg/kg/day では、生存胎児数が顕著に減少した。

5 mg/kg/day では、胎児体重が対照群と比較してわずかに減少した。いずれの用量でも胎児の性比に影響は認められなかった。奇形胎児が 0.2 及び 5 mg/kg/day の用量でそれぞれ 1 例（母動物 1 例）及び 4 例（母動物 3 例）認められたが、対照群及び 1 mg/kg/day では認められなかった。5 mg/kg/day の形態学的変化として、全身浮腫が 3 例（母動物 2 例）及び精巣位置異常が 2 例（母動物 2 例）で認められた。これらの変化はオザニモドに関連するものと考えられた。また、同用量で対照群及び試験実施施設の背景値と比較して、骨格の複数の領域（主に頭蓋骨、足、椎骨及び胸骨分節）の骨化遅延の発現率の増加が認められた。これらの変化は、胎児体重の減少などの胚・胎児毒性と一致した。

以上より、オザニモドを最高用量 5 mg/kg/day で経口投与した妊娠ラットにおいて、5 mg/kg/day で母動物及び胚・胎児発生に対する有害な影響が認められたため、本試験における母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に関する NOAEL は、いずれも 1 mg/kg/day と推定された。

6.2.1.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験

［試験番号 AB03216］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.25、2.5 及び 50 mg/kg/day の用量で妊娠ウサギ（1 群 6 匹）の妊娠 6～19 日に 1 日 1 回経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、帝王切開（妊娠 29 日）による子宮内検査とした。胎児の検査項目は、体重、性比並びに形態観察（外表検査）とした。

いずれの用量でも死亡例は認められず、一般状態の変化及び剖検所見は認められなかった。

50 mg/kg/day では、妊娠 29 日の計画剖検前に 4 例を流産により早期剖検し、残りの生存例 2 例では早期吸収により生存胚がみとめられなかった（着床後胚死亡率 100%）。本用量の全例で投与 1 日（妊娠 6 日）から顕著な摂餌量減少がみられ、その結果、体重減少及び連続数日間の排糞量減少又は無便が認められた。

Approved v2.0

2.5 mg/kg/day では、6 例中 1 例に生存胎児のいない早期吸収が認められた。体重、体重増加量及び摂餌量は対照群と比較して軽度に増加した。着床前胚死亡率は対照群と同程度であったが、着床後胚死亡率は顕著に増加し、試験実施施設の背景値を超えていた。そのため、生存胎児数は対照群と比較して少なく、試験実施施設の背景値を下回った。胎児体重は対照群と同程度であった。

0.25 mg/kg/day では、体重、体重増加量及び摂餌量が対照群と比較してわずかに高かったことを除き、その他の検査項目で変化は認められなかった。

以上より、オザニモドを最高用量 50 mg/kg/day で経口投与した妊娠ウサギにおいて、50 mg/kg/day で母動物に対する有害な影響がみられ、2.5 mg/kg/day で胚・胎児発生に対する有害な影響が認められたため、本試験における母動物の一般毒性に関する NOEL は 2.5 mg/kg/day、胚・胎児発生に関する NOEL は 0.25 mg/kg/day と推定された。

6.2.1.4 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

［試験番号 AB03217］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.2、0.6 及び 2 mg/kg/day の用量で妊娠ウサギ（1 群 22 匹）の妊娠 6～19 日に 1 日 1 回経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、剖検、帝王切開（妊娠 20 日）による子宮内検査並びにオザニモド、RP101075 及び RP101442 の TK とした。本試験のオザニモドの TK 値を Table 6.2.1.4-1 に示す。胎児の検査項目は、体重、性比並びに形態観察（外表、内臓及び骨格検査）とした。

オザニモドの Cmax 及び AUC(0-24h)は、0.2～2 mg/kg/day の間で用量に比例して増加し、反復投与による蓄積は認められなかった。

Table 6.2.1.4-1: ウサギ EFD 試験におけるトキシコキネティクス値

Analyte Parameter	Study Day	Ozanimod (mg/kg/day)		
		0.2	0.6	2
Ozanimod				
Cmax (ng/mL)	GD 6	1.32	3.69	14.6
	GD 19	BLQ	3.75	12.7
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	GD 6	NC	48.7	162
	GD 19	NC	40.1	130

Source: Report AB03217
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BLQ = below the limit of quantitation; Cmax = maximum observed concentration; GD = gestation day; NC = not calculated.

Approved v2.0

2 mg/kg/day の母動物の 1 例で妊娠 25 及び 27 日にケージ内の赤色液がみられ、妊娠 27 日に流産したため安楽死させた。この母動物は 5 個の早期吸収胚及び 2 個の着床痕が認められた。対照群の 1 例で体重及び摂餌量の顕著な減少並びに排糞量減少が認められたため、妊娠 16 日に安楽死させた。これらの変化の原因は不明であった。その他の死亡例、一般状態、体重増加量及び摂餌量の変化並びに剖検所見は認められなかった。

全用量で対照群と比較して白血球数及びリンパ球数の減少が認められた。これらの変化はオザニモドの薬理作用と一致しており、有害な変化ではないと考えられた。

妊娠動物数は、対照群、0.2、0.6 及び 2 mg/kg/day でそれぞれ 20 例、20 例、21 例、20 例であり、対照群の 1 例は帝王切開日に出産した。全用量で生存胎児が得られたが、2 mg/kg/day では、着床後胚死亡率の顕著な増加（早期及び後期吸収胚）がみられ、生存胎児数は顕著に減少した。いずれの用量でも胎児体重及び性比に影響は認められなかった。奇形胎児が 0、0.2、0.6 及び 2 mg/kg/day でそれぞれ 1 例（母動物 1 例）、3 例（母動物 3 例）、3 例（母動物 3 例）及び 9 例（母動物 3 例）認められた。胸骨奇形が 0.2、0.6 及び 2 mg/kg/day で異腹のそれぞれ 3 例、1 例及び 1 例認められたが、対照群でも 1 例認められたため、偶発的所見であると考えられた。しかし、血管の形態学的な変化として、2 mg/kg/day で 2 腹の同腹児 8 例に大血管奇形（主に大静脈弓）又は動脈欠損が認められ、0.6 mg/kg/day で異腹の同腹児 2 例に大血管奇形（主に大動脈弓）が認められた。これらの変化はオザニモドに関連するものと考えられた。また、0.6 mg/kg/day 以上の用量で対照群及び試験実施施設の背景値と比較して、骨格の複数の領域（主に足、椎骨、胸骨分節、肋骨及び鼻骨）の異常又は骨化遅延の発現率の増加が認められた。以上より、オザニモドを最高用量 2 mg/kg/day で経口投与した妊娠ウサギにおいて、2 mg/kg/day で母動物に対する有害な影響（流産）がみられ、0.6 mg/kg/day で胚・胎児発生に対する有害な影響（生存胎児数、着床後死亡率増加及び奇形胎児）が認められたため、本試験における母動物の一般毒性に関する NOAEL は 0.6 mg/kg/day、胚・胎児発生に関する NOAEL は 0.2 mg/kg/day と推定された。

6.2.2 CC112273

6.2.2.1 ウサギ胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験

［試験番号 1840-036］

CC112273 を 0（媒体対照）、10、30、60 及び 100 mg/kg/day の用量で妊娠ウサギ（1 群 6 匹）の妊娠 6～18 日に 1 日 1 回経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液、0.1% Tween 80 を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、帝王切開（妊娠 29 日）による子宮内検査並びに CC112273 の TK とした。本試験の CC112273 の TK 値を Table 6.2.2.1-1 に示す。胎児の検査項目は、体重、性比並びに形態観察（外表検査）とした。

Approved v2.0

CC112273 の Cmax 及び AUC(0-24h)は、妊娠 6 日及び 18 日の 10～30 mg/kg/day で概して用量の増加に伴って増加し、30～100 mg/kg/day の間では明らかな増加は認められなかった。また、反復投与により 100 mg/kg/day でのみ曝露量の減少が認められた。

Table 6.2.2.1-1: ウサギ EFD 試験におけるトキシコキネティクス値

Analyte Parameter	Study Day	CC112273 (mg/kg/day)			
		10	30	60	100
CC112273					
Cmax (ng/mL)	GD 6	0.615	2.58	4.76	3.62
	GD 18	0.576	3.92	4.18	1.05
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	GD 6	5.41	39.0	51.2	45.9
	GD 18	7.81	57.6	65.1	13.9

Source: Report 1840-036
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; GD = gestation day

60 mg/kg/day 以上の用量で母動物のそれぞれ 1 例で妊娠 21 及び 22 日から摂餌量の顕著な減少（< 5 g）が認められ、その後の妊娠 27 及び 26 日に流産したため、安楽死させた。摂餌量減少の原因は不明であった。その他の用量で生存率、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、帝王切開パラメータ、胎児体重及び胎児の外表検査における変化並びに母動物の剖検所見は認められなかった。

妊娠率は対照群、30 及び 100 mg/kg/day で 83%、10 及び 60 mg/kg/day で 100%であった。対照群、30 及び 100 mg/kg/day でそれぞれ 1 例ずつ妊娠が認められず、60 及び 100 mg/kg/day でそれぞれ 1 例が妊娠 26 及び 27 日に流産したため、各用量で評価した妊娠動物はそれぞれ 5 例、6 例、5 例、5 例及び 4 例であった。

全用量で黄体数、着床痕数、生存胎児数、吸収胚（早期吸収胚、後期吸収胚及び両方）、母動物あたりの生存胎児数及び着床前及び着床後胚死亡率は対照群と同程度であった。また、妊娠子宮重量、妊娠 29 日の妊娠子宮重量での補正体重及び体重増加量は対照群と同程度であった。

100 mg/kg/day では、対照群と比較して胎児体重減少（−12%）が認められた。

以上より、CC112273 を最高用量 100 mg/kg/day で経口投与した妊娠ウサギにおいて、60 mg/kg/day 以上の用量で母動物（摂餌量減少及び流産）及び 100 mg/kg/day で胚・胎児発生（胎児体重減少）に対する有害な影響が認められたため、本試験における母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に関する NOAEL はそれぞれ 30 mg/kg/day 及び 60 mg/kg/day と推定された。

Approved v2.0

6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

6.3.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

［試験番号 1840-012］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.2、0.7 及び 2 mg/kg/day の用量で妊娠ラット（1 群 25 匹）の妊娠 6 日～哺育 20 日に 1 日 1 回経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、分娩観察、母子間行動、剖検並びにオザニモド、RP101075、RP101442、RP101988 及び RP101124 の TK（妊娠 6 日及び哺育 20 日）とした。本試験のオザニモド及び RP101124 の TK 値を Table 6.3.1-1 に示す。出生児の検査項目（出生～離乳後）は、生死、性比、一般状態、体重、性周期、性成熟、神経行動学的評価（哺育時の行動、感覚及び発達評価、離乳後の自発運動量評価及び学習記憶評価）、生殖機能（交尾能及び受胎能）、剖検とした。

オザニモドの Cmax は、妊娠 6 日及び哺育 20 日の 0.2～2 mg/kg/day の間でわずかに用量比を上回って増加し、AUC(0-24h)は妊娠 6 日及び哺育 20 日の 0.7～2 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加した。RP101124 の全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は、妊娠 6 日及び哺育 20 日の 0.2～2 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加した。

Table 6.3.1-1: ラット PPND 試験におけるトキシコキネティクス値

Analyte Parameter	Study Day	Ozanimod (mg/kg/day) 0.2	0.7	2
Ozanimod				
Cmax (ng/mL)	GD 6	2.60	10.6	40.0
	LD 20	3.11	13.0	38.2
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	GD 6	14.4[a]	142	438
	LD 20	19.3[a]	142	431
RP101124				
Cmax (ng/mL)	GD 6	2.36	8.00	20.2
	LD 20	2.85	10.1	24.2
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	GD 6	33.7	115	315
	LD 20	52.4	154	477

Source: Report 1840-012
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; AUC(0-last) = area under the concentration-time curve 0 to time of the last measurable concentration; Cmax = maximum observed concentration; GD = gestation day; LD = lactation day; NA = not applicable; %AUCextrap = the percent of AUC(0-24h) extrapolated from Tlast to 24h

[a] AUC(0-last) reported (AUC(0-24h) not reported due to %AUCextrap > 25%).

Approved v2.0

いずれの用量でも母動物の死亡例は認められず、一般状態、体重及び体重増加量、分娩観察、摂餌量、剖検所見の有害な変化は認められなかった。

出生児において、オザニモド投与に関連した性比、一般状態、体重、性成熟、神経行動学的評価（哺育時の行動、感覚及び発達評価並びに離乳後の自発運動量評価並びに学習記憶評価）、生殖機能（交尾能及び受胎能）、剖検所見の有害な変化は認められなかった。なお、Day 81 に 0.7 mg/kg/day の雄の 1 例、Day 23 に 2 mg/kg/day の雌の 1 例が死亡したが死因は不明であった。オザニモド投与に関連した用量反応性及び相関性のない変化又は 10%未満の有害でない変化として、出生児の体重減少（−8%～−5%）が 2 mg/kg/day の雄（哺育 7 及び 21 日、出生後 28 日）及び雌（哺育 21 日）並びに雌雄合算値（哺育 7 及び 21 日）に認められ、2 mg/kg/day の雌で自発運動の増加及び性周期延長（対照群の 4.2 日と比較して 5.2 日）などが認められた。

以上より、オザニモドを最高用量 2 mg/kg/day で経口投与したラットにおいて、いずれの用量でも母動物及び出生児に対する有害な影響は認められなかったため、本試験における母動物の一般毒性及び出生児の発生に関する NOAEL はいずれも 2 mg/kg/day と推定された。

7 局所刺激性試験

オザニモドは経口投与されるため、局所刺激性については評価していない。

8 その他の毒性試験

8.1 免疫毒性試験

［試験番号 72864］

オザニモドを 0（媒体対照）、0.2、0.7 及び 2 mg/kg/day の用量でラット［主群及び T 細胞依存性抗体産生（TDAR）群：1 群雌雄各 10 匹］に 33 日間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。陽性対照としてシクロフォスファミドを 6 mg/kg/day の用量でラット（主群及び TDAR 群：雌雄各 5 匹）に 33 日間腹腔内投与した。媒体には注射用水（Day 1～13）及び生理食塩水（Day 14～33）を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。また、Day 7 及び 25 にキーホールリンペットヘシアニン（KLH）（1 mg/mL）の 700 µL を TDAR 群に皮下投与した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、免疫学的検査、器官重量（胸腺及び脾臓）、剖検とした。

いずれの投与群でも死亡例は認められず、一般状態の変化は認められなかった。オザニモド投与群では体重及び摂餌量の変化は認められなかったが、陽性対照群では体重及び摂餌量の減少が認められた。

血液学的検査では、オザニモドの全用量で主にリンパ球数減少を伴った白血球数減少が認められた。

免疫学的検査では、0.7 mg/kg/day 以上の用量の雄又は雌で一次及び二次抗原刺激による IgG 抗体産生の統計学的に有意な阻害作用が認められた。また、0.2 mg/kg/day の雌雄で同様の阻害作用が認め

Approved v2.0

られたが統計学的に有意でなかった。2 mg/kg/day の雌で抗 KLH IgM 抗体産生の統計学的に有意な阻害作用が認められた。末梢血中の T 及び B リンパ球数の用量依存的な減少が認められた。血中ナチュラルキラー（NK）細胞の軽微～軽度の増加が雄で認められた。器官重量では、脾臓の絶対及び相対重量の減少がオザニモドの 2 mg/kg/day 及び陽性対照群で認められた。陽性対照群の雌雄のすべてのリンパ球サブセットの絶対数減少が認められた。さらに、抗 KLH IgG 及び IgM 抗体産生は予測通りに阻害され、Day 12 の雄での抗 KLH IgM 抗体産生を除く全項目で統計学的に有意であった。オザニモドに関連した剖検所見は認められなかった。

以上より、オザニモドを最高用量 2 mg/kg/day で経口投与したラットにおいて、全用量でリンパ球数減少を伴った白血球数減少及び 2 mg/kg/day で脾臓重量の減少が認められ、これらの変化は S1P 調節薬の薬理作用と一致した。一次及び二次抗原刺激による IgG 抗体産生に対する阻害作用が全用量で認められたが、抗 KLH IgM 抗体産生に対する阻害作用は 2 mg/kg/day の雌のみで認められた。0.2 mg/kg/day で認められた変化は軽微であったため、本試験における NOAEL は 0.2 mg/kg/day と推定された。

8.2 依存性試験

オザニモドは米国において UC のほか MS 治療薬としても上市されており [4]、他の S1P 調節薬と同様に中枢神経に対し活性があると考えられること [5] から、ICH M3(R2)ガイドラインに従って依存性試験である薬物自己投与試験を実施した。

8.2.1 ラット静脈内自己投与試験

［試験番号 1840-037］

ラットにカテーテルを留置し、コカイン（0.56 mg/kg/injection）を用いた訓練により報酬獲得のためにレバー押し行動を行う自己投与モデルを作製した。その後、被験物質をオザニモド及び CC112273［0（媒体対照）、オザニモド：0.01、0.032 及び 0.1 mg/kg/injection、CC112273：0.000714、0.00143 及び 0.00214 mg/kg/injection］に置き換え、ラットに静脈内投与した。媒体には 35% Captisol 含有 5 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用いた。また、残りの自己投与モデルラットに陽性対照としてコカインを 0（生理食塩水対照）、0.056、0.1、0.18、0.32、0.56 及び 1.0 mg/kg/injection の用量で静脈内投与した。媒体には生理食塩水を用いた。試験の構成を Table 8.2.1-1 に示す。3 日間連日で 1 日 3 回連続測定を各 1 時間実施し、検査項目は、生死、一般状態、体重及び薬物乱用傾向に関する行動指標（自己投与回数、被験物質に対する反応率、1 日総薬物摂取量）とした。

Table 8.2.1-1: ラット自己投与による依存性試験

Test article	Dose (mg/kg/injection)[a,b]	Number of animals	
		Male	Female
Saline Control	0	30	28

Approved v2.0

Table 8.2.1-1: ラット自己投与による依存性試験

Test article	Dose (mg/kg/injection)[a,b]	Number of animals	
		Male	Female
Cocaine	0.056	6	6
	0.1	6	6
	0.18	6	6
	0.32	6	6
	0.56[c]	30	28
	1.0	6	6
Vehicle[d]	0	6	6
Ozanimod	0.01	6	6
	0.032	6	6
	0.1	6	6
CC112273	0.000714	6	6
	0.00143	6	5
	0.00214	6	6

[a] Animals were conditioned to self-administer cocaine. Once self-administration was established with cocaine, various doses of the maintenance drug and its vehicle (saline), as well as the test articles, were administered during 1-hour access periods over the course of three consecutive days. Substitution tests were interspersed with cocaine maintenance training sessions. Three consecutive cocaine self-administration sessions with less than 20% variability were imposed between treatments to ensure that the self-administration of the maintenance dose of cocaine remained stable during the testing period. At least 6 animals were tested at each treatment, except as noted. A test condition constituted three consecutive sessions of testing at any given treatment.

[b] The first two tests in the series conducted were 0.56 mg/kg/injection of cocaine and saline to clearly identify that animals were self-administering the maintenance dose of cocaine prior to initiating any other test sessions.

[c] Training/maintenance dose level of cocaine used throughout the study.

[d] Vehicle: 35% (w/v) Captisol in 5 mM citrate buffer, pH 4.

オザニモド及び CC112273 のいずれの用量でも死亡例が認められず、一般状態及び体重の変化は認められなかった。

オザニモド及び CC112273 投与により、固定比率 10（レバー押し 10 回に対して 1 回の被験物質投与）の投与スケジュールでの自己投与開始及び維持は認められず、いずれの用量の薬物乱用傾向に関する行動指標にも変化は認められなかった。なお、本試験の陽性対照であるコカインでは、いずれの薬物乱用傾向に関する行動指標にも性差は認められなかった。

以上より、オザニモド及び CC112273 は、本試験で用いた雌雄ラットにおいて強化効果を示さなかった。したがって、オザニモド及び CC112273 の薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられた。

Approved v2.0

8.3 代謝物の毒性試験

健康被験者に反復投与後のオザニモド及びその代謝物の血中濃度を測定した。オザニモド及びその代謝物の総曝露量に占める割合は、オザニモドで 6%、CC112273 で 73%、CC1084037 で 15%であった（Table 1-2）。ヒトの定常状態での主要活性代謝物である CC112273 の総曝露量に対する比率が 73%であったことから、本代謝物の毒性試験を実施した。CC112273 の半減期はヒトでは長いが、げっ歯類及びウサギでは比較的短く、反復投与による蓄積はごくわずかであった。CC112273 投与による毒性試験の実施可能性を検討するため、経口投与による全身曝露量の向上を検討する試験を実施した。

水系及び溶剤系溶媒における CC112273 の溶解性が低いため、非経口経路では全身曝露量の向上が期待できなかった。ラット依存性試験（8.2.1 項）において、多数の媒体を検討した結果、35% Captisol 含有 5 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用いた際に CC112273 の最大溶解濃度（15 µg/mL）が得られた。げっ歯類及びウサギではヒトに比べて速やかに代謝されるため、CC112273 を投与した際の全身曝露量は低かった。CC112273 の生殖発生毒性試験は、ウサギ EFD 試験のための用量設定試験を実施した（6.2.2.1 項）。CC112273 投与試験として、マウス及びラットに CC112273 を投与し、毒性及び TK を評価した。CC112273 投与試験において、全身曝露量が低かったことから未変化体であるオザニモドを投与した際に CC112273 の最も良好な曝露量が得られると結論された。また、オザニモドを投与した際の CC112273 の曝露量は、CC112273 投与の際の曝露量と比較して、臨床曝露量との比較において有用であると考えられた。CC112273 の曝露量及び曝露量比の詳細については、9 項に記載した。

8.3.1 CC112273 のマウス 28 日間反復経口毒性試験

［試験番号 AF00PS.2G3R.BTL］

CC112273 を 0（媒体対照）、10、30 及び 100 mg/kg/day の用量でマウス（1 群雌雄各 10 匹）に 28 日間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液（pH2.2）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態観察、体重、摂餌量、臨床病理学的検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）、器官重量、剖検、病理組織学的検査及び CC112273 の TK とした。本試験の TK 値を Table 8.3.1-1 に示す。

CC112273 の Cmax は、Day 1 の 10～30 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加し、10～100 mg/kg/day では用量比を下回って増加した。また、Day 27 の 10～30 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加し、30～100 mg/kg/day の間で変化は認められなかった。AUC(0-24h)は、Day 1 及び 27 の 10～30 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加し、10～100 mg/kg/day では用量比を下回って増加した。

Approved v2.0

Table 8.3.1-1: マウス 28 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

Analyte Parameter	Study Day	CC112273 (mg/kg/day)		
		10	30	100
CC112273				
Cmax (ng/mL)	Day 1	6.27	11.5	21.3
	Day 27	7.94	16.5	16.9
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	Day1	48.2	127	216
	Day 27	51.9	149	219

Source: Report AF00PS.2G3R.BTL
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.

いずれの用量においても、死亡例は認められず、オザニモドに関連した一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的所見の変化は認められなかった。

以上より、CC112273 を最高用量 100 mg/kg/day で 28 日間経口投与したマウスにおいて、いずれの用量でも全検査項目で変化が認められなかったことから、本試験における MTD は 100 mg/kg/day 超と推定された。

8.3.2 CC112273 のラット 96 日間反復経口毒性試験及び 29 日間回復性試験

［試験番号 1840-032］

CC112273 を 0（媒体対照）、10、30 及び 100 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 22 匹）に 96 日間経口投与した。媒体には 0.5% CMC 水溶液、0.1% Tween 80 を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査）、器官重量、剖検、病理組織学的検査及び CC112273 の TK とした。本試験の TK 値を Table 8.3.2-1 に示す。計画剖検は、96 日間の投与期間終了時（1 群雌雄各 16 匹）及び 29 日間の休薬期間終了時（1 群雌雄各 6 匹）に実施した。

CC112273 の Cmax 及び AUC(0-24h)は、用量比を下回って増加し、蓄積は認められなかった。

Table 8.3.2-1: ラット 96 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

Analyte Parameter	Study Day	CC112273 (mg/kg/day)		
		10	30	100
CC112273				
Cmax (ng/mL)	Day 1	2.91	3.12	5.81
	Day 94	4.12	6.01	7.20

Approved v2.0

Table 8.3.2-1: ラット 96 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

Analyte Parameter	Study Day	CC112273 (mg/kg/day)		
		10	30	100
AUC(0-24h) (ng·h/mL)	Day1	12.9	21.9	42.4
	Day 9-4	20.2	37.8	55.9

Source: Report 1840-032
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration

いずれの用量においても、CC112273 に関連した死亡例は認められなかった。なお、Day 78 に 100 mg/kg/day の 1 例が死亡した。その死因は不明であったがこの動物及び同用量の他の動物で剖検所見及び病理組織学的所見が認められなかったことから、CC112273 に関連しないと考えられた。また、Day 96 に 10 mg/kg/day の雄の 1 例が投与直前に死亡したが偶発的な死亡であると考えられた。

CC112273 に関連した一般状態、体重、血液凝固検査、剖検及び病理組織学的所見の変化は認められなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査では、CC112273 投与に関連したと考えられる有害でない変化として、100 mg/kg/day の雄で白血球数及びリンパ球数の軽度で回復性の減少、グロブリン濃度の減少が認められた。

以上より、CC112273 を最高用量 100 mg/kg/day で 96 日間経口投与したラットにおいて、いずれの用量でも全検査項目で有害な変化が認められなかったことから、本試験における NOAEL は 100 mg/kg/day であると推定された。

8.3.3 微量代謝物の安全性評価

オザニモドの毒性試験で用いた動物種（マウス、ラット、ウサギ及びサル）及びヒトで認められた代謝物は類似しており、ヒト特有の代謝物は認められなかった。ヒトの主要代謝物は 3 種類（CC112273、CC1084037 及び RP101124）が同定されており、総薬物関連曝露量の 10%を超えている。その他の代謝物（RP101075、RP101442 及び RP101988）はヒトの定常状態で 10%未満であり、微量代謝物に分類される。ほとんどの代謝物の $S1P_1$ 及び $S1P_5$ 受容体に対する薬理活性及び選択性はオザニモドと同程度であり、詳細については薬理の項（【M2.6.2、2.1 項】）に記載する。また、代謝プロファイルについては薬物動態の項（【M2.6.4、3.2 項及び 5.2 項】）で記載する。微量代謝物の全身曝露量及び曝露量比を Table 8.3.3-1 に示す。微量代謝物である RP101075、RP101442 及び RP101988 の毒性試験の全身曝露量から算出したヒト曝露量との曝露量比に基づき、オザニモドの臨床使用に対して特段の毒性の懸念はないと考えられる。

Approved v2.0

Table 8.3.3-1: 毒性試験から得られた微量代謝物の平均曝露量及び曝露量比

Study type (Study No.) Week or Day	Species	Dose (mg/kg/day)	RP101075		RP101442		RP101988	
			AUC(0-24h) or AUC(0-last) (ng•h/mL)	Human exposure multiple[a]	AUC(0-24h) or AUC(0-last) (ng•h/mL)	Human exposure multiple[a]	AUC(0-24h) or AUC(0-last) (ng•h/mL)	Human exposure multiple[a]
26-week Repeated Dose (71357) Week 26 (Day 178)	Rat	0.2 (NOAEL)	3.48	5	23.4	100	54.1	10
		2	128	180	458	1966	792	140
		30	2949	4142	16856	72343	11573	2048
39-week Repeated Dose (30477) Week 39 (Day 274)	Monkey	0.1 (NOAEL)	0.158	0.2	--	--	3.46	0.6
		1	28.7	40	--	--	80.0	14
		15	998	1402	52.0	223	2183	386
6-month Carcinogenicity (AE18BZ.7G8R.BTL) Week 26 (Day 177)	Mouse	8 (NOAEL)	1200	1685	55.5	238	1397	247
		25	4325	6074	212	910	5356	948
		80	16939	23791	930	3991	23138	4094
2-year Carcinogenicity (WIL-72515) Week 27 (Day 185)	Rat	0.2	0.69	1	23.15	99	53.3	9
		0.7	32.95	46	104.25	447	196	35
		2 (NOAEL)	119.7	168	393	1687	669.5	118
Embryonic-fetal Development (AB03215) GD 17	Rat	0.2	NA	NA	13.0	56	--	--
		1 (NOAEL)	16.7	23	109	468	--	--
		5	169	237	1065	4571	--	--
Embryonic-fetal Development (AB03217) GD 19	Rabbit	0.2 (fetal NOAEL)	NA	NA	BLQ	--	--	--
		0.6 (maternal NOAEL)	35.5	50	BLQ	--	--	--
		2	146.5	206	BLQ	--	--	--
RPC01-1001	Human	0.92 mg	0.712	NA	0.233	NA	5.651	NA

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; BLQ = below the limit of quantitation; EFD = embryonic-fetal development; NA = not applicable; -- = not determined

[a] Nonclinical safety exposure multiples relative to clinical steady-state exposure (0.92 mg ozanimod). Exposure Multiple; Calculation = Combined Sex Animal Species Exposure/Human Exposure. (except for EFD and PPND studies)

Approved v2.0

8.4 不純物の安全性評価

［試験番号 RP-TX-007-1.0］

原薬中に認められた不純物の安全性評価をラット 26 週間反復投与毒性試験（NOAEL：0.2 mg/kg/day）及びサル 39 週間反復投与毒性試験（NOAEL：0.1 mg/kg/day）で使用したものと同一のロットで実施した。「原薬の不純物に関するガイドライン（ICH Q3A(R2)）」に規定されている安全性確認の必要な閾値である 0.15%を超える不純物が 1 種類（*不純物B ）あり、その含有量は [redacted]%であった。ヒト等価用量（HED）は、「FDA Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers（2005）」に基づき、ヒト体重を 60 kg として算出した。

ラット 26 週間及びサル 39 週間の反復投与毒性試験の結果に基づき、*不純物B の安全性は [redacted]%まで担保されており、ヒト曝露限界量は [redacted] µg/day（ラット及びサルの NOAEL から算出した *不純物B の HED である [redacted] µg/kg/day×60 kg）と算出された。*不純物B の規格値である [redacted]%に基づくと、オザニモド塩酸塩のヒト推奨最大用量である 1 mg 中に *不純物B は [redacted] µg 含有される。したがって、安全性が確認された不純物量の安全係数は [redacted]（曝露限界量/最大規格値 = [redacted] µg/[redacted] µg）である。また、*不純物B は後述する in silico によるハザード評価により変異原性陽性の警告構造は認められず、非変異原性不純物であると判断された。

ICH ガイドライン「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインの補遺（M7(R1)）」に従い、20 種類の既知、潜在的及び理論上の不純物の in silico によるハザード評価を実施した（【M2.3】、S.3.2 項）。その結果、19 種類は警告構造が認められなかったが、1 種類（*不純物A ）で変異原性陽性の警告構造が認められた。そのため、*不純物A の細菌を用いた復帰突然変異試験を実施し、陰性であった（4.1.1.3.1 項）。

8.5 光毒性試験

オザニモド及びその代謝物（CC112273、CC1084037、RP101124、RP101075 及び RP101988）の光毒性について、ICH ガイドライン「医薬品の光安全性評価ガイドライン（ICH S10）」に従ってモル吸光係数（MEC）測定試験又は 3T3 細胞を用いた in vitro 光毒性試験により評価した。

8.5.1 MEC 測定試験

［試験番号 NVR-001326、NVR-001314、NVR-001374、NVR-001455］

ICH S10 ガイドラインに従い、オザニモド、CC112273、CC1084037 及び RP101124 の 290～700 nm の波長における紫外線（UV）吸収スペクトルを測定し、MEC が更なる検討が必要となる基準値である 1000 $Lmol^{-1}cm^{-1}$ を超えるか検討した。その結果、いずれの測定対象物質も 2 つの UV 吸収のピーク（オザニモド、CC112273 及び CC1084037：290 及び 320 nm、RP101124：301 及び 320 nm）を示し、1 つ以上のピークで MEC は更なる検討が必要となる基準値である 1000 $Lmol^{-1}cm^{-1}$ を超えた。し

たがって、Balb/c 3T3 細胞を用いた in vitro 光毒性試験を実施した。なお、CC112273、CC1084037 及び RP101124 はオザニモドと化学構造及び UV 吸収スペクトルが類似していたためオザニモドのみ評価した。

8.5.2 Balb/c 3T3 細胞を用いた in vitro 光毒性試験

8.5.2.1 オザニモド及び RP101075

［試験番号 263247］

オザニモド及び RP101075 について、Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込みアッセイによる光毒性試験を実施した。陽性対照物質としてクロルプロマジンを使用した。オザニモド及び RP101075 の濃度は、0.966～124 µg/mL とした。オザニモド、RP101075 及び陽性対照物質のプレートは各 2 枚を用い、オザニモド、RP101075 及び陽性対照物質を添加後、37°C で 1 時間暗所で培養した。次に、オザニモド、RP101075 及び陽性対照物質のプレートの各 1 枚について、太陽光照射装置を用いて室温で 50 分間 UVA（5 J/cm^2）を照射したが、残りの各 1 枚は暗所で 50 分間静置した。その後、オザニモド、RP101075 及び陽性対照物質を含まない培地に交換し、さらに 18～22 時間培養し、ニュートラルレッド取込み法により細胞生存率を測定した。また、陰性対照群（オザニモド、RP101075 及び陽性対照物質の媒体）に対する相対生存率を算出し、細胞増殖の 50%阻害濃度（IC50）を算出した。光照射の有無における IC50 から光毒性係数（PIF）を算出した。オザニモド及び RP101075 ではそれぞれ PIF < 2 であり、光毒性はないと結論した。なお、陽性対照物質では PIF > 5 であり、光毒性を示した。

8.5.2.2 RP101988

［試験番号 265039］

RP101988 について、Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込みアッセイによる光毒性試験を実施した。陽性対照物質としてクロルプロマジンを使用した。RP101988 の濃度は、0.961～123 µg/mL とした。RP101988 及び陽性対照物質のプレートは各 2 枚を用い、RP101988 及び陽性対照物質を添加後、37°C で 1 時間暗所で培養した。次に、RP101988 及び陽性対照物質のプレートの各 1 枚について、太陽光照射装置を用いて 50 分間 UVA（5 J/cm^2）を照射したが、残りの 1 枚は暗所で 50 分間静置した。その後、RP101988 及び陽性対照物質を含まない培地に交換し、さらに 18～22 時間培養し、ニュートラルレッド取込み法により細胞生存率を測定した。光照射の有無に関わらず細胞毒性は認められなかったため、IC50 及び PIF は算出できなかった。以上の結果から細胞毒性は認められなかったため、光毒性はないと結論した。なお、陽性対照物質は PIF > 5 であり、光毒性を示した。

9 考察及び結論

オザニモドの非臨床毒性試験として、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、rasH2-Tg マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを

Approved v2.0

用いた生殖発生毒性試験、in vitro 光毒性試験、ラットを用いた免疫毒性試験及び依存性試験を実施した。さらに、一部の代謝物について、マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験並びに in vitro 遺伝毒性試験、ウサギを用いた生殖発生毒性試験及び in vitro 光毒性試験を実施した。がん原性試験実施後まで未測定であった 2 種類のヒト主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）については、ヒト定常状態で総薬物曝露量の 10%超であることが確認されたため、毒性試験に用いた動物種（マウス、ラット、サル及びウサギ）を用いた 14 日間反復投与ブリッジング PK 試験（【M2.6.4、3.2 項】）を実施し、オザニモドを GLP 適用反復投与毒性試験と同用量を投与したときの CC112273 及び CC1084037 の曝露量を Table 9.1.1-1 に示した。これらの試験の曝露量に基づいて曝露量比を算出し、Table 9.1.1-2 に示した。1 項に記載したように、CC112273 及び CC1084037 の曝露量は毒性試験に用いた動物種ではげっ歯類においてヒトと比較して低値であるが、非ヒト霊長類のカニクイザルにおいてヒトにより類似している。末梢血リンパ球数の減少、胸腺の皮髄比の減少、白脾髄の萎縮及び細胞密度の減少の標的（$S1P_1$ 及び $S1P_5$ 受容体）作用が、いずれの動物種においても同程度の曝露量で認められた。これらの所見は、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の S1P 調節作用の動物種間での活性プロファイルと一致している（【M2.6.2、2.1.1 項】）。オザニモド（最高濃度 1 μM）で認められた標的外結合による阻害は、5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT）トランスポーターのみで認められ、CC1084037（最高濃度 10 μM）は、ヒトアデノシン 3、メラトニン 1（MT1）、5-HT2b、シグマ受容体及びクロライドイオンチャネル［γ-アミノ酪酸（GABA）受容体］で認められた。CC112273、RP101124、RP101075、RP101988 及び RP101442（最高濃度 1 μM）は標的外結合による阻害は認められなかった（【M2.6.2、3.1 項】）。

オザニモド及びその活性代謝物の S1P 調節作用は同程度であったことから、標的に対する過剰な薬理作用を評価する方法として活性成分の総曝露量（オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量の総和）を検討することは有用であることが示唆された。標的とする S1P 調節作用を評価するため、Table 9.1.1-1 に活性成分の総曝露量、Table 9.1.1-2 に活性成分の総曝露量比を示す。

9.1 一般毒性の評価

9.1.1 肺への影響

肺の変化は、標的薬理作用と関連しており、各動物種で一貫して、肺重量増加並びに肺胞マクロファージ集簇及び肺組織球症の発現頻度の増加が認められた。これらの変化は、反復投与毒性試験及びがん原性試験で認められた。肺重量増加、肺胞マクロファージ集簇の発現頻度及び肺胞マクロファージ浸潤の程度は投与期間に伴って増加せず、回復性が認められた。一方、選択性の低い S1P 調節薬であるフィンゴリモドでは、高用量及び長期間の毒性試験において肺の線維化及び平滑筋肥大が認められた[7]。オザニモドで認められた肺の所見は有害所見と判断したが、すべての反復投与毒性試験で NOAEL が決定された。ラット 26 週間反復投与毒性試験の肺の変化に関する NOAEL（0.2 mg/kg/day）での曝露量比は、オザニモドで 6 倍、CC112273 で 0.02 倍、CC1084037 で 0.001 倍、RP101124 で 18 倍である。サル 39 週間反復投与毒性試験では、肺の変化に関する NOAEL

Approved v2.0

（0.1 mg/kg/day）の曝露量比は、オザニモドで 2 倍、CC112273 で 0.1 倍、CC1084037 で 0.1 倍、RP101124 で 0.4 倍であった（Table 9.1.1-2）。肺の変化以外に有害所見は認められなかった。さらに、ラット及びサルの毒性試験において、肺の変化に関連した呼吸窮迫等の一般状態の変化は認められなかった。オザニモドの早期開発初期段階では、肺の変化に基づいて NOAEL を決定し、臨床試験でモニタリングすることが適切であったが、その後の臨床試験で肺の変化が臨床における用量制限毒性ではないことを示唆するデータが得られたことから、肺の変化以外のヒトへのリスクを評価するためには、毒性試験における高用量がより適切である可能性があった。肺の変化を除外した際の曝露量比は、ラット 26 週間反復投与毒性試験（最高用量 30 mg/kg/day）ではオザニモドで 1494 倍、CC112273 で 6 倍、CC1084037 で 1 倍、RP101124 で 4229 倍であった。同様に、サル 39 週間反復投与毒性試験（最高用量 15 mg/kg/day）ではオザニモドで 401 倍、CC112273 で 24 倍、CC1084037 で 28 倍、RP101124 で 212 倍であった。サル 28 日間及び 13 週間反復投与毒性試験（最高用量 30 mg/kg/day）の変化は 15 mg/kg/day を投与したサル 39 週間反復投与毒性試験で認められた変化と類似していた。

Approved v2.0

Table 9.1.1-1: GLP 適用毒性試験の定常状態での平均曝露量

Study Description (Study No.) Week or Day	Species	Dose (mg/kg/day)	Mean Steady-State Exposure (AUC[0-last]/AUC[0-12h]/AUC[0-24h]) (ng·hr/mL)				
			Ozanimod	CC112273[a]	CC1084037[a]	RP101124	Total Active Drug[b] (Ozanimod, CC112273 and CC1084037)
			Combined Sex[c]	Combined Sex	Combined Sex	Combined Sex	Sum Totals
26-week Repeated Dose (71357) Week 26 (Day 178)	Rat	0.2 (NOAEL)	49.8	2.99	0.0479	67.7	52.8
		2	683	41.8	2.34	842	727
		30	12165	989	41.0	15979	13195
39-week Repeated Dose (30477) Week 39 (Day 274)	Monkey	0.1 (NOAEL)	17.8	21.2	4.83	1.70	43.8
		1	197	203	42.9	58.7	443
		15	3262	4100	947	801	8309
6-month Carcinogenicity (AE18BZ.7G8R.BTL) Week 26 (Day 177)	Mouse	8 (NOAEL)	8007	198	18.7	404	8224
		25	24830	805	64.5	1133	25700
		80	77645	2490	206	3447	80341
2-year Carcinogenicity ([redacted]-72515) Week 27 (Day 185)	Rat	0.2	41.3	2.99	0.0479	112	44.3
		0.7	176	--	--	361	176
		2 (NOAEL)	601	41.8	2.34	810	645
Embryo-fetal Development (AB03215) GD 17	Rat (maternal)	0.2	54.1	2.25	--	--	56.4
		1 (NOAEL)	284	17.2	0.678	--	302
		5	1903	--	--	--	1903
Embryo-fetal Development (AB03217) GD 6 or 19	Rabbit (maternal)	0.2 (fetal NOAEL)	10.7	6.77	3.78	--	21.3
		0.6 (maternal NOAEL)	40.1	18.0	10.8	--	68.9
		2	130	--	--	--	130
Clinical Studies	Human	0.92 mg	8.140[d]	173[d]	34.0[e]	3.778[f]	215.140

Approved v2.0

AUC(0-last) = area under the concentration-time curve 0 to time of the last measurable concentration; AUC(0-24h) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; GD = gestation day; NOAEL = no-observed-adverse-effect-levels; -- = not determined.

[a] Nonclinical species exposure based on the analyte exposure concentration from 14-day bridging GLP-compliant PK Studies (rat [Report 1840-047 Day 14], mouse [Report 1840-040 Day 14], rabbit [Report 1840-054 Day 14] and monkey [Report 1840-043 Day 14]).

[b] Total active drug exposure is cumulative exposure of ozanimod+CC112273+CC1084037. These 3 contribute to 94% of total active exposure of the drug in humans (Report RPC01-1914).

[c] Combined Sex exposures for all studies except for EFD studies Report AB03215 and Report AB03217 where female exposures are presented.

[d] Predicted steady-state exposure measures of ozanimod and CC112273 in Japanese subjects with ulcerative colitis in Study RPC01-3103, based on the population PK analysis (CTD M272, Figure 3.6.4-1 and Figure 3.6.4-3).

[e] Predicted steady-state exposure measure of CC1084037 in Japanese subjects with ulcerative colitis in Study RPC01-3103, which was calculated by multiplying the predicted steady-state exposure of CC112273 based on the population PK analysis (CTD M272, Figure 3.6.4-3) with the conversion factor based on the strong correlation between CC112273 and CC1084037 concentrations in Study RPC01-1914 (CTD M5334-8, CSR Figure 14.2.1.6).

[f] RP101124 exposure on Day 12 in Japanese healthy subjects following multiple dose of ozanimod 0.92 mg QD in Study RPC01-1905 (CTD M5333-2, CSR Table 14.2.1.2.4b).

Approved v2.0

Table 9.1.1-2: GLP 適用毒性試験の曝露量比

Study Description (Study No.) Week or Day	Species	Dose (mg/kg/day)	Mean Exposure Multiples[a]				
			Ozanimod	CC112273[b]	CC1084037[b]	RP101124	Total Active Drug (Ozanimod, CC112273 and CC1084037)[c]
			Combined Sex[d]	Combined Sex	Combined Sex	Combined Sex	Sum Totals
26-week Repeated Dose (71357) Week 26 (Day 178)	Rat	0.2 (NOAEL)	6	0.02	0.001	18	0.2
		2	84	0.2	0.1	223	3
		30	1494	6	1	4229	61
39-week Repeated Dose (30477) Week 39 (Day 274)	Monkey	0.1 (NOAEL)	2	0.1	0.1	0.4	0.2
		1	24	1	1	16	2
		15	401	24	28	212	39
6-month Carcinogenicity (AE18BZ.7G8R.BTL) Week 26 (Day 177)	Mouse	8 (NOAEL)	984	1	0.6	107	38
		25	3050	5	2	300	119
		80	9539	14	6	912	373
2-year Carcinogenicity ([redacted]-72515) Week 27 (Day 185)	Rat	0.2	5	0.02	0.001	30	0.2
		0.7	22	--	--	96	1
		2 (NOAEL)	74	0.2	0.1	214	3
Embryo-fetal Development (AB03215) GD 17	Rat (maternal)	0.2	7	0.01	--	--	0.3
		1 (NOAEL)	35	0.1	0.02	--	1
		5	234	--	--	--	9
Embryo-fetal Development (AB03217) GD 6 or 19	Rabbit (maternal)	0.2 (fetal NOAEL)	1	0.04	0.1	--	0.1
		0.6 (maternal NOAEL)	5	0.1	0.3	--	0.3
		2	16	--	--	--	1

GD = gestation day; NOAEL = no-observed-adverse-effect-level; -- = not determined.

[a] Calculation = ratio of Animal Species Exposure (ng·hr/mL)/Human Exposure (ng·hr/mL).

[b] Nonclinical species exposure based on the analyte exposure concentration from 14-day bridging GLP-compliant PK Studies (rat [Report 1840-047 Day 14], mouse [Report 1840-040 Day 14], rabbit [Report 1840-054 Day 14] and monkey [Report 1840-043 Day 14]).

[c] Total active drug multiple is cumulative exposure of ozanimod+CC112273+CC1084037 divided by total human ozanimod+CC112273+CC1084037. These 3 contribute to 94% of total active exposure of the drug in humans (Report RPC01-1914).

[d] Combined Sex exposures for all studies except for EFD studies (Report AB03215 and Report AB03217) where female exposures are presented.

Approved v2.0

9.1.2 その他の器官への影響

オザニモドでは、サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験（最高用量 15 mg/kg/day）でいずれの用量でも心電図検査に変化は認められず、病理組織学的検査では心臓壁の肥厚、心筋の変性及び線維化並びに血管障害は認められなかった。また、ラット 26 週間及びサル 39 週間反復投与毒性試験で肝臓の安全性評価した結果、血液生化学的検査、肝臓重量及び病理組織学的検査において、オザニモドに関連した変化は認められなかった。

9.1.3 一般毒性評価の結論

慢性毒性試験で認められた肺並びにリンパ系器官及び組織の変化は臨床試験での用法及び用量設定に有用であったが、UC 患者の治療薬としてのオザニモドの現時点でのリスク・ベネフィットを考慮すると、新たな懸念はないと考えられる。

9.2 遺伝毒性及びがん原性の評価

早期開発段階の遺伝毒性評価は主にオザニモドについて実施した。その後、代謝プロファイルが明らかになったため、遺伝毒性を再評価し、その他の代謝物についても検討した。細菌を用いた復帰突然変異試験はオザニモド、CC112273、CC1084037、RP101124、RP101988、RP101075 及び RP101442 で実施し、いずれも変異原性は陰性であった。染色体異数性誘発性及び異常誘発性評価のための in vitro 試験では、オザニモドはマウスリンフォーマ試験で陰性、CC112273 は HPBL を用いた in vitro 染色体異常試験で陰性、CC1084037 は TK6 細胞を用いた in vitro 小核試験で陽性の結果であった。In vivo 試験では、オザニモドはラット骨髄小核試験で陰性、CC1084037 はラット骨髄小核試験及び肝コメット試験で陰性であった。CC1084037 は in vitro 小核試験（TK6 細胞）で陽性を示したため、ICH S2(R1) ガイドラインに従い、追加試験としてラット骨髄小核試験及び肝コメット試験を実施し、陰性であった。

がん原性は、rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験及びラットを用いた 24 ヵ月間経口投与がん原性試験で評価した。用量は、試験実施時点で活性代謝物（CC112273 及び CC10848037）がヒト主要代謝物として同定されていなかったため、主に未変化体の曝露量に基づいて設定した。rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験では、複数の器官において中用量及び高用量（25 及び 80 mg/kg/day）で血管肉腫の発現頻度が有意に増加したが、低用量（8 mg/kg/day）では試験実施施設の背景値の範囲内であった。マウスにおける血管肉腫は、$S1P_1$ 受容体［別称：内皮分化遺伝子 1（EDG1）受容体］を介した内皮細胞の慢性刺激によるものと考えられている [1]。この受容体は VEC に多く存在し、内皮細胞の遊走、分化及び生存に重要である。マウスでは、$S1P_1$ 受容体の調節により PlGF2 の産生が持続する結果、VEC の有糸分裂が持続する。対照的に、ラット及びヒトの VEC は PlGF2 を放出しない又は一過性にしか放出しない。ラット及びヒトでは、持続的な VEC 刺激や血管肉腫の形成は認められない [1]。$S1P_1$ 受容体の活性作用による血管肉腫形成はマウスに特異的でヒトへの外挿性はないと考えられる。なお、オザニモドの最高用量 80 mg/kg/day を

Approved v2.0

rasH2-Tg マウスに経口投与した際の曝露量比は、オザニモドで 9539 倍、ヒト主要代謝物である CC112273 で 14 倍、CC1084037 で 6 倍、RP101124 で 912 倍である。NOAEL の 8 mg/kg/day における曝露量比は、オザニモドで 984 倍、CC112273 で 1 倍、CC1084037 で 0.6 倍、RP101124 で 107 倍であった。

ラットを用いた 24 ヵ月間経口投与がん原性試験（最高用量 2 mg/kg/day）では、オザニモドのいずれの用量でも発がん性を示さなかった。ラット 24 ヵ月間がん原性試験の NOAEL（最高用量 2 mg/kg/day）での曝露量比は、オザニモドで 74 倍、CC112273 で 0.2 倍、CC1084037 で 0.1 倍、RP101124 で 214 倍であった。一部の主要代謝物の曝露量比は 1 倍未満であったが、ICH ガイドライン「がん原性試験ガイドライン（S1B(R1)）」に記載されているとおり、これらの代謝物の構造類似性が高く、オザニモドと類似した薬理活性を有しているため、未変化体及び代謝物を合算して曝露量を評価することは科学的に妥当であると考えられた。活性成分の総曝露量から、ラットにおける曝露量比は NOAEL の 2 mg/kg/day で 3 倍である（Table 9.1.1-2）。さらに、ICH M3(R2)ガイドラインに記載されているように、1 種類以上の動物種のがん原性試験で代謝物の十分な曝露量が得られたため、代謝物のがん原性を評価することは可能であると考えられた。したがって、rasH2-Tg マウスにおいて、CC112273 及び CC1084073 への十分な曝露量が得られたことを考慮すると、これら 2 種類のヒト主要活性代謝物のがん原性は適切に評価されているものと考えられる。

9.3 生殖発生毒性評価

FEED 試験（ラット）、EFD 試験（ラット及びウサギ）及び PPND 試験（ラット）を実施した。

FEED 試験では、雌雄の交配成績及び受胎能への有害な影響はいずれの用量でも認められなかった。また、胚の生存率にも投与の影響は認められなかった。雌雄ラットの一般毒性並びに生殖機能及び初期胚発生に対する NOAEL は 30 mg/kg/day であった（オザニモドの曝露量比は 1494 倍）。ラットを用いた 14 日間ブリッジング PK 試験に基づくと、曝露量比は CC112273 で 6 倍、CC1084037 で 1 倍、RP101124 で 4229 倍であった（Table 9.1.1-2）。

ラットを用いた EFD 試験では、高用量（5 mg/kg/day）では母動物で体重への影響、胚・胎児死亡の発現頻度の増加、平均胎児体重のわずかな減少、骨化遅延及び形態変化（全身浮腫 3 例、精巣位置異常 2 例）が認められた。その他の用量では母動物及び胚・胎児に対する有害所見は認められなかった。母動物及び胚・胎児毒性に対する NOAEL（中用量の 1 mg/kg/day）の母動物の曝露量比は、オザニモドで 35 倍、CC112273 で 0.1 倍、CC1084037 で 0.02 倍であった（Table 9.1.1-2）。

ウサギを用いた EFD 試験では、着床後死亡（早期及び後期吸収）の顕著な増加が認められた。2 mg/kg/day では 2 腹の胎児 8 例に大血管奇形（主に大動脈弓）又は動脈欠損、0.6 mg/kg/day では異腹の胎児 2 例に大血管奇形（主に大動脈弓）が認められた。本試験の胚・胎児発生に関する NOAEL（低用量の 0.2 mg/kg/day）に基づく母動物の曝露量比は、オザニモドで 1 倍、CC112273 で 0.04 倍、CC1084037 で 0.1 倍であった（Table 9.1.1-2）。$S1P_1$ 受容体は EDG1 として発見され、内皮細胞の構

Approved v2.0

造、遊走及び成熟に関与している[2]。この受容体は血管の成熟に重要な役割を果たしている[3]。これらのラットでの全身浮腫及びウサギの胚で認められた大血管形成の異常は、オザニモドによる血管形成における $S1P_1$ 受容体の調節作用に関連したものと考えられた。

PPND 試験では、母動物及び出生児（F0 及び F1）への有害な影響はいずれの用量でも認められなかった。本試験の NOAEL（最高用量の 2 mg/kg/day）の母動物の曝露量比は、オザニモドで 53 倍、CC112273 で 0.2 倍、CC1084037 で 0.1 倍、RP101124 で 126 倍であった。

9.4 その他の毒性の評価

免疫毒性試験では、薬理作用から予測された循環血中リンパ球減少が認められ、一次及び二次抗原刺激による IgG 抗体産生に対する阻害作用が認められた。

In vitro 光毒性試験の結果、オザニモド及び代謝物に光毒性は認められなかった。

オザニモドは他の S1P 調節薬と同様に中枢神経系に対し活性があると考えられること[5]から、ICH M3(R2)ガイドラインに従って依存性試験である薬物自己投与試験を実施した。薬物自己投与試験では、オザニモド及び CC112273 の強化効果は認められず、薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられた。

9.5 結論

非臨床毒性試験に用いた動物種では、オザニモドが循環血中の主要成分である。ヒトでの活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の比率は総薬物関連曝露量の 10%超であった。オザニモド、CC112273 及び CC1084037 はそれぞれ構造類似性が高く、CC112273 及び CC1084037 の標的活性及び選択性もオザニモドと類似していた（【M2.6.2、2.1 項】）。さらに、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の合算した曝露量は、ヒトでの活性成分の曝露量の 94%を占める（Table 1-2）。酸化還元経路及びヒト活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の間の相互変換は、これらを個々の成分と考えるより、それらの合算値による評価が有用であることを裏付けた。慢性毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験で認められた変化は末梢血リンパ球減少、脾臓動脈周囲リンパ鞘のリンパ球枯渇、マウスの種特異的血管肉腫、胚・胎児における大血管異常などであり、これらの変化は S1P 調節作用によるものと考えられた。したがって、未変化体（オザニモド）とヒト活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 の総曝露量に基づく曝露量比を用いることが適切であると考えられる。また、慢性毒性試験で認められた肺の変化は、臨床的に重要な影響はなく、長期投与による程度の悪化はみられず、回復性が認められた。実施した毒性試験では S1P 調節作用で報告されている以外の作用はみられなかったことから、CC112273 及び CC1084037 は、ラット及びサルで得られた曝露量では標的外作用を示さないことが示唆された。さらに、ヒトで懸念される標的外作用を評価するためにサルにおける CC112273 及び CC1084037 の十分な曝露量が得られた。

オザニモド及びその代謝物に光毒性は認められなかった。免疫毒性試験では、末梢血リンパ球数減少並びに一次及び二次刺激による IgG 抗体産生に対する抑制作用が認められたが、これらは予測さ

Approved v2.0

れた薬理作用と考えられた。また、中枢神経系に対し活性があると考えられるために実施した依存性試験では薬物乱用の可能性は極めて低いと結論した。

以上に示した各種毒性試験の成績に基づきオザニモド及びその代謝物の非臨床安全性を評価した。これらの結果から、オザニモドの UC 治療薬として製造販売承認申請するための非臨床安全性が確認された。

10 参考文献

[1] Pognan F, Mahl JA, Papoutsi M, et al. Induction of hemangiosarcoma in mice after chronic treatment with S1P-modulator siponimod and its lack of relevance to rat and human. Arch Toxicol 2018;92:1877-91.

[2] Hla T, Maciag T. An abundant transcript induced in differentiating human endothelial cells encodes a polypeptide with structural similarities to G-protein-coupled receptors. J Biol Chem 1990;265:9308-13.

[3] Liu Y, Wada R, Yamashita T, et al. Edg-1, the G protein-coupled receptor for sphingosine-1-phosphate, is essential for vascular maturation. J Clin Invest. 2000;106:951-61.

[4] ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use: HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Initial U.S. Approval: 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209899s005lbl.pdf

[5] Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. J Neurol Sci 2013;328:9-18.

[6] McInnes EF. Chapter 2 - Wistar and Sprague-Dawley rats. In: McInnes EF, Mann P, editors. Background lesions in laboratory animals: A color atlas. Elsevier Ltd; 2011. pp.17-36.

[7] 田辺三菱製薬株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社．イムセラカプセル 0.5mg／ジレニアカプセル 0.5mg 申請資料概要（CTD M2.6.6 毒性試験の概要文）．2011 年 9 月 26 日承認．Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100158/index.html

Approved v2.0

Table of Contents

1 毒性試験：一覧表 2
2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 10
3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 12
4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 32
5 単回投与毒性試験 35
6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 36
7 反復投与毒性試験：重要な試験 39
8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 82
9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 105
10 がん原性試験 107
11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 134
12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 135
13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 138
14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 148
15 その他の毒性試験 154

Approved v2.0

1 毒性試験：一覧表

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview **Test article: Ozanimod[a,b]**

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[c]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.[d]	Location in Dossier
Single-dose Toxicity								
	No studies were conducted.							
Repeat-dose Toxicity								
	Mouse/ CByB6F1	Oral (gavage)	14 days	0, 0.2, 2, 40	nonGLP	Receptos, Inc	RP-TX-003-01	4.2.3.2-1
	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	5 days (ozanimod)/ 14 days (ozanimod; RP101075; RP101442)	0, 30, 50 (ozanimod)/ 0, 0.2, 2.5, 4, 8 (ozanimod); 0, 0.2, 2, 2.5, 4, 6, 8, 50 (RP101075); 0, 0.2, 6, 10 (RP101442)	nonGLP	Receptos, Inc	RP-TX-001-02	4.2.3.2-2
	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	28 days	0, 0.2, 2, 30	GLP	[redacted]	026004-1	4.2.3.2-3
	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	13 weeks	0, 0.2, 2, 30	GLP	[redacted]	026636-1	4.2.3.2-4
	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	26 weeks	0, 0.2, 2, 30	GLP	[redacted]	71357	4.2.3.2-5
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	7 days/ 14 days	0, 0.15, 3, 15/45	nonGLP	[redacted]	026005-1, RP-PK-001-4.0	4.2.3.2-6, 4.2.2.2-6

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued) **Test article: Ozanimod[a,b]**

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[c]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.[d]	Location in Dossier
Repeat-dose Toxicity (Continued)								
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	28 days	0, 0.15, 3, 30	GLP	[redacted]	026006-1	4.2.3.2-7
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	13 weeks	0, 0.15, 3, 30	GLP	[redacted]	026715-1	4.2.3.2-8
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	39 weeks	0, 0.1, 1.0, 15	GLP	[redacted]	30477	4.2.3.2-9
In vitro Genotoxicity of ozanimod								
Bacterial Reverse Mutation	*S typhi*: TA98 and TA Mix (TA7001 and TA7006)	In vitro	Plate incubation for approx. 90 min	3.3, 10.0, 33.3, 100, 333, 1000 µg/mL ±S9	nonGLP	[redacted]	AD03BC.850.BTL	4.2.3.3.1-1
Bacterial Reverse Mutation	*S typhi*: TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	In vitro	Plate incubation for 2 days	Pre-incubation method: 0.67 to 65 µg/plate (−S9), 2.1 to 630 µg/plate (+S9) Plate incorporation method: 2.0 to 1000 µg/plate (±S9)	GLP	[redacted]	AA93887	4.2.3.3.1-2
Mouse Lymphoma	L5178Y Mouse Lymphoma cells	In vitro	4 and 24 hours	0.17 to 700 µg/plate (−S9), 1.7 to 100 µg/plate (+S9)	GLP	[redacted]	AA93888	4.2.3.3.1-3

Approved v2.0

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued)

Test article: Ozanimod[a,b]

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[c]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.[d]	Location in Dossier
In vivo Genotoxicity of ozanimod								
Micronucleus	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	2 days	0, 251, 448, 800	GLP	[redacted]	AA99751	4.2.3.3.2-1
In vitro Genotoxicity of Metabolites RP101075, RP101442, RP101988, RP101124, CC112273 and CC1084037								
Bacterial Reverse Mutation with RP101075	*S typhi*: TA98 and TA Mix (TA7001 and TA7006)	In vitro	Plate incubation for approx. 90 min	3.3, 10.0, 33.3, 100, 333, 1000 µg/mL ±S9	nonGLP	[redacted]	AC31AY.850.BTL	4.2.3.3.1-4
Bacterial Reverse Mutation with RP101442	*S typhi*: TA98 and TA Mix (TA7001 and TA7006)	In vitro	Plate incubation for approx. 90 min	3.3, 10.0, 33.3, 100, 333, 1000 µg/mL ±S9	nonGLP	[redacted]	AD03BD.850.BTL	4.2.3.3.1-5
Bacterial reverse Mutation with RP101988	*S typhi*: TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E coli*: WP2uvrA	In vitro	Plate incubation for 48 to 72 hours	50.0, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate ±S9	GLP	[redacted]	AE86CZ.502ICH.BTL	4.2.3.3.1-6
Bacterial Reverse Mutation with RP101124	*S typhi*: TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E coli*: WP2uvrA	In vitro	Plate incubation for 48 to 72 hours	15.0, 50.0, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate ±S9	GLP	[redacted]	AE86DA.502ICH.BTL	4.2.3.3.1-7

Approved v2.0

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued)

Test article: Ozanimod[a,b]

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[c]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.[d]	Location in Dossier
In vitro Genotoxicity of Metabolites RP101075, RP101442, RP101988, RP101124, CC112273 and CC1084037 (Continued)								
Bacterial Reverse Mutation with CC112273	*S typhi*: TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E coli*: WP2uvrA	In vitro	Plate incubation for 48 to 72 hours	1.50, 5.00, 15.0, 50.0, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate ±S9	nonGLP	[redacted]	AF00PS.501028.BTL	4.2.3.3.1-8
Bacterial Reverse Mutation with CC112273	*S typhi*: TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E coli*: WP2uvrA	In vitro	Plate incubation for 48 to 72 hours	15.0, 50.0, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate ±S9	GLP	[redacted]	AF00PS.502ICH.BTL	4.2.3.3.1-9
Chromosomal Aberration with CC112273	Human peripheral blood lymphocytes	In vitro	4 and 24 hours	5, 10, 20 µg/mL (−S9); 5, 10, 35 µg/mL (+S9)	GLP	[redacted]	AF00PS.341ICH.BTL	4.2.3.3.1-10
Bacterial Reverse Mutation with CC1084037	*S typhi*: TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E coli* : WP2uvrA	In vitro	Plate incubation for 48 to 72 hours	15.0, 50.0, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate ±S9	GLP	[redacted]	RPC1063-TOX-2843	4.2.3.3.1-11
Micronucleus plus CREST with CC1084037	TK6 cells	In vitro	4 and 27 hours	1, 5, 7, 10, 15, 20, 23, 25, 28, 30, 35, 40, 50 µg/mL (±S9); 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15 µg/mL (−S9)	GLP	[redacted]	RPC1063-TOX-2844	4.2.3.3.1-12

Approved v2.0

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued)

Test article: Ozanimod[a,b]

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[c]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.[d]	Location in Dossier
In vivo Genotoxicity of Metabolites CC1084037								
Micronucleus and Comet with CC1084037	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	3 days	0, 250, 500, 1000	GLP	[redacted]	RPC1063-TOX-2957	4.2.3.3.2-2
In vitro Genotoxicity of Impurity [redacted]								
Bacterial Reverse Mutation with [redacted]	*S typhi*: TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E coli*: WP2uvrA	In vitro	Plate incubation for 48 to 72 hours	15.0, 50.0, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate ±S9	GLP	[redacted]	AE81YV.502ICH.BTL	4.2.3.3.1-13
Carcinogenicity								
Non-transgenic Mouse	Mouse/ CByB6F1	Oral (gavage)	28 days	0, 0.4, 4, 80	GLP	[redacted]	72207	4.2.3.4-1
Transgenic Mouse	Mouse/ rasH2-Tg	Oral (gavage)	26 weeks	0, 8, 25, 80	GLP	[redacted]	AE18BZ.7G8R.BTL	4.2.3.4-2
Rat	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	24 months	0, 0.2, 0.7, 2	GLP	[redacted]	[redacted]-72515	4.2.3.4-3

Approved v2.0

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued)

Test article: Ozanimod[a,b]

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[c]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.[d]	Location in Dossier
Reproductive and Developmental Toxicity of ozanimod								
Fertility and Early Embryonic Development	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	14 days prior to mating through GD 7 (F) or up to the day before necropsy (M)	0, 0.2, 2, 30	GLP	[redacted]	AB07244	4.2.3.5.1-1
Embryo-fetal Development	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	12 days (GD 6 to 17)	0, 0.2, 2, 40	nonGLP	[redacted]	AB03214	4.2.3.5.2-1
Embryo-fetal Development	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	12 days (GD 6 to 17)	0, 0.2, 1, 5	GLP	[redacted]	AB03215	4.2.3.5.2-2
Embryo-fetal Development	Rabbit/ New Zealand White	Oral (gavage)	14 days (GD 6 to 19)	0, 0.25 (embryonic-fetal), 2.5 (maternal), 50	nonGLP	[redacted]	AB03216	4.2.3.5.2-3
Embryo-fetal Development	Rabbit/ New Zealand White	Oral (gavage)	14 days (GD 6 to 19)	0, 0.2 (embryonic-fetal), 0.6 (maternal), 2	GLP	[redacted]	AB03217	4.2.3.5.2-4
Pre- and Postnatal Development	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	~5 weeks (GD 6 to LD 20)	0, 0.2, 0.7, 2	GLP	[redacted]	1840-012	4.2.3.5.3-1
Reproductive and Developmental Toxicity of Metabolite CC112273								
Embryo-fetal Development with CC112273	Rabbit/ New Zealand White	Oral (gavage)	13 days (GD 6 to 18)	0 10, 30 (maternal), 60 (embryonic-fetal), 100	nonGLP	[redacted]	1840-036	4.2.3.5.2-5

Approved v2.0

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued) **Test article: Ozanimod[a,b]**

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[c]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.[d]	Location in Dossier
Other Toxicity Studies								
Immuno-toxicology	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	33 days	0, 0.2, 0.7, 2	GLP	[redacted]	72864	4.2.3.7.2-1
Dependence with ozanimod and CC112273	Rat/ Sprague Dawley	Intravenous (self-administration)	3 days	0, 0.01, 0.032, 0.1 mg/kg/injection (ozanimod) 0.000714, 0.00143, 0.00214 mg/kg/injection (CC112273)	GLP	[redacted]	1840-037	4.2.3.7.4-1
Repeat-dose Toxicity of Metabolite CC112273	Mouse/ CByB6F1	Oral (gavage)	28 days	0, 10, 30, 100	GLP	[redacted]	AF00PS.2G3R.BTL	4.2.3.7.5-1
Repeat-dose Toxicity of Metabolite CC112273	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	96 days	0, 10, 30, 100	GLP	[redacted]	1840-032	4.2.3.7.5-2
Impurity Qualification[e]	NA	NA	NA	NA	nonGLP	Receptos, Inc	RP-TX-007-1.0	4.2.3.7.6-1
Molar Extinction Coefficient Assay	NA	NA	NA	Ozanimod, CC112273, CC1084037, RP101124	nonGLP	Celgene Corporation	NVR-001326, NVR-001314, NVR-001374, NVR-001455	4.2.3.7.7-1

Approved v2.0

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued)

Test article: Ozanimod[a,b]

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[c]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.[d]	Location in Dossier
Other toxicity Studies (Continued)								
Phototoxicity with ozanimod and RP101075	Mouse fibroblasts (BALB/3T3 clone A31)	In vitro	1 hour	0, 0.966 (ozanimod) or 0.967 (RP101075), 1.93, 3.86, 7.73, 15.5, 31, 62, 124 µg/mL	GLP	[redacted]	263247	4.2.3.7.7-2
Phototoxicity with RP101988	Mouse fibroblasts (BALB/3T3 clone A31)	In vitro	1 hour	0, 0.961, 1.92, 3.84, 7.69, 15.4, 30.7, 61.5, 123 mg/mL	GLP	[redacted]	265039	4.2.3.7.7-3

[redacted] = [redacted]; *E coli* = *Escherichia coli*; F = female; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; LD = lactation day; M = male; [redacted] = [redacted]; min = minutes; NA = not applicable; No. = number; [redacted] = [redacted]; PK = pharmacokinetic; *S typhi* = *Salmonella typhimurium*; Tg = transgenic; TK = toxicokinetics.

[a] Ozanimod, a free base, has been referred to as CC9101063 in some nonclinical studies.

[b] For some studies, animals and/or cells were dosed and/or treated with the following metabolites of ozanimod HCl (also referred to as RPC1063 or RP101063): RP101075, RP101442, CC112273 (also referred to as RP112273), RP101988, RP101124, CC1084037, or [redacted] (impurity).

[c] The highest no observed adverse effect level (NOAEL) , maximum tolerated dose (MTD) or no observed effect level (NOEL) is underlined.

[d] Report No. was shown as Study No.

[e] Study RP-TX-007 determined the content of each listed impurity in the lot of ozanimod ([redacted]-001) used in the repeated dose toxicology studies for 26 weeks rats (71357) and 39 weeks monkeys (30477) in order to calculate impurity levels at the maximum human recommended dose.

Approved v2.0

2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Table 2.6.7.2: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies **Test article: Ozanimod**

Type of Study and Duration	Test System	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP Compliance	Study No.	Location in Dossier
28-Day Toxicity Study	Mouse/CByB6F1	Oral (gavage)	0, 0.4, 4, 80	GLP	72207	4.2.3.4-1
28-Day Toxicity Study (CC112273)	Mouse/CByB6F1	Oral (gavage)	0, 10, 30, 100 (CC112273)	GLP	AF00PS.2G3R.BTL	4.2.3.7.5-1
Carcinogenicity	Mouse/rasH2-Tg	Oral (gavage)	0, 8, 25, 80	GLP	AE18BZ.7G8R.BTL	4.2.3.4-2
5-Day Toxicity Study	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	30 (ozanimod)	nonGLP	RP-TX-001-02	4.2.3.2-2
14-Day Toxicity Study (ozanimod or RP101075)	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	4 (ozanimod) or 6 (RP101075)	nonGLP	RP-TX-001-02	4.2.3.2-2
28-Day Toxicity Study	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 0.2, 2, 30	GLP	026004-1	4.2.3.2-3
13-Week Toxicity Study	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 0.2, 2, 30	GLP	026636-1	4.2.3.2-4
96-Day Toxicity Study (CC112273)	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 10, 30, 100 (CC112273)	GLP	1840-032	4.2.3.7.5-2
26-Week Toxicity Study	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 0.2, 2, 30	GLP	71357	4.2.3.2-5
Carcinogenicity	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 0.2, 0.7, 2	GLP	[redacted]-72515	4.2.3.4-3
Embryo-fetal Development	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 0.2, 1, 5	GLP	AB03215	4.2.3.5.2-2
Pre- and Postnatal Development	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 0.2, 0.7, 2.0	GLP	1840-012	4.2.3.5.3-1
Embryo-fetal Development	Rabbit/New Zealand White	Oral (gavage)	0, 0.2, 0.6, 2.0	GLP	AB03217	4.2.3.5.2-4

Approved v2.0

Table 2.6.7.2: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies (Continued) **Test article: Ozanimod**

Type of Study (Duration)	Test System	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP Compliance	Study No.	Location in Dossier
Embryo-fetal Development (CC112273)	Rabbit/New Zealand White	Oral (gavage)	0 10, 30, 60, 100 (CC112273)	GLP	1840-036	4.2.3.5.2-5
14-Day Toxicity Study	Monkey/Cynomolgus	Oral (gavage)	0, 0.15, 3, 15	nonGLP	026005-1, RP-PK-001-4.0[a]	4.2.3.2-6, 4.2.2.2-6
28-Day Toxicity Study	Monkey/Cynomolgus	Oral (gavage)	0, 0.15, 3, 30	GLP	026006-1	4.2.3.2-7
13-Week Toxicity Study	Monkey/Cynomolgus	Oral (gavage)	0, 0.15, 3, 30	GLP	026715-1	4.2.3.2-8
39-Week Toxicity Study	Monkey/Cynomolgus	Oral (gavage)	0, 0.1, 1.0, 15	GLP	30477	4.2.3.2-9

GLP = Good Laboratory Practice; No. = number.

[a] Toxicokinetic analysis of Study 026005 detailed in Study RP-PK-001-4.0. Toxicokinetic analysis was not performed for the 7-day phase of the study (45 mg/kg/day ozanimod).

Approved v2.0

3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (ng/mL) for ozanimod and metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
0.015									0.447[a] <0.236[a] > "7.33[a]"
0.1	39 weeks						1.96 [NA[b]] (NA[b]) {0.891} <NA[b]>	2.20 [NA[b]] (NA[b]) {0.943} <0.542>	
0.15	14 days							2.83[c]	
	28 days						2.35 [0.462] (NA[b])	3.22 [0.415] (NA[b])	
	13 weeks						3.36 [0.316] (NA[b])	3.91 [0.467] (NA[b])	
0.2	28 days			3.00 [0.768] (0.694)	7.94 [0.928] (0.929)				

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (ng/mL) for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	**F**	M	F	F	M	F	
0.2	13 weeks			4.23	7.35				
				[1.01]	[0.833]				
				(1.13)	(1.16)				
	26 weeks			3.61	4.67				
				[0.555]	[0.543]				
				(1.59)	(1.72)				
				{4.98}	{5.13}				
				<3.84>	<3.88>				
	24 months (Week 26)			2.88	5.09				
				[0.317]	[0.411]				
				(1.69)	(0.968)				
				{5.73}	{6.25}				
				<7.40>	<6.34>				
				"NA[d]"	"NA[d]"				
	12 days (GD 6 to 17)				4.75				
					[NA[b]]				
					(1.13)				
	14 days (GD 6 to 19)					NA[b]			
						[NA[b]]			
						(NA[b])			

Approved v2.0

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (ng/mL) for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	**F**	M	F	F	M	F	
0.2	5 weeks (GD 6 to LD 20)				3.11 [NA[b]] (0.169) {1.89} <2.85>				
0.4	28 days	16.5 [1.71] (NA[b]) {7.09} <0.928>	16.5 [2.44] (NA[b]) {55.1} <2.21>						
0.6	14 days (GD 6 to 19)					3.75 [2.11] (NA[b])			
0.7	24 months (Week 26)			10.5 [1.88] (6.10) {19.7} <23.7> "NA[d]"	19.0 [1.78] (4.32) {16.0} <24.8> "NA[d]"				

Approved v2.0

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (ng/mL) for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
0.7	5 weeks (GD 6 to LD 20)				13.0 [0.761] (0.950) {5.96} <10.1>				
1	39 weeks						17.1 [3.22] (NA[b]) {9.71} <3.58>	18.8 [3.30] (NA[b]) {9.21} <3.82>	
	12 days (GD 6 to 17)				24.4 [1.18] (5.08)				
2	28 days			47.4 [11.0] (19.1)	98.2 [8.62] (11.1)				
	13 weeks			54.0 [11.1] (21.2)	109 [8.95] (16.5)				

Approved v2.0

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (ng/mL) for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
2	26 weeks			56.3	54.1				
				[7.10]	[5.92]				
				(27.1)	(17.2)				
				{66.5}	{64.1}				
				<35.9>	<54.5>				
	24 months			37.3	64.5				
	(Week 26)			[7.49]	[5.54]				
				(23.7)	(13.5)				
				{53.0}	{59.8}				
				<29.9>	<49.6>				
				"9.53"	"8.35"				
	14 days					12.7			
	(GD 6 to 19)					[9.89]			
						(NA[b])			
	5 weeks				38.2				
	(GD 6 to LD 20)				[2.25]				
					(2.93)				
					{20.9}				
					<24.2>				
3	14 days						50.1[c]		

Approved v2.0

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (ng/mL) for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
3	28 days						55.3	60.5	
							[10.1]	[8.27]	
							(0.558)	(0.384)	
	13 weeks						65.6	81.6	
							[16.3]	[22.5]	
							(0.952)	(1.86)	
4	14 days			142					
				[11.2]					
				(157)					
	28 days	167	179						
		[22.2]	[21.3]						
		(0.992)	(0.349)						
		{97.0}	{447}						
		<10.1>	<20.0>						
5	12 days				169				
	(GD 6 to 17)				[8.31]				
					(48.2)				
6	14 days			[484[e]]					

Approved v2.0

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (ng/mL) for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
8	26 weeks	752 [81.1] (3.46) {99.2} <22.8>	611 [41.4] (1.92) {181} <30.4>						
10	28 days	"7.03[f]"	"8.85[f]"						
	13 days (GD 6 to 18)					"0.576[f]"			
	96 days			"4.49[f]"	"3.74[f]"				
15	14 days							321[c]	
	39 weeks						264 [64.3] (3.40) {255} <49.6>	208 [66.9] (2.61) {212} <56.2>	
25	26 weeks	2131 [284] (12.6) {364} <44.9>	1593 [133] (6.96) {665} <101>						

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (ng/mL) for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
30	5 days				833				
					[145]				
					(1402)				
	28 days	"12.2"	"20.9"	773	1460		515	609	
				[264]	[195]		[183]	[352]	
				(649)	(615)		(18.1)	(37.2)	
	13 weeks			837	1170		790	754	
				[285]	[203]		[813]	[590]	
				(1320)	(902)		(187)	(91.2)	
	26 weeks			583	857				
				[113]	[187]				
				(516)	(1010)				
				{724}	{1060}				
				<922>	<1040>				
	13 days (GD 6 to 18)					"3.92[fb]"			
	96 days			"8.24[fb]"	"3.78[fb]"				
60	13 days (GD 6 to 18)					"4.18[fb]"			

Approved v2.0

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (ng/mL) for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
80	28 days	2062	1934						
		[759]	[358]						
		(39.8)	(23.0)						
		{719}	{1403}						
		<274>	<324>						
	26 weeks	4489	4246						
		[1139]	[613]						
		(51.5)	(35.0)						
		{920}	{2243}						
		<126>	<238>						
100	28 days	"14.5[fb]"	"19.3[fb]"						
	96 days			"8.10[fb]"	"6.78[fb]"				
	13 days					"1.05[fb]"			
	(GD 6 to 18)								

Approved v2.0

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

AUC = area under the plasma concentration time curve; Cmax = maximum observed concentration; F = female; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); LD = lactation day; M = male; NA = not applicable or not available; RHD = recommended human dose.

[a] RHD for ozanimod is 0.92 mg/day, and entered in the table for an average 60 kg human. At the RHD, the predicted steady-state exposure measures of ozanimod and CC112273 in Japanese subjects with ulcerative colitis in Study RPC01-3103 were referred, which were derived from the population pharmacokinetic analyses (CTD M272, Figure 3.6.4-1 and Figure 3.6.4-3). RP101124 exposure on Day 12 in Japanese healthy subjects following multiple dose of ozanimod 0.92 mg QD in Study RPC01-1905 (CTD M5333-2, CSR Table 14.2.1.2.4b).

[b] Not available, analyte levels were below limit of quantitation.

[c] Toxicokinetic data reported in Study RP-PK-001-4.0.

[d] CC112273 only measured for the 2 mg/kg/day dose group.

[e] RP101075 was dosed.

[f] CC112273 was dosed.

Note: In some study reports, toxicokinetic parameters are presented in molar units. Molar units were converted to mass units as follows:

- For parent Ozanimod: molar concentration (μM) × 404.4 (molecular weight) = mass concentration (ng/mL)
- For metabolite RP101075: molar concentration (μM) × 360.4 (molecular weight) = mass concentration (ng /mL)
- For metabolite RP101124: molar concentration (μM) × 205.2 (molecular weight) = mass concentration (ng /mL)
- For metabolite RP101442: molar concentration (μM) × 402.4 (molecular weight) = mass concentration (ng /mL)
- For metabolite RP101988: molar concentration (μM) × 418.4 (molecular weight) = mass concentration (ng /mL)

Approved v2.0

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (ng•h/mL)[a] for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
0.015									8.140[b] <3.778[b]> "173[b]"
0.1	39 weeks						16.5 [0.153] (NA[d]) {3.51} <0.578>	19.1 [0.163] (NA[d]) {3.41} <2.81>	
0.15	14 days							39.2[c]	
	28 days						26.3 [3.76] (NA[d])	35.3 [2.55] (NA[d])	
	13 weeks						39.8 [1.62] (NA[d])	44.5 [1.59] (NA[d])	
0.2	28 days			37.2 [14.5] (14.7)	91.2 [17.2] (16.4)				

Approved v2.0

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (ng•h/mL)[a] for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	**F**	M	F	F	M	F	
0.2	13 weeks			53.5	97.5				
				[16.7]	[15.7]				
				(24.5)	(21.9)				
	26 weeks			27.2	57.8				
				[2.54]	[4.45]				
				(22.2)	(26.0)				
				{37.6}	{54.5}				
				<71.0>	<65.0>				
	24 months (Week 26)			32.9	49.7				
				[1.38]	[NA[d]]				
				(28.1)	(18.2)				
				{56.5}	{50.1}				
				<104>	<120>				
				"NA[e]"	"NA[e]"				
	12 days (GD 6 to 17)				54.1				
					[NA[d]]				
					(13.0)				
	14 days (GD 6 to 19)					NA[d]			
						[NA[d]]			
						(NA[d])			

Approved v2.0

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (ng•h/mL)[a] for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	**F**	M	F	F	M	F	
0.2	5 weeks (GD 6 to LD 20)				19.3[f] [NA[g]] (NA[g]) {10.9[f]} <52.4>				
0.4	28 days	192 [30.8] (NA[d]) {44.3[h]} <8.68[h]>	167 [15.5[h]] (NA[d]) {265[h]} <16.0[h]>						
0.6	14 days (GD 6 to 19)					40.1 [35.5] (NA[d])			
0.7	24 months (Week 26)			138 [33.1] (111) {206} <328> "NA[e]"	214 [32.8] (97.5) {186} <393> "NA[e]"				

Approved v2.0

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (ng•h/mL)[a] for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
0.7	5 weeks (GD 6 to LD 20)				142 [4.18[f]] (18.2) {36.5[f]} <154>				
1	39 weeks						199.9 [33.6] (NA[d]) {81.8} <61.4>	193.7 [23.9] (NA[d]) {78.2} <56.1>	
	12 days (GD 6 to 17)				284 [16.7] (109)				
2	28 days			701 [200] (401)	1130 [163] (237)				
	13 weeks			561 [189] (422)	1330 [171] (349)				

Approved v2.0

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (ng•h/mL)[a] for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
2	26 weeks			616	750				
				[130]	[126]				
				(518)	(398)				
				{908}	{676}				
				<694>	<990>				
	24 months (Week 26)			517	685				
				[141]	[98.4]				
				(526)	(260)				
				{759}	{580}				
				<570>	<1050>				
				"131[e]"	"92.6[e]"				
	14 days (GD 6 to 19)					130.1			
						[146.5]			
						(NA[d])			
	5 weeks (GD 6 to LD 20)				431				
					[38.5]				
					(55.9)				
					{250}				
					<477>				

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (ng•h/mL)[a] for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
3	14 days							642[c]	
	28 days						681	765	
							[130]	[111]	
							(8.03)	(5.81)	
	13 weeks						769	968	
							[205]	[292]	
							(12.9)	(20.5)	
4	14 days			2348					
				[194]					
				(2731)					
		2025	1792						
		[384]	[225]						
	28 days	(17.5)	(5.45)						
		{502}	{2302}						
		<126>	<186>						
5	12 days				1903				
	(GD 6 to 17)				[169]				
					(1065)				
6	14 days			[4723[i]]					

Approved v2.0

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (ng•h/mL)[a] for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
8	26 weeks	9423 [1679] (73.2) {1138} <279>	6592 [721] (37.7) {1661} <529>						
10	28 days	"47.6[j]"	"56.2[j]"						
	13 days (GD 6 to 18)					"7.81[j]"			
	96 days			"25.8[j]"	"14.5[j]"				
15	14 days							4998[c]	
	39 weeks						3536 [1007] (60.1) {2290} <774>	2988 [989] (43.8) {2076} <827>	
25	26 weeks	29966 [6163] (278) {4602} <669>	19694 [2512] (146) {6067} <1599>						

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (ng•h/mL)[a] for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
30	5 days				11305				
					[4036]				
					(54526)				
	28 days	"117[j]"	"181[j]"	13300	22900		8070	9560	
				[4900]	[3920]		[3440]	[6870]	
				(13200)	(13200)		(366)	(736)	
	13 weeks			13800	21700		12400	13600	
				[5520]	[4050]		[11900]	[11700]	
				(24400)	(19300)		(2650)	(1920)	
	26 weeks			8847	14676				
				[2473]	[3340]				
				{9862}	{12893}				
				<14096>	<18690>				
	13 days (GD 6 to 18)					"57.6[j]"			
	96 days			"42.9[j]"	"32.6[j]"				
60	13 days (GD 6 to 18)					"65.1[j]"			

Approved v2.0

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Ozanimod**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (ng•h/mL)[a] for Ozanimod and Metabolites [RP101075], (RP101442), {RP101988}, <RP101124> and "CC112273"							
		Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
80	28 days	41226	32317						
		[14466]	[6802]						
		(886)	(515)						
		{10681}	{18961}						
		<3215>	<3960>						
	26 weeks	89372	65513						
		[22561]	[11317]						
		(1123)	(732)						
		{17991}	{28284}						
		<2319>	<4596>						
100	28 days	"192[j]"	"245[j]"						
	96 days			"61.8[j]"	"50.1[j]"				
	13 days					"13.9[j]"			
	(GD 6 to 18)								

Approved v2.0

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) Test article: Ozanimod

AUC = area under the plasma concentration time curve; AUC(0-last) or AUC(0-inf) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to last measurable concentration; AUC(0-24h) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to 24 hours; F = female; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); M = male; NA = not applicable or not available; %AUCextrap = area under the plasma concentration time curve extrapolated from time t to infinity as a percentage of total AUC.

[a] AUC(0-24h) reported for all studies with the exception of Study AE18BZ.7G8R.BTL, [redacted]-72515, 71357, RP-TX-001-02, 1840-036, and 30477, in which AUC(0-last) are reported and Study 026005, in which AUC(0-inf) is reported.

[b] RHD for ozanimod is 0.92 mg/day, and entered in the table for an average 60 kg human. At the RHD, the predicted steady-state exposure measures of ozanimod and CC112273 in Japanese subjects with ulcerative colitis in Study RPC01-3103 were referred, which were derived from the population pharmacokinetic analyses (CTD M272, Figure 3.6.4-1 and Figure 3.6.4-3). RP101124 exposure on Day 12 in Japanese healthy subjects following multiple dose of ozanimod 0.92 mg QD in Study RPC01-1905 (CTD M5333-2, CSR Table 14.2.1.2.4b).

[c] Toxicokinetic data reported in RP-PK-001-4.0.

[d] Not available, analyte levels were below limit of quantitation.

[e] CC112273 only measured for the 2 mg/kg/day dose group and AUC(0-24h) is reported.

[f] AUC(0-last) reported AUC(0-24h) not reported due to %AUCextrap > 25%.

[g] AUC not reported due to less than three consecutive quantifiable concentrations.

[h] Analyte level below limit of quantitation at 24-hour timepoint, therefore AUC(0-last) reported.

[i] RP101075 was dosed.

[j] CC112273 was dosed.

Note: In some study reports, toxicokinetic parameters are presented in molar units. Molar units were converted to mass units as follows:

- For parent Ozanimod: molar concentration (μM) × 404.4 (molecular weight) = mass concentration (ng•h/mL)
- For metabolite RP101075: molar concentration (μM) × 360.4 (molecular weight) = mass concentration (ng•h /mL)
- For metabolite RP101124: molar concentration (μM) × 205.2 (molecular weight) = mass concentration (ng•h /mL)
- For metabolite RP101442: molar concentration (μM) × 402.4 (molecular weight) = mass concentration (ng•h /mL)
- For metabolite RP101988: molar concentration (μM) × 418.4 (molecular weight) = mass concentration (ng•h /mL)

Approved v2.0

4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance **Test article: Ozanimod**

Batch No.	As-Is Purity (%)	Specified Impurities (%)	Type of Study	Study No.
[redacted]-001	[redacted]		28-Day Repeat-dose Toxicity in Rats	026004-1
			13-Week Repeat-dose Toxicity in Rats	026636-1
			28-Day Repeat-dose Toxicity in Monkeys	026006-1
			13-Week Repeat-dose Toxicity in Monkeys	026715-1
			Bacterial Reverse Mutation	AA93887
			Mouse Lymphoma	AA93888
[redacted]-001[a,b,c]	[redacted]	[redacted] ([redacted]), [redacted] ([redacted]), [redacted] ([redacted]), [redacted] ([redacted])	26-Week Repeat-dose Toxicity in Rats	71357
			39-Week Repeat-dose Toxicity in Monkeys	30477
			Micronucleus	AA99751
			Fertility and Early Embryonic Development in Rats	AB07244
			Embryo-fetal Development in Rats	AB03215
			Embryo-fetal Development in Rabbits	AB03217
[redacted]-001[b,c]	[redacted]	[redacted] ([redacted]), [redacted] ([redacted]), [redacted] ([redacted])	28-Day Repeat-dose Toxicity in Mice	72207
			26-Week Transgenic Mouse Carcinogenicity	AE18BZ.7G8R.BTL
	[redacted]	[redacted] ([redacted]), [redacted] ([redacted])	24-Month Carcinogenicity in Rats	[redacted]-72515
Lot [redacted]	[redacted]		Phototoxicity – 3T3 In vitro Mouse Fibroblasts	263247
[redacted]-001	[redacted]		33-Day Immunotoxicity in Adult Rats	72864
[redacted]-001	[redacted]	[redacted] ([redacted]), [redacted] ([redacted]), [redacted] ([redacted]), [redacted] ([redacted])	Pre- and Postnatal Developmental in Rats	1840-012

Approved v2.0

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance (Continued)

Test article: Ozanimod

Batch No.	As-Is Purity (%)	Specified Impurities (%)	Type of Study	Study No.
[redacted]-001	[redacted]	[redacted] ([redacted]), [redacted] ([redacted]), [redacted] ([redacted]), [redacted] ([redacted])	Abuse Liability Potential; Self-Administration with ozanimod and CC112273	1840-037
Lot [redacted] RP101988	[redacted]		Bacterial reverse Mutation with RP101988	AE86CZ.502ICH.BTL
Lot [redacted] RP101124	[redacted]		Bacterial Reverse Mutation with RP101124	AE86DA.502ICH.BTL
Lot [redacted] CC112273	[redacted]		Bacterial Reverse Mutation with CC112273	AF00PS.502ICH.BTL
			Chromosomal Aberration with CC112273	AF00PS.341ICH.BTL
[redacted] CC1084037	[redacted]		Bacterial Reverse Mutation with CC1084037	RPC1063-TOX-2843
			Micronucleus plus CREST with CC1084037	RPC1063-TOX-2844
[redacted] CC1084037	[redacted]		Micronucleus and Comet with CC1084037	RPC1063-TOX-2957
[redacted]	[redacted]		Bacterial Reverse Mutation with [redacted]	AE81YV.502ICH.BTL
Lot [redacted] CC112273	[redacted]		Abuse Liability Potential; Self-Administration with ozanimod and CC112273Embryo-fetal Development with CC112273	1840-037
			28-Day Repeat-dose Toxicity in Mice with CC112273	AF00PS.2G3R.BTL
			96-Day Repeat-dose Toxicity in Rats with CC112273	1840-032
Lot [redacted] CC112273	[redacted]		96-Day Repeat-dose Toxicity in Rats with CC112273	1840-032
Lot [redacted] RP101075	[redacted]		Phototoxicity with ozanimod and RP101075	263247

Approved v2.0

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance (Continued)

Test article: Ozanimod

Batch No.	As-Is Purity (%)	Specified Impurities (%)	Type of Study	Study No.
Lot [redacted] RP101988	[redacted]		Phototoxicity with RP101988	265039

CoA = certificate of analysis.

[a] See [redacted] to bridge relative retention times (RRTs) for specified impurities between "[redacted] Method" and "[redacted] Method". Additionally, CoA specification differs from column headers: Purity ≥ [redacted]% and no single impurity NMT [redacted]%.

[b] Following release of Batch [redacted]-001, another process impurity ([redacted]) was identified which required an orthogonal test method for quantification, which was conducted at the 48-month time point. An updated profile including quantification of the impurity [redacted] can be found in M2.3.S.2.6 Table S3.2.6-1.

[c] Batch [redacted]-001 was manufactured [redacted], with purity and percentages of impurities based on analyses conducted [redacted] (71357, 30477, AA99751, AB07244, AB03215 and AB03217), [redacted] (72207 and AE18BZ.7G8R.BTL), and [redacted] ([redacted]-72515).

Approved v2.0

5 単回投与毒性試験

No single-dose toxicity study was conducted.

Approved v2.0

6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Table 2.6.7.6: Repeat-dose Toxicity: Nonpivotal Studies **Test article: Ozanimod, RP101075 or RP101442**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg/ day)	Noteworthy Findings	Study No.
Mouse/CByB6F1 (nonGLP)	Oral (gavage) (0.5% CMC in water, pH 2.2)	Pharmacology Study 3 days Toxicology Study 14 days	Pharmacology Study: 0, 0.2, 2, 10, 50 Toxicology Study: 0, 0.2, 2, 40	5F	ND	Pharmacology Study: ≥ 0.2 mg/kg/day: dose-dependent ↓ LYMPH (−12%, −81%, −86%, and −85% at 0.2, 2, 10, and 50 mg/kg/day, respectively) Toxicology Study: ≥ 0.2 mg/kg/day: dose-dependent ↓ LYMPH (−7%, −50%, and −69% at 0.2, 2, and 40 mg/kg/day, respectively) ≥ 0.2 mg/kg/day: non-dose dependent ↓ ALB, (≤ −20%), GLOB (≤ −21%), TP (≤ −17%), CHOL (≤ −24%), and CA (≤−14%) 40 mg/kg/day: ↓ RBC (−4%) and HGB (−6%) MTD was not achieved.	RP-TX-003-01
Rat/Sprague Dawley (nonGLP)	Oral (gavage) (0.5% CMC in water, pH2)	5 days	0, 30 0, 50 (ozanimod)	3F	ND	≥ 30 mg/kg/day: ↓ BW gain; ↑ lung to BW weight ratio 30 mg/kg/day: mild to mod alveolar histiocytosis (2/3 F) 50 mg/kg/day: alveolar histiocytosis (generalized) accompanied by mild to mod perivascular interstitial and alveolar edema (3/3 F) TEM analysis done on lungs indicated that the alveolar histiocytosis was not consistent with a diagnosis of PLD	RP-TX-001-02

Approved v2.0

Table 2.6.7.6: Repeat-dose Toxicity: Nonpivotal Studies (Continued)

Test article: Ozanimod, RP101075 or RP101442

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg/ day)	Noteworthy Findings	Study No.
Rat/Sprague Dawley (nonGLP)	Oral (gavage) (0.5% CMC in water, pH 2.2)	14 days	0, 0.2, 2.5, 4, 8 (ozanimod)	3M/3F	0.2	≥ 0.2 mg/kg/day: dose-dependent ↓ LYMPH (≤ −82%) ≥ 2.5 mg/kg/day: dose- related ↑ lung to BW ratio; ↑ cellularity in medullary region of mesenteric LN 8 mg/kg/day: ↑ CHOL (29% compared to controls)	RP-TX-001-02
Rat/Sprague Dawley (nonGLP)	Oral (gavage) (0.5% CMC in water, pH 2.2)	14 days	0, 0.2, 2.5, 4, 8 (RP101075) 0, 0.2, 2, 6, 50 (RP101075) 0, 0.2, 4 (RP101075)	3M/3F 5M/5F 12F	0.2	0.2 mg/kg/day: ↓ LYMH Day 15 (−73%) full recovery after 7 days ≥ 2 mg/kg/day: ↑ lung to BW ratio (≥ 10.5%) 4 mg/kg/day: mild histiocytosis in individual rats, ↓ LYMPH (−86%) partial recovery after 7 days. ↑ lung to BW ratio (16.1%) full recovery after 7 days 6 mg/kg/day: variable mild to severe, multi-focal to diffuse histiocytosis in individual rats (more severe in M) 50 mg/kg/day: all F terminated Day 5 (due to marked BW loss with porphyrin and poor grooming). mild ↑ CHOL (38%). mod to severe diffuse alveolar histiocytosis for all rats. ↑ lung size.	RP-TX-001-02
Rat/Sprague Dawley (nonGLP)	Oral (gavage) (0.5% CMC in water, pH 2.2)	14 days	0, 0.2, 6, 10 (RP101442)	3M/3F	0.2	≥ 0.2 mg/kg/day: ↓ LYMPH (−60%, −76%, and −65% at 0.2, 6, and 10 mg/kg/day, respectively) ≥ 6 mg/kg/day: ↑ lung to BW (≤ 22.8%). Mild alveolar histiocytosis in individual female rats	RP-TX-001-02

Approved v2.0

Table 2.6.7.6: Repeat-dose Toxicity: Nonpivotal Studies (Continued)

Test article: Ozanimod, RP101075 or RP101442

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No.
Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage) (0.5% CMC in water, pH 2.2)	7 or 14 days	0, 0.15, 3, 15 (14 days) 45 (7 days)	1M/1F 1M/1F	ND (findings support selection of high-dose level of 30 mg/kg/day for 28-day study)	≥ 0.15 mg/kg/day: dose dependent ↓ LYMPH (≤−92%) and ↑ lung wt (with exception of 3 mg/kg/day M) 15 mg/kg/day: ↓ FC and ↓ BW (F; −6.25% compared to last pretest and last non-fasted BW); ↓ thymus wt and ↑ thyroid/parathyroid gland wt (M); min, multifocal hepatocellular apoptosis; mild, thymic atrophy; and mod, diffuse, bilateral follicular hypertrophy of thyroid (M). 45 mg/kg/day: vomiting Day 2 (M and F) and Day 5 (F); ↓ FC (F); ↓ RBC, HGB, and HCT compared to pretest (F); marked, diffuse ↑ vacuolation of hepatocytes throughout the lobule (M and F); mild, diffuse vacuolated pulmonary macrophages (foamy) within alveoli (M and F) and mild, multifocal vacuolated macrophages in thymus (M)	026005-1, RP-PK-001-4.0

ALB = albumin; BW = body weight, CA = calcium; CHOL = cholesterol; CMC = carboxymethylcellulose; F = female; FC = food consumption; GD = gestation day; GLOB = globulin; HCT = hematocrit; HGB = hemoglobin; LN = lymph node; LYMPH = lymphocytes; M = male; min = minimal; mod = moderate; MTD = maximum tolerated dose; ND = not determined; No. = number; NOEL = no observed effect level; NOAEL = no observed adverse effect level; PLD = phospholipidosis; RBC = red blood cells; TEM = transmission electron microscopy; TP = total protein; wt = weight; ↓ = decrease; ↑ = increase

7 反復投与毒性試験：重要な試験

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity **Test article: Ozanimod**

Report Title:	RPC1063: 28-Day Oral Toxicity Study in Rats with a 14-Day Recovery Period			**Study No.:**	026004-1
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley	**Duration of Dosing:**	28 days	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-3
Initial Age:	9.5 weeks	**Duration of Post Dose:**	14 days (2 weeks)	**GLP Compliance:**	GLP
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2
Special Features:	Functional observational battery included				

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.2 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.2**		**2**		**30**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**
Toxicokinetics: Ozanimod								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	3.21	3.99	40.3	53.4	595	787
Day 28	--	--	3.00	7.94	47.4	98.2	773	1460
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	37.0	55.9	453	632	8740	11100
Day 28	--	--	37.2	91.2	701	1130	13300	22900
Toxicokinetics: RP101075								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	3.14	3.88	4.54	3.89	94.6	53.0
Day 28	--	--	0.768	0.928	11.0	8.62	264	195
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	36.3	53.8	81.9	71.7	1790	1030
Day 28	--	--	14.5	17.2	200	163	4900	3920

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.: 026004-1			
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.2**		**2**		**30**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**
Toxicokinetics: RP101442								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	BLQ	BLQ	4.72	3.95	162	84.0
Day 28	--	--	0.694	0.929	19.1	11.1	649	615
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	NC[a]	NC[a]	71.4	49.1	2080	902
Day 28	--	--	14.7	16.4	401	237	13200	13200
Noteworthy findings:								
No. found dead/sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	1[a]
Clinical observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmic findings	--	--	--	--	--	--	--	--
Functional observational battery	--	--	--	--	--	--	--	--
Body weight[c] - Day 28	440.18 g	255.08 g	−4%	−5%	−6%*	−4%	−7%**	−3%
Food consumption (g/animal/day)[c]								
Days −1 to 7	27.72	18.64	−5%	−5%	−10%**	−7%	−14%**	−11%##
Hematology - Day 29	10	10	10	10	10	10	10	9
White blood cells (K/µL)	11.478	6.79	9.164	4.451	4.670**	2.282**	5.382**	2.903**
Lymphocytes (K/µL)	8.553	5.744	6.137*	3.249*	2.683**	1.340**	3.012**	1.731**
Basophils (K/µL)	0.023	0.015	0.013	0.007	0.007[#]	0.004[#]	0.009[#]	0.007
Coagulation	--	--	--	--	--	--	--	--

Approved v2.0

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

									Study No.:	026004-1		
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.2**		**2**		**30**					
Number of Animals:	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**
Serum chemistry - Day 29												
Total protein (g/dL)	6.25		--		--		--		--		5.75*	
Globulin (g/dL)	2.53		2.78		--		--		--		2.16**	2.44#
Albumin-to-globulin (ratio)	1.477		1.542		--		--		--		1.669**	1.715*
Cholesterol (mg/dL)	65.2		--		--		--		--		85.3**	--
Triglycerides (mg/dL)	42.7		42.1		--		--		--		59.2**	65.6**
Urinalysis	--		--		--		--		--		--	--
Ophthalmology	--		--		--		--		--		--	--
End-of-Dose - Number Evaluated:	10		10		10		10		10		10	10
Organ weights[c]												
Lung												
Absolute weight	2.04090 g		1.51560 g		--		--		--		28%**	32%**
Relative to body weight ratio	5.07		6.45		--		--		--		37%**	35%##
Relative to brain weight ratio	0.9753		0.8000		--		--		--		31%**	27%*
Spleen												
Absolute weight	0.80020 g		0.54520 g		--		--		--		−23%**	−13%	−20%**
Relative to body weight ratio	1.987		2.322		--		--		--		−20%**	−8%	−18%**
Macroscopic findings	--		--		--		--		--		--	--

Approved v2.0

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

									Study No.:	026004-1		
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.2**				**2**			
Number of Animals:	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**
Microscopic findings												
Lung												
Edema, perivascular												
Minimal	2		5		--		--		--		--	
Mild	5		1		--		--		--		2	
Moderate	0		0		--		--		--		--	
Marked	0		--		--		--		--		--	
Edema, alveolar												
Minimal	--		0		--		--		--		--	
Mild	--		0		--		--		--		1	
Moderate	0		--		--		--		--		--	
Aggregates (vacuolated macrophages, multifocal)												
Minimal	--		0		--		--		--		--	
Mild	--		0		--		--		--		--	
Kidney												
Necrosis, proximal tubule												
Minimal	0		--		--		--		--		--	
Anisocytosis, proximal tubule												
Minimal	0		0		--		--		--		--	
Mild	0		0		--		--		--		--	

Approved v2.0

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

									Study No.:		026004-1	
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.2**				**2**			
Number of Animals:	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**
Microscopic findings (Continued)												
Kidney												
Anisokaryosis, proximal tubule												
Minimal	0		0		--		--		--		--	
Mild	0		0		--		--		--		--	
Liver												
Hepatocellular hypertrophy, diffuse, centrilobular												
Minimal	--		0		--		--		--		--	
Spleen												
Lymphoid depletion												
Mild	0		0		--		--		10		9	
No. evaluated (glands present)	6		8		6		7		10		8	
Mammary gland												
Hypertrophy; diffuse												
Minimal	0		--		--		--		2		--	
Mild	0		--		--		--		--		--	

Daily Dose (mg/kg):	**30**							
Number of Animals:	**M:**	**15**	**F:**	**15**				
Microscopic findings (Continued)								
Kidney								
Anisokaryosis, proximal tubule								
Minimal	8		8					
Mild	2		2					
Liver								
Hepatocellular hypertrophy, diffuse, centrilobular								
Minimal	--		4					
Spleen								
Lymphoid depletion								
Mild	9		8					
No. evaluated (glands present)	10		7					
Mammary gland								
Hypertrophy; diffuse								
Minimal	2		--					
Mild	8		--					

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

									Study No.:		026004-1	
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.2**				**2**			
Number of Animals:	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**
Post-Dose Evaluation - Number evaluated:	5		5		5		5		5		5	
No. found dead/sacrificed moribund	0		0		0		0		0		0	
Microscopic findings												
Kidney												
Diffuse anisocytosis												
Minimal	0		0		--		--		--		--	
Multifocal, bilateral regeneration, (proximal tubules cortex)												
Minimal	0		0		--		5		0		--	

Daily Dose (mg/kg):	**30**											
Number of Animals:	**M:**	**15**	**F:**	**15**								
Post-Dose Evaluation - Number evaluated:	5		5									
No. found dead/sacrificed moribund	0		0									
Microscopic findings												
Kidney												
Diffuse anisocytosis												
Minimal	5		5									
Multifocal, bilateral regeneration, (proximal tubules cortex)												
Minimal	--		5									

AUC = area under the plasma concentration time curve; AUC(0-24h) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to 24 hours; BLQ = below the limit of quantitation; Cmax = maximum observed concentration; CMC = carboxymethylcellulose; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); K = one thousand (10^3); M = male; NA = not applicable; No. = number; -- = no noteworthy findings; * = $p < 0.05$ and ** = $p < 0.01$ (Dunnett's test); # = $p < 0.05$ and ## = $p < 0.01$ (Wilcoxon and Bonferroni-Holm's test).

[a] Not calculated, analyte levels were below the limit of quantitation.

[b] Death was not related to ozanimod administration but related to anesthesia and occurred during second attempt for terminal blood sample collection on Day 29. This animal was included in evaluations of macroscopic and microscopic findings.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, the percent difference from controls is presented. Statistical analysis is based on actual values not percent difference.

Approved v2.0

Table 2.6.7.7B: Repeat-Dose Toxicity Test article: Ozanimod

Report Title:	RPC1063: 13-Week Oral Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats			**Study No.:**	026636-1
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley	**Duration of Dosing:**	13 weeks	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-4
Initial Age:	8.5 weeks	**Duration of Post Dose:**	NA	**GLP Compliance:**	GLP
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2
Special Features:	None				

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.2 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.2**		**2**		**30**	
Number of Animals:	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Toxicokinetics: Ozanimod								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	4.03	5.57	40.8	52.2	747	948
Week 13	--	--	4.23	7.35	54.0	109	837	1170
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	44.2	63.1	424	556	9790	13500
Week 13	--	--	53.5	97.5	561	1330	13800	21700
Toxicokinetics: RP101075								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	0.465	0.515	3.40	3.06	53.3	43.7
Week 13	--	--	1.01	0.833	11.1	8.95	285	203
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	5.98	8.38	60.0	53.7	1120	818
Week 13	--	--	16.7	15.7	189	171	5520	4050

Table 2.6.7.7B: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.:		026636-1	
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.2**		**2**		**30**	
Number of Animals:	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Toxicokinetics: RP101442								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	NC[a]	NC[a]	4.52	2.81	160	96.7
Week 13	--	--	1.13	1.16	21.2	16.5	1320	902
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	NC[a]	NC[a]	70.2	37.0	1750	965
Week 13	--	--	24.5	21.9	422	349	24400	19300
Noteworthy findings:								
No. found dead/sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical observations (no. observations/no. animals)								
Salivation	0/0	--	--	--	--	--	4/3	--
Body weight[b] - Day 91	538.35 g	296.88 g	--	--	−6%	−6%	−8%	−3%
Food consumption (g/animal/day)[b]								
Days –1 to 7	24.1 g	17.3 g	--	--	--	−3%	−10%*	−12%*
Hematology - Day 92								
White blood cells (K/µL)	10.536	6.956	7.538**	3.615**	5.409**	2.439**	6.502**	2.612**
Lymphocytes (K/µL)	7.819	5.370	5.273**	2.568**	3.179**	1.422**	3.925**	1.462**
Coagulation	--	--	--	--	--	--	--	--
Serum chemistry - Day 92								
Total protein (g/dL)	6.85	7.75	6.50*	7.58	6.50*	7.12*	6.49*	7.10*
Globulin (g/dL)	2.89	3.18	2.70*	3.06	2.59**	2.74**	2.56**	2.68**

Table 2.6.7.7B: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.: 026636-1			
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.2**		**2**		**30**	
Number of Animals:	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Serum chemistry - Day 92 (Continued)								
Albumin-to-globulin (ratio)	1.371	1.448	--	--	1.512**	1.601*	1.537**	1.653**
Cholesterol (mg/dL)	76.9	103.8	--	--	--	--	112.5**	124.5
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmology	--	--	--	--	--	--	--	--
End-of-Dose - Number Evaluated:	10	10	10	10	10	10	10	10
Organ weights[b]								
Lung								
Absolute weight	2.14060 g	1.45240 g	--	--	18%	6%	19%	26%**
Relative to body weight ratio	4.18	5.20	--	--	25%*	12%	29%**	31%**
Spleen								
Absolute weight	0.77620 g	0.57790 g	--	--	−15%	−21%**	−21%*	−24%**
Relative to body weight ratio	1.518	2.071	--	--	−11%	−17%**	−14%	−22%**
Macroscopic findings	--	--	--	--	--	--	--	--
Microscopic findings								
Lung								
Vacuolated macrophages, multifocal								
Minimal	0	0	--	--	--	--	3	1

Approved v2.0

Table 2.6.7.7B: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

							Study No.:		026636-1					
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.2**				**2**				**30**	
Number of Animals:	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**
Microscopic findings (Continued)														
Adrenal gland														
Hypertrophy; zona fasciculata; bilateral; diffuse														
Mild	0		0		--		--		--		--		7		2	
Moderate	0		0		--		--		--		--		3		5	
Vacuolation; zona fasciculata Bilateral; diffuse														
Minimal	0		0		--		--		--		--		--		1	
Mild	0		0		1		--		--		--		3		1	
Kidney														
Anisocytosis, proximal tubule														
Mild	0		0		--		--		--		--		10		10	
Anisokaryosis, proximal tubule														
Mild	0		0		--		--		--		--		10		10	
Degeneration/regeneration tubular														
Minimal	0		0		--		--		--		--		9		10	
Mammary gland														
Hypertrophy														
Minimal	0		--		--		--		--		--		1		--	
Mild	0		--		--		--		--		--		8		--	
Moderate	0		--		--		--		--		--		1		--	

Table 2.6.7.7B: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

									Study No.:				026636-1			
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.2**				**2**				**30**			
Number of Animals:	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**	**M:**	**15**	**F:**	**15**
Microscopic findings (Continued)																
Spleen																
Lymphoid depletion																
Minimal	0		0		10		9		--		2		--		--	
Mild	0		0		--		--		10		8		2		6	
Moderate	0		0		--		--		--		--		8		4	

AUC(0-24h) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to 24 hours; BLQ = below the limit of quantitation; Cmax = maximum observed concentration; CMC = carboxymethylcellulose; GLP = Good Laboratory Practice;
h = hour(s); K = one thousand (10^3); NA = not applicable; NC = not calculated; No. = number; -- = no noteworthy findings; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$ (Dunnett's test).

[a] Not calculated, analyte levels were below the limit of quantitation.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, the percent difference from controls is presented. Statistical analysis is based on actual values not percent difference.

Approved v2.0

Table 2.6.7.7C: Repeat-Dose Toxicity **Test article: Ozanimod**

Report Title:	A 26-Week Oral Toxicity Study of RPC1063 with a 6-Week Recovery Period in Sprague-Dawley Rats			**Study No.:**	71357
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:**	26 weeks	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-5
Initial Age:	7 weeks	**Duration of Post Dose:**	6 weeks	**GLP Compliance:**	GLP
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2
Special Features:	None				

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.2 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.2**		**2**		**30**	
Number of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Toxicokinetics: Ozanimod								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	2.16	2.72	23.6	29.8	369	503
Day 1 - Mean sex-combined	--		2.44		26.7		415	
Week 26 (Day 178)	--	--	3.61	4.67	56.3	54.1	583	857
Week 26 (Day 178) - Mean sex-combined	--		4.24		55.2		747	
AUC(0-last) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	16.8	22.7	316	393	5810	7411
Day 1 - Mean sex-combined	--		19.7		354		6568	
Week 26 (Day 178)	--	--	27.2	57.8	616	750	8847	14676
Week 26 (Day 178) - Mean sex-combined	--		49.8		683		12165	

Approved v2.0

Table 2.6.7.7C: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

									Study No.:				71357			
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.2**				**2**				**30**			
Number of Animals:	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**
Toxicokinetics: RP101075																
Cmax (ng/mL)																
Day 1	--		--		BLQ		BLQ		1.86		1.57		41.9		38.0	
Day 1 - Mean sex-combined		--				BLQ				1.72				40.0		
Week 26 (Day 178)	--		--		0.555		0.543		7.10		5.92		113		187	
Week 26 (Day 178) - Mean sex-combined		--				0.548				6.30				154		
AUC(0-last) (ng•h/mL)																
Day 1	--		--		NC[a]		NC[a]		33.5		29.7		720		613	
Day 1 - Mean sex-combined		--				NC[a]				31.6				667		
Week 26 (Day 178)	--		--		2.54		4.45		130		126		2473		3340	
Week 26 (Day 178) - Mean sex-combined		--				3.48				128				2949		
Toxicokinetics: RP101442																
Cmax (ng/mL)																
Day 1	--		--		BLQ		BLQ		3.41		3.44		119		90.2	
Day 1 - Mean sex-combined		--				BLQ				3.42				105		
Week 26 (Day 178)	--		--		1.59		1.72		27.1		17.2		516		1010	
Week 26 (Day 178) - Mean sex-combined		--				1.23				22.0				812		
AUC(0-last) (ng•h/mL)																
Day 1	--		--		NC[a]		NC[a]		57.1		43.3		1447		1121	
Day 1 - Mean sex-combined		--				NC[a]				50.2				1284		

Approved v2.0

Table 2.6.7.7C: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

													Study No.:				71357			
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**						**0.2**				**2**				**30**					
Number of Animals:	**M:**	**25**	**F:**	**25**			**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**		
Toxicokinetics: RP101442																				
AUC(0-last) (ng•h/mL)																				
Week 26 (Day 178)	--		--				22.2		26.0		518		398		11683		20855			
Week 26 (Day 178) - Mean sex-combined			--					23.4				458				16856				
Toxicokinetics: RP101988																				
Cmax (ng/mL)																				
Day 1	--		--				1.19		1.68		17.3		15.8		382		513			
Day 1 - Mean sex-combined			--					1.44				15.8				422				
Week 26 (Day 178)	--		--				4.98		5.13		66.5		64.1		724		1060			
Week 26 (Day 178) - Mean sex-combined			--					5.07				65.3				817				
AUC(0-last) (ng•h/mL)																				
Day 1	--		--				8.63		13.0		219		180		5174		5974			
Day 1 - Mean sex-combined			--					10.8				199				5536				
Week 26 (Day 178)	--		--				37.6		54.5		908		676		9862		12893			
Week 26 (Day 178) - Mean sex-combined			--					54.1				792				11573				
Toxicokinetics: RP101124																				
Cmax (ng/mL)																				
Day 1	--		--				2.77		2.49		24.4		24.8		454		530			
Day 1 - Mean sex-combined			--					2.63				24.1				492				

Approved v2.0

Table 2.6.7.7C: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

									Study No.:	71357		
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.2**		**2**		**30**			
Number of Animals:	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**
Toxicokinetics: RP101124												
Cmax (ng/mL)												
Week 26 (Day 178)	--		--		3.84		3.88		35.9		54.5		922		1040	
Week 26 (Day 178) - Mean sex-combined		--				3.86				44.3				909		
AUC(0-last) (ng•h/mL)												
Day 1	--		--		34.3		33.1		356		398		6493		8313	
Day 1 - Mean sex-combined		--				33.7				377				7403		
Week 26 (Day 178)	--		--		71.0		65.0		694		990		14096		18690	
Week 26 (Day 178) - Mean sex-combined		--				67.7				842				15979		
Noteworthy findings:												
No. found dead/sacrificed moribund[b]	2		0		1		0		1		0		0		1	
Clinical observations	--		--		--		--		--		--		--		--	
Body weight - Week 26	809 g		409 g		--		--		--		--		--		--	
Food consumption	--		--		--		--		--		--		--		--	
Hematology												
White blood cells ($\times 10^9$/L)												
Week 13	11.84		7.04		9.52		5.73		4.05***		1.90***		3.79***		2.24***	
Week 27	8.64		4.16		6.87*		3.29		3.68***		1.44***		3.43***		1.66***	
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)												
Week 13	9.97		6.06		7.39*		4.65		2.49***		1.00***		1.75***		1.07***	
Week 27	6.79		3.31		5.04		2.38		1.94***		0.74***		1.58***		0.73***	

Table 2.6.7.7C: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.: 71357			
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.2**		**2**		**30**	
Number of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Coagulation	--	--	--	--	--	--	--	--
Serum chemistry	--	--	--	--	--	--	--	--
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmology	--	--	--	--	--	--	--	--
End-of-Dose - Number Evaluated:	18	20	19	20	20	20	20	20
Organ weights[c]								
Lung								
Absolute weight	2.1081 g	1.4598 g	--	--	5%	10%***	32%***	36%***
Relative to body weight ratio	0.2719	0.3878	9%*	--	17%***	19%***	47%***	37%***
Macroscopic finding								
Lung								
Pale area	0	0	--	--	--	--	5	1
Microscopic findings								
Spleen								
Lymphoid depletion								
Minimal	2	0	3	1	9	5	2	2
Mild	0	0	--	--	9	5	1	5
Moderate	0	0	--	--	--	--	16	9
Severe	--	0	--	--	--	--	--	2
Thymus								
Loss of corticomedullary differentiation (no grade)	0	0	1	5	20	20	20	20

Approved v2.0

Table 2.6.7.7C: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.:	71357		
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.2**		**2**		**30**	
Number of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Microscopic findings (Continued)								
Lung								
Accumulation of foamy macrophages, alveolar								
Minimal	0	0	--	--	--	--	7	1
Mild	0	0	--	--	--	--	3	2
Moderate	0	0	--	--	--	--	1	8
Edema								
Minimal	0	0	--	--	--	--	1	3
Mild	0	0	--	--	--	--	2	1
Moderate	0	0	--	--	--	--	1	1
Post-Dose Evaluation - Number evaluated:	5	5	5	5	4	5	5	4
No. found dead/sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematology								
White blood cells ($\times 10^9$/L)	9.05	4.15	7.29	3.94	6.36	3.74	6.48	3.54
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	6.44	2.93	4.97	2.56	4.31*	2.96	4.44*	2.50
Microscopic findings								
Lung								
Accumulation of foamy macrophages, alveolar								
Minimal	0	--	--	--	--	--	1	--

Table 2.6.7.7C: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Ozanimod**

Study No.: 71357

AUC(0-last) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to the last measurable concentration; BLQ = below the limit of quantitation; Cmax = maximum observed concentration; CMC = carboxymethylcellulose; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); M = male; NA = not applicable; NC = not calculated; No. = number; -- = no noteworthy findings;
* = p< 0.05; ** = p< 0.01; *** = p< 0.001 (Dunnett's test).

[a] Not calculated, analyte levels were below the limit of quantitation.

[b] A total of five rats did not survive until the planned sacrifice. Two main study (control and 0.2 mg/kg/day) and 2 recovery designated rats (2 and 30 mg/kg/day) were found dead during the dosing phase of the study (Days 69 and 181 inclusive). The mortality in these found dead rats was either considered to be procedure-related trauma or could not be attributed to Ozanimod based on the lack of macroscopic and microscopic findings. In addition, a fifth rat (control group) was sacrificed early (Day 63) due to procedure related trauma.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, the percent difference from controls is presented. Statistical analysis is based on actual values not percent difference.

Approved v2.0

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity **Test article: Ozanimod**

Report Title:	RPC1063: 28-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 14-Day Recovery Period			**Study No.:**	026006-1
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:**	28 days	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-7
Initial Age:	3.2 to 4.0 years	**Duration of Post Dose:**	14 days (2 weeks)	**GLP Compliance:**	GLP
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2
Special Features:	None				

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.15 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.15**		**3**		**30**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Toxicokinetics: Ozanimod								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	2.76	2.81	61.4	66.1	429	424
Day 28	--	--	2.35	3.22	55.3	60.5	515	609
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	32.8	37.3	862	952	6830	6590
Day 28	--	--	26.3	35.3	681	765	8070	9560
Toxicokinetics: RP101075								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	0.340	0.116	9.71	11.0	130	158
Day 28	--	--	0.462	0.415	10.1	8.27	183	352
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	3.34	0.711	147	154	2180	2710
Day 28	--	--	3.76	2.55	130	111	3440	6870

Approved v2.0

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.:		026006-1	
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.15**		**3**		**30**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Toxicokinetics: RP101442								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	BLQ	BLQ	0.295	0.103	11.5	9.18
Day 28	--	--	BLQ	BLQ	0.558	0.384	18.1	37.2
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	NC[a]	NC[a]	4.50	0.821	163	127
Day 28	--	--	NC[a]	NC[a]	8.03	5.81	366	736
Noteworthy findings:								
No. found dead/sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical observations (no. observations/no. animals)								
Emesis	2/2	0/0	3/2	7/3	2/2	1/1	5/2	7/2
Loose or soft stool	0/0	0/0	--	--	1/1	3/2	7/2	6/2
Body weight - Day 28	3.260 kg	2.860 kg	--	--	--	--	--	--
Reduced food consumption (no. observations/no. animals)	9/5	3/2	--	--	--	--	47/5	44/5

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.: 026006-1			
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.15**		**3**		**30**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Hematology								
White blood cells (K/µL)								
Day −7	15.158	13.404	14.314	12.670	14.240	11.994	12.504	11.494
Day 7	18.078	12.176	9.814**	8.024**	7.138**	7.362**	5.432**	4.618**
Day 14	20.124	13.922	9.190**	7.976**	7.706**	7.486**	5.702**	5.374**
Day 29	16.496	11.338	9.880	10.812	7.378**	6.106*	5.676**	5.474**
Lymphocytes (K/µL)								
Day −7	7.604	4.044	8.244	4.742	4.554	4.184	4.766	4.318
Day 7	10.728	6.680	3.828**	2.728**	1.346**	1.578**	0.846**	0.664**
Day 14	11.038	7.060	3.536**	2.866**	1.520**	1.450**	1.188**	0.854**
Day 29	8.578	6.934	4.122*	3.058**	1.378**	1.260**	0.864**	0.630**
Basophils (K/µL)								
Day −7	0.044	0.030	0.042	0.026	0.026	0.028	0.032	0.030
Day 7	0.054	0.036	0.016#	0.010#	0.006#	0.010#	0.004#	0.004#
Day 14	0.076	0.036	0.014#	0.012#	0.010#	0.010#	0.010#	0.010#
Day 29	0.052	0.032	0.022	0.016#	0.004	0.004#	0.006	0.006#
Eosinophils (K/µL)								
Day −7	0.026	0.010	0.060	0.022	0.012	0.028	0.038	0.038
Day 7	0.136	0.212	0.078	0.078	0.046*	0.164	0.026**	0.022*
Day 14	0.244	0.234	0.108	0.136	0.080	0.248	0.058	0.044
Day 29	0.196	0.236	0.126	0.250	0.050	0.198	0.128	0.044*

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.:		026006-1	
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.15**		**3**		**30**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Hematology (continued)								
Red blood cells (M/µL) - Day29	5.468	5.436	--	--	--	--	5.152	5.306
Hemoglobin (g/dL) - Day 29	12.48	13.00	--	--	--	--	11.70	11.78
Hematocrit (%) - Day 29	39.52	41.76	--	--	--	--	36.74	38.22*
Coagulation	--	--	--	--	--	--	--	--
Serum chemistry - Day 29								
Total protein (g/dL)	7.44	7.36	6.78*	6.72*	6.10**	6.18**	6.58**	6.52**
Albumin (g/dL)	4.46	4.44	--	--	3.98**	3.98**	4.08*	4.02*
Globulin (g/dL)	2.98	2.92	--	--	2.12**	2.20**	2.50*	2.50*
Phosphorus (mg/dL)	7.04	6.52	--	--	--	--	5.76**	5.26**
Chloride (mmol/L)	105.2	106.0	--	109.2*	110.0**	108.8*	109.6**	108.6
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmology	--	--	--	--	--	--	--	--
Electrocardiography	--	--	--	--	--	--	--	--
End-of-Dose - Number Evaluated:	3	3	3	3	3	3	3	3
Organ weightsb								
Lung								
Absolute weight	15.4693 g	14.4287 g	--	--	39%	55%*	35%	22%
Relative to body weight ratio	5.09	5.30	--	--	31%	37%	33%	22%
Relative to brain weight ratio	0.2263	0.2294	--	--	30%	48%	27%	21%

Approved v2.0

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.:		026006-1	
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.15**		**3**		**30**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Organ weights[b] (continued)								
Spleen								
Absolute weight	6.2503 g	--	--	--	−45%*	--	−58%**	--
Relative to body weight ratio	2.06	--	--	--	−49%**	--	−58%**	--
Relative to brain weight ratio	0.0918	--	--	--	−49%*	--	−61%**	--
Macroscopic finding								
Lung								
Discoloration (right caudal lobe)	--	0	--	--	--	1	--	--
Microscopic findings								
Lung								
Edema, perivascular								
Minimal	0	--	--	--	--	--	1	--
Vacuolated macrophages alveolus/interstitium								
Minimal	0	0	--	--	3	--	--	1
Mild	0	0	--	--	--	2	2	2
Moderate	0	0	--	--	--	1	1	--
Kidney								
Hypertrophy and basophilia collecting duct, diffuse								
Mild	0	--	--	--	--	--	3	--

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.:		026006-1	
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.15**		**3**		**30**	
Number of Animals:	**M: 8**	**F: 8**	**M: 8**	**F: 8**	**M: 8**	**F: 8**	**M: 8**	**F: 8**
Microscopic findings (Continued)								
Bone marrow, sternum, and femur								
Granulocytic hyperplasia (ineffective), diffuse								
Minimal	0	0	--	--	3	3	--	--
Mild	0	0	--	--	--	--	3	3
Spleen								
Lymphoid depletion								
Mild	0	0	--	--	3	2	2	3
Moderate	0	--	--	--	--	--	1	--
Post-Dose Evaluation - Number evaluated: - Day 43	2	2	2	2	2	2	2	2
No. found dead/sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematology								
White blood cells (K/µL)	16.020	10.355	10.760	8.880	8.950	11.570	6.360	8.940
Lymphocytes (K/µL)	11.915	5.845	6.660	4.965	5.545	7.430	2.630	2.610
Basophils (K/µL)	0.065	0.030	0.030	0.015	0.025	0.045	0.010	0.020
Hemoglobin (g/dL)	13.05	13.25	--	--	--	--	12.25	12.20
Hematocrit (%)	41.6	42.1	--	--	--	--	39.1	40.8

AUC(0-24h) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to 24 hours; BLQ = below the limit of quantitation; Cmax = maximum observed concentration; CMC = carboxymethylcellulose; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); K = one thousand (10^3); NA = not applicable; NC = not calculated; No. = number; -- = no noteworthy findings; * = $p < 0.05$ and ** = $p < 0.01$ (Dunnett's); # = $p < 0.05$ (Wilcoxon and Bonferroni-Holm).

[a] Not calculated, analyte levels were below the limit of quantitation.

Approved v2.0

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: 026006-1

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, the percent difference from controls is presented. Statistical analysis is based on actual values not percent difference.

Table 2.6.7.7E: Repeat-Dose Toxicity **Test article: Ozanimod**

Report Title:	RPC1063: 13-Week Oral Toxicokinetics and Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys			**Study No.:**	026715-1
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:**	13 weeks	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-8
Initial Age:	2.6 to 4.2 years	**Duration of Post Dose:**	NA	**GLP Compliance:**	GLP
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2
Special Features:	None				

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.15 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.15**		**3**		**30**	
Number of Animals:	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Toxicokinetics: Ozanimod								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	3.94	3.60	72.9	74.2	428	374
Week 13	--	--	3.36	3.91	65.6	81.6	790	754
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	52.1	46.1	884	984	7260	5850
Week 13	--	--	39.8	44.5	769	968	12400	13600
Toxicokinetics: RP101075								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	0.347	BLQ	13.6	17.0	127	135
Week 13	--	--	0.316	0.467	16.3	22.5	813	590
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	1.39	NC[a]	175	247	2010	2450
Week 13	--	--	1.62	1.59	205	292	11900	11700

Table 2.6.7.7E: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: 026715-1

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.15**		**3**		**30**	
Number of Animals:	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Toxicokinetics: RP101442								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	BLQ	BLQ	0.477	0.881	11.9	15.9
Week 13	--	--	BLQ	BLQ	0.952	1.86	187	91.2
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	NC[a]	NC[a]	4.97	14.4	152	206
Week 13	--	--	NC[a]	NC[a]	12.9	20.5	2650	1920
Noteworthy findings:								
No. found dead/sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical observations (no. observations/no. animals)								
Infrequent emesis	0/0	0/0	--	--	--	4/1	5/1	--
Decreased activity	--	0/0	--	--	--	--	--	12/1
Trembling	0/0	0/0	--	--	--	--	6/1	2/1[b]
Hunched posture	--	0/0	--	--	--	--	--	1/1
Hair loss	0/0	0/0	--	7/2	--	12/2	28/3	13/1
Dehydration	0/0	--	--	--	--	--	1/1	--
Fecal changes (decreased+discolered+soft+loose)	1/1	10/2	--	--	2/1	31/2	5/2	138/3
Body weight[c] - Day 91	3.400 kg	2.717 kg	+5%	+6%	−1%	+17%	−19%	−10%
Food consumption (estimated % of biscuits consumed)[d]	76-100%	76-100%	--	--	--	--	0-25%	0-25%

Approved v2.0

Table 2.6.7.7E: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.: 026715-1			
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.15**		**3**		**30**	
Number of Animals:	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Hematology								
White blood cells (K/µL)								
Day 38	16.317	13.239	6.447**	6.453**	9.100**	5.953**	3.963**	4.810**
Day 60	13.320	15.233	7.207**	5.883**	8.133*	5.620**	3.150**	4.493**
Day 87	11.103	11.783	5.810	7.793	8.667	5.273*	3.793	3.560**
Lymphocytes (K/µL)								
Day 38	10.52	6.740	2.627**	2.323**	2.580**	2.283**	1.113**	1.010**
Day 60	9.923	10.353	3.720**	3.243**	2.847**	3.053**	1.127**	1.113**
Day 87	5.890	6.950	2.453*	2.043**	1.720*	1.743**	1.080**	0.613**
Basophil (K/µL)								
Day 38	0.077	0.047	0.017**	0.013**	0.020**	0.013**	0.007**	0.007**
Day 60	0.053	0.073	0.023	0.013	0.013	0.017	0.013	0.010
Day 87	0.050	0.063	0.020*	0.020**	0.013*	0.013**	0.013*	0.013**
Eosinophils (K/µL)								
Day 60	0.303	0.427	0.263	0.123*	0.140	0.147*	0.060	0.047**
Day 87	--	0.187	--	0.050	--	0.030*	--	0.030*
Monocytes (K/µL)								
Day 60	0.653	0.560	0.423*	0.387	1.127**	0.407	0.413*	0.373
Coagulation	--	--	--	--	--	--	--	--

Approved v2.0

Table 2.6.7.7E: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.:		026715-1	
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.15**		**3**		**30**	
Number of Animals:	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Serum chemistry								
Cholesterol (mg/dL)								
Day 38	139.3	164.0	--	--	--	--	235.7*	222.7**
Day 60	137.7	162.7	--	--	--	--	219.3*	267.7
Day 87	147.3	144.7	--	--	--	--	217.0	225.0**
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmology	--	--	--	--	--	--	--	--
Electrocardiography	--	--	--	--	--	--	--	--
Organ weightsc								
Adrenal gland								
Absolute weight	0.4240 g	0.4490 g	--	--	21%	--	19%	17%
Relative to body weight ratio	0.1355	0.1860	--	--	23%	--	56%	38%
Liver								
Absolute weight	--	47.0120 g	--	27%	--	27%	--	35%
Relative to body weight ratio	--	19.46	--	24%	--	12%	--	58%
Lung[e]								
Absolute weight	[e]	12.3573 g	[e]	22%	[e]	34%	[e]	34%
Relative to body weight ratio	[e]	5.12	[e]	18%	[e]	18%	[e]	56%
Spleen								
Absolute weight	7.8437 g	3.7873 g	−56%	−8%	−59%	−4%	−60%	−39%
Relative to body weight ratio	2.67	1.57	−60%	−11%	−62%	−15%	−51%	−32%
Macroscopic findings	--	--	--	--	--	--	--	--

Approved v2.0

Table 2.6.7.7E: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

									Study No.:	026715-1		
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.15**				**3**				**30**			
Number of Animals:	**M:**	**3**	**F:**	**3**	**M:**	**3**	**F:**	**3**	**M:**	**3**	**F:**	**3**	**M:**	**3**	**F:**	**3**
Microscopic findings																
Lung																
Vacuolated macrophages, alveolus and interstitium																
Minimal	--		0		--		--		--		--		--		1	
Mild	0		--		--		--		1		--		--		--	
Moderate	1		0		--		--		--		--		2		1	
Liver																
Necrosis, hepatocellular																
Minimal	0		0		--		--		--		--		1		2	
Hypertrophy, centrilobular																
Minimal	--		0		--		--		--		--		--		1	
Mild	0		0		--		--		--		--		1		1	
Vacuolated Kupffer cells																
Minimal	0		0		--		--		--		--		1		1	
Mild	0		0		--		--		--		--		1		1	
Moderate	--		0		--		--		--		--		--		1	

Table 2.6.7.7E: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

									Study No.:	026715-1		
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.15**		**3**		**30**	
Number of Animals:	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Microscopic findings (Continued)								
Kidney								
Anisocytosis/Anisokaryosis Proximal tubule								
Minimal	0	0	--	--	--	1	3	3
Basophilia, tubular								
Minimal	0	--	--	--	--	--	2	--
Adrenal glamds								
Hypertrophy, cortex								
Mild	0	0	--	--	2	2	1	--
Moderate	0	0	--	--	--	--	2	3
Intestine								
Vacuolated macrophages, lamina propria (including duodenum,jejunum, and ileum)								
Mild	0	0	--	--	--	--	1	3
Moderate	0	0	--	--	--	--	2	1
Lymph node, mesenteric								
Vacuolated macrophages								
Mild	--	0	--	--	--	--	--	2
Moderate	0	0	--	--	--	--	1	1

Approved v2.0

Table 2.6.7.7E: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.: 026715-1			
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.15**		**3**		**30**	
Number of Animals:	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Microscopic findings (Continued)								
Bone marrow, sternum and femur								
Sternum: Granulocytic hyperplasia (ineffective), diffuse								
Mild	0	0	3	3	1	--	--	--
Moderate	0	0	--	--	2	3	3	2
Femur: Granulocytic hyperplasia (ineffective), diffuse								
Mild	0	0	3	2[f]	1	--	--	--
Moderate	0	0	--	--	2	3	3	1[f]
Spleen								
Lymphoid depletion								
Moderate	0	0	--	--	--	--	2	2
Vacuolated macrophages, red pulp,diffuse								
Mild	0	--	--	--	--	--	1	--
Moderate	0	0	--	--	--	--	1	1
Marked	0	0	--	--	--	--	1	1
Vacuolated macrophages, periarteriolar sheaths multifocal								
Mild	--	0	--	--	--	--	--	1
Vacuolated macrophages, periarteriolar sheaths diffuse								
Mild	0	0	--	--	--	--	2	1

Table 2.6.7.7E: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: 026715-1

AUC(0-24h) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to 24 hours; BLQ = below the limit of quantitation; Cmax = maximum observed concentration; CMC = carboxymethylcellulose; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); K = one thousand (10^3); NA = not applicable; NC = not calculated; No. = number; P = present; -- = no noteworthy findings; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$ (Dunnett's test).

[a] Not calculated, analyte levels were below the limit of quantitation.

[b] Trembling also noted during clinical exams conducted on Days 77, 84, and 91.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, the percent difference from controls is presented. Statistical analysis is based on actual values not percent difference.

[d] Male and females dosed with 30 mg/kg/day had intermittent low food consumption throughout the study compared to controls.

[e] Female data only are shown. Male vehicle data were highly variable and therefore estimations of test article-related increases were considered unreliable for this gender.

[f] For microscopic evaluation of femurs, 2 examined per group for 0.15 and 30 mg/kg/day females.

Approved v2.0

Table 2.6.7.7F: Repeat-Dose Toxicity **Test article: Ozanimod**

Report Title:	A 39-Week Oral Toxicity Study of RPC1063 with a 6-Week Recovery Period in Cynomolgus Monkeys			**Study No.:**	30477
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:**	39 weeks	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-9
Initial Age:	2 to 3 years	**Duration of Post Dose:**	6 weeks	**GLP Compliance:**	GLP
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2
Special Features:	Interim sacrifice at Week 26				
No-Observed-Adverse-Effect Level:	0.1 mg/kg/day				

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.1**		**1**		**15**	
Number of Animals:	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**
Toxicokinetics: Ozanimod								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	2.31	2.29	19.8	19.6	303	201
Day 1 - Mean sex-combined	--		2.30		19.7		252	
Week 26 (Day 183)	--	--	1.99	2.26	19.8	17.4	263	188
Week 26 (Day 183) - Mean sex-combined	--		2.13		18.6		225	
Week 39 (Day 274)	--	--	1.96	2.20	17.1	18.8	264	208
Week 39 (Day 274) - Mean sex-combined	--		2.08		17.9		236	
AUC(0-last) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	17.0	16.7	186	185	3299	2431
Day 1 - Mean sex-combined	--		16.9		185		2865	
Week 26 (Day 183)	--	--	16.8	18.2	210	179	3469	2579
Week 26 (Day 183) - Mean sex-combined	--		17.5		194		3024	
Week 39 (Day 274)	--	--	16.5	19.1	200	194	3536	2988
Week 39 (Day 274) - Mean sex-combined	--		17.8		197		3262	

Approved v2.0

Table 2.6.7.7F: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

								Study No.:				30477				
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.1**				**1**				**15**			
Number of Animals:	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**
Toxicokinetics: RP101075																
Cmax (ng/mL)																
Day 1	--		--		BLQ		0.0558		3.44		2.52		78.5		71.8	
Day 1 - Mean sex-combined		--				0.0279				2.98				75.2		
Week 26 (Day 183)	--		--		BLQ		BLQ		4.15		3.07		72.2		69.1	
Week 26 (Day 183) - Mean sex-combined		--				BLQ				3.61				70.6		
Week 39 (Day 274)	--		--		BLQ		BLQ		3.22		3.30		64.3		66.9	
Week 39 (Day 274) - Mean sex-combined		--				BLQ				3.26				65.6		
AUC(0-last) (ng•h/mL)																
Day 1	--		--		NC[a]		0.0832		27.4		17.8		1174		1070	
Day 1 - Mean sex-combined		--				0.0416				22.6				1122		
Week 26 (Day 183)	--		--		0.177		0.525		40.7		26.7		1177		1071	
Week 26 (Day 183) - Mean sex-combined						0.351				33.7				1124		
Week 39 (Day 274)	--		--		0.153		0.163		33.6		23.9		1007		989	
Week 39 (Day 274) - Mean sex-combined						0.158				28.7				998		

Approved v2.0

Table 2.6.7.7F: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

									Study No.:				30477			
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.1**				**1**				**15**			
Number of Animals:	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**
Toxicokinetics: RP101442																
Cmax (ng/mL)																
Day 1	--		--		BLQ		BLQ		BLQ		BLQ		3.55		2.98	
Day 1 - Mean sex-combined		--				BLQ				BLQ				3.27		
Week 26 (Day 183)	--		--		BLQ		BLQ		BLQ		BLQ		4.08		2.96	
Week 26 (Day 183) - Mean sex-combined		--				BLQ				BLQ				3.52		
Week 39 (Day 274)	--		--		BLQ		BLQ		BLQ		BLQ		3.40		2.61	
Week 39 (Day 274) - Mean sex-combined		--				BLQ				BLQ				3.01		
AUC(0-last) (ng•h/mL)																
Day 1	--		--		NC[a]		NC[a]		NC[a]		NC[a]		61.1		50.9	
Day 1 - Mean sex-combined		--			NC[a]				NC[a]					56.0		
Week 26 (Day 183)	--		--		NC[a]		NC[a]		NC[a]		NC[a]		77.5		52.7	
Week 26 (Day 183) - Mean sex-combined		--			NC[a]				NC[a]					65.1		
Week 39 (Day 274)	--		--		NC[a]		NC[a]		NC[a]		NC[a]		60.1		43.8	
Week 39 (Day 274) - Mean sex-combined		--			NC[a]				NC[a]					52.0		

Table 2.6.7.7F: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

									Study No.:		30477					
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.1**				**1**				**15**			
Number of Animals:	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**
Toxicokinetics: RP101988																
Cmax (ng/mL)																
Day 1	--		--		0.801		0.933		8.68		8.88		274		196	
Day 1 - Mean sex-combined		--				0.867				8.78				235		
Week 26 (Day 183)	--		--		0.685		0.915		8.94		9.44		242		194	
Week 26 (Day 183) - Mean sex-combined		--				0.800				9.19				218		
Week 39 (Day 274)	--		--		0.891		0.943		9.71		9.21		255		212	
Week 39 (Day 274) - Mean sex-combined		--				0.917				9.46				234		
AUC(0-last) (ng•h/mL)																
Day 1	--		--		2.96		3.16		65.8		72.4		2397		1944	
Day 1 - Mean sex-combined		--				3.06				69.1				2170		
Week 26 (Day 183)	--		--		2.17		3.53		73.5		77.2		2130		1734	
Week 26 (Day 183) - Mean sex-combined		--				2.85				75.4				1932		
Week 39 (Day 274)	--		--		3.51		3.41		81.8		78.2		2290		2076	
Week 39 (Day 274) - Mean sex-combined		--				3.46				80.0				2183		

Approved v2.0

Table 2.6.7.7F: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

								Study No.:		30477						
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.1**				**1**				**15**			
Number of Animals:	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**
Toxicokinetics: RP101124																
Cmax (ng/mL)																
Day 1	--		--		BLQ		BLQ		3.36		2.89		40.0		35.9	
Day 1 - Mean sex-combined		--				BLQ				3.13				37.9		
Week 26 (Day 183)	--		--		BLQ		BLQ		4.00		3.90		55.7		59.6	
Week 26 (Day 183) - Mean sex-combined		--				BLQ				3.95				57.7		
Week 39 (Day 274)	--		--		BLQ		0.542		3.58		3.82		49.6		56.2	
Week 39 (Day 274) - Mean sex-combined		--				BLQ				3.70				52.9		
AUC(0-last) (ng•h/mL)																
Day 1	--		--		NC[a]		0.594		46.1		40.9		600		579	
Day 1 - Mean sex-combined		--				0.297				43.5				589		
Week 26 (Day 183)	--		--		0.732		2.60		66.8		59.9		777		885	
Week 26 (Day 183) - Mean sex-combined		--				1.67				63.3				831		
Week 39 (Day 274)	--		--		0.578		2.81		61.4		56.1		774		827	
Week 39 (Day 274) - Mean sex-combined		--				1.70				58.7				801		
Noteworthy findings:																
No. found dead/sacrificed moribund	0		0		0		0		0		0		0		0	
Clinical observations	--		--		--		--		--		--		--		--	

Table 2.6.7.7F: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.: 30477			
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.1**		**1**		**15**	
Number of Animals:	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**
Body weight - Day 273	3.2 kg	2.8 kg	--	--	--	--	--	--
Food consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Hematology								
White blood cells ($\times 10^9$/L)								
Week 13	10.57	11.74	6.70***	6.51***	4.51***	5.64***	3.66***	4.57***
Week 26	9.06	10.52	6.00*	6.14***	4.45***	5.36***	3.09***	3.86***
Week 39	9.81	10.1	7.04	6.65*	3.70***	4.58***	2.70***	3.81***
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)								
Week 13	7.26	8.05	3.85***	3.17***	1.91***	2.45***	1.78***	1.68***
Week 26	5.26	5.74	2.43***	1.81***	1.43***	1.51**	1.08***	1.01***
Week 39	6.23	5.49	2.49**	2.58***	1.79***	1.76***	0.66***	1.03***
Basophils ($\times 10^9$/L)								
Week 13	0.05	0.07	0.03**	0.02***	0.01***	0.02***	0.01***	0.01***
Week 26	0.04	0.04	0.01	0.01***	0.01***	0.01***	0.01***	0.01***
Week 39	0.07	0.05	0.03	0.02*	0.03*	0.01***	0.01*	0.01***
Neutrophils ($\times 10^9$/L)								
Week 13	2.50	2.82	2.28	2.68	2.08	2.62	1.21**	2.21
Week 26	3.29	4.04	3.18	3.83	2.61	3.37	1.57**	2.33**
Week 39	3.07	3.85	--	3.57	1.54	2.35	1.62	2.32
Coagulation	--	--	--	--	--	--	--	--
Serum chemistry	--	--	--	--	--	--	--	--

Approved v2.0

Table 2.6.7.7F: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.: 30477			
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.1**		**1**		**15**	
Number of Animals:	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmology	--	--	--	--	--	--	--	--
Electrocardiography	--	--	--	--	--	--	--	--
Interim sacrifice - Day 183 Number Evaluated:	3	3	3	3	3	3	3	3
End-of-Dose - Number Evaluated:	4	4	4	4	4	4	4	4
Organ weights[b] - Day 274								
Lung								
Absolute weight	18.921 g	15.446 g	--	--	19%	7%	18%	15%
Relative to body weight ratio	0.5743	0.5143	--	--	16%	15%	25%	22%
Spleen								
Absolute weight	4.163 g	3.666 g	--	--	−30%	−39%	−30%	−42%
Relative to body weight ratio	0.1247	0.1194	--	--	−31%	−32%	−25%	−36%
Microscopic findings								
Day 183 (Interim sacrifice - 26 weeks)								
Lung								
Histiocytosis, alveolar								
Minimal	0	0	--	--	--	--	3	2
Mild	0	0	--	--	1	2	--	--

Approved v2.0

Table 2.6.7.7F: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

									Study No.:	30477		
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**0.1**				**1**		**15**	
Number of Animals:	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**	**M:**	**9**	**F:**	**9**
Microscopic findings (Continued)																
Day 183 (Interim sacrifice - 26 weeks)																
Thymus																
Decreased cortex/medulla ratio																
Minimal	0		0		--		--		--		--		2		1	
Mild	--		0		--		--		--		2		--		1	
Day 274 (Terminal sacrifice - 39 weeks)																
Lung																
Histiocytosis, alveolar																
Minimal	0		1		--		--		4		1		1		1	
Mild	0		0		--		--		--		--		2		1	
Spleen																
Decreased size/cellularity, white pulp																
Minimal	0		0		--		--		2		1		2		4	
Mild	0		--		--		--		--		--		1		--	

Table 2.6.7.7F: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

					Study No.:		30477	
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.1**		**1**		**15**	
Number of Animals:	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**
Microscopic findings (Continued)								
Day 274 (Terminal sacrifice - 39 weeks)								
Thymus								
Decreased cortex/medulla ratio								
Minimal	0	0	--	--	3	2	1	1
Mild	0	0	--	--	1	--	3	1
Post-Dose Evaluation - Number evaluated: - Week 45	2	2	2	2	2	2	2	2
No. found dead/sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematology								
White blood cells ($\times 10^9$/L)	12.7	--	6.42	--	8.65	--	9.02	--
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	8.71	--	2.85	--	4.01	--	3.58	--
Basophils ($\times 10^9$/L)	0.09	--	0.02	--	0.04	--	0.04	--
Microscopic findings								
Lung								
Histiocytosis, alveolar								
Minimal	0	--	--	--	--	--	1	--

Approved v2.0

Table 2.6.7.7F: Repeat-Dose Toxicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: 30477

AUC(0-last) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to the last observable concentration; BLQ = below the limit of quantitation; Cmax = maximum observed concentration; CMC = carboxymethylcellulose; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); M = male; NA = not applicable; NC = not calculated; No. = number; -- = no noteworthy findings; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$ (Dunnett's test).

[a] Not calculated, analyte levels were below the limit of quantitation.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, the percent difference from controls is presented. Statistical analysis is based on actual values not percent difference.

Approved v2.0

8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

Table 2.6.7.8A: Genotoxicity In Vitro: Nonpivotal Studies **Test article: Ozanimod, RP101075, RP101442 or CC112273**

Assay Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses or Concentrations	Noteworthy Findings	Study No.
Ames reverse-mutation study in *S typhi* (TA98 and TA Mix [TA7001 and TA7006]) (nonGLP)	In vitro (DMSO)	Plate incubation for approx 90 min	3.3, 10.0, 33.3, 100, 333, 1000 µg/mL ±S9	Ozanimod was not mutagenic with or without S9 activation.	AD03BC.850.BTL
In vitro Genotoxicity of Metabolites RP101075, RP101442 and CC112273					
Ames reverse-mutation study in *S typhi* (TA98 and TA Mix [TA7001 and TA7006]) (nonGLP)	In vitro (DMSO)	Plate incubation for approx 90 min	RP101075 3.3, 10.0, 33.3, 100, 333, 1000 µg/mL ±S9	RP101075 was not mutagenic with or without S9 activation.	AC31AY.850.BTL
Ames reverse-mutation study in *S typhi* (TA98 and TA Mix [TA7001 and TA7006]) (nonGLP)	In vitro (DMSO)	Plate incubation for approx 90 min	RP101442 3.3, 10.0, 33.3, 100, 333, 1000 µg/mL ±S9	RP101442 was not mutagenic with or without S9 activation.	AD03BD.850.BTL
Ames reverse-mutation study in *S typhi* (TA98, TA100, TA1535, TA1537); *E coli* (WP2uvrA) (nonGLP)	In vitro (DMSO)	Plate incubation for 48 to 72 hours	CC112273 1.50, 5.00, 15.0, 50.0, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate ±S9	CC112273 was not mutagenic with or without S9 activation.	AF00PS.501028.BTL

approx = approximately; DMSO = dimethyl sulfoxide; *E coli* = *Escherichia coli*; *S typhi* = *Salmonella typhimurium.*

Table 2.6.7.8B: Genotoxicity: In Vitro **Test article: Ozanimod**

Report Title: RPC1063 - Bacterial reverse mutation test (Plate incorporation and Pre-incubation methods).

Study No.: AA93887

Test for Induction of: Bacterial reverse mutation

No. of Independent Assays: 2

Location in Dossier: 4.2.3.3.1-2

Strains: *S typhi* (TA98, TA100, TA102, TA1535, and TA1537)

No. of Replicate Cultures: 2

Metabolizing System: Rat Liver S9 fraction (induced)

Vehicles: **For Test Article:** DMSO **For Positive Controls:** DMSO

GLP Compliance: GLP

Date of First Treatment: [redacted] 20[redacted]

Cytotoxic Effects: Yes, see results in table below

Genotoxic Effects: None

Pre-incubation Method: 37 ± 2 °C for approximately 20-30 minutes under stirring

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
Preincubation assay without S9 activation	Control	0 (DMSO)	18 ± 2	65 ± 6	15 ± 4	7 ± 5	295 ± 22
		0 (Untreated)	26 ± 3	90 ± 4	16 ± 4	7 ± 4	306 ± 27
	Ozanimod	0.67	22 ± 3	62 ± 13	10 ± 4	10 ± 6	292 ± 26
		2.1	19 ± 6	65 ± 1	11 ± 3	10 ± 6	299 ± 7
		6.7	22 ± 6	64 ± 7	7 ± 5	5 ± 3	307 ± 30
		21	25 ± 4	56 ± 10C	8 ± 3C	0C	279 ± 9
		65P	15 ± 3C	0C	0C	0C	0C
	2-nitrofluorene	5	409 ± 13	--	--	--	--
	Sodium azide	10	--	1719 ± 52	1736 ± 79	--	--
	9-aminoacridine	30	--	--	--	51 ± 14	--
	t-butyl hydroperoxide	100	--	--	--	--	1157 ± 5

Table 2.6.7.8B: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: Ozanimod

Pre-incubation Method: 37 ± 2 °C for approximately 25 minutes under stirring **Study No.** AA93887

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
Preincubation assay with S9 activation	Control	0 (DMSO)	26 ± 5	86 ± 6	8 ± 4	6 ± 1	391 ± 38
		0 (Untreated)	28 ± 3	87 ± 8	14 ± 4	10 ± 0	348 ± 23
	Ozanimod	2.1	32 ± 9	81 ± 11	10 ± 5	9 ± 3	407 ± 66
		6.7	33 ± 6	72 ± 13	9 ± 1	9 ± 2	393 ± 41
		21	32 ± 7	81 ± 3	8 ± 4	11 ± 2	353 ± 45
		65	39 ± 6	76 ± 4	13 ± 4	13 ± 4	394 ± 20
		202	35 ± 2	50 ± 2C	9 ± 2C	0C	236 ± 19C
		630P	0C	0C	0C	0C	0C
	2-aminoanthracene	5	2656 ± 118	2342 ± 158	229 ± 11	459 ± 39	--
		25	--	--	--	--	4296 ± 405
Plate incorporation assay without S9 activation	Control	0 (DMSO)	24 ± 13	90 ± 3	17 ±2	7 ± 5	291 ± 13
		0 (Untreated)	27 ± 6	107 ± 9	15 ± 2	7 ± 2	312 ± 22
	Ozanimod	2.0	28 ± 5	103 ± 21	14 ± 8	10 ± 6	308 ± 10
		6.4	28 ± 6	82 ± 10	16 ± 3	8 ± 3	325 ± 21
		20	25 ± 2	75 ± 2	19 ± 6	5 ± 3	278 ± 23
		64	19 ± 3C	28 ± 16C	1 ± 1C	0C	217 ± 142C
		200	0C	0C	0C	0C	0C
	2-nitrofluorene	5	484 ± 59	--	--	--	--
	Sodium azide	10	--	2129 ± 105	1973 ± 64	--	--
	9-aminoacridine	30	--	--	--	438 ± 236	--
	t-butyl hydroperoxide	100	--	--	--	--	1750 ± 53

Table 2.6.7.8B: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: Ozanimod

Plate Incorporation Method (Continued)

Study No. AA93887

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
Plate incorporation assay with S9 activation	Control	0 (DMSO)	40 ± 1	96 ± 13	10 ± 5	15 ± 4	421 ± 35
		0 (Untreated)	45 ± 3	113 ± 3	12 ± 4	18 ± 5	394 ± 13
		0 (DMSO)[a]	33 ± 7	--	11 ± 4	13 ± 3	--
		0 (Untreated)[a]	35 ± 7	--	11 ± 6	17 ± 6	--
	Ozanimod	2.0	44 ± 4	105 ± 12	17 ± 4	11 ± 4	457 ± 46
		6.4	33 ± 3	86 ± 5	13 ± 3	13 ± 2	412 ± 56
		11[a]	32 ± 3	--	9 ± 2	15 ± 4	--
		20	45 ± 6	88 ± 10	16 ± 4	18 ± 4	378 ± 64
		33[a]	41 ± 11	--	18 ± 4	15 ± 6	--
		64	41 ± 13	84 ± 20	14 ± 4	17 ± 4	435 ± 89
		102[a]	37 ± 6	--	11 ± 1	15 ± 3	--
		200	37 ± 10	29 ± 5	14 ± 4	10 ± 3	232 ± 36
		320[a]	12 ± 6C	--	4 ± 3C	2 ± 2C	--
		1000P[a]	0C	--	0C	0C	--
	2-aminoanthracene[b]	5	2823 ± 50	2974 ± 230	218 ± 19	304 ± 19	4154 ± 272
	2-aminoanthracene[a]	5	2878 ± 122	--	139 ± 1	291 ± 29	--

C = evidence of cytotoxicity; GLP = Good Laboratory Practice; No. = number; P = precipitate was observed.; SD = standard deviation; *S typhi* = *Salmonella typhimurium*; -- = not applicable.

[a] A second experiment was conducted with strains TA98, TA1535, and TA1537.

[b] For strain TA102, dose level of 2-aminoanthracene was 25 µg/plate.

Approved v2.0

Table 2.6.7.8C: Genotoxicity: In Vitro **Test article: Ozanimod**

Report Title:	RPC1063 − In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test on L5178Y Mouse Lymphoma Cells $TK^{+/-}$ (Microwell Method)			**Study No.:**	AA93888
Test for Induction of:	Mutation	**No. of Independent Assays:**	1	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-3
Strains:	Mouse lymphoma (L5178Y) $TK^{+/-}$ cells	**No. of Replicate Cultures:**	2		
Metabolizing System:	Rat Liver S9 fraction (induced)				
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO	**GLP Compliance:**	GLP
Treatment:	4-hour treatment pulse in the presence and absence of S9; 24-hour continuous treatment in absence of S9			**Date of First Treatment:**	[redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects:	Yes				
Genotoxic Effects:	None				

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/mL)	Cytotoxicity (Mean % Relative Survival) (Mean ± SD)	Mutation (Mean Mutant Frequency for 10^6 cells) (Mean ± SD
Long treatment: 24-hour with or without S9 (Mean ± SD)				
Without S9 Activation	Control	0 (DMSO/DMSO)[a]	100.00 ± 0.00/100.00 ± 0.00	181.87 ± 34.19/117.92 ± 40.21
		0 (Untreated/Untreated)[a]	107.32 ± 12.59/80.49 ± 8.41	165.23 ± 27.00/115.50 ± 35.53
	Ozanimod	0.17[a]	101.99/nd	140.62/nd
		0.25	100.06 ± 20.34	165.01 ± 10.73
		0.3[a]	77.22 ± 13.03	134.08 ± 49.20
		0.53[a]	66.93 ± 27.58	138.84 ± 33.41
		0.77	91.47 ± 18.45	173.92 ± 8.15
		0.95[a]	60.65 ± 2.74	140.04 ± 28.87
		1.7[a]	37.99 ± 13.82	144.24 ± 47.00
		2.4	46.26 ± 2.99	234.21 ± 46.39
		3.1[a]	2.34 ± 1.16	T
		5.6[a]	0.13 ± 0.18	T
		7.4	0	T

Table 2.6.7.8C: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AA93888

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/mL)	Cytotoxicity (Mean % Relative Survival)	Mutation (Mean Mutant Frequency for 10^6 cells)
Without S9 Activation	Ozanimod	10[a]	0	T
		23	0	T
		72P	0	T
		224P	0	T
		700P	0	T
	Methyl methanesulfonate	4.0	62.54 ± 8.54	1730.10 ± 183.40
		7.5	25.34 ± 1.24	3250.64 ± 643.13
		4.0[a]	41.45 ± 6.06	1404.58 ± 330.54
		7.5[a]	18.76 ± 9.86	2300.32 ± 806.21
Short treatment: 4-hour with or without S9 (Mean ± SD)				
Without S9 Activation	Control	0 (DMSO/DMSO)[a]	100.00 ± 0.00/100.00 ± 0.00	136.79 ± 11.67/92.60 ± 11.84
		0 (Untreated/Untreated)[a]	81.88 ± 25.63/103.99 ± 1.29	218.57 ± 63.49/86.07 ± 2.69
	Ozanimod	0.26[a]	105.32 ± 37.56	100.99 ± 19.52
		0.47[a]	115.69 ± 15.57	112.00 ± 18.26
		0.84[a]	105.86 ± 10.48	95.11 ± 29.17
		1.3	97.58 ± 11.72	145.54 ± 7.62
		1.5[a]	86.26 ± 5.11	92.81 ± 5.12
		2.3	76.32 ±16.38	171.61 ± 18.14
		2.6[a]	62.93 ± 1.50	86.77 ± 10.41
		4.1	18.13 ± 7.98	234.97 ± 96.18

Table 2.6.7.8C: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AA93888

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/mL)	Cytotoxicity (Mean % Relative Survival)	Mutation (Mean Mutant Frequency for 10^6 cells)
Short treatment: 4-hour with or without S9 (Mean ± SD)				
Without S9 Activation	Ozanimod	4.7[a]	16.40 ± 1.03	164.65 ± 12.66
		7.3	0	T
		8.4[a]	0	T
		13	0	T
		15[a]	0	T
		24	0	T
		42	0	T
		75P	0	T
	Methyl methanesulfonate	4.0	103.64 ± 3.14	593.39 ± 17.68
		7.5	81.72 ± 12.40	1007.27 ± 276.58
		4.0[a]	92.88 ± 16.69	363.37 ± 171.82
		7.5[a]	72.17 ± 21.74	641.99 ± 160.05
With S9 Activation	Control	0 (DMSO)	100.00 ± 0.00	234.26 ± 3.08
		0 (Untreated)	122.44 ± 27.59	162.55 ± 0.72
	Ozanimod	1.7	115.57 ± 0.35	199.12 ± 2.85
		3.0	130.88 ± 26.60	146.97 ± 28.06
		5.3	79.20 ± 5.59	206.25 ± 37.80
		9.5	41.51 ± 13.55	289.90 ± 32.10
		17	0	T
		31	0	T

Table 2.6.7.8C: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AA93888

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/mL)	Cytotoxicity (Mean % Relative Survival)	Mutation (Mean Mutant Frequency for 10^6 cells)
Short treatment: 4-hour with or without S9 (Mean ± SD)				
With S9 Activation	Ozanimod	56P	0	T
		100P	0	T
	Cyclophosphamide	2.5	93.50 ± 39.18	1652.80 ± 291.64
		5.0	30.32 ± 14.50	3447.81 ± 626.73

DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; nd = lost due to technical problem (N = 1 for 0.17 µg/plate); No. = number; P = precipitate was observed; SD = standard deviation; T = not done (no more cells) or excluded from analysis because of excessive cytotoxicity.

[a] A second experiment was conducted because 4 dose levels were not evaluable from the first experiment due to cytotoxicity.

Table 2.6.7.8D: Genotoxicity: In Vitro **Test article: RP101988**

Report Title:	RP-101988: Bacterial Reverse Mutation Assay			**Study No.:**	AE86CZ.502ICH.BTL
Test for Induction of:	Bacterial reverse mutation	**No. of Independent Assays:**	1	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-6
Strains:	*S typhi* (TA98, TA100, TA1535, TA1537); *E coli* (WP2uvrA)	**No. of Replicate Cultures:**	1 (Toxicity) 3 (Mutagenicity)		
Metabolizing System:	Rat Liver S9 fraction (induced)				
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO or Water	**GLP Compliance:**	GLP
Treatment:	Plate incorporation, incubated for 48 to 72 hours after dosing			**Dates of Treatment:**	[redacted] 20[redacted] (Toxicity) [redacted] 20[redacted] (Mutagenicity)

Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
Without S9 Activation	DMSO	100 µL/plate	14 ± 3	73 ± 4	11 ± 2	7 ± 2	22 ± 4
	RP101988	50	13 ± 5	68 ± 8	10 ± 3	6 ± 1	21 ± 3
		150	15 ± 2	63 ± 5	11 ± 1	6 ± 1	17 ± 2
		500	15 ± 0	62 ± 6	14 ± 3	5 ± 1	21 ± 2
		1500P	13 ± 1	57 ± 3	11 ± 4	7 ± 2	21 ± 6
		5000P	10 ± 4	70 ± 9	11 ± 4	6 ± 1	19 ± 4
	2-nitrofluorene	1.0	79 ± 31	--	--	--	--
	Sodium azide	1.0	--	467 ± 3	483 ± 19	--	--
	9-aminoacridine	75	--	--	--	495 ± 51	--
	Methyl methanesulfonate	1000	--	--	--	--	234 ± 19

Approved v2.0

Table 2.6.7.8D: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: RP101988

Study No.: AE86CZ.502ICH.BTL

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
With S9 Activation	DMSO	100 µL/plate	21 ± 3	86 ± 8	13 ± 5	8 ± 2	25 ± 3
	RP101988	50	20 ± 3	79 ± 4	14 ± 4	8 ± 1	28 ± 2
		150	23 ± 3	75 ± 6	9 ± 2	9 ± 1	25 ± 6
		500	28 ± 2	79 ± 3	13 ± 3	7 ± 1	29 ± 1
		1500P	21 ± 4	67 ± 6	9 ± 2	5 ± 3	25 ± 7
		5000P	20 ± 2	77 ± 4	9 ± 3	8 ± 1	23 ± 2
	2-aminoanthracene	1.0	187 ± 22	-	77 ± 20	--	--
		2.0	--	532 ± 38	--	57 ± 9	--
		15	--	--	--	--	301 ± 57

DMSO = Dimethyl sulfoxide; *E coli* = *Escherichia coli*; *S typhi* = *Salmonella typhimurium*; GLP = Good Laboratory Practice; No. = number; P = precipitate was observed; SD = standard deviation.; -- = not applicable.
Note: Criteria for a positive response (increase over corresponding control): 2-fold for TA98, TA100, and WP2uvrA; 3-fold for TA1535 and TA1537.

Approved v2.0

Table 2.6.7.8E: Genotoxicity: In Vitro **Test article: RP101124**

Report Title:	RP-101124: Bacterial Reverse Mutation Assay			**Study No.:**	AE86DA.502ICH.BTL
Test for Induction of:	Bacterial reverse mutation	**No. of Independent Assays:**	1	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-7
Strains:	*S typhi* (TA98, TA100, TA1535, TA1537); *E coli* (WP2uvrA)	**No. of Replicate Cultures:**	1 (Toxicity) 3 (Mutagenicity)		
Metabolizing System:	Rat Liver S9 fraction (induced)				
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO or Water	**GLP Compliance:**	GLP
Treatment:	Plate incorporation, incubated for 48 to 72 hours after dosing			**Dates of Treatment:**	[redacted] 20[redacted] (Toxicity) [redacted] 20[redacted] (Mutagenicity)

Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
Without S9 Activation	DMSO	100 µL/plate	13 ± 6	83 ± 4	16 ± 3	8 ± 1	23 ± 3
	RP101124	15	14 ± 6	81 ± 10	12 ± 3	6 ± 2	22 ± 5
		50	13 ± 3	75 ± 7	15 ± 4	7 ± 3	18 ± 4
		150	11 ± 3	78 ± 5	16 ± 4	8 ± 3	29 ± 5
		500	11 ± 2	82 ± 7	13 ± 3	9 ± 1	22 ± 4
		1500	11 ± 2	82 ± 13	12 ± 4	6 ± 1	23 ± 11
		5000	13 ± 1	69 ± 8	12 ± 5	5 ± 4	15 ± 4
	2-nitrofluorene	1.0	72 ± 8	--	--	--	--
	Sodium azide	1.0	--	520 ± 42	484 ± 48	--	--
	9-aminoacridine	75	--	--	--	434 ± 130	--
	Methyl methanesulfonate	1000	--	--	--	--	314 ± 68

Table 2.6.7.8E: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: RP101124

Study No.: AE86CZ.502ICH.BTL

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
With S9 Activation	DMSO	100 µL/plate	19 ± 3	80 ± 11	12 ± 3	8 ± 2	28 ± 4
	RP101124	15	18 ± 4	80 ± 7	8 ± 3	10 ± 3	21 ± 7
		50	21 ± 3	74 ± 13	11 ± 6	7 ± 4	23 ± 1
		150	22 ± 7	79 ± 10	17 ± 4	7 ± 4	19 ± 3
		500	25 ± 4	70 ± 12	12 ± 1	10 ± 1	22 ± 4
		1500	20 ± 4	72 ± 7	11 ± 5	9 ± 2	28 ± 3
		5000	18 ± 8	67 ± 14	11 ± 9	10 ± 2	20 ± 3
	2-aminoanthracene	1.0	202 ± 18	--	92 ± 13	--	--
		2.0	--	715 ± 51	--	59 ± 18	--
		15	--	--	--	--	193 ± 12

DMSO = Dimethyl sulfoxide; *E coli* = *Escherichia coli*; GLP = Good Laboratory Practice; No. = number; SD = standard deviation; *S typhi* = *Salmonella typhimurium*; -- = not applicable.
Note: Criteria for a positive response (increase over corresponding control): 2-fold for TA98, TA100, and WP2uvrA; 3-fold for TA1535 and TA1537.

Approved v2.0

Table 2.6.7.8F: Genotoxicity: In Vitro **Test article: CC112273 (RP112273)**

Report Title:	RP-112273: Bacterial Reverse Mutation Evaluation			**Study No.:**	AF00PS.502ICH.BTL
Test for Induction of:	Bacterial reverse mutation	**No. of Independent Assays:**	1	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-9
Strains:	*S typhi* (TA98, TA100, TA1535, TA1537); *E coli* (WP2uvrA)	**No. of Replicate Cultures:**	1 (Toxicity) 3 (Mutagenicity)		
Metabolizing System:	Rat Liver S9 fraction (induced)				
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO or Water	**GLP Compliance:**	GLP
Treatment:	Plate incorporation, incubated for 48 to 72 hours after dosing			**Dates of Treatment:**	[redacted] 20[redacted] (Toxicity) [redacted] 20[redacted] (Mutagenicity)

Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
Without S9 Activation	DMSO	100 µL/plate	13 ± 6	84 ± 9	14 ± 5	6 ± 1	25 ± 5
	CC112273	15	17 ± 3	95 ± 18	17 ± 3	6 ± 1	20 ± 4
		50	11 ± 5	90 ± 12	16 ± 4	6 ± 1	18 ± 3
		150	12 ± 8	99 ± 12	15 ± 5	5 ± 0	23 ± 1
		500P	13 ± 4	104 ± 7	14 ± 7	9 ± 2	23 ± 8
		1500P	16 ± 2	100 ± 10	19 ± 5	7 ± 4	26 ± 6
		5000P	14 ± 4	97 ± 18	15 ± 4	7 ± 2	23 ± 7
Without S9 Activation	2-nitrofluorene	1.0	194 ± 12	--	--	--	--
	Sodium azide	1.0	--	563 ± 74	550 ± 137	--	--
	9-aminoacridine	75	--	--	--	470 ± 181	--
	Methyl methanesulfonate	1000	--	--	--	--	321 ± 6

Approved v2.0

Table 2.6.7.8F: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: CC112273 (RP112273)

Study No.: AF00PS.502ICH.BTL

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
With S9 Activation	DMSO	100 µL/plate	27 ± 4	117 ± 2	18 ± 3	12 ± 5	22 ± 4
	CC112273	15	24 ± 3	123 ± 15	14 ± 5	8 ± 3	28 ± 2
		50	26 ± 1	124 ± 12	14 ± 5	10 ± 3	26 ± 5
		150	23 ± 2	135 ± 4	17 ± 3	10 ± 5	26 ± 6
		500P	22 ± 8	116 ± 12	16 ± 5	10 ± 6	22 ± 3
		1500P	26 ± 5	117 ± 7	15 ± 6	10 ± 1	26 ± 5
		5000P	28 ± 3	115 ± 21	17 ± 5	12 ± 3	29 ± 4
	2-aminoanthracene	1.0	370 ± 43	-	105 ± 22	--	--
		2.0	--	899 ± 112	--	61 ± 23	--
		15	--	--	--	--	368 ± 59

DMSO = dimethyl sulfoxide; *E coli* = *Escherichia coli*; GLP = Good Laboratory Practice; No. = number; P = precipitate was observed; SD = standard deviation; *S typhi* = *Salmonella typhimurium*; -- = not applicable.
Note: Criteria for a positive response (increase over corresponding control): 2-fold for TA98, TA100, and WP2uvrA; 3-fold for TA1535 and TA1537.

Approved v2.0

Table 2.6.7.8G: Genotoxicity: In Vitro **Test article: CC112273 (RP112273)**

Report Title: RP-112273: *In Vitro* Mammalian Chromosomal Aberration Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)

Study No.: AF00PS.341ICH.BTL

Test for Induction of: Mutation

No. of Independent Assays: 4

Location in Dossier: 4.2.3.3.1-10

Strains: Human peripheral blood lymphocytes

No. of Replicate Cultures: 2

No. of cells: 300

Metabolizing System: Rat Liver S9 fraction (induced)

Vehicles: **For Test Article:** DMSO **For Positive Controls:** Water

GLP Compliance: GLP

Treatment: 4-hour treatment pulse in the presence and absence of S9; 20-hour continuous treatment in the absence of S9

Cytotoxic Effects: Yes

Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Mean Mitotic Index	Aberrations Per Cell (Mean ± SD)	Cells with Aberrations	
					Numerical (%)	Structural (%)
4-hour Without S9 Activation	DMSO	0	14.6	0.003 ± 0.058	0	0.3
	CC112273	5	13.6	0.000 ± 0.000	0	0
		10	13.4	0.003 ± 0.058	0	0.3
		20P	12.8	0.003 ± 0.058	0.3	0.3
4-hour With S9 Activation	DMSO	0	12.8	0.010 ± 0.100	0	1.0
	Cyclophosphamide	5	7.6	0.173 ± 0.414	0	16.0**
	CC112273	5	12.7	0.003 ± 0.058	0	0.3
		10	12.3	0.007 ± 0.082	0	0.7
		35P	12.4	0.010 ± 0.100	0	1.0
20-hour Without S9 Activation	DMSO	0	13.1	0.007 ± 0.082	0	0.7
	Mitomycin C	0.3	7.2	0.240 ± 0.539	0	20.7**
	CC112273	5	12.5	0.000 ± 0.000	0	0
		10	13.2	0.003 ± 0.058	0	0.3
		20P	13.3	0.003 ± 0.058	0	0.3

Table 2.6.7.8G: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: CC112273 (RP112273)

Study No.: AF00PS.341ICH.BTL

DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; No. = number; P = precipitate was observed.; SD = standard deviation; ** = $p \leq 0.01$ (Fisher's test).

Table 2.6.7.8H: Genotoxicity: In Vitro **Test article: CC1084037**

Report Title:	CC1084037: Bacterial Reverse Mutation Assay			**Study No.:**	RPC1063-TOX-2843
Test for Induction of:	Bacterial reverse mutation	**No. of Independent Assays:**	1	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-11
Strains:	*S typhi* (TA98, TA100, TA1535, TA1537); *E coli* (WP2uvrA)	**No. of Replicate Cultures:**	1 (Toxicity) 3 (Mutagenicity)		
Metabolizing System:	Rat Liver S9 fraction (induced)				
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO or Water	**GLP Compliance:**	GLP
Treatment:	Plate incorporation, incubated for 48 to 72 hours after dosing			**Dates of Treatment:**	[redacted] 20[redacted] (Toxicity) [redacted] 20[redacted] (Mutagenicity)

Cytotoxic Effects: Toxicity as reduction in revertant count was observed at 5000 µg per plate with tester strain TA98 and TA1537 in the absence of S9 activation.

Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
Without S9 Activation	DMSO	50 µL/plate	12 ± 3	83 ± 7	15 ± 3	8 ± 1	24 ± 6
	CC1084037	15.0	15 ± 4	86 ± 4	12 ± 2	9 ± 1	22 ± 2
		50.0	12 ± 1	86 ± 4	12 ± 0	10 ± 2	22 ± 4
		150	11 ± 4	82 ± 4	14 ± 5	7 ± 1	26 ± 5
		500P	14 ± 1	84 ± 9	15 ± 2	6 ± 1	19 ± 4
		1500P	14 ± 1	72 ± 4	13 ± 2	7 ± 1	23 ± 2
		5000P	6 ± 1	65 ± 5	12 ± 1	3 ± 1	12 ± 3
Without S9 Activation	2-nitrofluorene	1.0	94 ± 51	--	--	--	--
	Sodium azide	1.0	--	735 ± 36	742 ± 21	--	--
	9-aminoacridine	75.0	--	--	--	701 ± 78	--
	Methyl methanesulfonate	1000	--	--	--	--	469 ± 40

Table 2.6.7.8H: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: CC1084037

Study No.: RPC1063-TOX-2843

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
With S9 Activation	DMSO	50 µL/plate	24 ± 3	100 ± 5	14 ± 1	6 ± 1	34 ± 6
	CC1084037	15.0	24 ± 6	109 ± 7	17 ± 2	7 ± 1	34 ± 3
		50.0	22 ± 3	100 ± 5	13 ± 2	8 ± 3	25 ± 9
		150	15 ± 2	97 ± 2	14 ± 4	7 ± 1	30 ± 5
		500P	27 ± 5	98 ± 11	11 ± 5	8 ± 3	29 ± 2
		1500P	17 ± 2	81 ± 22	14 ± 1	4 ± 1	24 ± 6
		5000P	22 ± 3	83 ± 5	8 ± 1	4 ± 1	23 ± 11
	2-aminoanthracene	1.0	325 ± 110	--	85 ± 5	--	--
		2.0	--	706 ± 36	--	63 ± 11	--
		15.0	--	--	--	--	309 ± 26

DMSO = Dimethyl sulfoxide; *E coli* = *Escherichia coli*; GLP = Good Laboratory Practice; No. = number; P = precipitate was observed; SD = standard deviation; *S typhi* = *Salmonella typhimurium*; -- = not applicable.

Approved v2.0

Table 2.6.7.8I:	**Genotoxicity: In Vitro**				**Test article: CC1084037**
Report Title:	CC1084037: *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay in TK6 Cells			**Study No.:**	RPC1063-TOX-2844
Test for Induction of:	Micronuclei	**No. of Independent Assays:**	2	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-12
Strains:	TK6 cells	**No. of Replicate Cultures:**	1 (Toxicity) 2 (Micoronucleus)		
Metabolizing System:	Rat Liver S9 fraction (induced)	**No. of Cells Analyzed/Culture:**	1000		
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	Water	**GLP Compliance:**	GLP
Treatment:	Pulse treatment 4 hours and recovery time 23 hours with and without S9; Continuous treatment 27 hours without S9.				
Cytotoxic Effects:	In both initial and repeat assay, dose-related decreases in PD were observed in the non-activated 4 and 27-hour exposure groups.				
Genotoxic Effects:	CC1084037 was considered to be positive for the induction of micronuclei in the non-activated test system. In CREST staining, the micronuclei was induced by a mixed mechanism of action (aneugenic and clastogenic). CC1084037 was considered to be equivocal for the induction of micronuclei in the S9-activated test system.				

Table 2.6.7.8I: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: CC1084037

Study No.: RPC1063-TOX-2844

Metabolic Activation (Initial assay)	Test Article	Dose Level (µg/mL)	Total Cells Analyzed	PD	Cytotoxicity (% of Control)	Percentage of MN-MN Cells Per Total MN Cells Counted
4-hour Treatment Without Activation	DMSO	0	2000	2.0	0	0.70
	CC1084037	7	2000	2.0	3	0.65
		15	2000	1.4	33	1.25#
		30P	2000	1.2	43	1.35#
4-hour Treatment With Activation	DMSO	0	2000	2.0	0	0.60
	CC1084037	7	2000	1.9	1	0.70
		15	2000	1.9	4	0.55
		30P	2000	1.8	6	1.10[a]
	Cyclophosphamide	4	2000	1.1	42	2.80##
27-hour Treatment Without Activation	DMSO	0	2000	2.1	0	0.75
	CC1084037	1	2000	1.9	10	0.70
		5	2000	1.3	40	2.50##
		8P	2000	1.2	46	2.35##
	Vinblastine	12 ng/mL	2000	1.5	29	8.30##

Approved v2.0

Table 2.6.7.8I: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: CC1084037

Study No.: RPC1063-TOX-2844

Metabolic Activation (Repeat assay)	Test Article	Dose Level (µg/mL)	Total Cells Analyzed	PD	Cytotoxicity (% of Control)	Percentage of MN-MN Cells Per Total MN Cells Counted
4-hour Treatment Without Activation	DMSO	0	2000	2.1	0	0.35
	CC1084037	7	2000	2.1	2	0.45
		10	2000	1.9	8	0.55
		15	2000	1.5	26	1.50[a] ##
		20P	2000	1.4	33	1.40[a] ##
4-hour Treatment With Activation	DMSO	0	2000	2.1	0	0.50
	CC1084037	7	2000	2.1	1	0.60
		10	2000	2.1	2	0.30
		15	2000	2.1	2	0.45
		20P	2000	2.0	5	0.65
	Cyclophosphamide	4	2000	1.3	36	3.75##
27-hour Treatment Without Activation	DMSO	0	2000	2.1	0	0.40
	CC1084037	1	2000	2.0	5	0.65
		4	2000	1.4	31	0.95#
		5	2000	1.4	34	1.50##
		6	2000	1.4	35	1.20##
		7P	2000	1.4	34	1.75##
	Vinblastine	12 ng/mL	2000	1.7	20	9.30##

CREST staining = antibodies obtained from patients with Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, and Telangiectasia; DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); MN = mononucleated cells; MN-MN = micronucleated mononucleated cells; No. = number; p = precipitate was observed; PD = population doubling (Log[total cells/initial seeded cells])/0.301; # = $p \leq 0.05$ and ## = $p \leq 0.01$ (Fisher's Exact Test).

[a] Induction of micronuclei was outside the historical 95% control limit of 0.37% to 0.74%.

Table 2.6.7.8J: Genotoxicity: In Vitro

Test article: [redacted]

Report Title: [redacted]: Bacterial Reverse Mutation

Study No.: AE81YV.502ICH.BTL

Test for Induction of: Bacterial reverse mutation

No. of Independent Assays: 1

Location in Dossier: 4.2.3.3.1-13

Strains: *S typhi* (TA98, TA100, TA1535, TA1537); *E coli* (WP2uvrA)

No. of Replicate Cultures: 1 (Toxicity)
3 (Mutagenicity)

Metabolizing System: Rat Liver S9 fraction (induced)

Vehicles: **For Test Article:** DMSO **For Positive Controls:** DMSO or Water

GLP Compliance: GLP

Treatment: Plate incorporation, incubated for 48 to 72 hours after dosing

Dates of Treatment: [redacted] 20[redacted] (Toxicity)
[redacted] 20[redacted] (Mutagenicity)

Cytotoxic Effects: None

Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
Without S9 Activation	DMSO	50 µL/plate	15 ± 0	90 ± 6	19 ± 3	8 ± 2	24 ± 5
	[redacted]	15	20 ± 6	74 ± 9	19 ± 3	6 ± 2	24 ± 10
		50	16 ± 6	92 ± 11	15 ± 3	7 ± 3	18 ± 4
		150	20 ± 4	92 ± 10	17 ± 6	7 ± 2	18 ± 4
		500	19 ± 5	77 ± 11	16 ± 3	10 ± 5	26 ± 5
		1500	23 ± 1	88 ± 6	14 ± 2	7 ± 2	19 ± 3
		5000	21 ± 4	88 ± 13	21 ± 3	7 ± 4	21 ± 5
Without S9 Activation	2-nitrofluorene	1.0	79 ± 12	--	--	--	--
	Sodium azide	1.0	--	721 ± 38	669 ± 73	--	--
	9-aminoacridine	75	--	--	--	776 ± 172	--
	Methyl methanesulfonate	1000	--	--	--	--	246 ± 26

Table 2.6.7.8J: Genotoxicity: In Vitro (Continued)

Test article: [redacted]

Study No.: AE81YV.502ICH.BTL

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
With S9 Activation	DMSO	50 µL/plate	29 ± 4	120 ± 3	12 ± 3	9 ± 3	18 ± 3
	[redacted]	15	29 ± 5	101 ± 3	10 ± 3	9 ± 1	17 ± 5
		50	26 ± 8	100 ± 10	15 ± 4	10 ± 4	20 ± 8
		150	28 ± 9	100 ± 13	11 ± 5	9 ± 3	19 ± 4
		500	29 ± 5	80 ± 7	14 ± 5	11 ± 4	22 ± 4
		1500	23 ± 9	84 ± 16	10 ± 8	7 ± 3	20 ± 9
		5000	24 ± 11	86 ± 10	13 ± 5	6 ± 2	23 ± 3
	2-aminoanthracene	1.0	237 ± 31	--	86 ± 7	--	--
		2.0	--	607 ± 41	--	44 ± 4	--
		15	--	--	--	--	269 ± 45

DMSO = dimethyl sulfoxide; *E coli* = *Escherichia coli*; GLP = Good Laboratory Practice; No. = number; SD = standard deviation; *S typhi* = *Salmonella typhimurium*; -- = not applicable.
Note: Criteria for a positive response (increase over corresponding control): 2-fold for TA98, TA100, and WP2uvrA; 3-fold for TA1535 and TA1537.

Approved v2.0

9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

Table 2.6.7.9A:	**Genotoxicity: In Vivo**				**Test article: Ozanimod**
Report Title:	RPC1063 - Mammalian Erythrocyte Micronucleus test in the rat bone marrow			**Study No.:**	AA99751
Test for Induction of:	Mutation (Clastogenic effect)	**Treatment Schedule:**	BID dosing on 2 consecutive days	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.2-1
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley	**Sampling Time:**	18-24 hours after last treatment		
Age:	6 to 7 weeks	**Method of Administration:**	Oral (gavage) or Intraperitoneal		
Cells Evaluated:	Bone marrow micronuclei (femoral)	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2 or water (cyclophosphamide)	**GLP Compliance:**	GLP
No. of Cells Analyzed/Animal:	2000 for MN-PCE			**Date of Dosing:**	[redacted] 20[redacted]
Special Features:	BID dosing used due to solubility limitation				
Toxic/Cytotoxic Effects:	Mild clinical signs at 251-800 mg/kg/day (hypersalivation and foraging); decreased PCE/NCE ratios indicative of cytotoxicity				
Genotoxic Effects:	None observed (no statistically significant increase in MN-PCEs was observed)				
Evidence of Exposure:	18-24 hours after last treatment (mild clinical signs)				

Test Article	**Dose (mg/kg)**	**No. of Animals**		**Mean Ratio PCE/NCE**		**Mean No. MN-PCEs**	
		M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Ozanimod	0	5	5	0.63	1.49	1.09	2.08
	251	5	5	0.39	0.51	0.70	0.50
	448	5	5	0.47	0.30*	0.40	0.79
	800	5	5	0.36	0.21*	1.08	0.30
Cyclophosphamide	15	5	5	0.34	0.59	21.25***	22.29***

BID = twice daily; CMC= carboxymethylcellulose; GLP = Good Laboratory Practices; NA = not applicable;
No. = number; No. MN-PCEs = number of micronucleated cells observed per 2000 polychromatic (immature) erythrocytes examined; ME = mature erythrocytes; MN = micronucleated; NCE = normochromatic erythrocyte; PCE = polychromatic (immature) erythrocytes; * = $p \leq 0.05$; ***$p \leq 0.001$ (Dunnett's test).

Table 2.6.7.9B: Genotoxicity: In Vivo **Test article: CC1084037**

Report Title:	CC1084037: *In Vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay and Mammalian Alkaline Comet Assay in Rats			**Study No.:**	RPC1063-TOX-2957
Test for Induction of:	Micronuclei and DNA damage in liver cells	**Treatment Schedule:**	Once daily for 3 consecutive days	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.2-2
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley	**Sampling Time:**	3 to 4 hours post-final dose		
Age:	6 weeks	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Cells Evaluated:	Bone marrow micronuclei (femoral)	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2 or 0.9% saline (positive control)	**GLP Compliance:**	GLP
No. of Cells Analyzed/Animal:	4000 PCEs/animal and 150 liver cells/animal			**Date of Dosing:**	[redacted] 20[redacted] and [redacted] 20[redacted]
Special Features:	Dose Formulation Analysis, Bioanalysis				
Toxic/Cytotoxic Effects:	Statistically significant reductions in PCEs/EC ratio at 500 and 1000 mg/kg/dose in females only compared to the vehicle control				
Genotoxic Effects:	None observed (no statistically significant increase in MN-PCEs or % Tail DNA)				
Evidence of Exposure:	Day 3 mean sex-combined CC1084037 plasma concentrations for 250, 500, and 1000 mg/kg were 44.0, 37.5, and 62.1 ng/mL, respectively.				

Test Article	Dose (mg/kg/dose)	No. of Animals		Mean % MN-PCE		No. MN-PCE/PCE scored		% Tail DNA in Liver Cells[a]	
		M	F	M	F	M	F	M	F
CC1084037	0	6	6	0.14	0.14	32/24000	34/24000	1.21	2.29
	250	6	6	0.14	0.13	32/24000	31/24000	0.84	4.54
	500	6	6	0.16	0.12	38/24000	29/24000	1.09	4.40
	1000	6	6	0.11	0.14	25/24000	33/24000	0.79	2.91
Cyclophosphamide[b]	40	5	--	3.33**	--	666/20000	--	--	--
Ethyl methanesulfonate	200	3	3	--	--	--	--	18.30*	20.22*

CMC= carboxymethylcellulose; DNA = deoxyribonucleic acid; GLP = Good Laboratory Practices; No. = number; MN-PCE = micronucleated polychromatic (immature erythrocytes); -- = not applicable; * = $p \leq 0.05$; ** = $p \leq 0.01$ (One-Way ANOVA with Post-Hoc Dunnett's test or Student's T-test).

[a] Mean of 3 or 6 animal means of medians.

[b] Scoring positive control slides generated from a separate BioReliance study were included to verify scoring in the Micronucleus portion of the assay. These slides were generated from male rats treated once with cyclophosphamide monohydrate at 40 mg/kg with bone marrow harvested 24 hours later.

10 がん原性試験

Table 2.6.7.10A: Carcinogenicity **Test article: Ozanimod**

Report Title:	RPC1063: A 28-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity Study in CByB6F1 Mice			**Study No.:**	72207
Species/Strain:	Mouse/CByB6F1	**Duration of Dosing:**	28 days	**Location in Dossier:**	4.2.3.4-1
Initial Age:	7 to 8 weeks	**Duration of Post Dose:**	NA		
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
		Vehicle/Formulation:	0.5% CMC in water, pH 2.2	**GLP Compliance:**	GLP

Special Features: None

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.4 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.4**		**4**		**80**	
Number of Animals:	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Toxicokinetics: Ozanimod								
Cmax (ng/mL)								
Day 28	--	--	16.5	16.5	167	179	2062	1934
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 28	--	--	192	167	2025	1792	41226	32317
Toxicokinetics: RP101075								
Cmax (ng/mL)								
Day 28	--	--	1.71	2.44	22.2	21.3	759	358
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 28	--	--	30.8	15.5[a]	384	225	14466	6802
Toxicokinetics: RP101442								
Cmax (ng/mL)								
Day 28	--	--	NC[b]	NC[b]	0.992	0.349	39.8	23.0
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 28	--	--	NC[b]	NC[b]	17.5	5.45	886	515

Approved v2.0

Table 2.6.7.10A: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: 72207

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.4**		**4**		**80**	
Number of Animals:	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Toxicokinetics: RP101988								
Cmax (ng/mL)								
Day 28	--	--	7.09	55.1	97.0	447	719	1403
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 28	--	--	44.3[a]	265[a]	502	2302	10681	18961
Toxicokinetics: RP101124								
Cmax (ng/mL)								
Day 28	--	--	0.928	2.21	10.1	20.0	274	324
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 28	--	--	8.68[a]	16.0[a]	126	186	3215	3960
Noteworthy findings:								
No. found dead/sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Body weight gain - Days −1 to 28	9%	11%	--	14%	10%	15%	12%	20%
Food consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Hematology - Day 29								
White blood cells ($\times 10^9$/L)	2.46	1.36	1.35	--	0.72*	0.93	0.95	1.12
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	1.96	0.93	0.82	--	0.28**	0.40	0.43*	0.50
Serum chemistry - Day 29	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.10A: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: 72207

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.4**		**4**		**80**	
Number of Animals:	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
End-of-Dose - Number Evaluated:	10	10	10	10	10	10	10[d]	10
Organ weights[c]								
Lung								
Absolute weight	0.1652 g	0.1736 g	11%*	--	24%***	--	42%***	35%***
Relative to body weight ratio	0.5866	0.7543	10%*	15%	25%***	13%	38%***	26%***
Spleen								
Absolute weight	0.0819 g	0.0922 g	−17%**	−17%***	−26%***	−28%***	−26%***	−25%***
Relative to body weight ratio	0.2909	0.4033	−17%*	−17%***	−26%***	−28%***	−28%***	−30%***
Liver								
Absolute weight	1.4865 g	1.2226 g	--	--	--	--	13%*	18%**
Relative to body weight ratio	5.2824	5.3380	--	--	--	--	10%	10%*
Heart								
Absolute weight	0.1459 g	--	7%	--	11%*	--	16%**	--
Relative to body weight ratio	0.5184	--	7%	--	11%*	--	13%**	--
Thymus								
Absolute weight	0.0494 g	--	--	--	--	--	−20%*	--
Relative to body weight ratio	0.1753	--	--	--	--	--	−22%*	--
Macroscopic findings	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.10A: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: 72207

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.4**		**4**		**80**	
Number of Animals:	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
End-of-Dose - Number Evaluated:	10	10	10	10	10	10	10[d]	10
Microscopic findings								
Lung								
Accumulation, foamy macrophages								
Minimal	0	0	--	--	4	5	8	10
Mild	0	--	--	--	--	--	2	--
Spleen								
Marginal zone, size/cellularity decreased								
Minimal	0	0	4	1	7	6	3	1
Mild	0	0	--	--	--	3	7	9
Hematopoiesis, increased								
Minimal	1	0	1	2	3	7	4	3
Mild	0	0	--	2	--	1	1	5
Thymus								
Cortex/medulla ratio, decreased								
Minimal	0	0	6	5	4	6	4	1
Mild	0	0	3	5	3	4	5	9
Moderate	0	--	1	--	2	--	--	--

Table 2.6.7.10A: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Ozanimod**

Study No.: 72207

AUC(0-last) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to the last measurable concentration; AUC(0-24h) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to 24 hours; ; Cmax = maximum observed concentration; CMC = carboxymethylcellulose; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); M = male; NA = not applicable; NC = not calculated; No. = number; -- = no noteworthy findings
Statistical analysis: * = p< 0.05; ** = p < 0.01; *** = p< 0.001 (Dunnett's test).

[a] AUC(0-last) reported, (analyte was below limit of quantitation at 24 hours postdose).
[b] Not calculated, analyte levels were below limit of quantitation.
[c] For controls, group means are shown. For treated groups, the percent difference from controls is presented. Statistical analysis is based on actual values not percent difference.
[d] For the thymus, 9 were evaluated for 80 mg/kg/day males.

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity **Test article: Ozanimod**

Report Title:	RPC1063: 26-Week Repeated Dose Oral Carcinogenicity Study in Tg.rasH2 Mice			**Study No.:**	AE18BZ.7G8R.BTL
Species/Strain:	Mouse/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (+/- hemizygous c-Ha-ras) for Main study and CByB6F1 (-/- hemizygous c-Ha-ras) for TK	**Duration of Dosing:**	RPC1063 and vehicle control - up to 26 weeks (daily), Positive control - Days 1, 3 and 5 only	**Location in Dossier:**	4.2.3.4-2
Initial Age:	7 weeks	**Method of Administration:**	Vehicle and Ozanimod: Oral (gavage), Positive control (Urethane): Intraperitoneal		
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted] (M)/ [redacted] 20[redacted] (F)	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2	**GLP Compliance:**	GLP
		Positive Control:	Urethane, formulated in 0.9% saline		

Basis for High-Dose Selection: Based on data collected from a previous 28-day repeated dose oral toxicity study performed in nontransgenic littermates ([redacted] Study no. 72207) and in consultation with the Carcinogenicity Assessment Committee.

Special Features: Additional groups of satellite animals (8 mice/sex/vehicle group and 38 mice/sex/test article group, CByB6F1 Hybrid mice [non-Tg]) were used for toxicokinetic evaluation.

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: Ozanimod										
Cmax (ng/mL)										
Day 1	--	--	534	433	1492	1221	2374	2176	NA	NA
Day 1 - Mean sex-combined	--		485		1314		2273		NA	
Week 26 (Day 177)	--	--	752	611	2131	1593	4489	4246	NA	NA
Week 26 (Day 177) - Mean sex-combined	--		679		1840		4125		NA	
AUC(0-last) (ng•h/mL)										
Day 1	--	--	7441	5055	21231	18198	31948	35102	NA	NA
Day 1 - Mean sex-combined	--		6228		19694		33525		NA	
Week 26 (Day 177)	--	--	9423	6592	29966	19694	89372	65513	NA	NA
Week 26 (Day 177) - Mean sex-combined	--		8007		24830		77645		NA	

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: RP101075										
Cmax (ng/mL)										
Day 1	--	--	68.8	23.2	140	98.4	228	206	NA	NA
Day 1 - Mean sex-combined	--		46.1		119		217		NA	
Week 26 (Day 177)	--	--	81.1	41.4	284	133	1139	613	NA	NA
Week 26 (Day 177) - Mean sex-combined	--		59.1		204		843		NA	
AUC(0-last) (ng•h/mL)										
Day 1	--	--	1142	414	2368	1672	4073	3247	NA	NA
Day 1 - Mean sex-combined	--		778		2022		3676		NA	
Week 26 (Day 177)	--	--	1679	721	6163	2512	22561	11317	NA	NA
Week 26 (Day 177) - Mean sex-combined	--		1200		4325		16939		NA	

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: RP101442										
Cmax (ng/mL)										
Day 1	--	--	2.16	0.632	3.85	2.46	1.02	6.72	NA	NA
Day 1 - Mean sex-combined	--		1.38		3.03		8.49		NA	
Week 26 (Day 177)	--	--	3.46	1.92	12.6	6.96	51.5	35.0	NA	NA
Week 26 (Day 177) - Mean sex-combined	--		2.69		9.82		42.3		NA	
AUC(0-last) (ng•h/mL)										
Day 1	--	--	31.4	9.86	63.6	41.4	130	92.6	NA	NA
Day 1 - Mean sex-combined	--		20.6		52.3		111		NA	
Week 26 (Day 177)	--	--	73.2	37.7	278	146	1123	732	NA	NA
Week 26 (Day 177) - Mean sex-combined	--		55.5		212		930		NA	

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: RP101988										
Cmax (ng/mL)										
Day 1	--	--	82.4	87.0	244	332	569	858	NA	NA
Day 1 - Mean sex-combined	--		84.9		288		715		NA	
Week 26 (Day 177)	--	--	99.2	181	364	665	920	2243	NA	NA
Week 26 (Day 177) - Mean sex-combined	--		127		494		1582		NA	
AUC(0-last) (ng•h/mL)										
Day 1	--	--	787	824	2690	3674	5063	8912	NA	NA
Day 1 - Mean sex-combined	--		803		3184		6987		NA	
Week 26 (Day 177)	--	--	1138	1661	4602	6067	17991	28284	NA	NA
Week 26 (Day 177) - Mean sex-combined	--		1397		5356		23138		NA	

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: RP101124										
Cmax (ng/mL)										
Day 1	--	--	8.64	24.8	22.6	68.3	59.7	180	NA	NA
Day 1 - Mean sex-combined	--		16.6		45.3		99.9		NA	
Week 26 (Day 177)	--	--	22.7	30.4	44.9	101	126	238	NA	NA
Week 26 (Day 177) - Mean sex-combined	--		23.2		65.7		173		NA	
AUC(0-last) (ng•h/mL)										
Day 1	--	--	137	406	332	1028	698	2996	NA	NA
Day 1 - Mean sex-combined	--		271		679		1843		NA	
Week 26 (Day 177)	--	--	279	529	669	1599	2319	4596	NA	NA
Week 26 (Day 177) - Mean sex-combined	--		404		1133		3447		NA	
Noteworthy findings:										
No. found dead/sacrificed moribund (Day 1-74)	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
No. found dead/sacrificed moribund (Day 75-184)	0	0	1	1	10	3	9	9	NA	NA

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
No. surviving to scheduled Necropsy	25	25	24	24	15[a]	22	16	16	NA	NA
Body weight[b]										
Day 169	26.53 g	21.74 g	--	--	--	--	−6%*	5%*	NA	NA
Day 183	26.67 g	21.72 g	--	--	--	--	−9%*	4%	NA	NA
Food consumption (g/animal)[b] - Day 1-183	3.378	3.655	--	--	--	--	18.0%*	14.4%*	NA	NA
Detailed clinical observations (no. observations/no. animals)										
Thin appearance	1/1	12/3	8/4	6/4	16/6	6/2	23/9	2/1	3/3	--
Hunched posture	0/0	5/2	2/2	3/3	15/6	6/3	19/6	5/5	2/2	--
Pallor	0/0	1/1	--	--	4/3	--	9/3	--	--	--
External mass	0/0	0/0	18/3	1/1	13/6	22/2	26/6	6/4	--	-
Nodule	0/0	0/0	8/3	--	--	--	--	8/1	--	2/1
Ruffled fur	7/5	15/7	2/1	16/9	26/9	13/6	36/13	14/8	--	--

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Cage side clinical observations (no.observations/no. animals)										
Ataxia	0/0	0/0	--	--	--	--	--	--	24/9	22/8
Decreased motor activity	0/0	0/0	--	--	9/3	-	20/7	3/1	17/8	19/8
Ruffled fur	0/0	1/1	--	--	33/7	3/1	25/6	4/2	--	--
Hematology (Week 27 or Day 177)										
Red blood cells (×106/μL)	12.457	11.582	10.756*	10.173*	9.382	10.211*	9.744*	9.681*	NA	NA
Hemoglobin (g/dL)	18.83	17.98	16.75*	15.74*	14.03	15.79*	14.79*	14.81*	NA	NA
Hematocrit (%)	66.33	61.6	58.81*	54.76*	51.28	55.15*	54.10*	52.33*	NA	NA
Absolute reticulocytes (109/L)	299.91	271.16	388.40	448.41	757.7	424.71	434.63*	326.01	NA	NA
Platelets (K/μL)	403.6	423.6	619.0*	562.1	885.0	691.1*	716.6*	603.4*	NA	NA
Neutrophils (K/μL)	0.537	0.774	1.030*	1.268	7.383	3.319	2.100*	1.614	NA	NA
Lymphocytes (K/μL)	2.574	3.097	1.421*	1.490*	1.415	1.507*	1.162*	1.111*	NA	NA
Organ weights[b]										
Adrenal glands										
Absolute weight	0.00686 g	--	--	--	0.00678 g	--	28%*	--	NA	NA
Relative to body weight ratio	0.02599	--	--	--	0.02509	--	39%**	--	NA	NA

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Organ weights[b] (Continued)										
Heart										
Absolute weight	0.18238 g	0.15550 g	27%**	--	0.29071 g	19%*	54%**	39%**	NA	NA
Relative to body weight ratio	0.68565	0.71787	24%*	--	1.05733	--	71%**	32%**	NA	NA
Lungs										
Absolute weight	0.36170 g	--	--	--	0.46733 g	--	28%**	--	NA	NA
Relative to body weight ratio	1.35714	--	--	--	1.69605	--	44%**	--	NA	NA
Macroscopic findings (no. with finding/no. submitted)										
Heart										
Enlarged	0/25	0/25	8/25	--	7/25	--	13/25	4/25	NA	NA
Lungs										
Nodule/mass	2/25	1/25	--	--	--	--	--	--	9/10	10/10
Spleen										
Nodule/mass	0/25	1/25	1/25	1/25	--	--	--	1/25	7/10	4/10
Skin										
Mass/laceration/lesion	0/0	0/0	1/1	--	5/5	1/1	2/2	7/7	NA	NA

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Microscopic findings (neoplastic)										
Multicentric										
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	0	1	1	7##	1	2	4#	0	0
Mesothelioma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Nasal cavity										
Adenocarcinoma	0	0	0	2	0	0	0	0	NA	NA
Harderian gland										
Carcinoma	0	0	0	0	0	1	0	0	NA	NA
Spleen										
Hemangiosarcoma	0	0	1	0	0	1	0	1	7$$	4$$
Thymus										
Mesothelioma	0	0	0	0	0	0	0	1	NA	NA
Thymoma	0	1	0	0	0	0	0	2	NA	NA
Thyroid										
Cystadenoma	0	0	0	0	0	0	1	0	NA	NA

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Microscopic findings (neoplastic) (Continued)										
Lung										
Adenoma, single	0	3	2	3	0	4	1	0	0	0
Adenoma, multiple	0	0	0	0	0	0	0	0	10$$	10$$
Carcinoma	1	1	1	0	0	0	0	0	1	2
Hemangiosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Stomach										
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	NA	NA
Squamous cell carcinoma	0	0	0	1	0	0	0	0	NA	NA
Pancreas										
Hemangiosarcoma	0	0	0	1	0	1	0	0	NA	NA
Kidney										
Mesothelioma	0	0	0	1	0	0	0	0	NA	NA
Ileum										
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	2	1	0	0	NA	NA
Jejunum										
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0	NA	NA

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Microscopic findings (neoplastic) (Continued)										
Cecum										
Leiomyoma	0	0	0	0	0	1	0	0	NA	NA
Rectum										
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0	NA	NA
Mesentery										
Sarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	NA	NA
Mediastinum										
Mesothelioma	0	0	0	0	0	1	0	0	NA	NA
Femur, bone marrow										
Hemangiosarcoma	0	0	1	0	0	1	0	0	NA	NA
Ovaries										
Hemangioma	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	NA
Hemangiosarcoma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	NA
Mammary gland										
Hemangioma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	NA
Lymphangioma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	NA

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Microscopic findings (neoplastic) (Continued)										
Skin										
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	1	0	NA	NA
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	4	1	4	5	NA	NA
Skeletal muscle										
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	2	0	2	1	NA	NA
Lumbar, spinal cord										
Hemangiosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0	NA	NA
Microscopic findings (non-neoplastic)										
Adrenal glands										
Cortical hypertrophy										
Minimal	0	--	--	--	2	--	5	--	NA	NA
Mild	0	--	--	---	9	--	19	--	NA	NA
Cortex, vacuolation										
Minimal	1	--	4	--	2	--	6	--	NA	NA
Mild	0	--	3	--	7	--	10	--	NA	NA
Testes										
Testicular degeneration	5	NA	--	NA	6	NA	8	NA	NA	NA

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Microscopic findings (non-neoplastic) (Continued)										
Epididymis										
Interstitial inflammation	3	NA	6	NA	8	NA	8	NA	NA	NA
Heart										
Cardiomyopathy										
Minimal	--	0	--	1	--	11	--	9	NA	NA
Mild	0	0	5	0	9	0	6	6	NA	NA
Moderate	0	0	--	0	5	1	--	0	NA	NA
Lungs										
Infiltration, foamy macrophages										
Minimal	0	0	1	--	9	9	--	5	NA	NA
Mild	0	0	2	--	13	3	5	17	NA	NA
Moderate	0	0	--	--	3	--	20	3	NA	NA

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Microscopic findings (non-neoplastic) (Continued)										
Spleen										
Extra-medullary, hematopoiesis										
Minimal	0	7	10	5	6	7	6	1	0	0
Mild	0	1	4	7	2	6	9	7	1	1
Moderate	0	0	2	3	6	3	3	6	0	0
Marked	0	0	1	1	7	--	1	3	0	0
Lymph node, mesenteric										
Infiltration, pigmented macrophages										
Minimal	--	0	--	--	--	--	--	4	NA	NA
Mild	0	0	--	--	--	--	20	3	NA	NA
Moderate	0	--	--	--	--	--	2	--	NA	NA
Lymphoid necrosis										
Minimal	0	0	--	--	--	1	2	1	NA	NA
Mild	0	0	--	1	1	--	4	7	NA	NA
Moderate	0	--	--	--	--	--	1	--	NA	NA

Approved v2.0

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AE18BZ.7G8R.BTL

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Vehicle Control**		**8**		**25**		**80**		**1000 (Uretahane)**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25[a]**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Microscopic findings (non-neoplastic) (Continued)										
Stomach, Glandular										
Dilation, glands										
Minimal	1	0	--	--	--	--	4	12	NA	NA
Mild	0	0	--	--	--	1	14	8	NA	NA
Moderate	--	0	--	--	--	--	--	1	NA	NA
Hyperplasia, mucosa										
Minimal	0	0	--	--	--	--	4	11	NA	NA
Mild	1	0	--	--	--	--	14	9	NA	NA
Moderate	--	0	--	--	--	--	--	1	NA	NA

AUC(0-last) = area under the plasma concentration time curve from time of dosing (T0) to the last measurable concentration;
Cmax = maximum observed concentration; CMC = carboxymethylcellulose; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); K = one thousand (10^3); M = male; NA = not applicable; -- = no noteworthy findings; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$ (Dunnett's test) ; # = $p < 0.05$; ## = $p < 0.01$ (Peto test); $$ = $p < 0.01$ (Fischer's exact test).

[a] Group sacrificed on Day 177.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, the percent difference from controls is presented. Statistical analysis is based on actual values not percent difference. Due to the lack of a concurrent control group on Day 177, no statistical analysis was performed for Group 3 (25 mg/kg/day) males and therefore group mean is shown.

Approved v2.0

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity **Test article: Ozanimod**

Report Title:	A 24-Month Oral (Gavage) Carcinogenicity Study of RPC1063 in Rats			**Study No.:**	[redacted]-72515
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley	**Duration of Dosing:**	Toxicology Groups (minimum 728 days), Toxicokinetic Groups (186 days)	**Location in Dossier:**	4.2.3.4-3
Initial Age:	6 weeks	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2	**GLP Compliance:**	GLP
Basis for High-Dose Selection:	The CAC recommended doses of 0, 0.2, 0.7, and 2 mg/kg/day, by oral gavage, based on AUC ratios (the AUC ratio at 2 mg/kg will cover the metabolites, as well as the parent drug).				
Special Features:	NA				

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Control**		**0.2**		**0.7**		**2**	
No. of Animals:	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: Ozanimod								
Cmax (ng/mL)								
Day 0	--	--	1.96	2.32	7.60	9.19	19.0	26.8
Week 27 (Day 185)	--	--	2.88	5.09	10.5	19.0	37.3	64.5
AUC(0-last) (ng•h/mL)								
Day 0	--	--	11.8	15.1	45.1	122	269	385
Week 27 (Day 185)	--	--	32.9	49.7	138	214	517	685

Approved v2.0

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: WIL-72515

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Control**		**0.2**		**0.7**		**2**	
No. of Animals:	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: RP101075								
Cmax (ng/mL)								
Day 0	--	--	BLQ	BLQ	0.763	0.454	1.87	1.31
Week 27 (Day 185)	--	--	0.317	0.411	1.88	1.78	7.49	5.54
AUC(0-last) (ng•h/mL)								
Day 0	--	--	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	30.1	20.9
Week 27 (Day 185)	--	--	1.38	NC[a]	33.1	32.8	141	98.4
Toxicokinetics: RP101442								
Cmax (ng/mL)								
Day 0	--	--	BLQ	BLQ	0.921	1.12	3.74	2.58
Week 27 (Day 185)	--	--	1.69	0.968	6.10	4.32	23.7	13.5
AUC(0-last) (ng•h/mL)								
Day 0	--	--	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	54.6	35.8
Week 27 (Day 185)	--	--	28.1	18.2	111	97.5	526	260

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: WIL-72515

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Control**		**0.2**		**0.7**		**2**	
No. of Animals:	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: RP101988								
Cmax (ng/mL)								
Day 0	--	--	1.34	1.57	4.12	5.82	16.5	19.5
Week 27 (Day 185)	--	--	5.73	6.25	19.7	16.0	53.0	59.8
AUC(0-last) (ng•h/mL)								
Day 0	--	--	6.77	8.45	23.9	63.5	171	196
Week 27 (Day 185)	--	--	56.5	50.1	206	186	759	580
Toxicokinetics: RP101124								
Cmax (ng/mL)								
Day 0	--	--	1.65	1.98	4.34	7.71	11.6	16.2
Week 27 (Day 185)	--	--	7.40	6.34	23.7	24.8	29.9	49.6
AUC(0-last) (ng•h/mL)								
Day 0	--	--	21.2	34.2	63.1	123	181	307
Week 27 (Day 185)	--	--	104	120	328	393	570	1050
Toxicokinetics: CC112273								
Cmax (ng/mL)								
Week 27 (Day 185)	--	--	NA	NA	NA	NA	9.53	8.35
Week 27 (Day 185) - Mean sex-combined	--		NA		NA		8.43	

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: WIL-72515

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Control**		**0.2**		**0.7**		**2**	
No. of Animals:	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: CC112273								
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 185	--	--	NA	NA	NA	NA	131	92.6
Week 27 (Day 185) - Mean sex-combined	--		NA		NA		114	
Noteworthy findings:								
No. found dead and sacrificed moribund/no. of animals (Week 1-80)	17/65	23/65	15/65	17/65	15/64	19/65	19/64	10/65
No. found dead/sacrificed moribund (End of study)	21/26	8/40	17/27	7/36	17/18	13/28	21/26	12/28
No. surviving to scheduled/ no. of animals necropsy	18/65	17/65	21/65	22/65	29/64	24/65	17/64	25/65
Survival (%)	28	26	32	34	45	37	27	38
Body weight[b] - Week 104	809 g	543 g	−3%	−13%	−10%	−9%	−7%	−10%
Food consumption (g/animal/day)	--	--	--	--	--	--	--	--
Syphacia ova screening	--	--	--	--	--	--	--	--
Mean no. of masses/animal	1.2	1.7	1.0	1.5	1.1	1.7	1.0	1.4
Macroscopic (neoplastic) findings	--	--	--	--	--	--	--	--
Macroscopic (non-neoplastic) findings	--	--	--	--	--	--	--	--

Approved v2.0

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: WIL-72515

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Control**		**0.2**		**0.7**		**2**	
No. of Animals:	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**	**65**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Microscopic (neoplastic) findings	--	--	--	--	--	--	--	--
Microscopic (non-neoplastic) findings								
Liver								
Focus of cellular alteration, basophilic cell								
Minimal	13	25	22	14	14	9	17	10
Mild	4	7	7	15	9	15	10	14
Moderate	1	5	--	11	5	17	5	14
Marked	0	1	--	8	--	14	--	14
Focus of cellular alteration, eosinophilic cell								
Minimal	2	7	7	9	11	14	5	15
Mild	4	0	6	3	3	5	10	1
Moderate	3	0	6	2	11	1	4	2
Marked	0	0	1	--	3	--	--	1
Brain								
Mineralization								
Minimal	2	2	9	--	16	12	21	27
Mild	0	0	1	--	10	3	16	6
Moderate	0	0	--	--	6	--	10	9

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: WIL-72515

AUC(0-last) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to the last observable concentration; BLQ = below the limit of quantitation; CAC = carcinogenicity assessment committee; Cmax = maximum observed concentration; CMC = carboxymethylcellulose; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); M = male; NA = not applicable; -- = no noteworthy findings; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$ (Dunnett's test).

[a] Not calculated, analyte levels were below the limit of quantitation.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, the percent difference from controls is presented. Statistical analysis is based on actual values not percent difference.

Approved v2.0

11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Table 2.6.7.11: Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies **Test article: Ozanimod or CC112273**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	No. per Group	Noteworthy Findings	Study No.
Rat/Sprague Dawley (nonGLP)	Oral (gavage) (0.5% CMC in water, pH 2.2)	GD 6 to 17	0, 0.2, 2, 40	6F	0.2 or 2 mg/kg/day: no effects 40 mg/kg/day: ↓ BW gain and slightly ↓ FC; all F pregnant but all had 100 % post-implantation loss NOEL = 2 mg/kg/day (maternal and embryonic-fetal)	AB03214
Rabbit/New Zealand White (nonGLP)	Oral (gavage) (0.5% CMC in water, pH 2.2)	GD 6 to 19	0, 0.25, 2.5, 50	6F	2.5 mg/kg/day: ↑ maternal BW and FC, ↑ post- implantation loss, 1/6 with early resorptions with no viable fetuses. 50 mg/kg/day: ↓ maternal BW and FC, 4/6 abortions before GD 29, remaining 2 early resorptions with no viable fetuses (100% post-implantation loss) NOEL = 2.5 (maternal) and 0.25 (embryonic-fetal) mg/kg/day	AB03216
Rabbit/New Zealand White (nonGLP)	Oral (gavage) (0.5% CMC with 0.1% polysorbate 80 in water)	GD 6 to 18	CC112273: 0, 10, 30, 60, 100	6F	≥ 60 mg/kg/day: abortion on GD 27 (1/6, 60 mg/kg) and GD 26 (1/6 100 mg/kg) following period of ↓ FC (≤ 5g) beginning on GD 21 and GD 20, respectively 100 mg/kg/day: ↓ fetal BW (−12 %) NOAEL = 30 (maternal) and 60 (embryonic-fetal) mg/kg/day	1840-036

BW = body weight; CMC = carboxymethylcellulose; F = female(s); FC = food consumption; GD = gestation day; No. = number; NOEL = no observed effect level; NOAEL = no observed adverse effect level; ↓ = decrease; ↑ = increase.

Approved v2.0

12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Table 2.6.7.12: Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation **Test article: Ozanimod**

Report Title: RPC1063 - Fertility toxicity study by the oral route (gavage) in the rat (Segment I)

Design similar to ICH 4.1.1?	Yes	**Duration of Dosing:**	**M:** 14 days before mating, throughout mating, and until the day before necropsy (approximately 7 weeks of treatment) **F:** 14 days before mating, throughout mating, and until GD 7 (inclusive)	**Study No.:**	AB07244
				Location in Dossier:	4.2.3.5.1-1
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley	**Day of Mating:**	≤ Day 21		
Initial Age:	10 weeks	**Day of C-Section:**	GD 13		
Date of First Dose:	■■ 20■	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**GLP Compliance:**	GLP
		Vehicle/Formulation:	0.5% CMC in water, pH 2.2		

Special Features: Automated sperm analysis at termination

No-Observed-Adverse-Effect Level: **F_0 Males, F_0 Females and F_1 Litters:** 30 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**2**	**30**
Males:				
No. found dead or sacrificed moribund	0	0	0	0
Clinical observations (no. observations/no. animals)				
Hypersalivation (postdose)	0/0	--	--	48/18
Body weight gain[a]				
Day 0-42	122.4 g	--	--	−13%*
Food consumption (g/animal/day)[a]				
Day 10-14 (prior to mating)	29.71 g	--	−7%*	−7%*

Approved v2.0

Table 2.6.7.12: Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AB07244

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**2**	**30**
Males (Continued):				
Mean no. of days prior to mating	--	--	--	--
Total no. placed with females	20	20	20	20
Total no. that mated	20	20	20	20
Total no. fertile	20	20	19	20
Sperm analyses	--	--	--	--
Organ weights	--	--	--	--
Macroscopic findings	--	--	--	--
Microscopic findings	--	--	--	--
Females:				
Total no. that mated	20	20	20	20
No. found dead or sacrificed moribund	0	0	0	0
Clinical observations (no. observations/no. animals)				
Hypersalivation (postdose)	0/0	--	--	8/6
Body weight[a]				
Day 14 (prior to mating)	277.7 g	--	−2%	−4%*
Food consumption[a]				
Day 10-14 (prior to mating)	22.87 g	−8%*	−10%**	−15%**
Mean no. days prior to mating	--	--	--	--
No. with evidence of mating	20	20	20	20

Approved v2.0

Table 2.6.7.12: Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AB07244

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**2**	**30**
Females (Continued):				
No. pregnant	20	20	19	20
Mean no. corpora lutea	--	--	--	--
Mean no. implantations	--	--	--	--
Mean % preimplantation loss	--	--	--	--
Mean no. live conceptuses	--	--	--	--
Mean no. resorptions	--	--	--	--
Mean % postimplantation loss	--	--	--	--
Organ weights[a]	--	--	--	--
Macroscopic findings	--	--	--	--
Microscopic findings	--	--	--	--

CMC = carboxymethylcellulose; F = female; F_0 = initial parent generation; F_1 = offspring of F_0 generation; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; No. = number; -- = no noteworthy findings; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$ (Dunnett's test).

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, the percent difference from controls is presented. Statistical analysis is based on actual values not percent difference.

Approved v2.0

13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development **Test article: Ozanimod**

Report Title:	RPC1063 - Embryo toxicity study by the oral (gavage) route in the rat (Segment II)				
Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	**Duration of Dosing:**	12 days (GD 6-17)	**Study No.:**	AB03215
		Day of Mating:	GD 0	**Location in Dossier:**	4.2.3.5.2-2
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley	**Day of C-section:**	GD 20		
Initial Age:	10-13 weeks	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2	**GLP Compliance:**	GLP
Special Features:	None				
No-Observed-Adverse-Effect Level:		**F_0 Females:**	1 mg/kg/day	**F_1 Litters:**	1 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**1**	**5**
Dams:				
Toxicokinetics: Ozanimod				
Cmax (ng/mL)				
GD 6	--	3.67	17.4	109
GD 17	--	4.75	24.4	169
AUC(0-24h) (ng•h/mL)				
GD 6	--	43.6	202	1306
GD 17	--	54.1	284	1903
Toxicokinetics: RP101075				
Cmax (ng/mL)				
GD 6	--	BLQ	BLQ	4.12
GD 17	--	BLQ	1.18	8.31
AUC(0-24h) (ng•h/mL)				
GD 6	--	NC[a]	NC[a]	84.5
GD 17	--	NC[a]	16.7	169

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued)

Test article: Ozanimod

			Study No.:	AB03215
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**1**	**5**
Dams (Continued):				
Toxicokinetics: RP101442				
Cmax (ng/mL)				
GD 6	--	BLQ	1.74	12.5
GD 17	--	1.13	5.08	48.2
AUC(0-24h) (ng•h/mL)				
GD 6	--	NC[a]	20.3	152
GD 17	--	13.0	109	1065
Noteworthy findings:				
No. found dead or sacrificed moribund	0	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	7
Clinical observations	--	--	--	--
Macroscopic findings	--	--	--	--
Hematology (GD 18)				
White blood cells (G/L)	8.545	6.522*	4.660**	4.665**
Lymphocytes (G/L)	4.960	3.227**	1.840**	1.498**
Body weight[b]				
GD 20	401 g	--	--	−12%**
Food consumption (g/animal/day)[b]				
GD 6-18	27.3 g	--	--	−10%**
Mean no. corpora lutea	--	--	--	--
Mean no. implantations	--	--	--	--

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AB03215

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**1**	**5**
Dams (Continued):				
Mean % preimplantation loss	--	--	--	--
Litters:				
No. litters evaluated	25	24	25	18
Mean no. live fetuses	307	--	--	73
Mean no. resorptions (early)	--	--	--	--
Mean no. resorptions (late)	0	--	--	8.1**
No. of litters with dead fetuses	--	--	--	--
Mean % postimplantation loss	0.7	--	--	9.6**
Mean fetal body weight[b]	4.3 g	--	--	−12%**
Fetal sex ratios	--	--	--	--
Fetal anomalies:				
No. malformed fetuses (litters)	0 (0)	1 (1)	--	4 (3)
Gross external No. evaluated (litters)	307 (25)	292 (24)	297 (25)	73 (18)
Anascara				
No. of fetuses (%)	0 (NA)	--	--	3 (4.1%)
No. of litters (%)	0 (NA)	--	--	2 (11.1%)
Local edema				
No. of fetuses (%)	0 (NA)	--	--	1 (1.4%)
No. of litters (%)	0 (NA)	--	--	1 (5.6%)

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AB03215

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**1**	**5**
Litters (Continued):				
Visceral anomalies No. evaluated (litters)	145 (25)	141 (24)	144 (25)	31 (12)
Malpositioned testes				
No. of fetuses (%)	0 (NA)	--	--	2 (6.5)
No. of litters (%)	0 (NA)	--	--	2 (16.7)
Skeletal anomalies	162 (25)	151 (24)	153 (25)	42 (18)
Incomplete ossification[c]				
Metacarpal (2nd or 5th digit)				
No. of fetuses (%)	15 (9.3%)	--	--	25 (59.5%)
No. of litters (%)	8 (32.0%)	--	--	14 (77.8%)#
Mandibular (presphenoid)				
No. of fetuses (%)	1 (0.6%)	--	--	4 (9.5%)
No. of litters (%)	1 (4.0%)	--	--	3 (16.7%)
Sternebra (1st or 3rd)				
No. of fetuses (%)	3 (1.9%)	--	--	15 (35.7%)
No. of litters (%)	3 (12.0%)	--	--	13 (72.2%)##
Sternebra (2nd or 4th)				
No. of fetuses (%)	4 (2.5%)	--	--	17 (40.5%)
No. of litters (%)	2 (8.0%)	--	--	12 (66.7%)##
Sternebra (6th)				
No. of fetuses (%)	1 (0.6%)	--	--	10 (23.8%)
No. of litters (%)	1 (4.0%)	--	--	9 (50.0%)##

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued)

Test article: Ozanimod

			Study No.:	AB03215
Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**1**	**5**
Litters (Continued):				
Skeletal anomalies				
Sternebra: bipartite ossification				
No. of fetuses (%)	0 (NA)	--	--	7 (16.7%)
No. of litters (%)	0 (NA)	--	--	6 (33.3%)##
Vertebra: caudal unossified centrum				
No. of fetuses (%)	0 (NA)	--	--	4 (9.5%)
No. of litters (%)	0 (NA)	--	--	4 (22.2%)
Vertebra: thoracic (9-13th incomplete ossified centrum)				
No. of fetuses (%)	14 (8.6%)	--	--	12 (28.6%)
No. of litters (%)	11 (44.0%)	--	--	8 (44.4%)
Vertebra: thoracic (1-4th incomplete ossified centrum)				
No. of fetuses (%)	3 (1.9%)	--	--	12 (28.6%)
No. of litters (%)	3 (12.0%)	--	--	8 (44.4%)
Skull: interparietal				
No. of fetuses (%)	22 (13.6%)	--	--	12 (28.6%)
No. of litters (%)	12 (48.0%)	--	--	8 (44.4%)
Skull: Parietal				
No. of fetuses (%)	5 (3.1%)	--	--	6 (14.3%)
No. of litters (%)	4 (16.0%)	--	--	4 (22.2%)

Approved v2.0

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AB03215

AUC(0-24h) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to 24 hours postdose; BLQ = below the limit of quantitation; Cmax = maximum observed concentration; CMC = carboxymethylcellulose; F_0 = initial parent generation; F_1 = offspring of F_0 generation; G = giga or one billion (10^9); GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); NA = not applicable; NC = not calculated; No. = number; -- = no noteworthy findings;
* = $p < 0.05$ and ** = $p < 0.01$ (Dunnett's test);
# = $p < 0.05$ and ## = $p < 0.01$ (Chi2/Fisher exact test).

[a] Not calculated, analyte levels were below the limit of quantitation.

[b] For controls, group mean values are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown.

[c] Incomplete ossification was observed in the paws, sternebra, vertebra, and skull; skeletal anomalies that showed dose-related changes are shown. These findings were considered to be consistent with degree of embryo-toxicity noted in the high dose group including the lower mean fetal weight compared to the controls. Statistical analysis based on number of litters or fetuses.

Approved v2.0

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development **Test article: Ozanimod**

Report Title:	RPC1063 - Embryo toxicity study by the oral (gavage) route in the rabbit (Segment II)				
Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	**Duration of Dosing:**	14 days (GD 6-19)	**Study No.:**	AB03217
		Day of Mating:	GD 0	**Location in Dossier:**	4.2.3.5.2-4
Species/Strain:	Rabbit/New Zealand White	**Day of C-section:**	GD 29		
Initial Age:	17-19 weeks	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2	**GLP Compliance:**	GLP
Special Features:	None				
No-Observed-Adverse-Effect Level:		**F_0 Females:**	0.6 mg/kg/day	**F_1 Litters:**	0.2 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**0.6**	**2.0**
Dams:				
Toxicokinetics: Ozanimod				
Cmax (ng/mL)				
GD 6	--	1.32	3.69	14.6
GD 19	--	BLQ	3.75	12.7
AUC(0-24h) (ng•h/mL)				
GD 6	--	NC[a]	48.7	162
GD 19	--	NC[a]	40.1	130
Toxicokinetics: RP101075				
Cmax (ng/mL)				
GD 6	--	BLQ	2.14	6.87
GD 19	--	BLQ	2.11	9.89
AUC(0-24h) (ng•h/mL)				
GD 6	--	NC[a]	24.4	128
GD 19	--	NC[a]	35.5	147

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AB03217

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**0.6**	**2.0**
Dams (Continued):				
Noteworthy findings:				
No. found dead or sacrificed moribund	1	0	0	0
No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	1[b]
Clinical observations	--	--	--	--
Macroscopic findings	--	--	--	--
Hematology - GD 20 No. evaluated	6	6	5	6
White blood cells (G/L)	6.328	2.625**	1.932**	2.042**
Lymphocytes (G/L)	4.412	1.175**	0.588**	0.502**
Body weight gain - GD 6-20	216 g	--	--	--
Food consumption - GD 6-20	--	--	--	--
Mean no. corpora lutea	--	--	--	--
Mean no. implantations	--	--	--	--
Mean % preimplantation loss	--	--	--	--
Litters:				
No. litters evaluated	20	20	21	20
No. live fetuses	189	--	--	137
Mean no. live fetuses/animal	9.4	--	--	6.8*
Total no. resorptions (early and late)	13	--	--	57
No. of litters with dead fetuses	--	--	--	--
Mean % postimplantation loss	7.5	--	--	30.4++
Mean fetal body weight	--	--	--	--

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AB03217

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**0.6**	**2.0**
Litters (Continued):				
Fetal sex ratios	--	--	--	--
Fetal anomalies:				
No. malformed fetuses (litters)	1 (1)	3 (3)	3 (3)	9 (3)
Gross external	--	--	--	--
Visceral Anomalies: No. evaluated (litters), body	189 (20)	192 (20)	199 (21)	137 (20)
Great blood vessels malformed				
Number of Fetuses (%)	0 (NA)	--	2 (1.0%)	2 (1.5%)
Number of Litters (%)	0 (NA)	--	2 (9.5%)	2 (10.0%)
Innominate Artery Absent				
Number of Fetuses (%)	0 (NA)	--	--	6 (4.4%)
Number of Litters (%)	0 (NA)	--	--	1 (5.0%)
Skeletal Anomalies[d]: No. evaluated (litters), body	189 (20)	192 (20)	199 (21)	137 (20)
Incomplete Ossification Phalanx, Forepaw[c]				
Number of Fetuses (%)	1 (0.5%)	--	--	4 (2.9%)
Number of Litters (%)	1 (5.0%)	--	--	2 (10.0%)
Incomplete Ossification Sternebra ($1^{st}/3^{rd}$)[c]				
Number of Fetuses (%)	1 (0.5%)	--	--	3 (2.2%)
Number of Litters (%)	1 (5.0%)	--	--	2 (10.0%)
Incomplete Ossification Sternebra ($2^{nd}/4^{th}$)[c]				
Number of Fetuses (%)	10 (5.3%)	--	21 (10.6%)	22 (16.1%)
Number of Litters (%)	7 (35.0%)	--	11 (52.4%)	7 (35.0%)

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: AB03217

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**0.6**	**2.0**
Litters (Continued):				
Sternebra Minor Fusion				
Number of Fetuses (%)	0 (NA)	--	4 (2.0%)	17 (12.4%)
Number of Litters (%)	0 (NA)	--	3 (14.3%)	12 (60.0%)##
Caudal Vertebrae Malpositioned				
Number of Fetuses (%)	0 (NA)	--	4 (2.0%)	7 (5.1%)
Number of Litters (%)	0 (NA)	--	4 (19.0%)	6 (30.0%)

AUC(0-24h) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to 24 hours postdose; BLQ = below the limit of quantitation; Cmax = maximum observed concentration; CMC = carboxymethylcellulose; F0 = initial parent generation; F1 = offspring of F0 generation; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); NA = not applicable; NC = not calculated; No. = number; -- = no noteworthy findings;
* = $p < 0.05$ and **= $p < 0.01$ (Dunnett's test); ++ = $p < 0.01$ (Kruskal-Wallis/Dunn); ## = $p < 0.01$ (Chi2/Fisher exact test).

[a] Not calculated, analyte levels were below the limit of quantitation.

[b] Animal euthanized after aborting on GD 27.

[c] Incomplete ossification was observed in numerous areas; skeletal anomalies that showed dose-related changes are shown. Statistical analysis based on number of litters or fetuses.

Approved v2.0

14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function

Test article: Ozanimod

Report Title: RPC1063: A Study of Toxic Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats

Design similar to ICH 4.1.2?	Yes	**Duration of Dosing:**	GD 6-LD 20	**Study No.:**	1840-012
		Day of Mating:	GD 0	**Location in Dossier:**	4.2.3.5.3-1
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Initial Age:	8 to 10 weeks	**Vehicle/Formulation:**	0.5% CMC in water, pH 2.2		
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Litters Culled/Not Culled:**	Litters culled on LD 4	**GLP Compliance:**	GLP
Special Features:	None				

No-Observed-Adverse-Effect Level: **F_0 Females:** 2 mg/kg/day **F_1 Generation:** 2 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**0.7**	**2**
F_0 Females:				
Toxicokinetics: Ozanimod				
Cmax (ng/mL)				
GD 6	--	2.60	10.6	40.0
LD 20	--	3.11	13.0	38.2
AUC(0-24h) (ng•h/mL)				
GD 6	--	14.4[a]	142	438
LD 20	--	19.3[a]	142	431
Toxicokinetics: RP101075				
Cmax (ng/mL)				
GD 6	--	BLQ	0.512	1.42
LD 20	--	BLQ	0.761	2.25
AUC(0-24h) (ng•h/mL)				
GD 6	--	NC[b]	NC[b]	24.4
LD 20	--	NC[b]	4.18[a]	38.5

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: 1840-012

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**0.7**	**2**
F_0 Females (Continued):				
Toxicokinetics: RP101442				
Cmax (ng/mL)				
GD 6	--	BLQ	0.848	3.00
LD 20	--	0.169	0.950	2.93
AUC(0-24h) (ng•h/mL)				
GD 6	--	NC[b]	NC[b]	NC[b]
LD 20	--	NC[b]	18.2	55.9
Toxicokinetics: RP101988				
Cmax (ng/mL)				
GD 6	--	1.55	6.17	20.7
LD 20	--	1.89	5.96	20.9
AUC(0-24h) (ng•h/mL)				
GD 6	--	8.57[a]	36.0[a]	278
LD 20	--	10.9[a]	36.5[a]	250
Toxicokinetics: RP101124				
Cmax (ng/mL)				
GD 6	--	2.36	8.00	20.2
LD 20	--	2.85	10.1	24.2
AUC(0-24h) (ng•h/mL)				
GD 6	--	33.7	115	315
LD 20	--	52.4	154	477

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: 1840-012

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**0.7**	**2**
F_0 Females (Continued):				
Noteworthy findings:				
No. pregnant	25	25	25	25
No. found dead or sacrificed moribund	0	0	0	0
No. aborted or with total resorption of litter	--	--	--	--
Clinical observations	--	--	--	--
Macroscopic findings	--	--	--	--
Body weight				
GD 20	370.7 g	--	--	--
LD 21	314.3 g	--	--	--
Gestation food consumption	--	--	--	--
Lactation food consumption	--	--	--	--
Mean duration of gestation (days)	--	--	--	--
Abnormal parturition	--	--	--	--
F_1 Litters (preweaning):				
No. litters evaluated	25	25	25	25
Mean no. of implantations	--	--	--	--
Mean no. pups/litter	--	--	--	--
Mean no. liveborn pups/litter	--	--	--	--
No. of litters with stillborn pups	--	--	--	--
Postnatal survival to Day 4	--	--	--	--
Viability index (% per litter)	--	--	--	--

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: 1840-012

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**0.7**	**2**
F_1 Litters (preweaning) (Continued):				
Lactation index (% per litter)	--	--	--	--
Pup body weights[c]				
LD 7	19.39 g	--	--	−7%*
LD 21	61.68 g	--	--	−7%**
Pup sex ratios - Day 0	--	--	--	--
Pup clinical signs	--	--	--	--
Pup necropsy observations	--	--	--	--
F_1 Males (postweaning):				
No. evaluated postweaning - Day 28	24	25	25	25
No. found dead or sacrificed moribund	0	0	1	1
Clinical observations	--	--	--	--
Macroscopic findings	--	--	--	--
Body weight[c] - Day 28	108.05 g	--	--	−5%*
Preputial separation (days)	--	--	--	--
Sensory function	--	--	--	--
Motor activity	--	--	--	--
Learning and memory	--	--	--	--
Mean copulatory interval (days)	--	--	--	--
Mating index (%)	--	--	--	--
No. fertile	--	--	--	--

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: 1840-012

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**0.7**	**2**
F_1 Females (postweaning):				
No. evaluated - Day 28	24	25	25	25
No. found dead or sacrificed moribund	1	0	0	0
Clinical observations	--	--	--	--
Body weight[c] - Day 21	60.16 g	--	--	−6%
Macroscopic findings	--	--	--	--
Body weight change[c] - GD 0-13	54.2 g	--	--	18%*
Mean age of vaginal patency (days)	--	--	--	--
Estrous cycle length (days)	4.2	--	--	5.2
Sensory function (days)	--	--	--	--
Motor activity No. evaluated	23	23	23	23
Day 35 (0 -20 min interval)				
Basic movement (count)	4147.0	--	--	4969.9
Fine movement (count)	2669.5	--	--	3317.4*
Total distance (cm)	7456.3	--	--	9421.8*
Learning and memory	--	--	--	--
Mean no. days prior to mating	--	--	--	--
No. pregnant	24	22	23	23
Mating index (%)	--	--	--	--
Fertility index (%)	--	--	--	--
Fecundity index (%)	--	--	--	--
Mean no. corpora lutea	--	--	--	--

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued)

Test article: Ozanimod

Study No.: 1840-012

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**	**0.2**	**0.7**	**2**
F_1 Females (postweaning) (Continued):				
Mean no. implantations	--	--	--	--
Mean % preimplantation loss	--	--	--	--
Mean no. viable embryos	--	--	--	--
Mean % postimplantation loss	--	--	--	--
Mean no. of resorptions (early and late)	--	--	--	--

AUC(0-last) = area under the plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to last measurable concentration; AUC(0-24h) = area under plasma concentration time curve from the time of dosing (T0) to 24 hours; BLQ = below the limit of quantitation; Cmax = maximum observed concentration; CMC = carboxymethylcellulose; F_0 = initial parent generation; F_1 = offspring of F_0 generation; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; h = hour(s); LD = lactation day; NA = not applicable; NC = not calculated; No. = number; -- = no noteworthy findings; %AUCextrap = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time t to infinity as a percentage of total AUC; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$ (Dunnett's test).

[a] AUC(0-last) reported (AUC(0-24h) not reported due to %AUCextrap > 25%).

[b] AUC not reported due to less than three consecutive quantifiable concentrations.

[c] For controls, group mean values are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical analyses based on actual data not on percent difference.

Approved v2.0

15 その他の毒性試験

Table 2.6.7.15: Other Toxicity Studies Test article: Ozanimod, CC112273, CC1084037, RP101124, RP101075 or RP101988

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses or Concentration	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study No.
Phototoxicity							
NA (nonGLP)	In vitro (Ozanimod and CC1084037: Methanol, CC112273: acetonitrile, RP101124: PBS)	NA	Ozanimod and CC112273 2.98×10^{-5}, 3.97×10^{-5} ,4.96×10^{-5} mol/L CC1084037 3.04×10^{-5}, 4.05×10^{-5}, 5.06×10^{-5} mol/L RP101124 6.01×10^{-5}, 8.01×10^{-5}, 1.00×10^{-4} mol/L	NA	NA	**Compound** / **Peak 1** / **Peak 2** Ozanimod / MEC_{290} = 20067 / MEC_{320} = 889 CC112273 / MEC_{290} = 19604 / MEC_{320} = 1066 CC1084037 / MEC_{290} = 17787 / MEC_{320} = 888 RP101124 / MEC_{301} = 3380 / MEC_{320} = 141 Ozanimod, CC112273, and CC1084037 have a two absorbance peaks around 290 nm and 320 nm. RP101124 also has two absorbance peaks at 301nm and 320 nm. Negligible absorbance was present above 400 nM for any of the compounds.	NVR-001326, NVR-001314, NVR-001374, NVR-001455
BALB/c 3T3 mouse fibroblasts (GLP)	In vitro	60 min	Ozanimod and RP101075 0.966 or 0.967, 1.93, 3.86 or 3.87, 7.73 or 7.74, 15.5, 31, 62, 124 µg/mL	NA	NA	Ozanimod and RP101075 was not phototoxic to BALB/c 3T3 cells.	263247

Table 2.6.7.15: Other Toxicity Studies (Continued) **Test article: Ozanimod, CC112273, CC1084037, RP101124, RP101075 or RP101988**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses or Concentration	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study No.
Phototoxicity							
BALB/c 3T3 mouse fibroblasts (GLP)	In vitro	60 min	RP101988 0.961, 1.92, 3.84, 7.69, 15.4, 30.7, 61.5, 123 µg/mL	NA	NA	RP101988 was not phototoxic to BALB/c 3T3 cells.	265039
Immunotoxicity							
Rat/Sprague Dawley (GLP)	Oral (gavage) (0.5% CMC in water, pH 2.2)	33 days	0, 0.2, 0.7, 2 mg/kg/day	20M/ 20F	0.2	≥ 0.2 mg/kg/day: dose-dependent ↓ WBC and LYMPH; absolute number of peripheral T and B lymphocytes ↑ number of circulating NK cells (M only) ≥ 0.7 mg/kg/day: inhibitory effect on both the primary and secondary T-dependent IgG antibody responses 2 mg/kg/day: inhibitory effect on primary anti-KLH IgM response (F only) ↓ spleen weight	72864

Approved v2.0

Table 2.6.7.15: Other Toxicity Studies (Continued) **Test article: Ozanimod, CC112273, CC1084037, RP101124, RP101075 or RP101988**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses or Concentration	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study No.
Dependence							
Rat/Sprague Dawley (GLP)	Intravenous (self-administration) (Cocaine: saline; Ozanimod and CC112273: 35% (w/v) Captisol in 5 mM citrate buffer, pH 4	3 days	Cocaine 0, 0.056, 0.1, 0.18, 0.32, 0.56[a], 1.0 mg/kg Ozanimod 0, 0.01, 0.032, 0.1 mg/kg CC112273 0.000714, 0.00143, 0.00214 mg/kg	30M/ 28F[b] 6M/ 6F[b] 6M/ 5F[b]		There were no sex differences on any measure of abuse liability assessed by the classic and prototypic indirect dopamine agonist, cocaine, during the conduct of this study. Ozanimod and CC112273 failed to initiate or maintain self-administration under FR-10 schedule of drug deliveries when tested for 3 consecutive daily 1 hour unlimited access substitution test sessions in both male and female rats conditioned to self-administer 0.56 mg/kg/injection of cocaine. The moment-to-moment changes in lever-press responding within and between test sessions were not comparable to those engendered under identical testing contingencies conducted with cocaine. All doses of ozanimod and CC112273 failed to elicit robust leverpress responding for their programmed deliveries over the 3-day substitution sessions conducted in each of 6 male and 6 female rats.	1840-037

Approved v2.0

Table 2.6.7.15: Other Toxicity Studies (Continued) **Test article: Ozanimod, CC112273, CC1084037, RP101124, RP101075 or RP101988**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses or Concentration	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study No.
Impurity Qualification							
NA (nonGLP)	NA	NA	NA	NA	NA	Based upon the results of repeated dose toxicology studies, the impurities, [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] are qualified at levels of [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted]%, respectively. The impurity percentages correlate to exposure limits of [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] micrograms per day for [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted], respectively. Relative to the impurity content at the maximum human recommended dose (MHRD) of 1 mg, the qualified impurity levels have a safety factor of [redacted].	RP-TX-007-1.0
Repeat-dose toxicity of Metabolite CC112273							
Mouse/CByB6F1 (GLP)	Oral (gavage) (0.5% CMC in water, pH 2.2)	28 days	10, 30, 100 mg/kg/day	10M/ 10F	> 100 (MTD)	All animals survived to their scheduled termination. There were no CC112273-related effects on body weight, food consumption, clinical observations, clinical pathology, or pathology end points. There were no treatment-related microscopic changes observed.	AF00PS.2 G3R.BTL

Approved v2.0

Table 2.6.7.15: Other Toxicity Studies (Continued) **Test article: Ozanimod, CC112273, CC1084037, RP101124, RP101075 or RP101988**

Species/Strain (GLP compliant)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses or Concentration	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study No.
Repeat-dose toxicity of Metabolite CC112273 (Continued)							
Rat/Sprague Dawley (GLP)	Oral (gavage) (0.5% CMC with 0.1% Tween 80 in water)	96 days	0, 10, 30, 100 mg/kg/day	16M/ 16F	100	There were no CC112273-related mortalities. There were no CC112273-related clinical observations, changes in body weight, food consumption, ophthalmology, coagulation, urinalysis, organ weights, or macroscopic and microscopic findings. The following non-adverse changes were considered the result of CC112273 administration. 100 mg/kg/day (M only): ↓ total leukocyte, LYMPH and GLOB	1840-032

CMC = carboxymethylcellulose; F = female(s); GLOB = globulin; LYMPH: lymphocytes; M = male(s); MEC = Molar Extinction Coefficient (L mol^{-1} cm^{-1}) (Subscript denotes local peak absorption wavelength.); MTD = maximum tolerated dose; NA = not applicable; No. = number; NOAEL = no observed adverse effect level; PBS = phosphate buffered saline ↓ = decrease; ↑ = increase.

[a] Training/maintenance dose level of cocaine.

[b] A pool of up to 32 animals/sex were trained to self-administer cocaine. A testing session was instituted once animals demonstrated stable operant responding for cocaine injections (0.56 mg/kg/injection) for 3 consecutive days and demonstrated a clear ability to discriminate between saline and cocaine. At least 3 animals/sex were tested at each treatment level, except as noted. A test condition constituted 3 consecutive sessions of testing at any given treatment.

[c] Saline control and cocaine 0.56 mg/kg/injection group have 30 males and 28 females, RP112273 0.00143 mg/kg/injection group have 6 males and 5 females other remaining groups have 6 males and 6 females, respectively.

Approved v2.0