**Table of Contents**

1 背景及び概観 ..... 23
1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要 ..... 23
1.1.1 蛋白結合試験 ..... 27
1.1.2 代謝に関する試験 ..... 27
1.1.3 薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターとの相互作用 ..... 28
1.2 臨床薬理試験の概要 ..... 29
1.2.1 薬物動態 ..... 31
1.2.1.1 吸収 ..... 31
1.2.1.2 分布 ..... 31
1.2.1.3 代謝 ..... 31
1.2.1.4 排泄 ..... 32
1.2.2 薬力学 ..... 33
1.2.2.1 リンパ球数 ..... 33
1.2.2.2 心臓電気生理学 ..... 34
1.3 母集団薬物動態解析の概要 ..... 35
1.3.1 オザニモドの母集団薬物動態解析 ..... 35
1.3.2 CC112273 の母集団薬物動態解析 ..... 35
1.4 曝露-反応関係の概要 ..... 36
1.4.1 リンパ球数についての薬物動態-薬力学的関係 ..... 36
1.4.2 日本人潰瘍性大腸炎患者における有効性の曝露-反応関係 ..... 37
1.4.3 安全性の曝露-反応関係 ..... 37
1.5 用法用量設定根拠の概要 ..... 38
1.6 内因性及び外因性要因の影響 ..... 40
2 個々の試験結果の要約 ..... 43
2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 ..... 43
2.1.1 蛋白結合試験（RP-PK-004 試験、RP-PK-013 試験、RP-PK-019 試験、RP-PK-025 試験、CEL-R7743 試験及び RPC1063-DMPK-2860 試験） ..... 43
2.1.2 代謝に関する試験 ..... 43
2.1.2.1 オザニモドの in vitro 代謝（RP-PK-003 試験及び RP-PK-011 試験） ..... 43
2.1.2.2 オザニモドの代謝に関与する酵素の同定：ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP における RP101075 の in vitro CYP 反応表現型解析（XT174028 試験） ..... 43
2.1.2.3 オザニモドの代謝に関与する酵素の同定：RP101075 からの CC112273 の生成並びに CC112273 からの CC1084037 及び M375 の生成に関する反応表現型解析（RP-PK-026 試験） ..... 44



Approved v2.0

2.1.2.4 オザニモドの代謝に関与する酵素の同定：ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト UGT における RP101124 の in vitro UGT 反応表現型解析（XT174052 試験）.....45
2.1.2.5 CC1084037 の代謝及び代謝に関与する酵素の同定（RPC1063-DMPK-2871 試験）.....45
2.1.3 薬物代謝酵素の阻害.....45
2.1.3.1 ヒト肝ミクロソームにおける CYP の阻害薬としてのオザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 の in vitro 代謝阻害評価（XT165054 試験）.....45
2.1.3.2 RPC101988 及び RP101124 の CYP 阻害能の測定（RP-PK-012 試験）.....46
2.1.3.3 ヒト肝ミクロソームにおける CYP の阻害薬としての CC112273 の in vitro 評価（XT175040 試験）.....46
2.1.3.4 RP101075 及び CC112273 による MAO の阻害（RP-PK-026 試験）.....46
2.1.3.5 ヒト肝ミクロソームにおける UGT の阻害薬としての RP101124 及び RP112402 の in vitro 評価（XT175076 試験）.....47
2.1.3.6 MAO の阻害薬としての CC1084037 の in vitro 評価（RPC1063-DMPK-2859 試験）.....47
2.1.3.7 ヒト肝ミクロソームにおける CYP の阻害薬としての CC1084037 の in vitro 評価（RPC1063-DMPK-2863 試験）.....47
2.1.4 CYP の誘導.....47
2.1.4.1 培養ヒト肝細胞における CYP 発現の誘導薬としてのオザニモド、RP101988 及び RP101075 の in vitro 評価（XT163039 試験）.....47
2.1.4.2 培養ヒト肝細胞における CYP 発現の誘導薬としてのオザニモドの in vitro 評価（XT153085 試験及び XT113141 試験）.....48
2.1.4.3 培養ヒト肝細胞における CYP 発現の誘導薬としての RP101124 の in vitro 評価（XT153093 試験）.....48
2.1.4.4 培養ヒト肝細胞における CYP 発現の誘導薬としての CC112273 の in vitro 評価（XT173035 試験）.....48
2.1.4.5 培養ヒト肝細胞における CYP 発現の誘導薬としての CC1084037 の in vitro 評価（RPC1063-DMPK-2842 試験）.....49
2.1.5 トランスポーターの阻害.....49
2.1.5.1 ヒト P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の阻害薬としてのオザニモドの in vitro 評価（XT128018 試験）.....49
2.1.5.2 ヒトトランスポーターの阻害薬及び基質としてのオザニモド、RP101075、RP101988 及び RP101124 の in vitro 評価（XT148054 試験）.....49
2.1.5.3 MATE1 及び MATE2-K の阻害薬及び基質としてのオザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 の in vitro 評価（XS-0983 試験）.....50
2.1.5.4 MATE1 及び MATE2-K の基質としての CC112273 の in vitro 評価（XS-1052 試験）.....50



Approved v2.0

2.1.5.5 ヒト ABC トランスポーター及び SLC トランスポーターの阻害薬及び基質としての CC112273 の in vitro 評価（XT178045 試験） ..... 50
2.1.5.6 ヒト ABC トランスポーター及び SLC トランスポーターの阻害薬及び基質としての CC1084037 の in vitro 評価（RPC1063-DMPK-2841 試験） ..... 51
2.2 臨床薬理試験 ..... 51
2.2.1 健康成人被験者を対象にオザニモドを経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回及び反復投与試験（RPCS001 試験、モジュール 5.3.3.1-1） ..... 51
2.2.1.1 目的 ..... 51
2.2.1.2 方法 ..... 51
2.2.1.3 結果の要約 ..... 52
2.2.2 健康成人被験者を対象にオザニモドを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するランダム化 3 期クロスオーバー試験（RPC01-1901 試験、モジュール 5.3.3.4-1） ..... 63
2.2.3 健康成人被験者を対象にオザニモドを単回投与したときの薬物動態に対する CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬（イトラコナゾール）及び誘導薬（リファンピシン）の影響を評価するオープンラベル第 1 相試験（RPC01-1902 試験、モジュール 5.3.3.4-2） ..... 64
2.2.3.1 目的 ..... 64
2.2.3.2 方法 ..... 64
2.2.3.3 結果の要約 ..... 64
2.2.4 健康成人被験者を対象にオザニモドを単回投与したときの薬物動態に対するシクロスポリン（P-gp 及び BCRP の強い阻害薬）の影響を評価するオープンラベル 2 期クロスオーバー第 1 相試験（RPC01-1903 試験、モジュール 5.3.3.4-3） ..... 67
2.2.4.1 目的 ..... 67
2.2.4.2 方法 ..... 67
2.2.4.3 結果の要約 ..... 67
2.2.5 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象にオザニモドを単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を評価する第 1 相オープンラベル試験（RPC01-1904 試験、モジュール 5.3.3.3-1） ..... 69
2.2.5.1 目的 ..... 69
2.2.5.2 方法 ..... 69
2.2.5.3 結果の要約 ..... 69
2.2.6 日本人及び白人の健康成人被験者にオザニモドを投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を評価する第 1 相試験（RPC01-1905 試験、モジュール 5.3.3.3-2） ..... 71
2.2.6.1 目的 ..... 71
2.2.6.2 方法 ..... 71



Approved v2.0

2.2.6.3 結果の要約 71
2.2.7 末期腎不全を有する被験者にオザニモドを単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を評価する第 1 相オープンラベル試験（RPC01-1906 試験、モジュール 5.3.3.3-3） 75
2.2.7.1 目的 75
2.2.7.2 方法 75
2.2.7.3 結果の要約 75
2.2.8 健康成人女性被験者にエチニルエストラジオール及びノルエチステロンを含有する経口避妊薬を投与したときの薬物動態に対するオザニモドの影響を評価する第 1 相試験（RPC01-1907 試験、モジュール 5.3.3.4-4） 77
2.2.8.1 目的 77
2.2.8.2 方法 77
2.2.8.3 結果の要約 77
2.2.9 健康成人被験者にオザニモドとプロプラノロール又はジルチアゼムを併用投与したときの薬物動態及び薬力学に対する薬物相互作用を評価する第 1 相試験（RPC01-1908 試験、モジュール 5.3.3.4-5） 79
2.2.9.1 目的 79
2.2.9.2 方法 79
2.2.9.3 結果の要約 80
2.2.10 健康成人男性被験者に[$^{14}$C]-RPC1063 を単回経口投与したときの第 1 相、単施設、マスバランス試験（RPC01-1909 試験、モジュール 5.3.3.1-2） 90
2.2.10.1 目的 90
2.2.10.2 方法 90
2.2.10.3 結果の要約 90
2.2.11 再発性多発性硬化症患者を対象にオザニモドを反復投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相、多施設共同、ランダム化、12 週間、オープンラベル試験（RPC01-1001 試験、モジュール 5.3.4.2-1） 95
2.2.11.1 目的 95
2.2.11.2 方法 95
2.2.11.3 結果の要約 95
2.2.12 異なる休薬期間後にオザニモドを投与再開したときの心臓への影響を評価する第 1 相ランダム化二重盲検プラセボ対照アダプティブ試験（RPC01-1910 試験、モジュール 5.3.4.1-2） 103
2.2.12.1 目的 103
2.2.12.2 方法 103
2.2.12.3 結果の要約 104
2.2.13 白人及び日本人の健康成人被験者にオザニモドを異なるレジメンで反復投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相試験（RPC01-1911 試験、モジュール 5.3.4.1-3） 112

2.2.13.1 目的 112
2.2.13.2 方法 112
2.2.13.3 結果の要約 112
2.2.14 健康成人被験者にオザニモドを単回投与したときのオザニモド及び CC112273 の薬物動態に対する CYP2C8 及び／又は CYP3A 調節薬の影響を評価する第 1 相、ランダム化、並行群間、オープンラベル試験（RPC01-1912 試験、モジュール 5.3.3.4-6） 125
2.2.14.1 目的 125
2.2.14.2 方法 125
2.2.14.3 結果の要約 125
2.2.15 健康成人被験者に経口 tyramine を投与したときの昇圧反応に対するオザニモドの影響を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照試験（RPC01-1913 試験、モジュール 5.3.3.4-7） 133
2.2.15.1 目的 133
2.2.15.2 方法 133
2.2.15.3 結果の要約 134
2.2.16 健康成人被験者に pseudoephedrine を投与したときの血圧及び心拍数に対する反応に及ぼすオザニモドの影響を評価する、第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（RPC01-1914 試験、モジュール 5.3.3.4-8） 138
2.2.16.1 目的 138
2.2.16.2 方法 138
2.2.16.3 結果の要約 139
2.2.17 健康成人被験者にオザニモドを投与したときのオザニモド及び活性代謝物の安全性、薬力学及び薬物動態をさらに評価する第 1 相、多施設共同、継続投与試験（RPC01-1915 試験、モジュール 5.3.3.4-9） 147
2.2.17.1 目的 147
2.2.17.2 方法 147
2.2.17.3 結果の要約 148
2.2.18 健康成人被験者にオザニモドを単回投与したときのオザニモド及び主要活性代謝物の薬物動態に対するシクロスポリンの影響を評価する第 1 相、ランダム化、並行群間、オープンラベル試験（RPC-1063-CP-001 試験、モジュール 5.3.3.4-10） 148
2.2.18.1 目的 148
2.2.18.2 方法 149
2.2.18.3 結果の要約 149
2.2.19 軽度又は中等度の肝機能障害がオザニモドを反復投与したときの薬物動態に及ぼす影響を評価する、第 1 相、多施設共同、オープンラベル試験（RPC-1063-CP-004 試験、モジュール 5.3.4.2-2） 151
2.2.19.1 目的 151



Approved v2.0

2.2.19.2 方法 151
2.2.19.3 結果の要約 151
2.2.20 健康成人被験者に tyramine を経口投与したときの昇圧反応に対するオザニモドの影響を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、陽性対照（phenelzine）、実薬対照（ラサギリン）試験（RPC-1063-CP-005 試験、モジュール 5.3.3.4-11） 156
2.2.20.1 目的 156
2.2.20.2 方法 156
2.2.20.3 結果の要約 158
3 全試験を通しての結果の比較と解析 166
3.1 オザニモドの薬物動態学的特性 166
3.1.1 吸収 166
3.1.2 分布 167
3.1.3 代謝 167
3.1.4 排泄 168
3.2 各試験を通したオザニモド及び代謝物の薬物動態パラメータの解析 168
3.2.1 単回投与後の薬物動態 168
3.2.2 反復投与後の薬物動態 181
3.3 母集団薬物動態解析 193
3.3.1 オザニモド 194
3.3.2 CC112273 197
3.4 曝露-反応解析 201
3.4.1 リンパ球数についての薬物動態-薬力学的反応解析 202
3.4.2 日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験）の導入期及び維持期における有効性の曝露-反応解析 208
3.4.2.1 導入期（12 週時点）における臨床的改善の曝露-反応解析 209
3.4.2.2 導入期（12 週時点）における臨床的寛解の曝露-反応解析 212
3.4.2.3 維持期（52 週時点）における臨床的寛解の曝露-反応解析 213
3.4.3 安全性の曝露-反応解析 216
3.4.3.1 アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇の曝露 - 反応関係 217
3.4.3.2 感染症および寄生虫症の曝露-反応解析 222
3.4.4 心拍数の曝露-反応解析 227
3.4.5 濃度-QTc 解析 228
3.5 用量設定の根拠及び治療域 234
3.5.1 用量設定の根拠 234
3.5.2 治療域 235
3.6 内因性要因の影響 240
3.6.1 疾患 240



Approved v2.0

3.6.2 年齢の影響 244
3.6.3 体重の影響 247
3.6.4 人種の影響 250
3.6.5 性別の影響 254
3.6.6 遺伝子多型 256
3.6.7 肝機能障害 256
3.6.8 腎機能障害 257
3.7 外因性要因の影響 257
3.7.1 食事の影響 258
3.7.2 喫煙 258
3.7.3 薬物相互作用 260
3.7.3.1 併用薬がオザニモド及び活性代謝物の PK に及ぼす影響 260
3.7.3.2 オザニモド及び活性代謝物が併用薬の PK に及ぼす影響 266
3.7.3.3 オザニモド及び代謝物がモノアミンオキシダーゼに及ぼす影響 267
4 特別な試験 271
4.1 健康成人男女被験者に治療用量及び治療用量を上回る用量でオザニモドを反復投与したときの心再分極に対する影響を評価する第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ／陽性対照、並行群間、ネステッドクロスオーバー、QT/QTc 評価試験（RPC01-102 試験、モジュール 5.3.4.1-1） 271
4.1.1 目的 271
4.1.2 方法 271
4.1.3 結果の要約 272
4.1.3.1 QTcF 解析の心電図評価 272
4.1.3.2 心拍数 273
5 付録 276
6 参考文献 277



Approved v2.0

**List of Tables**

Table 1.1-1: ヒト生体試料を用いたオザニモドの試験の一覧 23

Table 1.2-1: オザニモドの第 1 相臨床薬理試験 29

Table 2.2.1.3-1: 空腹時にオザニモドを単回投与したときのオザニモドの PK パラメータの要約統計量（パート A） 53

Table 2.2.1.3-2: オザニモドを反復投与したときのオザニモドの PK パラメータの要約統計量（パート B 及び C） 57

Table 2.2.1.3-3: オザニモドを反復投与したときの RP101988 及び RP101075 の PK パラメータの要約統計量（パート B 及び C） 58

Table 2.2.1.3-4: オザニモドを 28 日間反復投与したとき（パート C）の末梢血中のリンパ球数のベースラインからの変化（%） 60

Table 2.2.1.3-5: オザニモド 1.38 mg の 28 日間投与（パート C）がフローサイトメトリーで測定した末梢血中のリンパ球サブセットに及ぼす影響 61

Table 2.2.3.3-1: イトラコナゾールの併用状況別のオザニモド 0.23 mg 単回投与時のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の PK パラメータ 64

Table 2.2.3.3-2: リファンピシンの併用状況別のオザニモド 0.92 mg 単回投与時のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の PK パラメータ 65

Table 2.2.4.3-1: シクロスポリン 600 mg 単回投与との併用状況別のオザニモド 0.23 mg 単回投与時のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の主要 PK パラメータ 67

Table 2.2.5.3-1: 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者における総薬物（結合形＋非結合形）の PK パラメータの比較 70

Table 2.2.6.3-1: 日本人及び白人被験者におけるオザニモド単回経口投与時の用量補正 PK パラメータ（オザニモド、RP101988 及び RP101075） 72

Table 2.2.6.3-2: 日本人及び白人被験者でのオザニモド反復経口投与時の定常状態（投与 12 日目）における PK パラメータ（オザニモド、RP101988 及び RP101075） 73

Table 2.2.7.3-1: 末期腎不全を有する被験者及び腎機能が正常な被験者にオザニモド 0.23 mg を単回経口投与したときの総薬物（結合形＋非結合形）及び非結合形薬物の PK パラメータの統計学的比較 76

Table 2.2.8.3-1: オザニモドの反復投与がエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの PK に及ぼす影響 78



Approved v2.0

Table 2.2.9.3-1: オザニモド単独投与、プロプラノロール LA 単独投与及びオザニモド＋プロプラノロール LA 併用投与後の心血管系パラメータの平均値（SD） ..... 80

Table 2.2.9.3-2: オザニモド＋プロプラノロール LA 併用投与時と各薬剤単独投与時における心血管系パラメータの比較 ..... 82

Table 2.2.9.3-3: オザニモド単独投与、ジルチアゼム ER 単独投与及びオザニモド＋ジルチアゼム ER 併用投与後の心血管系パラメータの平均値（SD） ..... 82

Table 2.2.9.3-4: オザニモド＋ジルチアゼム ER 併用投与時と各薬剤単独投与時における心血管系パラメータの比較 ..... 84

Table 2.2.9.3-5: 定常状態にあるプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER の併用状況別のオザニモド 0.23 mg 単回経口投与時のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の血漿中 PK パラメータの要約統計量 ..... 85

Table 2.2.9.3-6: 定常状態にあるプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER がオザニモド、RP101988 及び RP101075 の PK に及ぼす影響 ..... 87

Table 2.2.9.3-7: オザニモド 0.23 mg の単回投与との併用状況別の定常状態にあるプロプラノロール及びジルチアゼムの血漿中 PK パラメータの要約統計量 ..... 88

Table 2.2.9.3-8: 定常状態にあるプロプラノロール及びジルチアゼムの PK に及ぼすオザニモド 0.23 mg 単回経口投与の影響 ..... 89

Table 2.2.10.3-1: [$^{14}$C]-RPC1063 0.92 mg を単回経口投与したときの血漿中及び尿中のオザニモド、RP101988、RP101075、RP101124 及び総放射能の PK パラメータ ..... 92

Table 2.2.10.3-2: 健康被験者に[$^{14}$C]-RPC1063 0.92 mg を単回投与したときの代謝物プロファイル ..... 93

Table 2.2.11.3-1: 再発性多発性硬化症患者にオザニモド 0.23 mg を単回投与したときの 1 日目（第 1 群及び第 2 群の統合）及びオザニモド 0.46 mg（第 1 群）又は 0.92 mg（第 2 群）を反復投与したときの 85 日目（定常状態）における PK パラメータの要約統計量 ..... 99

Table 2.2.12.3-1: 投与期 1 の 1 日目の心拍数最低値（投与前 0～12 時間）からの変化量に対する休薬期間の影響に関する統計解析 ..... 109

Table 2.2.12.3-2: 28 日間オザニモド 0.92 mg を反復投与したとき（7 日間の漸増投与を含む）の PK パラメータの要約統計量 ..... 109

Table 2.2.13.3-1: 白人被験者にオザニモド 0.23 mg を初回投与したときの 1 日目の PK パラメータの要約統計量 ..... 113



Approved v2.0

Table 2.2.13.3-2: 日本人被験者にオザニモド 0.23 mg を初回投与したときの 1 日目の PK パラメータの要約統計量 ..... 113

Table 2.2.13.3-3: 白人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg を 1 日 1 回反復投与したときの 28 日目の PK パラメータの要約統計量 ..... 115

Table 2.2.13.3-4: 日本人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg を 1 日 1 回反復投与したときの 28 日目の PK パラメータの要約統計量 ..... 118

Table 2.2.13.3-5: 白人被験者及び日本人被験者にオザニモド 0.23 mg を初回投与したときの 1 日目の PK パラメータに関する統計学的比較 ..... 122

Table 2.2.13.3-6: 白人被験者及び日本人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg を 1 日 1 回で反復投与したときの 28 日目の PK パラメータに関する統計学的比較 ..... 123

Table 2.2.14.3-1: オザニモド 0.46 mg 又は 0.92 mg を単回経口投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータ ..... 129

Table 2.2.14.3-2: Gemfibrozil、イトラコナゾール及びリファンピシンがオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量（AUC）に及ぼす影響の要約 ..... 132

Table 2.2.15.3-1: 経口 tyramine による昇圧反応に対するプラセボ、Phenelzine 及びオザニモドの影響（Tyr30 及び tyramine 感受性因子により評価） ..... 135

Table 2.2.15.3-2: 経口 tyramine による昇圧反応に対するオザニモドの影響を評価するための対数変換した tyramine 感受性因子の統計解析 ..... 135

Table 2.2.15.3-3: tyramine の Cmax に対する phenelzine、プラセボ又はオザニモドの影響を評価する統計解析 ..... 136

Table 2.2.15.3-4: オザニモドを 28 日間投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータの要約統計量 ..... 137

Table 2.2.16.3-1: Pseudoephedrine 誘発性の昇圧反応に対するオザニモドの影響：29 日目からの 30 日目の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の最大変化量 ..... 139

Table 2.2.16.3-2: オザニモド 1.84 mg を反復投与したときの 28 日目における 24 時間投与間隔内の PK パラメータの要約統計量 ..... 141

Table 2.2.16.3-3: Pseudoephedrine の単回投与時の PK に対するオザニモドの反復投与の影響を評価する統計解析 ..... 144

Table 2.2.16.3-4: 血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化量に対する影響（IU/L） ..... 147

Table 2.2.17.2-1: RPC01-1915 試験における検体採取順序 ..... 148



Approved v2.0

Table 2.2.18.3-1: オザニモド及び代謝物の PK に対するシクロスポリンの影響を評価するための統計解析 149

Table 2.2.19.3-1: 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者における 1 日目の総薬物及び非結合形の PK パラメータ 153

Table 2.2.19.3-2: 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者における 5 日目の総薬物及び非結合形の PK パラメータ 154

Table 2.2.19.3-3: 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者における 8 日目の総薬物及び非結合形の PK パラメータ 155

Table 2.2.20.3-1: 投与 72 日目のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータの要約 159

Table 2.2.20.3-2: Tyramine 昇圧反応及び TSF の要約（PP 集団） 163

Table 3.3.1-1: オザニモドの最終 PPK モデルのパラメータ推定値（更新後の PPK 解析） 196

Table 3.3.2-1: CC112273 の最終 PPK モデルのパラメータ推定値（更新後の PPK 解析） 200

Table 3.4.1-1: リンパ球数についての最終 PK/PD モデルのパラメータ推定値（更新後の PK/PD 解析） 202

Table 3.4.1-2: 事後パラメータ推定値に基づく定常状態におけるリンパ球数減少の予測値 207

Table 3.4.1-3: 定常状態からの休薬後にリンパ球数が 1× $10^9$/L の基準値下限に回復するまでの時間 207

Table 3.4.2-1: Mayo スコア、臨床的改善及び臨床的寛解の定義（RPC01-3103 試験） 209

Table 3.4.2.1-1: 導入期（12 週時点）における臨床的改善についての最終 E-R モデルのパラメータ推定値 211

Table 3.4.2.3-1: 維持期（52 週時点）における臨床的寛解についての最終 E-R モデルのパラメータ推定値 215

Table 3.4.3.1-1: 最終 E-R モデルより推定されたアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇のハザード比及び 95%CI 219

Table 3.4.3.1-2: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の曝露量（AUCss）が変動した時の導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアス

パラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇の発現割合の予測値（95%CI） ..... 220

Table 3.4.3.2-1: 最終 E-R モデルより推定された感染症および寄生虫症のハザード比及び 95%CI ..... 224

Table 3.4.3.2-2: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の曝露量（AUCss）が変動した時の導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）における感染症および寄生虫症の発現割合の予測値（95% CI） ..... 225

Table 3.4.4-1: オザニモド、CC112273 及び RP101988 の血漿中濃度及び心拍数の変化量の線形混合効果モデル解析におけるパラメータ推定値（心拍数の各測定日の投与前値からの変化量） ..... 227

Table 3.6.1-1: オザニモド 0.92 mg QD 投与時のオザニモドの予測曝露量 ..... 240

Table 3.6.1-2: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の予測曝露量 ..... 241

Table 3.7.2-1: オザニモド 0.46 mg QD 又は 0.92 mg QD 投与時の定常状態におけるリンパ球数のベースラインからの予測変化率（潰瘍性大腸炎患者） ..... 260

Table 3.7.3.1-1: 併用薬の存在下におけるオザニモド及び活性代謝物の PK パラメータの変化 ..... 261

Table 3.7.3.1-2: P-gp 阻害薬の存在下におけるオザニモド及び活性代謝物の PK パラメータの変化 ..... 263

Table 3.7.3.1-3: BCRP 阻害薬の存在下におけるオザニモド及び活性代謝物の PK パラメータの変化 ..... 264

Table 3.7.3.2-1: CC112273 による BCRP 阻害の Igut/IC50 ..... 267

Table 3.7.3.3-1: 血漿中非結合形 CC112273 及び CC1084037 と in vitro MAO-B 阻害活性の関係 ..... 268

Table 3.7.3.3-2: MAO 関連の相互作用を評価した第 1 相臨床試験結果の要約 ..... 270

Table 4.1.2-1: QT 評価試験におけるオザニモドの漸増投与レジメン ..... 271



Approved v2.0

**List of Figures**

Figure 2.2.1.3-1: 空腹時にオザニモドを単回投与したとき（パート A）のオザニモドの平均血漿中濃度推移（+SD） ..... 53

Figure 2.2.1.3-2: オザニモドを反復投与したときのオザニモド、RP101988 及び RP101075 の平均血漿中濃度推移（+SD）（パート B、C 及び D） ..... 54

Figure 2.2.1.3-3: 1 日目における 1 時間ごとの平均心拍数（平均 bpm±SEM）の実測値（パート A、B 及び C） ..... 62

Figure 2.2.1.3-4: オザニモドの固定用量（パート A、B 及び C）での投与 1 日目と用量漸増（パート D）の各用量での投与 1 日目における 1 時間ごとの平均心拍数の測定当日の投与前値からの平均変化量の比較 ..... 63

Figure 2.2.6.3-1: オザニモド反復投与時（パート 2）のリンパ球数のベースラインからの平均変化率（%）（±SD） ..... 74

Figure 2.2.10.3-1: ヒトにおけるオザニモド及び代謝物の推定代謝経路 ..... 93

Figure 2.2.11.3-1: 再発性多発性硬化症患者におけるオザニモド 0.23 mg の単回投与後 1 日目のオザニモド及び代謝物の平均血漿中濃度推移（pmol/L）（±SD）（第 1 群及び第 2 群を統合） ..... 97

Figure 2.2.11.3-2: 再発性多発性硬化症患者におけるオザニモド 0.46 mg QD の反復投与後 85 日目のオザニモド及び代謝物の平均血漿中濃度推移（pmol/L）（±SD）（第 1 群） ..... 98

Figure 2.2.11.3-3: 再発性多発性硬化症患者におけるオザニモド 0.92 mg QD の反復投与後 85 日目のオザニモド及び代謝物の平均血漿中濃度推移（pmol/L）（±SD）（第 2 群） ..... 99

Figure 2.2.11.3-4: 再発性多発性硬化症患者におけるオザニモド投与期間中のリンパ球数のベースラインからの平均変化率（±SD）の時間推移 ..... 102

Figure 2.2.12.3-1: 投与期 1 のオザニモド群（Panel A）又はプラセボ群（Panel B）における 1 時間あたりの平均心拍数（±SD）の実測値－すべての休薬期間を統合 ..... 105

Figure 2.2.12.3-2: 投与期 1 のオザニモド群（Panel A）又はプラセボ群（Panel B）における 1 時間あたりの心拍数の投与前値からの平均変化量（±SD）－すべての休薬期間を統合 ..... 106

Figure 2.2.12.3-3: 1 時間ごとの心拍数の投与前からの平均変化量（±SD）－休薬期間 3 日 ..... 107

Figure 2.2.12.3-4: 1 時間ごとの心拍数の投与前からの平均変化量（±SD）－休薬期間 7 日 ..... 107

Figure 2.2.12.3-5: 1 時間ごとの心拍数の投与前からの平均変化量（±SD）－休薬期間 14 日 ..... 108

Figure 2.2.12.3-6: 異なる休薬期間ごとの投与期 2 の投与前日までのリンパ球数の平均値（±SD, $10^9$/L） ..... 111

Figure 2.2.14.3-1: （投与群 A）オザニモド 0.46 mg を単回経口投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の平均血漿中濃度推移（±SD）－線形プロット及び片対数プロット ..... 127

Figure 2.2.14.3-2: （投与群 C）オザニモド 0.92 mg を単回経口投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の平均血漿中濃度推移（±SD）－線形プロット及び片対数プロット ..... 128

Figure 2.2.14.3-3: オザニモドを単独投与又は CYP 調節薬と併用投与したときの CC112273 及び CC108437 の Cmax 及び AUC(0-T)の散布図 ..... 131

Figure 2.2.15.2-1: RPC01-1913 試験デザインの概要 ..... 133

Figure 2.2.16.3-1: オザニモド 1.84 mg 反復投与後の 28 日目におけるオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の平均血漿中濃度推移（±SD）－線形及び片対数プロット ..... 143

Figure 2.2.16.3-2: 28 日目における CC112273 と CC1084037 の Cmax と AUC(0-24h)における関係 ..... 144

Figure 2.2.16.3-3: CC112273 の血漿中濃度（pg/mL）に対する血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化量（IU/L） ..... 146

Figure 2.2.20.2-1: RPC-1063-CP-005 試験デザインの概要 ..... 157

Figure 2.2.20.3-1: 経口 tyramine を漸増投与したときの tyramine 平均血漿中濃度［tyramine 単独投与（第 1 期）及びオザニモド併用投与（第 3 期）］ ..... 160

Figure 2.2.20.3-2: TSF – フォレストプロット（プラセボとの対比；PP 集団） ..... 164

Figure 3.2.1-1: 健康被験者にオザニモドを単回投与した時のオザニモドの Cmax 及び AUC0-inf ..... 169

Figure 3.2.1-2: 健康被験者にオザニモドを単回投与した時のオザニモドの用量補正した Cmax 及び AUC0-inf ..... 171

Figure 3.2.1-3: 健康被験者にオザニモドを単回投与した時のオザニモドの Tmax 及び t1/2 ..... 173

Figure 3.2.1-4: 健康被験者にオザニモドを単回投与した時のオザニモドの CL/F 及び Vz/F ..... 175



Approved v2.0

Figure 3.2.1-5: 健康被験者にオザニモドを単回投与した時の CC112273 の Cmax 及び AUC(0-T) ..... 177
Figure 3.2.1-6: 健康被験者にオザニモドを単回投与した時の CC112273 の用量補正した Cmax 及び AUC(0-T) ..... 178
Figure 3.2.1-7: 健康被験者にオザニモドを単回投与した時の CC112273 の Tmax 及び t1/2 ..... 179
Figure 3.2.1-8: 健康被験者にオザニモドを単回投与した時の CC1084037 の Cmax 及び AUC(0-T) ..... 180
Figure 3.2.1-9: 健康被験者にオザニモドを単回投与した時の CC1084037 の用量補正した Cmax 及び AUC(0-T) ..... 180
Figure 3.2.1-10: 健康被験者にオザニモドを単回投与した時の CC1084037 の Tmax 及び t1/2 ..... 181
Figure 3.2.2-1: オザニモドを反復投与した時のオザニモドの Cmax 及び AUC(TAU)（投与後 28 日目） ..... 182
Figure 3.2.2-2: オザニモドを反復投与した時のオザニモドの用量補正した Cmax 及び AUC(TAU)（投与後 28 日目） ..... 184
Figure 3.2.2-3: オザニモドを反復投与した時のオザニモドの Tmax 及び t1/2 ..... 186
Figure 3.2.2-4: オザニモドを反復投与した時のオザニモドの CL/F 及び Vz/F ..... 188
Figure 3.2.2-5: オザニモドを反復投与した時の CC112273 の Cmax 及び AUC(TAU)（投与後 28 日目） ..... 190
Figure 3.2.2-6: オザニモドを反復投与した時の CC112273 の用量補正した Cmax 及び AUC(TAU)（投与後 28 日目） ..... 191
Figure 3.2.2-7: オザニモドを反復投与した時の CC112273 の Tmax 及び t1/2（投与後 28 日目） ..... 192
Figure 3.2.2-8: オザニモドを反復投与した時の CC1084037 の Cmax 及び AUC(TAU)（投与後 28 日目） ..... 193
Figure 3.2.2-9: オザニモドを反復投与した時の CC1084037 の Tmax（投与後 28 日目） ..... 193
Figure 3.3.1-1: オザニモドの PPK 最終モデルのパラメータに対する共変量効果プロット（更新後の PPK 解析） ..... 195
Figure 3.3.2-1: CC112273 の最終 PPK モデルのパラメータに対する共変量効果プロット（更新後の PPK 解析） ..... 199



Approved v2.0

Figure 3.4.1-1: リンパ球数についての最終 PK/PD モデルパラメータに対する共変量効果プロット（更新後の PK/PD 解析）..... 204

Figure 3.4.1-2: リンパ球数についての最終 PK/PD モデルの視覚的事後予測性能評価（更新後の PK/PD 解析）..... 206

Figure 3.4.2.1-1: 導入期（12 週時点）における臨床的改善についての E-R フルモデルの共変量効果プロット..... 210

Figure 3.4.2.1-2: 導入期（12 週時点）における CC112273 の曝露量に対する臨床的改善のモデル予測..... 212

Figure 3.4.2.2-1: 導入期（12 週時点）における CC112273 の曝露量に対する臨床的寛解のモデル予測..... 213

Figure 3.4.2.3-1: 維持期（52 週時点）における臨床的寛解についての E-R フルモデルの共変量効果プロット..... 214

Figure 3.4.2.3-2: 維持期（52 週時点）における CC112273 の曝露量に対する臨床的寛解のモデル予測..... 216

Figure 3.4.3.1-1: アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇についての E-R フルモデルの共変量効果プロット..... 218

Figure 3.4.3.2-1: 感染症および寄生虫症についての E-R フルモデルの共変量効果プロット..... 223

Figure 3.4.5-1: RPC01-1911 試験における Emax の 95%CI を用いたオザニモド投与後の CC112273 濃度と ΔΔQTcP との関係の予測..... 231

Figure 3.4.5-2: RPC01-1914 試験における Emax の 95%CI を用いたオザニモド投与後の CC112273 濃度と ΔΔQTcP との関係の予測..... 232

Figure 3.4.5-3: RPC01-1914 試験における Emax の 95%CI を用いたオザニモド投与後の CC1084037 濃度と ΔΔQTcP との関係の予測..... 233

Figure 3.5.2-1: PPK 解析に基づく日本人潰瘍性大腸炎患者における CC112273 の予測曝露量の分布（RPC01-3103 試験）..... 236

Figure 3.5.2-2: 最終 E-R モデルを用いた導入期（12 週間）（左）及び導入期＋維持期（計 52 週間）（右）の潰瘍性大腸炎患者における基準値上限の 3 倍以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇の発現確率の予測..... 238

Figure 3.5.2-3: 最終 E-R モデルを用いた導入期（12 週間）（左）及び導入期＋維持期（計 52 週間）（右）の潰瘍性大腸炎患者における感染症および寄生虫症の発現確率の予測..... 239

Figure 3.6.1-1: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における疾患別のオザニモドの予測曝露量 ..... 242
Figure 3.6.1-2: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における疾患別の CC112273 の予測曝露量 ..... 243
Figure 3.6.2-1: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における年齢別のオザニモドの予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者） ..... 245
Figure 3.6.2-2: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における年齢別の CC112273 の予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者） ..... 246
Figure 3.6.3-1: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における体重別のオザニモドの予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者） ..... 248
Figure 3.6.3-2: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における体重別の CC112273 の予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者） ..... 249
Figure 3.6.4-1: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における民族別のオザニモドの予測曝露量（日本人、日本人以外のアジア人、又はアジア人以外；潰瘍性大腸炎患者） ..... 251
Figure 3.6.4-2: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における人種別の CC112273 の予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者） ..... 252
Figure 3.6.4-3: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における民族別の CC112273 の予測曝露量（日本人、日本人以外のアジア人、又はアジア人以外；潰瘍性大腸炎患者） ..... 253
Figure 3.6.5-1: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における性別ごとの CC112273 の予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者） ..... 255
Figure 3.7.2-1: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における喫煙状況別の CC112273 の予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者） ..... 259
Figure 3.7.3.1-1: RPC01-1912 試験における対照群と gemfibrozil 投与群における CC112273 の予測曝露量（健康被験者） ..... 262
Figure 3.7.3.1-2: オザニモド 0.92 mg QD 投与時のプレドニゾン又はプレドニゾロンの併用状況別での CC112273 の予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者） ..... 265
Figure 4.1.3.1-1: オザニモド 0.92 mg を投与したときの ΔΔQTcF（投与 10 日目） ..... 272
Figure 4.1.3.1-2: オザニモド 1.84 mg を投与したときの ΔΔQTcF（投与 14 日目） ..... 273
Figure 4.1.3.2-1: 1 時間あたりの平均心拍数のベースラインからの変化量 ..... 274
Figure 4.1.3.2-2: 1 時間あたりの心拍数最低値の平均値（±SD）（24 時間の最低値） ..... 275



Approved v2.0

用語及び略号一覧

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| λz | terminal elimination rate constant | 終末相の消失速度定数 |
| ΔΔQTcF | placebo-corrected change from baseline QTcF | プラセボ補正後の QTcF のベースラインからの変化量 |
| ΔΔQTcP | placebo-corrected change from baseline QTcP | プラセボ補正後の QTcP のベースラインからの変化量 |
| ADH | alcohol dehydrogenase | アルコール脱水素酵素 |
| AKR | aldo-keto reductase | アルド-ケト還元酵素 |
| ALC | absolute lymphocyte count | リンパ球数 |
| ALDH | aldehyde dehydrogenase | アルデヒド脱水素酵素 |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANCOVA | analysis of covariance | 共分散分析 |
| ANOVA | analysis of variance | 分散分析 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the concentration-time curve | 血漿中濃度時間曲線下面積 |
| AUC(0-12h) | area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours | 投与 0 時間から投与後 12 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 |
| AUC(0-14d) | area under the concentration-time curve from time 0 to 14 days | 投与 0 時間から投与後 14 日までの血漿中濃度時間曲線下面積 |
| AUC(0-24h) | area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours | 投与 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 |
| AUC0-inf | area under the concentration-time curve from time 0 to infinity | 投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 |
| AUC(0-T) | area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration | 投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 |
| AUCss | area under the concentration-time curve at steady state | 定常状態における血漿中濃度時間曲線下面積 |
| AUC(TAU) | area under the concentration-time curve in one dosing interval | 1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積 |
| BALC | baseline ALC | ベースライン ALC |
| BCRP | breast cancer resistance protein | 乳癌耐性蛋白質 |
| BID | twice daily | 1 日 2 回 |
| Cavg,ss | observed time-average concentration at steady state | 定常状態における時間平均濃度 |
| CBR | carbonyl reductase | カルボニルレダクターゼ |



Approved v2.0

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| CFPmin HR(0-12h) | maximum reduction in hourly HR determined using the change from predose in HR minimum value in the 0 to 12 hour interval relative to dosing on the corresponding day of interest | 投与後 0～12 時間の心拍数の測定当日の投与前値からの最大減少量 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL | clearance | クリアランス |
| CL/F | apparent oral clearance | 経口クリアランス |
| CLr | renal clearance | 腎クリアランス |
| Cmax | maximum observed plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| Cmax,ss | maximum observed plasma concentration at steady state | 定常状態における最高血漿中濃度 |
| Cmin | minimum observed plasma concentration within the dosing interval | 最低血漿中濃度 |
| C-QT | concentration-QT interval | 濃度-QT 間隔 |
| C-QTc | concentration-corrected QT interval | 濃度-補正 QT 間隔 |
| CSR | clinical study report | 治験総括報告書 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| D1 | zero-order absorption duration | 0 次吸収持続時間 |
| DBP | diastolic blood pressure | 拡張期血圧 |
| DDI | drug-drug interaction | 薬物相互作用 |
| EC50 | 50% effective concentration | 50%有効濃度 |
| ECG | electrocardiogram | 心電図 |
| EE | ethinyl estradiol | エチニルエストラジオール |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体ろ過量 |
| Emax | maximum effect | 最大効果 |
| ER | extended release | 徐放性 |
| E-R | exposure-response | 曝露-反応 |
| F1 | relative bioavailability | 相対的バイオアベイラビリティ |
| Fu | fraction of unbound drug in plasma | 血漿蛋白非結合形分率 |
| GLSM | geometric least squares mean | 最小二乗幾何平均値 |
| GLSMR | geometric least squares mean ratio | 最小二乗幾何平均比 |
| GM | geometric mean | 幾何平均値 |



Approved v2.0

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| HR | heart rate | 心拍数 |
| HRNadir(0-12h) | nadir of HR over 0 to 12 hours postdose | 投与後 0 時間から 12 時間までの心拍数の最低値 |
| HSD | hydroxysteroid dehydrogenase | ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ |
| IC50 | 50% inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| Igut | intestinal luminal concentration of the interacting drug | 被験薬の管腔内濃度 |
| IIV | interindividual variability | 個体間変動 |
| IP | investigational product | 治験薬 |
| KA | absorption rate constant | 吸収速度定数 |
| LA | long acting | 長時間作用型 |
| LLOQ | lower limit of quantitation | 定量下限値 |
| LSM | least squares means | 最小二乗平均値 |
| MAO | monoamine oxidase | モノアミンオキシダーゼ |
| MAP | mean arterial blood pressure | 平均動脈圧 |
| MAPNadir(0-12 h) | nadir of MAP over 0 to 12 hours postdose | 投与後 0 時間から 12 時間までの平均動脈圧の最低値 |
| MATE | multidrug and toxin extrusion protein | 多剤・毒性化合物排出蛋白 |
| Max | maximum | 最大 |
| Min | minimum | 最小 |
| M/P 比 | metabolite-to-parent ratio | 代謝物対未変化体の比 |
| mRNA | messenger ribonucleic acid | メッセンジャーリボ核酸 |
| N | number of subjects | 被験者数 |
| NA | not applicable | 該当せず |
| Nadir(0-12h) | nadir over 0 to 12 hours postdose | 投与後 0 時間から 12 時間までの最低値 |
| NAD | nicotinamide adenine dinucleotide | ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド |
| NADP | nicotinamide adenine dinucleotide phosphate | ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 |
| NADPH | nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form | ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型 |
| NAT | N-acetyltransferase | N-アセチルトランスフェラーゼ |
| NCA | non-compartmental analysis | ノンコンパートメント解析 |
| NE | norethindrone | ノルエチステロン |



Approved v2.0

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| NK | natural killer | ナチュラルキラー |
| NKT | natural killer T | ナチュラルキラーT 細胞 |
| OATP | organic anion transporter polypeptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OCT | organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| P05 | 5th percentile | 5 パーセンタイル |
| P95 | 95th percentile | 95 パーセンタイル |
| PD | pharmacodynamic(s) | 薬力学 |
| P-gp | P-glycoprotein | P 糖蛋白 |
| PK | pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| PPK | population pharmacokinetic(s) | 母集団薬物動態 |
| PTR | peak:trough ratio | ピーク対トラフ比 |
| QD | once daily | 1 日 1 回 |
| Q/F | apparent intercompartmental clearance | みかけのコンパートメント間クリアランス |
| QTc | corrected QT interval | 補正 QT 間隔 |
| QTcB | QT interval corrected using Bazett's formula | Bazett の式で補正した QT 間隔 |
| QTcF | QT interval corrected using Fridericia's formula | Fridericia の式で補正した QT 間隔 |
| QTcP | QT interval corrected using population-derived formula | 試験特有の式で補正した QT 間隔 |
| $R^2$ | coefficient of determination | 決定係数 |
| RMS | relapsing multiple sclerosis | 再発性多発性硬化症 |
| RPC1063 | company code name for investigational drug product of ozanimod | オザニモドの治験薬の企業コード名 |
| RSE | relative standard error | 相対標準誤差 |
| S1P | sphingosine 1-phosphate | スフィンゴシン 1-リン酸 |
| $S1P_1$ | sphingosine 1-phosphate 1 receptor | スフィンゴシン 1-リン酸受容体 1 |
| $S1P_5$ | sphingosine 1-phosphate 5 receptor | スフィンゴシン 1-リン酸受容体 5 |
| SBP | systolic blood pressure | 収縮期血圧 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SIR | sampling importance resampling | 重要度再サンプリング |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| t1/2 | terminal elimination half-life | 終末相の消失半減期 |



Approved v2.0

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| TEMRA | CD45RA positive T effector memory cells | CD45RA を発現するエフェクターT 細胞 |
| Tlag | delay between time of administration and start of absorption lag time | 投与から吸収開始までの遅延時間 |
| Tlast | time to last measurable concentration | 最終定量可能時間 |
| Tmax | time of maximum observed concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| TNF | tumor necrosis factor | 腫瘍壊死因子 |
| TQT | thorough QT/QTc | thorough QT/QTc |
| TSF | tyramine sensitivity factor | tyramine 感受性因子 |
| TWAC | time-weighted average change | 時間加重平均変化 |
| Tyr30 | tyramine dose required to increase systolic blood pressure by at least 30 mmHg from daily-defined baseline in 3 consecutive measurements within 4 hours after tyramine dosing | tyramine 投与後 4 時間以内に 3 回連続で測定した収縮期血圧が各測定日に定義したベースライン値から 30 mmHg 以上、上昇するのに必要な tyramine の用量 |
| UC | ulcerative colitis | 潰瘍性大腸炎 |
| UDPGA | Uridine diphosphate glucuronic acid | ウリジン二リン酸グルクロン酸 |
| UGT | uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase | ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素 |
| ULN | upper limit of normal | 基準値上限 |
| VC | central volume of distribution | 中央コンパートメントの分布容積 |
| VC/F | apparent central volume of distribution | 中央コンパートメントの見かけの分布容積 |
| VP/F | apparent volume of distribution in the peripheral compartment | 末梢コンパートメントの見かけの分布容積 |
| Vz/F | apparent volume of distribution | 見かけの分布容積 |
| yr(s) | year(s) | 年 |



Approved v2.0

# 1 背景及び概観

オザニモド（開発コード：RPC1063、BMS-986374）は、$S1P_1$と$S1P_5$に高い親和性で選択的に結合する強い経口調節薬である。オザニモド投与により用量依存的な末梢リンパ球数の減少が認められたことから、オザニモドが$S1P_1$を内在化し、リンパ組織にリンパ球を保持することが裏付けられた。

本概要では、オザニモドのヒト生体試料を用いた試験、臨床薬理試験、並びに中等症～重症の UC の患者に対するオザニモドの使用を支持するために実施した PPK 解析及び E-R 解析結果から得られた情報を要約する。

## 1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要

ヒト生体試料を用いたオザニモドの試験の一覧を Table 1.1-1 に示す。これらの試験の詳細はモジュール 2.6.4 に示した。

**Table 1.1-1: ヒト生体試料を用いたオザニモドの試験の一覧**

| Nonclinical Study | Objective | Biomaterial/ Test System | Test Article Concentrations |
|---|---|---|---|
| **Protein Binding** | | | |
| RP-PK-004 | Protein Binding Determination in Human Plasma | Human Plasma | 500 nM to 5 µM ozanimod, RP101075, and RP101442 |
| RP-PK-013 | Protein Binding Determination of RP101988 in Human Plasma | Human Plasma | 500 nM RP101988 |
| RP-PK-019 | Protein Binding Determination of RP101124 in Human Plasma | Human Plasma | 500 nM RP101124 |
| RP-PK-025 | Protein Binding Determination of CC112273 in Human Plasma | Human Plasma | 500 nM CC112273 |
| CEL-R7743 | RPC1063 and CC112273: In Vitro Binding to Lipoproteins, Human Serum Albumin and α1-Acid Glycoprotein | Human serum albumin, acid glycoprotein and lipoproteins | 100 nM to 2500 nM of RPC1063 and CC112273 |
| RPC1063-DMPK-2860 | Protein Binding Determination of CC1084037 in Human Plasma | Human Plasma | 500 nM of CC1084037 |



Approved v2.0

**Table 1.1-1: ヒト生体試料を用いたオザニモドの試験の一覧**

| Nonclinical Study | Objective | Biomaterial/ Test System | Test Article Concentrations |
|---|---|---|---|
| **Identification of Metabolic Pathways** | | | |
| RP-PK-003 | Metabolic Stability of Ozanimod | Human Liver Microsomes (HLM) | 50 nM ozanimod |
| | Metabolism of Ozanimod and its metabolites | Human liver S9, hepatocytes | 1 µM ozanimod, RP101075, or RP101442 |
| | Identification of enzymes/CYP profiling | Recombinant Human CYP Enzymes; HLM | 250 nM and 1 µM ozanimod |
| | Role of human N-acetyltransferases 1 and 2 in ozanimod metabolism | Recombinant human N-acetyltransferases 1 and 2 | 100 µM RP101075 |
| RP-PK-011 | Ozanimod metabolism to RP101988 | Human liver microsomes, S9 and human hepatocytes | 500 nM or 10 µM ozanimod |
| | Identification of enzymes in formation of RP101988 and other metabolites | Recombinant CYPs and hepatocytes | 500 nM to 10 µM ozanimod |
| XT174028 | Identification of enzymes responsible for formation of CC112273 and RP112289 | Human liver microsomes or recombinant human CYP enzymes | 0.3, 1, and 10 µM RP101075 |
| RP-PK-026 | Elucidation of metabolic pathway to CC112273 and enzymes responsible for formation of CC112273 and metabolism of CC112273 | Human liver microsomes, S9, mitochondria, or cytosol with recombinant MAO-A or MAO-B | 1 µM RP101075 and 200 nM CC112273 |
| XT174052 | In Vitro UDP-glucuronosyltransferase (UGT) Reaction Phenotyping of RP101124 in Human Liver Microsomes and Recombinant Human UGT Enzymes | Human liver microsomes and recombinant UGT enzymes | 1, 10 and 100 µM of RP101124 |
| RPC1063-DMPK-2871 | Metabolism of CC1084037 and Identification of enzymes in metabolism of CC1084037 | Human liver microsomes, S9, mitochondria, or cytosol with recombinant AKR and carbonyl reductase enzymes | 5 µM CC1084037 |



Approved v2.0

**Table 1.1-1: ヒト生体試料を用いたオザニモドの試験の一覧**

| Nonclinical Study | Objective | Biomaterial/ Test System | Test Article Concentrations |
|---|---|---|---|
| **Identification of Transport Pathways** | | | |
| XT148054 | In vitro assessment of ozanimod and its metabolites as substrates for drug transporters | MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP cells, Caco-2 cells, or transporter-expressing and control HEK293 cells | 1 μM ozanimod, RP101075, RP101988, and RP101124 |
| XS-0983 | Assessment of ozanimod and its metabolites as substrates for MATE1/2-K | MATE1 and MATE2-K-expressing and control HEK293 cells | 0.1 to 100 nM ozanimod, RP101988, RP101075, and RP101124 |
| XT178045 | In vitro assessment of CC112273 as an inhibitor or substrate for drug transporters | MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP cells, Caco-2 cells, or transporter-expressing and control HEK293 cells | 0.1, 1, and 10 μM CC112273 |
| XS-1052 | Assessment of CC112273 as a substrate for MATE1/2-K | MATE1- and MATE2-K-expressing and control HEK293 cells | 1 μM CC112273 |
| **Inhibition of Cytochrome P450 and Monoamine Oxidase B** | | | |
| XT165054 | Inhibition of CYP enzymes by ozanimod and its metabolites | Human liver microsomes | 0.1 to 100 nM and 10 nM to 10 μM ozanimod for non-CYP3A4/5 enzymes and CYP3A4/5, respectively; 0.1 to 100 nM RP101988, and RP101075 for CYP enzymes; and 0.2 to 200 nM RP101124 for CYP enzymes |
| RP-PK-003 | Inhibition of CYP enzymes by ozanimod and its metabolites RP101075, and RP101442 | Human liver microsomes | 100 nM to 30 μM ozanimod, RP101075, and RP101442 |
| RP-PK-012 | Inhibition of CYP enzymes by metabolites RP101988 and RP101124 | Human liver microsomes | 100 nM to 30 μM RP101988 and RP101124 |
| XT175040 | Inhibition of CYP enzymes by metabolite CC112273 | Human liver microsomes | 1 nM to 1 μM CC112273 |



Approved v2.0

**Table 1.1-1: ヒト生体試料を用いたオザニモドの試験の一覧**

| Nonclinical Study | Objective | Biomaterial/ Test System | Test Article Concentrations |
|---|---|---|---|
| RP-PK-026 | Inhibition of MAO enzymes by metabolites RP101075 and CC112273 | Recombinant MAO-A or MAO-B | 33 nM to 10 µM and 0.3 nM to 0.1 µM CC112273 for MAO-A and MAO-B, respectively; and 330 nM to 100 µM and 3 nM to 1 µM RP101075 for MAO-A and MAO-B, respectively |
| XT175076 | In vitro evaluation of RP101124 and RP112402 as inhibitors of UGT enzymes in human liver microsomes | Human liver microsomes | Up to 1,000 nM of RP101124 and RP112402 |
| RPC1063-DMPK-2863 | Inhibition of CYP enzymes by metabolite CC1084037 | Human liver microsomes | 0.0005 µM to 0.5 µM of CC1084037 |
| RPC1063-DMPK-2859 | Inhibition of MAO enzymes by CC1084037 | Recombinant MAO enzymes | 0.03 µM to 10 µM for MAO-A, 0.001 µM to 1 µM for MAO-B |
| **Induction of Cytochrome P450** | | | |
| XT113141 | Assessment of CYP Induction by ozanimod in human hepatocytes | Human hepatocytes | 1, 10, and 100 nM ozanimod |
| XT153085 | Assessment of CYP Induction by ozanimod in human hepatocytes | Human hepatocytes | Up to 100 nM ozanimod |
| XT153093 | Assessment of CYP Induction by ozanimod metabolite RP101124 in human hepatocytes | Human hepatocytes | 1 to 100 nM RP101124 |
| XT163039 | Assessment of CYP Induction by ozanimod and its metabolites RP101988 and RP101075 in human hepatocytes | Human hepatocytes | 1, 3, and 10 µM ozanimod and 0.3, 30, and 100 nM RP101988 and RP101075 |
| XT173035 | Assessment of CYP Induction by ozanimod metabolite CC112273 in human hepatocytes | Human hepatocytes | 3 nM to 1 µM CC112273 |
| RPC1063-DMPK-2842 | Assessment of CYP Induction by ozanimod metabolite CC1084037 in human hepatocytes | Human hepatocytes | 0.05, 0.2, and 0.5 µM CC1084037 |



Approved v2.0

**Table 1.1-1: ヒト生体試料を用いたオザニモドの試験の一覧**

| Nonclinical Study | Objective | Biomaterial/ Test System | Test Article Concentrations |
|---|---|---|---|
| **Inhibition of Drug Transporters** | | | |
| XT128018 | Assessment of Inhibition of P-gp and BCRP by ozanimod | Caco-2 cells or MDCKII and MDCKII-BCRP cells | 10 nM to 10 μM ozanimod |
| XT148054 | Assessment of Inhibition of P-gp and BCRP by ozanimod and its metabolites | Caco-2 cells or MDCKII and MDCKII-BCRP cells | 10, 100, and 1,000 nM ozanimod, RP101075, RP101988, and RP101124 |
| XS-0983 | Assessment of Inhibition of MATE1/2-K transporter by ozanimod and its metabolites | MATE1- or MATE2-K-expressing and control cells | 0.1 to 100 nM ozanimod, RP101988, RP101075, and RP101124 |
| XT178045 | Interaction of CC112273 with drug transporters as substrate or inhibitor | Caco-2 cells or MDCKII and MDCKII-BCRP cells or cells expressing various individual transporters | 1 nM to 1 μM CC112273 |
| RPC1063-DMPK-2841 | Interaction of CC1084037 with drug transporters as substrate or inhibitor | Caco-2 cells, MDCKII and HEK293 cells and human hepatocytes | Up to 0.5 μM CC1084037 |

Abbreviations: μM = μmol/L; AKR = aldo-keto reductase; BCRP = breast cancer resistance protein; Caco-2 = heterogeneous human epithelial colorectal adenocarcinoma cells; CYP = cytochrome P450; HEK293 = human embryonic kidney cells; IC50 = half maximal inhibitory concentration; MAO-A = monoamine oxidase A; MAO-B = monoamine oxidase B; MATE1 = multidrug and toxin extrusion protein 1; MATE2-K = multidrug and toxin extrusion protein 2 K; MDCK = Madin-Darby canine kidney; MDR1 = multi-drug resistant 1; nM = nmol/L; P gp = P glycoprotein; S9 = liver subcellular fraction containing microsomal and cytosolic enzymes; UGT = uridine 5' diphospho-glucuronosyltransferase.

### 1.1.1 蛋白結合試験

ヒト血清又は血漿中における蛋白結合率はオザニモド及び活性代謝物（CC112273、CC1084037、RP101988 及び RP101075）で高く、蛋白結合率はそれぞれ 98.2%、99.1%、99.3%、96.3%及び 97.5%であった（RP-PK-004 試験、RP-PK-013 試験、RPC1063-DMPK-2860 試験及び RP-PK-025 試験）。

### 1.1.2 代謝に関する試験

オザニモドはヒト肝ミクロソーム及び肝細胞中で安定であり、代謝回転は低かった（肝細胞中で 2 時間インキュベートしたときの代謝率は 16%未満）（RP-PK-003 試験）。オザニモドには 3 つの異なる代謝経路［①ADH/ALDH によるカルボン酸への酸化（RP101988 が生成）、②CYP を介した N-脱アルキル化（RP101075 が生成）及びそれに続くアセチル化（RP101442 が生成）、③MAO による脱アミノ化（主要代謝物 CC112273 が生成し、それに続いて CC1084037 及び RP112509 が生成）］が



Approved v2.0

存在（RP-PK-003 試験、RP-PK-011 試験、RP-PK-026 試験及び RPC1063-DMPK-2871 試験）し、さらに腸内細菌叢によるオキサジアゾール環の還元及び／又は開裂により不活性代謝物の RP101124 及びその他の代謝物が生成する（モジュール 2.6、2.6.4 項）。すべてのヒト代謝物は非臨床試験に用いた動物種でも検出されており、ヒト特有の代謝物は認められなかった。

### 1.1.3 薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターとの相互作用

オザニモド及び代謝物（RP101988、RP101075、RP101124、CC112273 及び CC1084037）は、臨床用量のオザニモドを投与したときの血漿中濃度で CYP の活性を阻害しなかった（RP-PK-003 試験、XT165054 試験、RP-PK-012 試験、XT175040 試験及び RPC1063-DMPK-2863 試験）。

オザニモド、CC112273、CC1084037、RP101988、RP101075 及び RP101124 は、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった（XT113141 試験、XT153085 試験、XT163039 試験、XT153093 試験、XT173035 試験及び RPC1063-DMPK-2842 試験）。

CC112273 及び CC1084037 は、MAO-A（IC50 > 10,000 nmol/L）に比べ 1,000 倍を超える選択性で MAO-B（それぞれ IC50 = 5.72 nmol/L 及び 58 nmol/L）を阻害することが示されている（RP-PK-026 試験及び RPC1063-DMPK-2859 試験）。RP101075 は MAO-A 及び MAO-B を阻害し、IC50 はそれぞれ 1,322 nmol/L 及び 56.13 nmol/L であった（RP-PK-026 試験）。

オザニモド及び RP101988 は P-gp の基質となる可能性がある。RP101988 及び RP101124 は BCRP の基質であり、CC112273 は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質ではなかった（XT178045 試験及び XS-1052 試験）。CC1084037 は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった（RPC1063-DMPK-2841 試験）。

オザニモド、RP101075、RP101988 及び RP101124 は、in vitro でヒト P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった（XT128018 試験、XT148054 試験及び XS-0983 試験）。CC112273 及び CC1084037 は P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示さなかった。しかし、CC112273 及び CC1084037 は BCRP を阻害し、IC50 はそれぞれ 25 nmol/L 及び 22.8 nmol/L であった（XT178045 試験、XS-1052 試験及び RPC1063-DMPK-2841 試験）。

以上より、オザニモド及び代謝物は、生体内で ADH/ALDH、CYP3A4、CYP1A1 及び CYP2C8、MAO-B、CBR、AKR、HSD 及び腸内細菌叢を介した複数の代謝経路を介して広範に代謝される。したがって、オザニモドの代謝全般で単一の酵素系が優位に働くことはない。オザニモド及び代謝物は CYP 酵素に対する阻害作用又は誘導作用を有していないことから、CYP 基質との DDI はないと予想される。オザニモド及び代謝物は、BCRP を除き薬物トランスポーターに対する阻害作用はなく、薬物トランスポーターの阻害により DDI を引き起こすことはないと予想される。代謝物 CC112273 及び CC1084037 は BCRP を IC50 23～25 nmol/L で阻害したが、臨床用量のオザニモドを投与したと



Approved v2.0

きの血漿中濃度では、BCRP と顕著な DDI は示さないと予想された。また、MAO-B 阻害薬の併用投与によって循環血中のオザニモド及び活性代謝物を合わせた正味の総活性薬物曝露量が減少し、その結果有効性が低下する可能性はあるものの安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。安全性の観点で臨床的に問題となる DDI を生じるリスクは小さいと考えられることから MAO-B 阻害薬との臨床 DDI 試験は実施していない。臨床 DDI 試験は実施していないことから、MAO-B 阻害薬とオザニモドの併用投与は推奨されない。

## 1.2 臨床薬理試験の概要

オザニモドの第 1 相臨床薬理試験を Table 1.2-1 に示す。

各臨床薬理試験成績の概要は 2.2 項に示した。

**Table 1.2-1: オザニモドの第 1 相臨床薬理試験**

| Clinical Pharmacology Study | Brief Name | Study Title |
|---|---|---|
| RPCS001 （参考資料） | SAD/MAD | A Phase 1, single center, randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending, single and multiple dose, safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of orally administered RPC1063 in healthy adult subjects |
| RPC01-102 （評価資料） | TQT | A Phase 1, double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled, parallel-group, nested crossover, thorough QT/QTc study to evaluate the effect of therapeutic and supratherapeutic multiple doses of RPC1063 on cardiac repolarization in healthy male and female subjects |
| RPC01-1901 （参考資料） | Food Effect | A randomized, three-period, crossover study of the effect of food on the pharmacokinetics of a single oral dose of RPC1063 in healthy adult subjects |
| RPC01-1902 （参考資料） | DDI with CYP3A/P-gp Modulators | A Phase 1, open-label study to evaluate the effects of a strong cytochrome P450 3A and P-glycoprotein inhibitor (itraconazole) and inducer (rifampin) on the single-dose pharmacokinetics of RPC1063 in healthy adult subjects |
| RPC01-1903 （参考資料） | DDI with P-gp/BCRP Inhibitor | A Phase 1, open-label study to evaluate the effect of cyclosporine, a strong inhibitor of both P-glycoprotein and breast cancer resistance protein, on the single-dose pharmacokinetics of RPC1063 in healthy adult subjects |
| RPC01-1904 （参考資料） | Hepatic Impairment | A Phase 1, open-label study to characterize the pharmacokinetics and safety of a single oral dose of RPC1063 in subjects with hepatic impairment |
| RPC01-1905 （評価資料） | Japanese PK Bridging | A Phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of RPC1063 in healthy adult Japanese and Caucasian subjects |
| RPC01-1906 （参考資料） | Renal Impairment | A Phase 1, open-label study to characterize the pharmacokinetics and safety of a single oral dose of ozanimod in subjects with end stage renal disease |



Approved v2.0

**Table 1.2-1: オザニモドの第 1 相臨床薬理試験**

| Clinical Pharmacology Study | Brief Name | Study Title |
|---|---|---|
| RPC01-1907 (参考資料) | DDI with Oral Contraceptive | A Phase 1 study to characterize the effects of ozanimod on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone in healthy adult females |
| RPC01-1908 (参考資料) | DDI with BB/CCB | A Phase 1 study to characterize the pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between ozanimod and propranolol or diltiazem in healthy adults |
| RPC01-1909 (参考資料) | Mass Balance | A Phase 1, single-center, single-dose oral excretion balance study of [$^{14}$C]-RPC1063 in healthy male adults |
| RPC01-1001 (参考資料) | RMS Intensive PK/PD | A Phase 1, multicenter, randomized, 12-week, open-label study to evaluate the multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of RPC1063 in patients with relapsing multiple sclerosis |
| RPC01-1910 (評価資料) | Cardiac Effect after Missed Doses | A randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive, Phase 1 study to characterize the cardiac effects of ozanimod re initiation after different drug washout intervals |
| RPC01-1911 (評価資料) | Multiple-dose PK in Japanese and Caucasians | A Phase 1 study to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ozanimod following administration of different multiple-dose regimens in healthy adult Caucasian and Japanese subjects |
| RPC01-1912 (参考資料) | DDI with CYP2C8/3A Modulators | A Phase 1, randomized, parallel-group, open-label study to evaluate the effect of the modulators of the CYP 2C8 and/or 3A on the single-dose pharmacokinetics of ozanimod and CC112273 in healthy adult subjects |
| RPC01-1913 (参考資料) | DDI with Oral Tyramine | A Phase 1, randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled study to evaluate the effect of ozanimod on pressor response to oral tyramine in healthy adult subjects |
| RPC01-1914 (評価資料) | DDI with Pseudoephedrine | A Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of ozanimod on blood pressure and heart rate response to pseudoephedrine in healthy adult subjects |
| RPC01-1915 (参考資料) | Phase 1 extension study | A Phase 1, Multi-center, Extension Study to Further Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Ozanimod and Active Metabolites in Healthy Adult Subjects |
| RPC-1063-CP-001 (参考資料) | DDI with Cyclosporine | A Phase 1, Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Effect of Cyclosporine on the Single-dose Pharmacokinetics of Ozanimod and Major Active Metabolites in Healthy Adult Subjects |
| RPC-1063-CP-004 (参考資料) | Hepatic Impairment | A Phase 1, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Mild or Moderate Hepatic Impairment on the Multiple-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod |



Approved v2.0

**Table 1.2-1: オザニモドの第 1 相臨床薬理試験**

| Clinical Pharmacology Study | Brief Name | Study Title |
|---|---|---|
| RPC-1063-CP-005<br>（参考資料） | DDI with Oral Tyramine | A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Controlled (Phenelzine), Comparator-Controlled (Rasagiline), Multiple-Dose, Parallel-Group Study to Investigate the Pressor Effect of Oral Tyramine during Ozanimod Treatment in Healthy Subjects |

Abbreviations: BB = beta blocker; BCRP = breast cancer resistance protein; CCB = calcium channel blocker; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; ECG = electrocardiogram; MAD = multiple ascending dose; PD = pharmacodynamics; P-gp = P-glycoprotein; PK = pharmacokinetics; QT (interval) = (interval) between Q and T points on the ECG; QTc = corrected QT interval; RMS = relapsing multiple sclerosis; RPC1063 = ozanimod; SAD = single ascending dose; TQT = thorough QT/QTc.

### 1.2.1 薬物動態

臨床薬理試験ではオザニモドの単回投与時（0.23～2.76 mg）及び反復投与時（0.276～1.84 mg QD）のオザニモド及び代謝物の PK を評価した。

#### 1.2.1.1 吸収

経口投与したときのオザニモドの Tmax は約 6～8 時間であった（RPCS001 試験、RPC01-1901 試験、RPC01-1904 試験、RPC01-1906 試験、RPC01-1909 試験、RPC01-1001 試験）。CC112273 及び CC1084037 の Tmax の中央値はそれぞれ約 10 時間及び 16 時間であった（RPC01-1912 試験）。

食事によるオザニモドの曝露量の変化は認められなかった（RPC01-1901 試験）。食事は未変化体の吸収のみに影響を及ぼすことから、食事は代謝物の生成、分布及び消失に影響を及ぼさないと考えられた。以上より、食事の有無にかかわらずオザニモドを投与できることが裏付けられた。

#### 1.2.1.2 分布

オザニモド、CC112273 及び CC1084037 のヒト血清又は血漿中の蛋白結合率は高く、それぞれ約 98.2%、99.8%及び 99.3%であった（RPC01-1904 試験、RPC01-1906 試験及び RPC1063-DMPK-2860 試験）。肝機能障害及び腎機能障害はオザニモド及び CC112273 の血漿蛋白結合率に大きな影響を及ぼさなかった（RPC01-1904 試験、RPC-1063-CP-004 試験及び RPC01-1906 試験）。

オザニモドのみかけの分布容積は 5,000 L 超と大きく、組織中に広範囲に分布することが示唆された（RPC01-1909 試験及び RPC01-1001 試験）。

#### 1.2.1.3 代謝

ヒトではオザニモドは広範に代謝され、複数の活性代謝物［CC112273（RP112273）、CC1084037（RP100798）、RP101988、RP101075、RP112289 及び RP101442］及び 1 つの不活性代謝物 RP101124 が同定された（Figure 2.2.10.3-1）。



Approved v2.0

オザニモドの代謝には複数の酵素系が重要な役割を果たし、オザニモドの代謝全般で単一の酵素系が優位に働くことはない。カルボン酸代謝物 RP101988 への酸化経路は ADH/ALDH が介在しているが、脱アルキル化による RP101075 の生成は主に CYP3A4 の作用によるものである。RP101075 は N-アセチルトランスフェラーゼにより N-アセチル化されて RP101442 を生成するか、MAO-B により脱アミノ化され CC112273 を生成する。CC112273 は還元されて CC1084037 を生成するか、CYP2C8 を介して酸化されて RP112509 を生成する。CC1084037 は AKR1C1/1C2 及び／又は 3β-及び 11β-HSD により速やかに酸化され CC112273 を生成する。CC112273 と CC1084037 間の酸化還元相互変換は CC112273 側に傾いており、CC112273 への代謝及びその後の本経路での排出以外に CC1084037 の直接的な代謝物は認められない。腸内細菌叢は in vivo で重要な役割を果たしており、オキサジアゾール環の還元的代謝により多くの不活性代謝物を生成し、これらが尿や糞便中に排泄される主要成分となる。

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

健康被験者にオザニモドを反復投与したとき（RPC01-1914 試験）、オザニモド、CC112273、CC1084037 及び RP101124 の循環血中の曝露量はそれぞれ総薬物関連（活性薬物＋不活性薬物）の曝露量の約 5%、66%、13%及び 10%であった。オザニモド、CC112273 及び CC1084037 はそれぞれ循環血中の総活性薬物の曝露量の約 6%、73%及び 15%であり、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 を合わせると循環血中の総活性薬物曝露量の約 94%を占めた。

#### 1.2.1.4 排泄

[$^{14}$C]-RPC1063 を単回経口投与したときのオザニモドの CL/F の平均値は 192 L/h であった（RPC01-1909 試験）。オザニモドの t1/2 の平均値は約 19～22 時間であった（RPC01-1901 試験、RPC01-1909 試験、RPC01-1910 試験、RPC01-1001 試験及び RPC01-1912 試験）。オザニモドは QD 投与で 5～7 日以内に定常状態に達し（RPCS001 試験、RPC01-1905 試験、RPC01-1910 試験）、定常状態で約 2 倍の累積が認められた。

オザニモドを単回経口投与したときの CC112273 及び CC1084037 の t1/2 の平均値は約 10 日と同程度であった（RPC01-1912 試験）。PPK 解析モデルに基づく CC112273 の定常状態到達時間の中央値は 57 日であり、推定された累積係数の平均値は 18 であった。CC1084037 の t1/2 は CC112273 と同程度であることから、定常状態到達時間及び累積係数についても同程度になると予想された。

[$^{14}$C]-RPC1063 を単回経口投与したときの投与放射能の平均総回収量は 63%であり、26%及び 37%がそれぞれ尿中及び糞便中から回収され、これらは主に不活性代謝物であった（RPC01-1909 試験）。オザニモド、CC112273 及び RP101075 の尿中濃度はごくわずかで、尿中に回収されたインタクトな



Approved v2.0

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

### 1.2.2 薬力学

#### 1.2.2.1 リンパ球数

S1P 調節薬の主要な薬力学的作用はリンパ球数の曝露量依存的な減少であり、臨床的有効性をもたらす重要な機序と考えられている[1]。リンパ球数のベースラインからの用量依存的な減少は、$S1P_1$ 調節薬のすべての既承認薬及び治験薬の臨床試験において認められており、RMS に対する臨床的有効性はリンパ球数の約 50%～70%減少と関連する[2]。

リンパ球数のベースラインからの用量依存的な減少は、オザニモドの第 1 相臨床薬理試験で認められた。RPCS001 試験では、オザニモド 0.276、0.92 及び 1.38 mg を 28 日間投与したとき、リンパ球数のベースラインからの減少率の中央値はそれぞれ 34%、65%及び 68%であり、最大の薬力学的作用は 0.92 mg の用量で達成されることが示された。RPC01-1911 試験では、白人及び日本人の健康被験者にオザニモド 0.46、0.92 及び 1.84 mg を 28 日間 QD 投与したとき、リンパ球数のベースラインからの平均減少率はそれぞれ約 37%～42%、51%～58%及び 57%～67%であった。

RPC01-3103 試験では、日本人 UC 患者にオザニモド 0.46 mg 又は 0.92 mg を 52 週間 QD 投与したとき、投与 12 週時点におけるリンパ球数のベースラインからの平均減少率は 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群でそれぞれ約 52%及び 61%、投与 52 週時点ではそれぞれ約 57%及び 61%であった。また、リンパ球数の減少率と臨床的改善には関連が示唆され、さらに RMS 患者において治療効果が期待されるリンパ球数の減少の閾値である 50%～70%の減少は、0.46 mg 投与時より 0.92 mg 投与時で早期に達成された。

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

さらに、オザニモドの主要な薬力学的作用であるリンパ球数減少について、健康被験者（RPCS001 試験）にオザニモドを反復投与したときのリンパ球サブセットを評価したところ、RPCS001 試験の 0.92 mg 及び 1.38 mg の両用量で、ナイーブ T 細胞、セントラルメモリーT 細胞、エフェクターメモリーT 細胞及び B 細胞の減少が認められた。さらに、TEMRA 細胞の減少は 0.92 mg の用量でのみみられ、いずれの用量でも NK 細胞数に対する影響はほとんど認められなかった（2.2.1 項）。また、RMS 患者（RPC01-1001 試験）にオザニモドを投与したときのリンパ球サブセット評価において、オザニモドの投与による用量依存的なリンパ球数減少は主に循環血中の CD19+B 細胞及び CD3+T 細胞の減少によることが示され、オザニモドは CD4+T 細胞数を CD8+T 細胞数よりも大幅に減少させ、セントラルメモリーT 細胞数をエフェクターメモリーT 細胞数よりも大幅に減少させた。一方、自然免疫応答及び免疫監視機構の重要な構成要素である単球、NK 細胞及び NKT 細胞に対するオザニモドの影響はわずかであった[3]。



Approved v2.0

#### 1.2.2.2 心臓電気生理学

S1P 調節薬は、健康被験者及び RMS 患者のいずれにおいても投与開始時に一過性の用量依存的な HR 低下を引き起こすことが示されている。他の S1P 調節薬と同様に、健康被験者にオザニモドを単回漸増投与（0.276～2.76 mg）したときに用量依存的な一過性の HR 低下が認められた（RPCS001 試験）。しかし、健康被験者において、オザニモド 0.92 mg の維持用量期間（8～28 日目）に先立ち、漸増投与期間［0.23 mg の 4 日間投与（1～4 日目）から開始し、これに続き 0.46 mg を 3 日間投与（5～7 日目）］を設けることにより、プラセボ群及びオザニモド群のいずれの群においても初回投与時に認められた HR 低下作用が減弱した（RPC01-1910 試験）。CFPmin HR(0-12h）はプラセボ群で-9.45～-7.79 bpm、オザニモド群で-11.9～-8.70 bpm であった。5 日目（0.46 mg）及び 8 日目（0.92 mg）のオザニモドの投与前 HR 値は、1 日目（0.23 mg）よりも約 5 bpm 低かった。オザニモドの CFPmin HR(0-12h)は 5 日目及び 8 日目で同様であり、これは 1 日目よりも約 3 bpm 低かった。28 日目に維持用量の 0.92 mg 投与による HR に対する作用は認められなかった。HR の最低値に到達するまでの時間（0～12 時間）の中央値は、オザニモド（4.0 時間）及びプラセボ（3.0～4.0 時間）で同程度であった。HR－時間プロファイル及び濃度－HR 作用の解析により、$S1P_1$ の脱感作は漸増投与の 5 日目までに生じ始めることが示唆された（3.4.4 項）。なお、最長で連続 14 日間の投与中断後、0.92 mg の維持用量でオザニモドを投与再開したとき、HR に意味のある変化は認められなかった（RPC01-1910 試験）。

オザニモドを反復投与した第 1 相試験 2 試験（RPC01-1911 試験及び RPC01-1914 試験）の血漿中主要活性代謝物濃度データ及び詳細な ECG データを用いて実施した C-QT 解析（3.4.5 項）の結果から、オザニモドの 0.92 mg QD 投与により 10 msec を超える臨床的に意味のある QTc の延長は認められないことが示された。

なお、海外 UC 患者を対象とした第 3 相試験（RPC01-3101 試験）では、500 msec 超の QTcF を示した患者は投与開始後 52 週間にわたって認められなかった。導入期に組み入れた患者において、ベースラインから 60 msec 超の QTcF の延長を示した患者は、オザニモド 0.92 mg 群で 0.3%（2/783 例）認められた。また、維持期に組み入れた患者において、ベースラインから 30 msec 超の QTcF の延長を示した患者の割合は、プラセボ群（導入期、維持期いずれもプラセボを投与）で 14.5%（10/69 例）、オザニモド 0.92 mg 群（導入期にオザニモド 0.92 mg、維持期にプラセボを投与）及びオザニモド 0.92 mg 群（導入期、維持期いずれもオザニモド 0.92 mg を投与）でそれぞれ 9.8%（22/224 例）及び 10.5%（24/229 例）であり、オザニモドの投与による QTcF の延長傾向は示唆されなかった。さらに、日本人 UC 患者を対象とした国内第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験）の導入期及び維持期を合わせた投与開始後 52 週間において、480 msec 超、ベースラインから 60 msec 超又は 30 msec 超の QTcF の延長を示した患者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 0%（0/65 例）、0%（0/65 例）又は 0%（0/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群で 3.0%（2/67 例）、3.0%（2/67 例）又は 7.5%（5/67 例）、オザ



Approved v2.0

ニモド 0.92 mg 群で 0%（0/64 例）、0%（0/64 例）又は 6.3%（4/64 例）であり、オザニモドの投与量に依存した明らかな QTcF の延長傾向は示唆されなかった。

### 1.3 母集団薬物動態解析の概要

オザニモド及び主要活性代謝物である CC112273 の PK の特徴を明らかにするため、第 1 相試験 7 試験、第 2 相試験 1 試験及び第 3 相試験 3 試験のデータを用いてオザニモド及び CC112273 の PPK モデルを構築し、米国及び欧州申請のための PPK 解析（Global PPK 解析）を実施した。国内第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験）のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに得られたデータを Global PPK 解析のデータセットに統合し、新たに PPK 解析（更新後の PPK 解析）を実施した（3.3 項）。更新後の PPK 解析では、Global PPK 解析の最終モデルを用いて日本人 UC 患者のオザニモド及び CC112273 の曝露量の予測、並びに人種を含む内因性要因及び外因性要因がオザニモド及び CC112273 の PK に及ぼす影響について検討した。オザニモドを反復投与したときの循環血中における主要な活性成分は、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 であるが、CC1084037 は CC112273 の相互変換代謝物であり、複数の第 1 相試験を含むデータセットにおいて、時間を一致させた CC1084037 及び CC112273 の濃度に高い相関が認められたことから（相関係数 0.97）、PPK 解析ではオザニモド及び CC112273 の PK の評価を目的とした。CC112273 の PK に対する内因性及び外因性要因の影響は、CC1084037 にも当てはまると考えられる。

オザニモド及び CC112273 の PPK モデルの概要を以下に示す。

#### 1.3.1 オザニモドの母集団薬物動態解析

オザニモドの PPK 解析（更新後の PPK 解析）には、3103 例（健康被験者、RMS 患者及び UC 患者）のデータが含まれた（3.3.1 項）。オザニモドの PK は、0 次及び 1 次吸収過程を含み線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。オザニモドの最終モデルの共変量には、CL/F に対する体重、年齢、eGFR、ビリルビン、疾患の有無及び人種（日本人）の影響、VC/F に対する疾患の有無、さらに 1 次吸収速度定数（KA）に対する体重、性別及び疾患の有無を含めた。UC 患者の PK パラメータにおいて最も影響が大きい共変量は体重であり、体重の代表値 70 kg に対する 5～95 パーセンタイルの体重範囲（50～102 kg）において、CL/F は−16%～+21%の変動と予測された。CL/F に対する人種（日本人）の影響は有意な共変量であり、日本人における CL/F は日本人以外の CL/F と比べて約 27%低かった。

#### 1.3.2 CC112273 の母集団薬物動態解析

主要活性代謝物 CC112273 の更新後の PPK 解析には 3114 例（健康被験者、RMS 患者及び UC 患者）のデータが含まれた（3.3.2 項）。CC112273 の PK は、線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。CC112273 の生成速度は、オザニモドの投与コンパートメントから中央コンパートメントへの CC112273 の移行速度及びラグタイム、並びに F1 を用いて評価した。CC112273 の最終モデルには、CL/F に対する共変量として、体重、年齢、ビリルビン、性別、人種（白人以外）、疾患の有



Approved v2.0

無、喫煙状況及び肝機能障害の有無、VC/F に対する共変量として、体重、性別及び肝機能障害の有無、さらに KA に対する共変量として、体重、性別、肝機能障害の有無及び疾患を含めた。PK パラメータにおいて最も影響が大きかった共変量は、CL/F に対する喫煙状況、VC/F 及び KA に対する体重であり、喫煙者では非喫煙者と比較して CL/F が 99%大きく、さらに体重の代表値 70 kg に対する 5～95 パーセンタイルの体重範囲（50～101 kg）において、VC/F 及び KA はそれぞれ−63%～+193%及び−59%～+163%の範囲で変動することが予測された。F1 に対する人種（日本人）の影響は有意な共変量であり、日本人における F1 は日本人以外と比べて 46%高かった。

### 1.4 曝露-反応関係の概要

オザニモドのベネフィット・リスク評価をさらに裏付けるため、オザニモドを QD 投与したときの循環血中の主要な活性成分である CC112273 の曝露量とリンパ球数減少、有効性評価項目［国内第 2/3 相試験における導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び臨床的寛解（定義 2）並びに維持期の臨床的寛解（定義 2）、3.4.2 項］及び有害事象（ALT 又は AST の上昇、「感染症および寄生虫症」SOC）との E-R 関係を評価した（3.4 項）。

#### 1.4.1 リンパ球数についての薬物動態-薬力学的関係

血漿中 CC112273 濃度とリンパ球数減少との関係を、Emax モデル及び RMS 及び UC の開発プログラムにおける臨床試験データを用いて評価した。PK/PD 解析には PPK 解析モデルから算出した CC112273 濃度を用いた。PK/PD 解析の結果、リンパ球数減少の EC50 は 3.16 nmol/L であり、リンパ球数の最大減少率は 71.8%であった。これらの結果から、オザニモドを UC 患者に 0.92 mg QD 投与したときの定常状態における CC112273 の平均血漿中濃度の中央値（11.8 nmol/L）におけるリンパ球数の減少率は、最大低下量の約 79%に相当することが示唆され、オザニモドの 0.92 mg QD 投与においてプラトーに近いリンパ球数の減少を達成できることが示された。

日本人 UC 患者にオザニモドを 0.46 mg 及び 0.92 mg QD 投与したときの定常状態では、リンパ球数がそれぞれ 56.1%及び 63.4%減少すると予測され、この結果は日本人 UC 患者を対象とした RPC01-3103 試験の導入期及び維持期において、0.46 mg 投与と比較して 0.92 mg 投与でより数値的に優れた臨床的改善及び臨床的寛解が認められたことと一致した（モジュール 2.7.3.3）。オザニモドの 0.92 mg 投与中断後にリンパ球数が回復するまでの期間について予測したところ、UC 患者でリンパ球数の基準値範囲内（$1\times10^9$/L 以上）に回復するまでの期間の中央値は 38.7 日で、90%の UC 患者がオザニモド 0.92 mg の投与中断後の約 3.5 ヵ月後に基準値範囲に回復すると推測された。

リンパ球数との PK/PD 関係に有意に影響を及ぼしたベースラインの共変量は、性別、疾患、体重、年齢、喫煙状況及びベースラインのリンパ球数であり、最も影響が大きかった共変量は、喫煙に伴う EC50 の低下であった。喫煙がリンパ球数減少作用に及ぼす影響に関しては 3.7.2 項で考察する。



Approved v2.0

### 1.4.2 日本人潰瘍性大腸炎患者における有効性の曝露-反応関係

オザニモドの主要活性代謝物 CC112273 の定常状態における曝露量（AUC）と臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び臨床的寛解（定義 2）との関係を、日本人 UC 患者を対象とした RPC01-3103 試験の導入期（12 週時点）及び維持期（52 週時点）のデータを用いた有効性の E-R 解析により評価した（3.4.2 項）。

CC112273 の曝露量と臨床的改善及び臨床的寛解の達成率の関係はロジスティック回帰モデルにより記述した。RPC01-3103 試験の導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）に対する E-R 関係について、オザニモドの投与は有意な共変量であり、プラセボ群と比較してオザニモド群で臨床的改善について明確な差が認められた。オザニモド投与群（0.46 mg 及び 0.92 mg）で CC112273 の曝露量の臨床的改善に対する影響は統計学的には有意でなかったものの、CC112273 の曝露量増加に伴い導入期の臨床的改善の達成率が上昇する傾向が認められた。導入期の臨床的寛解に対する E-R 関係についても同様に、プラセボ群とオザニモド群の明確な差が認められたが、0.46 mg 及び 0.92 mg 投与群における幅広い CC112273 の曝露量範囲において、明らかな E-R 関係は示唆されなかった。さらに、維持期の臨床的寛解（定義 2）に対する E-R 関係について、CC112273 の曝露量の臨床的寛解に対する影響は統計学的には有意でなかったものの、CC112273 の曝露量増加に伴い維持期の臨床的寛解の達成率が上昇する傾向が認められた。

以上より、オザニモド 0.46 mg 及び 0.92 mg 投与ではプラセボと比較して有効性が高く、その傾向は 0.46 mg より 0.92 mg で高くなることが有効性の E-R 解析結果から示唆され、この結果は日本人 UC 患者を対象とした RPC01-3103 試験において 0.46 mg 投与と比較して 0.92 mg 投与でより臨床的改善及び臨床的寛解が達成されたことと一致した（モジュール 2.7.3.3）。

### 1.4.3 安全性の曝露-反応関係

海外 RMS 患者及び UC 患者を対象とした臨床試験では、オザニモド投与患者で ALT 又は AST 上昇、「感染症および寄生虫症」SOC の有害事象の発現割合が比較的高かったことから、これらの注目すべき有害事象とオザニモドの主要活性代謝物 CC112273 の曝露量との関連を評価するために、UC を効能・効果とする米国及び欧州での承認申請に用いられた安全性の E-R 解析データ（海外 RMS 患者及び UC 患者データを含む）に日本人 UC 患者を対象とした第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験、導入期及び維持期）のデータを統合し、安全性の E-R 解析を実施した（3.4.3 項）。

CC112273 の曝露量と ALT 又は AST 上昇との関連を評価するため、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上に上昇するまでの期間について Cox 比例ハザードモデルを用いて解析したところ、CC112273 の曝露量増加と ALT 又は AST 上昇の間には正の相関が認められ、ALT 又は AST 上昇のリスクは女性と比較して男性で有意に高く、さらに RMS 患者と比較して UC 患者で有意に高かった。人種（日本人）の影響を含むその他の共変量は有意ではなかった。しかしながら、肝機能検査値の上昇が認められた場合、ほとんどが無症候性であり、投与継続中に回復し、重度の薬物性肝障害に至ることはなく、



Approved v2.0

オザニモド 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量範囲では、ALT 又は AST 上昇の発現割合は非常に低かった。

CC112273 の曝露量と感染症および寄生虫症の有害事象の発現との関係についても Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した（3.4.3.2 項）。定常状態における CC112273 の AUC の増加に伴い、感染症および寄生虫症の全体的な発現リスクがわずかに高くなる傾向が示唆されたが、統計学的に有意ではなかった。若齢、女性、高体重、コルチコステロイドの併用及び日本人では、感染症および寄生虫症の発現リスクが有意に高かったものの、CC112273 の曝露量と感染症および寄生虫症の発現リスクとの関連は有意ではなく、様々な内因性及び外因性要因による CC112273 の曝露量の変化と感染症および寄生虫症の有害事象の発現リスクに臨床的に意味のある関連はないと考えられた。

## 1.5 用法用量設定根拠の概要

臨床試験における成績、並びに PPK 及び E-R 解析結果より、オザニモド 0.92 mg QD が UC 患者における治療の至適用量であることが支持された（3.5.1 項）。海外 UC 患者を対象とした RPC01-202 試験及び日本人 UC 患者を対象とした RPC01-3103 試験では、オザニモドの有効性及び安全性をそれぞれ 9 週間及び 12 週間の導入期の結果に基づき検討した。海外 UC 患者及び日本人 UC 患者にオザニモド 0.46 mg を QD 投与したとき、事前に規定した導入期の主要評価項目及び副次評価項目（臨床的改善、臨床的寛解及び内視鏡的改善）の結果はいずれもプラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群の間であり、用量反応関係が示された（モジュール 2.7.3 及び 2.7.6）。RPC01-3103 試験の導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び維持期の臨床的寛解（定義 2）に対する E-R 解析において、CC112273 の曝露量の増加に伴い有効性が高まる傾向を示した。

有効性に関する所見は、CC112273 の曝露量及びリンパ球数の減少との関係を評価する PK/PD 解析結果と一致し、UC 患者における 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量はリンパ球数の減少のプラトーに近く、日本人 UC 患者に 0.46 mg 及び 0.92 mg QD 投与したときの定常状態におけるリンパ球数の減少率は、それぞれ 56.1%及び 63.4%と予測された。有効性の E-R 解析（RPC01-3103 試験）において、CC112273 の曝露量及び導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）並びに維持期の臨床的寛解（定義 2）の E-R 関係（傾き）は比較的緩やかであり、この解析結果は RPC-3103 試験での有効性に関する所見と一致し、オザニモド 0.92 mg が有効性の E-R 関係におけるプラトーに位置し、様々な内因性及び外因性要因による CC112273 の曝露量の変動を考慮しても、有効性を発揮するための十分かつ適切な投与量であると考えられた。UC 患者を対象とした臨床試験（RPC01-202 試験、RPC01-3101 試験及び RPC01-3103 試験）では、0.92 mg QD 投与の忍容性は良好であった。導入期及び維持期において、0.92 mg QD 投与では 0.46 mg QD 投与と比べて数値的に優れた有効性が認められ、試験全体を通じて全体的に頑健な有効性及び安全性プロファイルが示された。さらに、安全性 E-R 解析により、日本人 UC 患者にオザニモド 0.92 mg を QD 投与したときに想定される CC112273 の定常状態の AUC の範囲（内因性及び外因性要因に起因した曝露量の変動として、0.92 mg 投与群の中央値に対して最大 2 倍の上昇）において、導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）の ALT



Approved v2.0

又は AST 上昇の有害事象の発現リスクの明らかな上昇は認められず、「感染症および寄生虫症」SOC の有害事象の発現リスクと CC112273 の曝露量との明らかな関連は示唆されなかった。以上のデータから、オザニモドによる UC 治療に関する至適用量は 0.92 mg であることが確認された。

治療域の評価を実施し、CC112273 の曝露量に影響を及ぼす内因性及び外因性要因の解釈を裏付けた。RPC01-202 試験及び RPC01-3103 試験ではオザニモド 0.46 mg 投与群と比較して 0.92 mg 投与群で高い有効性が示された。RPC01-3103 試験の臨床的改善及び臨床的寛解に対する E-R 解析において、CC112273 の曝露量の増加に伴い有効性が高まる傾向が示されたことから、0.46 mg での CC112273 の曝露量と 0.92 mg での CC112273 の曝露量の差に対して、2 倍以上の CC112273 の曝露量の減少を示す因子は、臨床における有効性を低下させることが予想される。

これまでに実施された第 2 相又は第 3 相試験ではオザニモドを 0.92 mg を超える用量で投与していないため、日本人 UC 患者における CC112273 の曝露量に基づき治療域の上限について安全性に関する E-R モデルを用いて評価した。日本人 UC 患者における CC112273 の曝露量の範囲は広く、大部分の日本人 UC 患者の定常状態における AUC は、日本人 UC 患者全体にオザニモド 0.92 mg を QD で投与したときの定常状態の AUC の中央値である 508 nmol•h/L の 2 倍（1016 nmol•h/L）未満に収まっていた。

安全性に関する E-R モデルを用いて、オザニモドを 0.92 mg QD 投与したときの CC112273 の曝露量が日本人 UC 患者全体の中央値から 2 倍増加した場合の注目すべき有害事象の発現リスクを予測した（Figure 3.5.2-2）。3.4.3 項の安全性 E-R 解析において、導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）の ALT 又は AST の上昇の発現割合は、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の曝露量が日本人 UC 患者の中央値（508 nmol•h/L、安全性 E-R 解析データ）の 2 倍（1016 nmol•h/L）に増加すると女性及び男性でそれぞれ 0.8%から 1.9%及び 1.8%から 4.3%、2.9%から 7.0%及び 6.7%から 15.3%に増加する可能性が示唆された。しかしながら、肝機能検査値の上昇が認められた場合、ほとんどが無症候性であり、投与継続中に回復し、重度の薬物性肝障害に至ることはなく、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量範囲では、ALT 又は AST 上昇の発現割合は非常に低かった。全体として、ALT 又は AST 上昇の発現割合は非常に低く、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量範囲では、有害事象の発現リスクは低いと考えられる。なお、日本人 UC 患者で定常状態における CC112273 の AUC がアジア人以外の UC 患者と比較して約 2 倍高くなることが認められたが、日本人 UC 患者でアジア人以外の UC 患者と比較して ALT 又は AST 上昇の発現リスクが上昇する傾向は示唆されなかった。また、RPC01-3103 試験の導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）において CC112273 の曝露量及び感染症および寄生虫症の有害事象の発現リスクとの明らかな関連は示唆されなかった。

以上より、オザニモドの治療域を検討した結果、有効性に関しては、内因性又は外因性要因によって CC112273 の曝露量が日本人又は日本人以外の UC 患者集団における 0.92 mg 投与時の CC112273 の典型的な曝露量の 2 倍を超えて減少した場合、有効性の減弱が予想され、このことは両集団で検



Approved v2.0

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

### 1.6 内因性及び外因性要因の影響

オザニモド及び活性代謝物の曝露量に対する内因性及び外因性要因の影響を、in vitro 試験、臨床試験及び PPK 解析結果に基づき評価した（3.6 項及び 3.7 項）。CC112273 に対する内因性及び外因性要因の影響は、CC112273 の相互変換代謝物であり、CC112273 と相関関係にある CC1084037 にも同様に当てはまるため、CC1084037 に関して別途評価することはしなかった。

末期腎不全被験者を対象にオザニモド及び活性代謝物の曝露量に対する腎機能障害の影響を評価したところ、腎機能障害の程度はオザニモド及び CC112273 の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（RPC01-1906 試験）。

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象にオザニモド及び活性代謝物の曝露量に対する肝機能障害の影響を評価したところ、オザニモドを 8 日間投与したときの CC112273 及び CC1084037 の全身曝露量は、正常な肝機能を有する被験者よりも軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者で概して高く、8 日目の CC112273 及び CC1084037 の AUC(0-T)は、対照群と比較して 1.4 倍～2.3 倍であった（RPC-1063-CP-004 試験）。軽度又は中等度の肝機能障害患者には、肝機能が正常な患者と同程度の定常状態における CC112273 の曝露量を維持するため、オザニモド 0.92 mg の 1 日 1 回投与から 0.92 mg の 2 日に 1 回の隔日投与への用法（投与間隔）の調節を行うことが推奨される。

PPK 解析により、体重又は性別に基づくオザニモド又は CC112273 の曝露量に臨床的に意味のある差は示されなかった。日本人 UC 患者においてオザニモド及び CC112273 の曝露量（定常状態における Cmax 及び AUC）はアジア人以外の UC 患者と比較してそれぞれ約 51%及び 104%～105%高かった（UC 患者全体と比較してそれぞれ約 43%及び 81%～83%高かった）。日本人 UC 患者の CC112273 の曝露量が日本人以外の UC 患者と比較して約 2 倍であったが、第 2 相及び第 3 相試験の結果から、0.92 mg が日本人及び日本人以外の UC 患者のいずれにおいても高い有効性を発揮し、安全性プロフ



Approved v2.0

ァイルも良好な至適用量であることが示された。したがって、両集団の CC112273 の曝露量の差は推奨用量の変更を必要としない。オザニモドの曝露量は年齢とともに増加することが示唆された。CC112273 の曝露量も年齢と共に増加する傾向を示したものの、65 歳超の UC 患者の定常状態における CC112273 の Cmax 及び AUC は、45 歳超～65 歳以下の UC 患者と比較して同程度であった。65 歳超の UC 患者の定常状態における CC112273 の Cmax 及び AUC は、45 歳以下の UC 患者と比較してそれぞれ約 24%及び約 25%高かったが、いずれも臨床的に意味のある差ではないと考えられ、65 歳以上の患者に対する用量調節の必要はないことが示された。また、UC 患者の定常状態におけるオザニモド及び CC112273 の AUC は、RMS 患者と比較して同程度及び約 39%高く、健康被験者と比較してオザニモドで 19%高く、CC112273 では 3.5%高いことが示唆された。全体として、疾患（健康被験者、RMS 患者及び UC 患者）はオザニモド及び CC112273 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

食事によるオザニモド、RP101988 及び RP101075 の曝露量の変化は認められず、食事の有無にかかわらずオザニモドを投与できることが示された（RPC01-1901 試験）。

PPK モデルを用いてベースライン時の喫煙状況がオザニモド及びその代謝物の PK に及ぼす影響を評価したところ、UC 患者において喫煙が定常状態における CC112273 の AUC を 21%減少させることが確認された。PK/PD モデルを用い、ベースライン時の喫煙状況がリンパ球数減少に及ぼす影響についても評価した結果、喫煙は CC112273 の EC50 を 27.7%低下させることが示された。PK/PD 解析では、UC 患者におけるオザニモド 0.92 mg 投与時の定常状態におけるリンパ球数のベースラインからの減少率（中央値）は非喫煙者及び喫煙者でそれぞれ 58.6%及び 57.2%と同程度になると予想され、喫煙によって生じる CC112273 の曝露量の減少がリンパ球数減少へ及ぼす影響は限定的であった。国内第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験）における CC112273 の曝露量と主要評価項目である導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び維持期の臨床的寛解（定義 2）との関係を評価する有効性 E-R 解析では、喫煙は統計学的に有意な共変量ではなかった。この結果から、喫煙は UC 患者における有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、喫煙者においてもオザニモド 0.92 mg QD の臨床用量としての有効性は支持される。

オザニモド、主要活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 は BCRP の基質ではないが、微量活性代謝物である RP101988 は BCRP の基質である。シクロスポリンとの併用投与はオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量には影響を及ぼさなかった（RPC1063-CP-001 試験）。シクロスポリンとの併用投与は RP101988 の曝露量を約 2 倍増加させたが（RPC01-1903 試験）、RP101988 はその曝露量が総活性薬物曝露量の 6%に満たない微量活性代謝物であるため、RP101988 の曝露量の増加に臨床的な意味があるとは考えにくい。したがって、オザニモドをシクロスポリン又は他の BCRP 阻害薬と併用投与しても、オザニモドと臨床的に意味のある相互作用は認められないと考えられた。

RPC01-1912 試験では、代表的な CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil がオザニモドの単回投与時の PK に及ぼす影響を評価した。その結果、gemfibrozil はオザニモドの PK に影響を及ぼさず、CC112273



Approved v2.0

及び CC1084037 の AUC(0-T)はそれぞれ 1.470 倍及び 1.687 倍増加した。さらに、CC112273 の PPK モデルを用いて、対照群及び gemfibrozil 投与群の個体別の定常状態における CC112273 の AUC を予測したところ、gemfibrozil 投与群における CC112273 の AUC は対照群と比較して 1.54 倍増加することが示されたが、有効性及び安全性に関する E-R 解析の結果から、この曝露量の増加の程度は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

プレドニゾン及び活性代謝物であるプレドニゾロンは、RMS 及び UC 患者に一般的に投与される 2 種類のコルチコステロイドである。UC 患者を対象とした RPC01-3101 試験及び RPC01-3103 試験では、UC 患者に対してプレドニゾン及びプレドニゾロンの併用が許容された。PPK モデルを用いて個体別の CC112273 の曝露量を予測し、プレドニゾン又はプレドニゾロンが CC112273 の PK に意味のある影響を及ぼすかどうかを評価したところ、定常状態における CC112273 の Cmax 及び AUC は、プレドニゾン又はプレドニゾロンの併用投与による影響を受けないと考えられた。したがって、プレドニゾン又はプレドニゾロンを含むコルチコステロイドとの併用に関して、UC 患者におけるオザニモド投与時の安全性及び有効性は CC112273 の曝露量の変動に起因した DDI の影響を受けない。さらに、有効性及び安全性の E-R 解析においてコルチコステロイドの併用は有効性や安全性（有害事象の発現）に対して意味のある影響を示さず、オザニモドはプレドニゾン又はプレドニゾロンを含むコルチコステロイドと併用可能であることが示された。



Approved v2.0

## 2 個々の試験結果の要約

本項では、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及びオザニモドの PK、薬力学、PPK 及び E-R の要約に用いた各臨床試験の概要を示す。

### 2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

#### 2.1.1 蛋白結合試験（RP-PK-004 試験、RP-PK-013 試験、RP-PK-019 試験、RP-PK-025 試験、CEL-R7743 試験及び RPC1063-DMPK-2860 試験）

ヒト血清又は血漿中でのオザニモド、活性代謝物（CC112273、CC1084037、RP101988、RP101075 及び RP101442）及び不活性代謝物（RP101124）の蛋白結合を in vitro で平衡透析法により評価した。さらに、ヒト血清アルブミン、α1-酸性糖蛋白、高比重リポ蛋白、低比重リポ蛋白及び超低比重リポ蛋白への結合を検討したところ、オザニモドの蛋白結合率はヒト血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白よりもリポ蛋白の方が高く、CC112273 の蛋白結合率は検討した 5 つの蛋白すべてで高かった（96.4%～99.8%）。蛋白結合はオザニモド及び CC112273 濃度に依存しなかった。リポ蛋白はオザニモド及び CC112273 の血漿蛋白結合に寄与する可能性があると考えられた。

#### 2.1.2 代謝に関する試験

##### 2.1.2.1 オザニモドの in vitro 代謝（RP-PK-003 試験及び RP-PK-011 試験）

オザニモドの代謝安定性をヒト及び他の動物種の肝画分（S9 及びミクロソーム）及び肝細胞を用いて in vitro で評価した。オザニモドは、肝画分（S9 及びミクロソーム）及びヒト肝細胞中で非常に安定であった（1 時間で約 16%が代謝された）。In vitro で 2 種類の代謝物が同定された。RP101075 がオザニモドの N-脱アルキル化により生成され、さらに RP101075 の N-アセチル化により RP101442 が生成される。RP101075 は CYP3A4 により生成され、RP101442 は NAT により生成されるが、N-アセチル化代謝物である RP101442 は CYP3A4 により逆に RP101075 に再変換される。

オザニモドの代謝及びカルボン酸代謝物の生成について、肝ミクロソーム、肝細胞及び遺伝子組換えCYPを用いてさらに検討した。In vitro及びin vivoデータから、生体内でのオザニモドのRP101988への変換は、CYP ではなく脱水素酵素である ADH/ALDH を介したものであることが示された。遺伝子組換え酵素を用いた検討により、CYP3A4 に加えて CYP1A1 を介してもオザニモドから RP101075 が生成されることが明らかとなった。

##### 2.1.2.2 オザニモドの代謝に関与する酵素の同定：ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP における RP101075 の in vitro CYP 反応表現型解析（XT174028 試験）

RP101075 から CC112273 への変換に関与する酵素の同定、CC112273 の in vitro における代謝の評価及び CC112273 の代謝に関与する酵素の同定を行うため、in vitro 代謝試験を実施した。加えて、RP101075 からの RP112289 の生成についても評価した。



Approved v2.0

CYP の非特異的化学的阻害薬である 1-アミノベンゾトリアゾール等の阻害薬存在下及び非存在下にて、RP101075（10 µmol/L）をヒト肝ミクロソーム（0.5 mg 蛋白/mL）とインキュベートした。阻害薬の存在下及び非存在下にて 60 分間インキュベーションした後の RP101075 の残存量は 80%～99%の範囲であった。直接的阻害作用又は代謝依存的阻害作用を有する CYP 阻害薬の存在下では、CC112273 生成の阻害はほとんど又は全く認められなかった。

直接的阻害作用を有する CYP3A4/5 阻害薬（ケトコナゾール、78%阻害）及び代謝依存的阻害作用を有する CYP 阻害薬 troleandomycin（CYP3A4/5 阻害薬、75%阻害）、エソメプラゾール（CYP2C19 阻害薬、22%阻害）及び 1-アミノベンゾトリアゾール（CYP 非特異的阻害薬、84%阻害）により、RP112289 の生成が阻害された。

RP101075（1 及び 10 µmol/L）を様々な遺伝子組換えヒト CYP（100 pmol CYP/mL）とインキュベートしたところ、CYP3A4 において RP112289 が検出されたため、CYP3A4 は RP101075 を RP112289 に変換できることが示された。また、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 が RP112289 の生成に関与している可能性も示唆された。

ヒト肝ミクロソームとのインキュベーションにより、RP101075 からの RP112289 の生成には NADPH 補酵素が必要であるが、RP101075 から CC112273 への変換には不要であることが明らかとなった。反応表現型解析の 2 つのアプローチ（遺伝子組換えヒト CYP 及び化学的阻害薬）の結果から、CYP3A4/5 が CYP を介した RP101075 から RP112289 への変換において主な役割を果たすことが示された。また、CYP 以外を介した反応が CC112273 の生成に寄与している可能性も確認された。

#### 2.1.2.3 オザニモドの代謝に関与する酵素の同定：RP101075 からの CC112273 の生成並びに CC112273 からの CC1084037 及び M375 の生成に関する反応表現型解析（RP-PK-026 試験）

CC112273 の生成及び代謝、また CC112273 の生成並びに CC112273 から CC1084037 及び M375（RP112509）への代謝に関与する酵素について、ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝 S9 及び遺伝子組換えヒト酵素を用いて、酵素の濃度、補酵素及び阻害薬が CC112273 及び CC1084037 の生成に及ぼす影響を検討した。

CC112273 はオザニモドから直接生成されなかった。CC112273 は RP101075 から MAO-A ではなく MAO-B によって生成された。CYP は CC112273 の生成に関与しないと考えられた。CC1084037 及び RP112509 はいずれも CC112273 の代謝物として同定された。CC112273 からの CC1084037 の生成には、サイトゾル及びミクロソームのカルボニルレダクターゼを介する可能性が示された。ヒト肝ミクロソーム及び CYP2C8 選択的阻害薬による評価から、CC112273 から RP112509 への代謝経路は、CYP2C8 を介する可能性が示唆された。



Approved v2.0

#### 2.1.2.4 オザニモドの代謝に関与する酵素の同定：ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト UGT における RP101124 の in vitro UGT 反応表現型解析（XT174052 試験）

本試験の目的は、ヒト肝ミクロソームにおける RP101124 から RP112402 への変換におけるヒト UGT の役割を明らかにすることであった。

3 濃度の RP101124（1、10 及び 100 µmol/L）をヒト肝ミクロソーム（0.25、0.5 及び 1 mg 蛋白/mL）と最長 120 分間インキュベートした。RP101124 の消失は 0%～45%の範囲であり、蛋白及び UDPGA 補酵素の存在が必要であったが、RP112402 の生成は蛋白濃度及びインキュベーション時間に概ね比例した。

RP101124（1 及び 10 µmol/L）を遺伝子組換えヒト UGT とインキュベートしたところ、rUGT1A9 又は rUGT2B15 と共にインキュベートした場合に RP101124 から RP112402 への変換が認められた。

以上より、遺伝子組換えヒト UGT を用いたインキュベーションの結果から、UGT1A9 及び UGT2B15 は RP101124 から RP112402 への変換に関与することが示唆された。

#### 2.1.2.5 CC1084037 の代謝及び代謝に関与する酵素の同定（RPC1063-DMPK-2871 試験）

C1084037 の代謝を、ヒト肝細胞、肝サイトゾル及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した。CC1084037 は NADP 又は NAD の存在下、ヒト肝細胞及びヒトサイトゾル又はミクロソーム中で速やかに酸化されて CC112273 となる。CC1084037 から CC112273 及び CC112273 から CC1084037 の相対的生成率は酸化経路が還元経路より優勢であることを示した。遺伝子組換え酵素と選択的阻害薬を用いた CC1084037 の代謝に関与する酵素の同定により、CC1084037 から CC112273 への変換には AKR1C1/1C2、3β-HSD 及び 11β-HSD を含む複数の酵素が関与することを示した。CC112273 への変換とその後の CC112273 の代謝を除き、CC1084037 の直接的な酸化代謝物及び抱合代謝物は、in vitro のヒト肝細胞では認められていない。このことから CC112273 と CC1084037 が相互変換可能であり、主な循環血中の代謝物は CC112273 であることが示された。CC112273 及び CC1084037 の酸化還元メカニズム及び相互変換に関する上記の説明は、ヒト血漿において CC112273 が主な代謝物であることを裏付ける。

### 2.1.3 薬物代謝酵素の阻害

#### 2.1.3.1 ヒト肝ミクロソームにおける CYP の阻害薬としてのオザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 の in vitro 代謝阻害評価（XT165054 試験）

DDI の可能性を評価するため、ヒト肝ミクロソーム中に存在する主な CYP（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5）に対するオザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 の阻害能を評価した。

オザニモドは、CYP3A4/5 以外の酵素に対して 0.1～100 nmol/L、CYP3A4/5 に対して 10 nmol/L～10 µmol/L の濃度範囲で（ミダゾラムの 1′-水酸化及びテストステロンの 6β-水酸化により評価）、検



Approved v2.0

討したいずれの CYP に対しても直接的な阻害作用を示さなかった。RP101988、RP101075 及び RP101124 の濃度範囲（それぞれ 0.1～100 nmol/L、0.1～100 nmol/L 及び 0.2～200 nmol/L）では、検討したいずれの CYP に対しても直接的な阻害作用は認められなかった。

オザニモド、RP101988、RP101075 又は RP101124 は評価したいずれの CYP に対しても、代謝依存的な阻害を示さなかった。オザニモドを NADPH 添加ヒト肝ミクロソームと 30 分間プレインキュベーションしたところ、CYP3A4/5 で評価した最高濃度（10 µmol/L）（テストステロンの 6β-水酸化により評価）で阻害作用が 21.9%増加したが、臨床濃度では顕著な阻害は認められなかった。

#### 2.1.3.2 RPC101988 及び RP101124 の CYP 阻害能の測定（RP-PK-012 試験）

主要な CYP に対する RP101988 及び RP101124 の阻害能についてヒト肝ミクロソームを用いて評価した。阻害は、標準的なプローブ基質であるフェナセチン（CYP1A2）、ブプロピオン（CYP2B6）、ジクロフェナク（CYP2C9）、S-メフェニトイン（CYP2C19）、パクリタキセル（CYP2C8）、デキストロメトルファン（CYP2D6）並びにテストステロン及びミダゾラム（CYP3A4）を用いてヒト肝ミクロソームで評価した。RP101124 では、すべての IC50 は 30 µmol/L を上回った。RP101988 については、IC50 が 29 µmol/L であった CYP2C19 を除き、すべての IC50 は 30 µmol/L を上回った。

以上のことから、IC50 を考慮すると、RP101988 及び RP101124 は臨床濃度で併用薬の代謝を阻害しないと考えられる。

#### 2.1.3.3 ヒト肝ミクロソームにおける CYP の阻害薬としての CC112273 の in vitro 評価（XT175040 試験）

ヒト肝ミクロソーム及び標準的な CYP 基質を用いて、主要な CYP に対する CC112273 の阻害能を評価した。

0.001～1 µmol/L の濃度範囲の CC112273 では、評価したいずれの CYP に対しても、直接的な阻害や時間又は代謝依存的な阻害は認められなかった。したがって、CC112273 は臨床濃度で併用薬の代謝を阻害しないと考えられる。

#### 2.1.3.4 RP101075 及び CC112273 による MAO の阻害（RP-PK-026 試験）

MAO に対する RP101075 及び CC112273 の阻害能を、遺伝子組換え MAO-A 及び MAO-B を用いて評価した。RP101075 及び CC112273 を、MAO-A 又は MAO-B 及び基質であるキヌラミンとともに、10 µmol/L までの濃度でインキュベーション又はプレインキュベーションした。

検討した条件下で、CC112273 は MAO-B を阻害し、その IC50 は 5.72 nmol/L であったが、MAO-A は阻害しなかった（IC50 > 10000 nmol/L）。RP101075 は MAO-A 及び MAO-B を阻害し、その IC50 はそれぞれ 1322 nmol/L 及び 56.13 nmol/L であった。



Approved v2.0

#### 2.1.3.5 ヒト肝ミクロソームにおける UGT の阻害薬としての RP101124 及び RP112402 の in vitro 評価（XT175076 試験）

ヒト肝ミクロソーム中の UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17 のプローブ基質を用いて、最高 1000 nmol/L までの濃度の RP101124 及び RP112402 について、UGT に対する阻害能を評価した。

RP101124 及び RP112402 は評価したいずれの UGT 分子種を介した活性に対しても阻害作用をほとんど又は全く示さなかった。

#### 2.1.3.6 MAO の阻害薬としての CC1084037 の in vitro 評価（RPC1063-DMPK-2859 試験）

MAO に対する CC1084037 の阻害能を、遺伝子組換え MAO-A 及び MAO-B を用いて評価した。CC1084037 を MAO-A 又は MAO-B 及びマーカー基質であるキヌラミンとインキュベーション又はプレインキュベーションした。MAO-A の濃度範囲は 0.03～10 µmol/L、MAO-B の濃度範囲は 0.001～1 µmol/L であった。

検討した条件下で、CC1084037 は MAO-B を阻害し IC50 は 58 nmol/L であったが、MAO-A は阻害しなかった（IC50 > 10000 nmol/L）。

#### 2.1.3.7 ヒト肝ミクロソームにおける CYP の阻害薬としての CC1084037 の in vitro 評価（RPC1063-DMPK-2863 試験）

ヒト肝ミクロソーム及び標準的な CYP 基質を 0.5 µmol/L までの濃度範囲で用いて、主要な CYP に対する CC1084037 の阻害能を評価した。

CC1084037 は、評価したいずれの CYP に対しても、直接的又は時間依存的な阻害作用を示さなかった。したがって、CC1084037 は臨床濃度で CYP の基質である併用薬の代謝を阻害しないと考えられる。

### 2.1.4 CYP の誘導

#### 2.1.4.1 培養ヒト肝細胞における CYP 発現の誘導薬としてのオザニモド、RP101988 及び RP101075 の in vitro 評価（XT163039 試験）

凍結保存したヒト初代肝細胞 3 ロットにて、オザニモド及びその活性代謝物のうち 2 つ（RP101988 及び RP101075）が CYP の発現に及ぼす影響を評価した。その結果、3 ロットの培養ヒト初代肝細胞を陽性対照で処理すると、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現が増加した。3 種類の初代肝細胞の間でばらつきが認められたが、RP101988 を 100 nmol/L 以下及び RP101075 を 100 nmol/L 以下にて処理したところ CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の発現に有意な変化はみられなかった。オザニモド 10 µmol/L 以下の濃度では、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の顕著な誘導は認められなかった。



Approved v2.0

以上のことから、オザニモド、RP101988 及び RP101075 は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しないことが示された。

#### 2.1.4.2 培養ヒト肝細胞における CYP 発現の誘導薬としてのオザニモドの in vitro 評価（XT153085 試験及び XT113141 試験）

これらの試験の目的は、初代培養ヒト肝細胞をオザニモドで処理したときの代謝酵素活性（XT113141 試験）及び CYP 発現（XT153085 試験）に対する影響を評価することであった。XT11341 試験では、3 ロットのヒト肝細胞を 100 nmol/L までの濃度範囲のオザニモドで処理したところ、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の代謝酵素活性は誘導されなかった。XT153085 試験では、3 ロットのヒト肝細胞を 100 nmol/L までの濃度範囲のオザニモドで処理したところ、使用したヒト肝細胞 3 ロットのうち H1109 を除き CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 量に対する作用はほとんど又は全く認められなかった（0.695～1.13 倍の変化）。H1109（オザニモド 1 nmol/L）では、CYP1A2 の mRNA 量は 2.61 倍となったが、これは陽性対照であるオメプラゾールの 1.34%に過ぎなかった。

本試験の条件下では、陽性対照による CYP 活性又は発現増加が認められた一方で、ヒト肝細胞を 100 nmol/L までの濃度範囲のオザニモドで処理しても、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の代謝酵素活性又は mRNA 量に対する影響はほとんど又は全く認められなかった。

#### 2.1.4.3 培養ヒト肝細胞における CYP 発現の誘導薬としての RP101124 の in vitro 評価（XT153093 試験）

初代培養ヒト凍結肝細胞 3 ロットを用いて、CYP 発現に及ぼす RP101124 の影響を評価した。1～100 nmol/L の濃度範囲の RP101124 で処理したところ、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の活性又は mRNA 発現にほとんど又は全く影響が認められず（2.0 倍未満の変化及び陽性対照の 20%未満）、RP101124 は CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4/5 の活性又は mRNA 発現を誘導しないことが示された。

#### 2.1.4.4 培養ヒト肝細胞における CYP 発現の誘導薬としての CC112273 の in vitro 評価（XT173035 試験）

CYP に対する CC112273 の誘導能を培養肝細胞を用いて評価した。

3 ロットの初代培養ヒト肝細胞を陽性対照で処理したところ、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量が増加した。一方、1 μmol/L までの濃度範囲の CC112273 による処理では、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 の mRNA 発現量は意味のある増加を示さず、用量依存的な CYP1A2 の mRNA 発現量の低下が認められた。

以上のことから、3 nmol/L～1 μmol/L の濃度範囲で 1 日 1 回 3 日間連続して CC112273 に曝露した肝細胞において、CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 の mRNA 発現の誘導は認められなかった。



Approved v2.0

#### 2.1.4.5 培養ヒト肝細胞における CYP 発現の誘導薬としての CC1084037 の in vitro 評価（RPC1063-DMPK-2842 試験）

CYP に対する CC1084037 の誘導能を培養肝細胞を用いて評価した。

3 ロットの初代培養ヒト肝細胞を陽性対照で処理したところ、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量が増加した。一方、0.5 µmol/L までの濃度範囲の CC1084037 による処理では、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 の mRNA 発現量は意味のある増加を示さず、用量依存的な CYP1A2 の mRNA 発現量の低下が認められた。

以上のことから、0.5 µmol/L までの濃度範囲で 1 日 1 回 3 日間連続して CC1084037 に曝露した肝細胞において、CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 の mRNA 発現の誘導は認められなかった。

### 2.1.5 トランスポーターの阻害

#### 2.1.5.1 ヒト P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の阻害薬としてのオザニモドの in vitro 評価（XT128018 試験）

ヒト P-gp（MDR1/ABCB1）、BCRP（ABCG2）、OATP1B1（OATP2/OATP-C/SLCO1B1）、OATP1B3（OATP8/SLCO1B3）、OCT2（SLCO22A2）、OAT1（SLCO22A6）及び OAT3（SLCO22A8）に対するオザニモドの阻害能を、トランスポーター発現細胞を用いて in vitro で評価した。

オザニモド（10 及び 100 nmol/L）の検討した濃度での阻害能は、ヒト P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 に対して 31%以下であった。高濃度（1、3 及び 10 µmol/L）のオザニモド存在下での追加試験では、P-gp 及び BCRP の阻害が認められ、IC50 はそれぞれ 8.8 及び 3.5 µmol/L であった。オザニモドは臨床濃度で P-gp 及び BCRP を顕著に阻害しないと考えられる。

#### 2.1.5.2 ヒトトランスポーターの阻害薬及び基質としてのオザニモド、RP101075、RP101988 及び RP101124 の in vitro 評価（XT148054 試験）

オザニモド、RP101075、RP101988 及び RP101124 をヒト薬物トランスポーターの阻害薬又は基質として評価した。その結果、オザニモドの膜透過性は高いことが示された。MDCKII-MDR1 発現細胞でのオザニモドの efflux ratio は P-gp 阻害薬 valspodar の存在下で 2.53 から 1.23 に低下した。さらに、MDCKII-BCRP 発現細胞でのオザニモドの efflux ratio は BCRP 阻害薬 Ko143 の有無に影響を受けず 2 を下回ったことから、オザニモドは P-gp の基質であるが BCRP の基質ではないことが示唆された。MDCKII-MDR1 発現細胞での RP101988 の efflux ratio は、P-gp 阻害薬 valspodar の存在下で 23.8 から 1.52 に低下し、RP101988 は P-gp の基質であることが示された。MDCKII-BCRP 発現細胞での RP101988 の efflux ratio は、BCRP 阻害薬 Ko143 の存在下で 22.6 から 4.69 に減少したことから、RP101988 は BCRP の基質であることが示された。RP101124 は OATP1B1 及び BCRP の基質であるが、P-gp 及び OATP1B3 の基質ではない。RP101075 は P-gp 及び BCRP の基質ではない。



Approved v2.0

オザニモド（1 μmol/L）は OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 を阻害せず、RP101988 及び RP101075 は 10、100 及び 1000 nmol/L の濃度で OATP1B1、OATP1B3、OCT、OAT1 及び OAT3 を顕著に阻害せず、RP101075 は 10、100 及び 1000 nmol/L の濃度で P-gp 及び BCRP を阻害しなかった。

以上のことから、オザニモドの膜透過性は高く、オザニモド及び RP101988 は P-gp の基質であり、RP101988 及び RP101124 は BCRP の基質であることが示された。RP101124 は OATP1B1 の基質である可能性がある。OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 はオザニモド、RP101075、RP101988 及び RP101124 によって阻害されなかった。

#### 2.1.5.3 MATE1 及び MATE2-K の阻害薬及び基質としてのオザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 の in vitro 評価（XS-0983 試験）

オザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 をヒト排出及び取込みトランスポーターである MATE1 及び MATE2-K の基質及び阻害薬として評価した。オザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 は MATE1 及び MATE2-K の基質ではなかった。オザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 は、MATE1 又は MATE2-K を介した[$^{14}$C]-メトホルミンの輸送に対して顕著な阻害作用を示さなかった。プローブ基質及び陽性対照阻害薬が適切に機能する実験条件下では、オザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 は MATE1 又は MATE2-K の基質でも阻害薬でもなかった。

#### 2.1.5.4 MATE1 及び MATE2-K の基質としての CC112273 の in vitro 評価（XS-1052 試験）

CC112273 がヒト排出及び取込みトランスポーターMATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性について評価した。

MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、並びに対照となる HEK293 細胞を用いて、1、2 及び 5 分間インキュベーションした後の CC112273 の消失量（HEK293 細胞への取込み量）を測定することにより、CC112273 が MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性を評価した。MATE1 発現細胞及び MATE2-K 発現細胞での CC112273 消失量は対照細胞とほぼ同程度であり、陽性対照である阻害薬のシメチジン（10 及び 100 μmol/L）は、MATE1/2-K 発現細胞への CC112273 取込みを阻害しなかった。

これらの結果から、CC112273 が MATE1 及び MATE2-K の基質ではないことが示唆された。

#### 2.1.5.5 ヒト ABC トランスポーター及び SLC トランスポーターの阻害薬及び基質としての CC112273 の in vitro 評価（XT178045 試験）

本試験の目的は、CC112273 が in vitro でヒト P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2-K の阻害薬又は基質となる可能性を評価することであった。

検討した濃度（0.1、1 及び 10 μmol/L）において、CC112273 は P-gp、OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP の基質ではなかった。



Approved v2.0

CC112273（1 µmol/L までの濃度範囲）は in vitro でヒト P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった。CC112273 は BCRP を阻害し、IC50 は 25.2 nmol/L であった。

#### 2.1.5.6 ヒト ABC トランスポーター及び SLC トランスポーターの阻害薬及び基質としての CC1084037 の in vitro 評価（RPC1063-DMPK-2841 試験）

本試験の目的は、in vitro で CC1084037 がヒト P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 の阻害薬又は基質となる、若しくは in vitro で OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害薬となる可能性を評価することであった。

検討した濃度 0.1 µmol/L では、CC1084037 は P-gp、OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP の基質ではなかった。

CC1084037（0.5 µmol/L までの濃度範囲）は in vitro でヒト P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった。また、CC1084037 は BCRP を阻害し IC50 は 23 nmol/L であった。

## 2.2 臨床薬理試験

### 2.2.1 健康成人被験者を対象にオザニモドを経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回及び反復投与試験（RPCS001 試験、モジュール 5.3.3.1-1）

#### 2.2.1.1 目的

本試験の主要目的は、健康成人被験者にオザニモドを単回投与及び 7～28 日間反復又は用量漸増投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、オザニモドを投与したときのオザニモド及びその代謝物の PK 及び PD への影響を評価することであった。

#### 2.2.1.2 方法

本試験は、健康成人被験者を対象とした第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与（パート A）、反復投与（パート B 及び C）及び用量漸増投与（パート D）試験であった。本試験には 88 例を組み入れ、単回投与コホート（パート A：0.276、0.92、1.84 又は 2.76 mg）、7 日間反復投与コホート（パート B：0.276、0.92 又は 1.84 mg QD）又は 28 日間反復投与コホート（パート C：0.276、0.92 又は 1.38 mg QD）及び用量漸増投与コホート（パート D：1～3 日目に 0.276 mg QD、4～5 日目に 0.55 mg QD、6～7 日目に 0.92 mg QD 及び 8～10 日目に 1.84 mg QD）を設定した。各コホートの用量別に 8 例を組み入れ、オザニモド投与（6 例）又はプラセボ投与（2 例）にランダムに割り付けた。オザニモド及び微量活性代謝物（RP101075、RP101442 及び RP101988）の PK 評価の



Approved v2.0

ため、投与前及び投与後の予定時点で血液検体を採取した。HR は心電図テレメトリー（パート A、B 及び C）又は連続ホルター心電図モニタリング（パート D）により測定した。

主要活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 については、本試験終了後に実施されたヒトにおけるマスバランス試験（RPC01-1909 試験）において同定されているため、本試験では測定しなかった。

#### 2.2.1.3 結果の要約

PK

単回経口投与したとき（パート A）のオザニモドの PK を Figure 2.2.1.3-1 及び Table 2.2.1.3-1 に示す。7 日間又は 28 日間反復経口投与したとき（パート B 及び C）のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の PK についても評価した（Figure 2.2.1.3-2、Table 2.2.1.3-2 及び Table 2.2.1.3-3）。

空腹時に経口投与した場合のオザニモドの Tmax 中央値は、単回投与で約 8.0～12.0 時間、反復投与で約 8.0 時間であった。Cmax、AUC0-inf 又は AUC(TAU)は用量依存的に増加した。オザニモドの Cmax 及び AUC0-inf 又は AUC(TAU)の CV%は、約 17%～42%（単回投与）及び 7%～24%（反復投与）であった。t1/2 の平均値は用量間で同程度であり、約 16～18 時間（単回投与）及び 20～23 時間（反復投与）であった。単回投与後では Vz/F の平均値が高かったが（82～102 L/kg）、これはオザニモドが組織内に広く分布したことを反映していると考えられた。

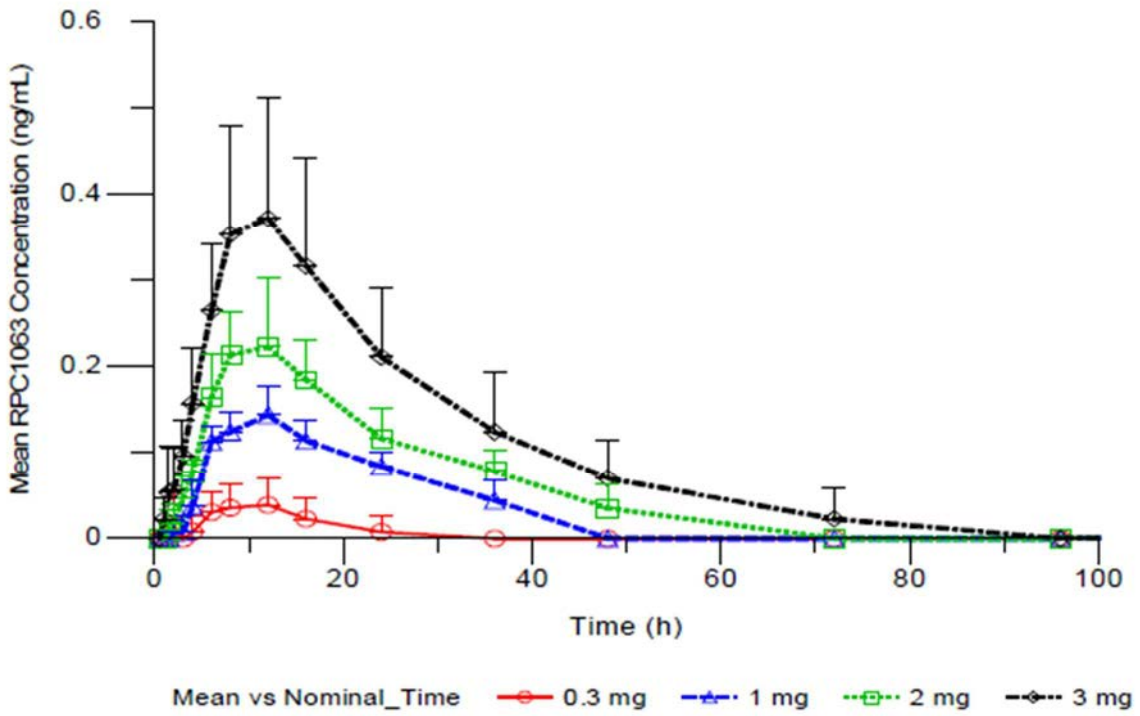
7 日間及び 28 日間投与後のオザニモドの曝露量は 0.276 又は 0.92 mg のいずれの用量においても同程度であり（Figure 2.2.1.3-2 及び Table 2.2.1.3-2）、投与 7 日目には定常状態に達していることが示された。オザニモドを 7 日間又は 28 日間反復投与したとき、定常状態におけるオザニモドの累積係数は約 2 倍、PTR は約 2 倍であった。

定常状態における血漿中の RP101988 及び RP101075 の AUC(TAU)の M/P 比の平均値は、0.276～1.84 mg の用量範囲で用量依存性を示さなかった。0.276～1.84 mg の用量範囲の 7 日間～28 日間投与で、定常状態における AUC(TAU)の M/P 比の平均値は RP101988 で 1.23～1.64、RP101075 で 0.244～0.293 であった（Figure 2.2.1.3-2 及び Table 2.2.1.3-3）。



Approved v2.0

**Figure 2.2.1.3-1:** 空腹時にオザニモドを単回投与したとき（パート A）のオザニモドの平均血漿中濃度推移（+SD）




Source: RPCS001 CSR, Figure 2
Abbreviations: CSR = clinical study report; h = hour(s); HCl = hydrochloride; RPC1063 = ozanimod; SD = standard deviation; vs = versus.
Note: The dose levels of ozanimod are represented as ozanimod HCl in the figure legend (i.e. 0.3 mg ozanimod HCl = 0.276 mg ozanimod; 1 mg ozanimod HCl = 0.92 mg ozanimod; 2 mg ozanimod HCl = 1.84 mg ozanimod; 3 mg ozanimod HCl = 2.76 mg ozanimod).

**Table 2.2.1.3-1:** 空腹時にオザニモドを単回投与したときのオザニモドの PK パラメータの要約統計量（パート A）

| Dose (mg) | Statistics | Tmax[a] (h) | Cmax (ng/mL) | AUC0-inf (ng•h/mL) | t1/2 (h) | CL/F (L/h) | Vz/F (L/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.276 | N | 4 | 4 | NC | NC | NC | NC |
| | Mean | 10.0 | 0.0707 | | | | |
| | (SD) | (2.00-12.0) | (0.018) | | | | |
| | CV% | | 25.6 | | | | |
| 0.92 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 12.0 | 0.148 | 4.40 | 17.8 | 233 | 81.9 |
| | (SD) | (6.00-12.0) | (0.031) | (0.76) | (3.32) | (36.9) | (21.8) |
| | CV% | | 21.1 | 17.4 | 18.7 | 15.9 | 26.7 |



Approved v2.0

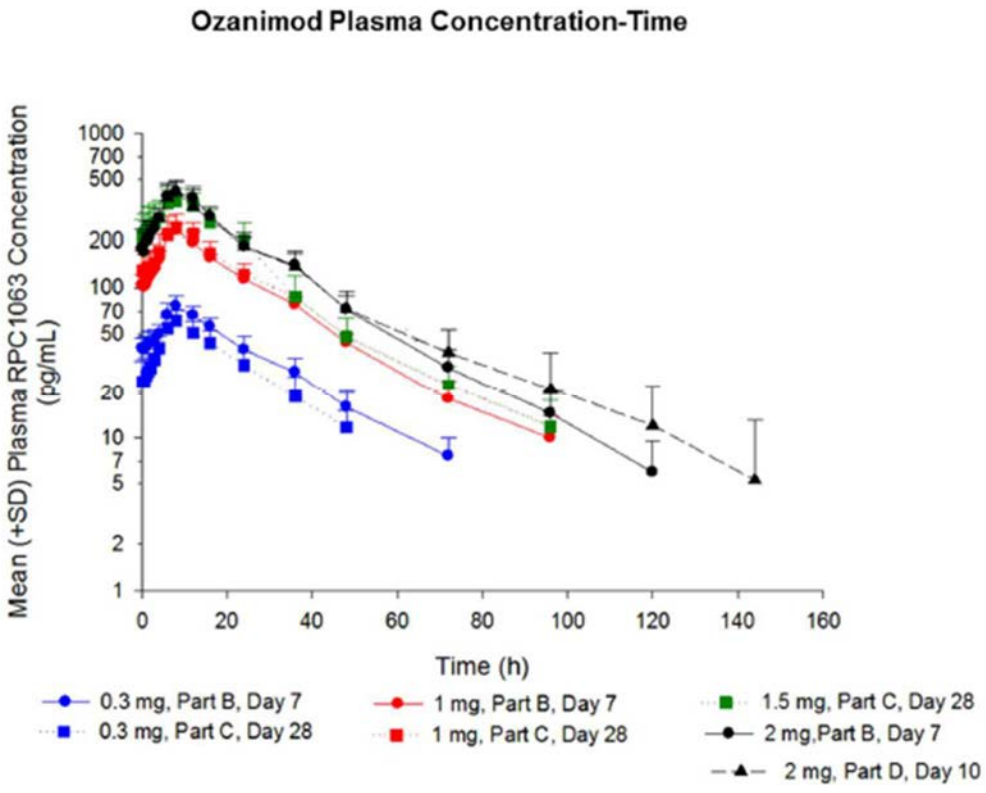
**Table 2.2.1.3-1:** 空腹時にオザニモドを単回投与したときのオザニモドの PK パラメータの要約統計量（パート A）

| Dose (mg) | Statistics | Tmax[a] (h) | Cmax (ng/mL) | AUC0-inf (ng•h/mL) | t1/2 (h) | CL/F (L/h) | Vz/F (L/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.84 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 8.00 | 0.231 | 6.56 | 15.8 | 333 | 102 |
| | (SD) | (8.00-12.0) | (0.073) | (1.95) | (1.95) | (116) | (25.2) |
| | CV% | | 31.7 | 29.7 | 12.3 | 34.7 | 24.8 |
| 2.76 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 10.0 | 0.392 | 11.60 | 16.6 | 303 | 92.0 |
| | (SD) | (8.00-12.0) | (0.140) | (4.92) | (5.11) | (139) | (20.0) |
| | CV% | | 35.8 | 42.3 | 30.8 | 45.9 | 21.8 |

Source: RPCS001 PK report [redacted], Table 1
Abbreviations: AUC0-inf = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL/F = apparent total body clearance; Cmax = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; h = hour(s); N = number of subjects; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; t1/2 = terminal elimination half-life; Tmax = time at which the maximum concentration was observed; Vz/F = apparent volume of distribution associated with the terminal phase.

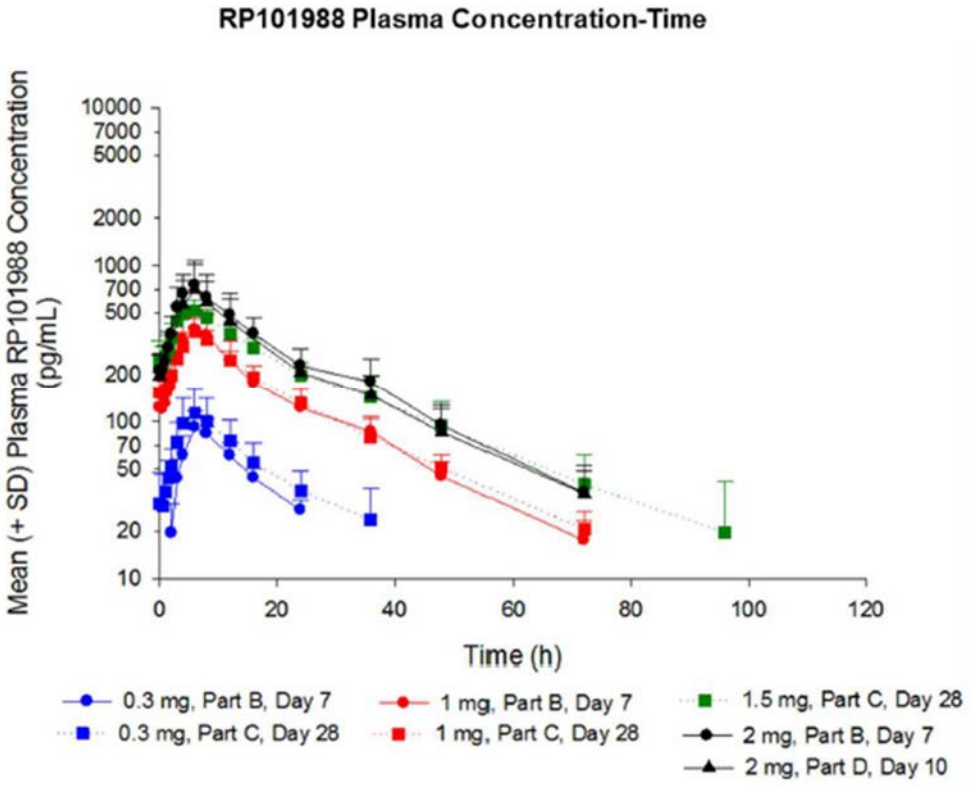
[a] Data displayed as N, median, and range only.

**Figure 2.2.1.3-2:** オザニモドを反復投与したときのオザニモド、RP101988 及び RP101075 の平均血漿中濃度推移（+SD）（パート B、C 及び D）



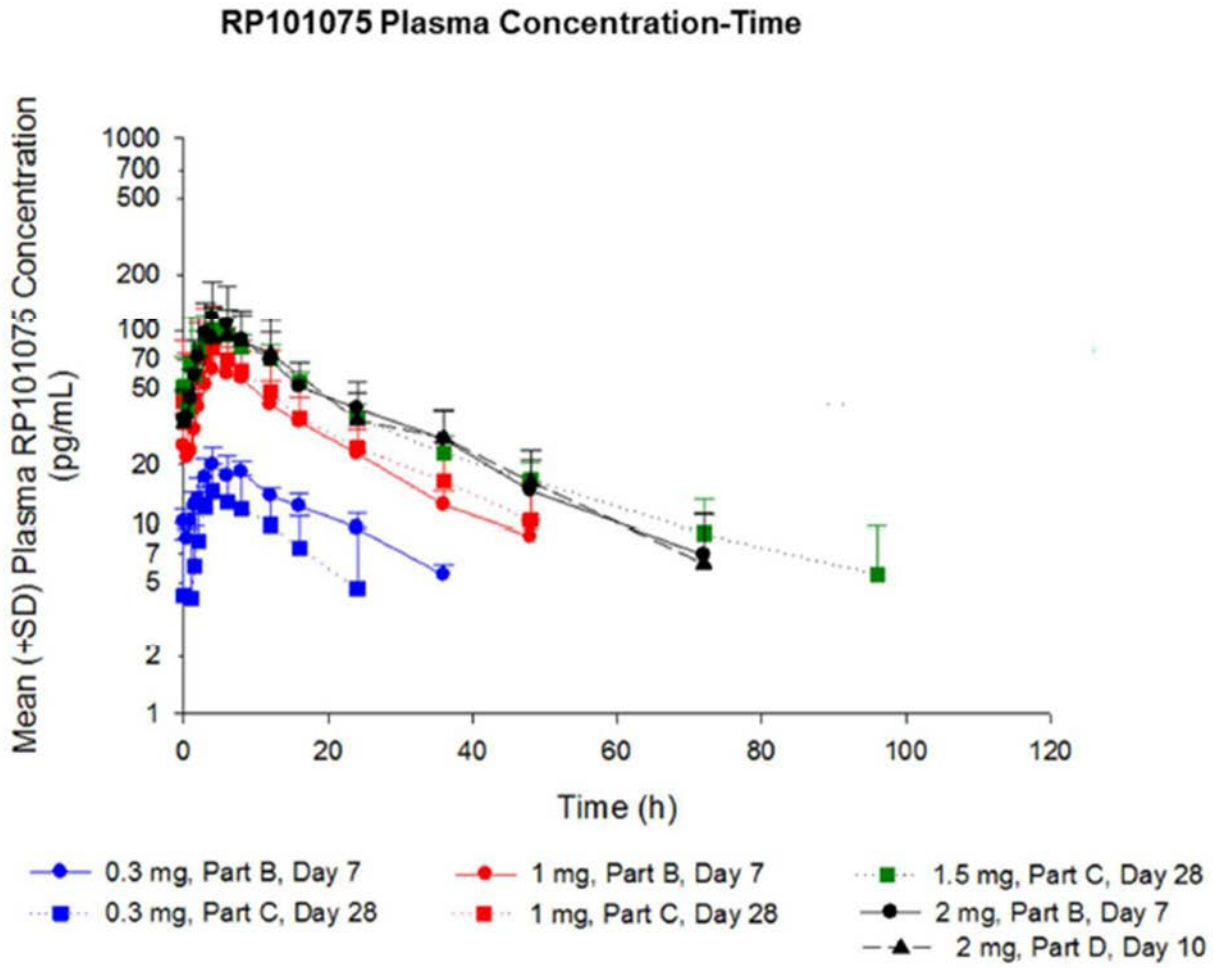



Approved v2.0






Approved v2.0




Sources: RPCS001 Pharmacokinetic Report Amendment 1, Figure 11-2, Figure 11-4, and Figure 11-6
Abbreviations: h = hour(s); HCl = hydrochloride; RPC1063 = ozanimod; SD = standard deviation.
Note: The dose levels of ozanimod are represented as ozanimod HCl in the figure legend (i.e. 0.3 mg ozanimod HCl = 0.276 mg ozanimod; 1 mg ozanimod HCl = 0.92 mg ozanimod; 1.5 mg ozanimod HCl = 1.38 mg ozanimod; 2 mg ozanimod HCl = 1.84 mg ozanimod).



Approved v2.0

**Table 2.2.1.3-2:** オザニモドを反復投与したときのオザニモドの PK パラメータの要約統計量（パート B 及び C）

| Dose (mg) | Statistics | Tmax[a] (h) | Cmax (pg/mL) | AUC(TAU) (pg•h/mL) | Cmin (pg/mL) | t1/2 (h) | CL/F (L/h) | Vz/F (L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ozanimod PK (7 days): Part B** | | | | | | | | |
| 0.276 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean (SD) | 8.00 (8.00-8.00) | 75.6 (13.4) | 1330 (206) | 39.2 (8.76) | 21.1 (5.00) | 231 (44.5) | 7030 (2039) |
| | CV% | | 17.7 | 15.5 | 22.3 | 23.7 | 19.2 | 29.0 |
| 0.92 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean (SD) | 8.00 (6.00-12.00) | 245 (29.6) | 3931 (277) | 114 (11.0) | 19.7 (4.92) | 255 (18.8) | 7237 (1701) |
| | CV% | | 12.1 | 7.0 | 9.7 | 24.9 | 7.4 | 23.5 |
| 1.84 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean (SD) | 8.00 (6.00-12.00) | 429 (67.6) | 7080 (1040) | 186 (23.7) | 21.9 (2.60) | 288 (45.0) | 9069 (1691) |
| | CV% | | 15.8 | 14.6 | 12.7 | 11.9 | 15.6 | 18.6 |
| **Ozanimod PK (28 days): Part C** | | | | | | | | |
| 0.276 | N | 5 | 5 | 5 | 5 | ND | 5 | ND |
| | Mean (SD) | 8.00 (8.00-8.00) | 61.1 (10.3) | 1040 (184) | 31.1 (6.56) | | 298 (59.1) | |
| | CV% | | 16.8 | 17.8 | 21.1 | | 19.8 | |
| 0.92 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 4 | 6 | 4 |
| | Mean (SD) | 8.00 (8.00-8.05) | 243 (52.4) | 4260 (869) | 122 (20.6) | 20.4 (2.12) | 243 (45.3) | 7875 (1507) |
| | CV% | | 21.6 | 20.4 | 16.9 | 10.4 | 18.7 | 19.1 |
| 1.38 | N | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 5 | 4 |
| | Mean (SD) | 8.00 (6.00-12.00) | 368 (74.5) | 6750 (1630) | 199 (59.3) | 22.9 (3.99) | 233 (56.1) | 8082 (675) |
| | CV% | | 20.3 | 24.1 | 29.8 | 17.4 | 24.1 | 8.40 |

Source: RPCS001 Pharmacokinetic Report Amendment 1, Table 11-4

Abbreviations: AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to end of the dose interval; CL/F = apparent total body clearance; Cmax = maximum observed plasma concentration; Cmin = minimum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; h = hour(s); N = number of subjects; ND = not determined; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; t1/2 = terminal elimination half-life; Tmax = time at which the maximum concentration was observed; Vz/F = apparent volume of distribution associated with the terminal phase.

[a] Data displayed as N, median, and range only.



Approved v2.0

**Table 2.2.1.3-3:** オザニモドを反復投与したときの RP101988 及び RP101075 の PK パラメータの要約統計量（パート B 及び C）

| Dose (mg) | Statistics | Tmax[a] (h) | Cmax (pg/mL) | AUC(TAU) (pg•h/mL) | Cmin (pg/mL) | t1/2 (h) | AUC(TAU), M/P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **RP101988 PK (7 days): Part B** | | | | | | | |
| 0.276 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | ND | 6 |
| | Mean (SD) | 6.01 (6.00-8.00) | 138 (34.5) | 2160 (417) | 56.0 (9.43) | | 1.64 (0.578) |
| | CV% | | 24.9 | 19.3 | 16.8 | | 35.3 |
| 0.92 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | ND | 6 |
| | Mean (SD) | 6.01 (6.00-8.00) | 392 (133) | 5510 (1730) | 123 (38.4) | | 1.35 (0.394) |
| | CV% | | 34.0 | 31.3 | 31.3 | | 29.1 |
| 1.84 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 4 | 6 |
| | Mean (SD) | 6.00 (4.00-6.00) | 756 (268) | 10600 (2910) | 229 (67.4) | 17.4 (2.41) | 1.43 (0.300) |
| | CV% | | 35.5 | 27.5 | 29.4 | 13.8 | 20.9 |
| **RP101988 PK (28 days): Part C** | | | | | | | |
| 0.276 | N | 5 | 5 | 5 | 5 | ND | 5 |
| | Mean (SD) | 6.00 (6.00-6.05) | 114 (48.0) | 1610 (598) | 36.3 (11.9) | | 1.50 (0.434) |
| | CV% | | 42.0 | 37.1 | 32.9 | | 29.0 |
| 0.92 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | ND | 6 |
| | Mean (SD) | 6.00 (6.00-8.00) | 384 (75.4) | 5540 (955) | 131 (32.1) | | 1.28 (0.227) |
| | CV% | | 19.6 | 17.2 | 24.4 | | 17.7 |
| 1.38 | N | 5 | 5 | 5 | 5 | ND | 5 |
| | Mean (SD) | 6.00 (4.00-6.00) | 532 (79.3) | 8370 (1230) | 200 (40.4) | | 1.23 (0.239) |
| | CV% | | 14.9 | 14.7 | 20.1 | | 19.3 |
| **RP101075 PK (7 days): Part B** | | | | | | | |
| 0.276 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | ND | 6 |
| | Mean (SD) | 4.01 (3.00-12.00) | 20.7 (4.03) | 328 (38.5) | 9.47 (1.72) | | 0.284 (0.0617) |
| | CV% | | 19.5 | 11.7 | 18.2 | | 21.7 |



Approved v2.0

**Table 2.2.1.3-3: オザニモドを反復投与したときの RP101988 及び RP101075 の PK パラメータの要約統計量（パート B 及び C）**

| Dose (mg) | Statistics | Tmax[a] (h) | Cmax (pg/mL) | AUC(TAU) (pg•h/mL) | Cmin (pg/mL) | t1/2 (h) | AUC(TAU), M/P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.92 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | ND | 6 |
| | Mean (SD) | 5.07 (4.00-8.28) | 67.0 (22.3) | 955 (317) | 22.9 (7.39) | | 0.271 (0.0804) |
| | CV% | | 33.2 | 33.2 | 32.3 | | 29.7 |
| 1.84 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | ND | 6 |
| | Mean (SD) | 4.00 (4.00-6.00) | 120 (64.3) | 1620 (657) | 39.2 (14.9) | | 0.251 (0.0742) |
| | CV% | | 53.4 | 40.6 | 38.0 | | 29.6 |
| **RP101075 PK (28 days): Part C** | | | | | | | |
| 0.276 | N | 5 | 5 | 4 | 3 | ND | 4 |
| | Mean (SD) | 4.00 (4.00-6.05) | 14.9 (5.00) | 241 (97.2) | 7.76 (3.42) | | 0.244 (0.0870) |
| | CV% | | 33.5 | 40.4 | 44.0 | | 35.7 |
| 0.92 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | ND | 6 |
| | Mean (SD) | 6.00 (3.18-8.00) | 83.7 (58.8) | 1120 (664) | 24.4 (13.4) | | 0.293 (0.153) |
| | CV% | | 70.2 | 59.4 | 55.0 | | 52.3 |
| 1.38 | N | 5 | 5 | 5 | 5 | ND | 5 |
| | Mean (SD) | 4.00 (1.00-6.00) | 124 (31.1) | 1570 (222) | 34.9 (6.40) | | 0.272 (0.0739) |
| | CV% | | 25.2 | 14.2 | 18.3 | | 27.1 |

Sources: RPCS001 Pharmacokinetic Report Amendment 1, Table 11-7, Table 11-10, and Table 11-15
Abbreviations: AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to end of the dose interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; Cmin = minimum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; h = hour(s); M/P = metabolite to parent ratio; N = number of subjects; ND = not determined; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; t1/2 = terminal elimination half-life; Tmax = time at which the maximum concentration was observed.

[a] Data displayed as N, median, and range only.



Approved v2.0

オザニモドの尿中排泄率（投与量に対する割合）及び腎クリアランスの平均値は、単回経口投与で0.03%～0.06%及び 0.116～0.287 L/h、7 日間の反復経口投与で 0.04%～0.09%及び 0.189～0.435 L/h、28 日間の反復経口投与で 0.03%～0.06%及び 0.229～0.291 L/h であった。

薬力学

**末梢血中リンパ球数**

オザニモドの投与に伴い、用量及び投与期間依存的な末梢血中のリンパ球数の減少が認められた（Table 2.2.1.3-4）。0.276、0.92 及び 1.38 mg の 28 日間投与後（パート C）のリンパ球数のベースラインからの減少率の中央値は、それぞれ 34%、65%及び 68%であった。0.92 mg 又は 1.38 mg を 28 日間投与した被験者の多くでは、リンパ球数は最終投与後 72 時間以内に基準範囲に回復した。0.92 mg 及び 1.38 mg の両用量で、ナイーブ T 細胞、セントラルメモリーT 細胞、エフェクターメモリーT 細胞及び B 細胞の減少、0.92 mg の用量のみで TEMRA 細胞の減少が見られ、いずれの用量でも NK 細胞数に対する影響はほとんど認められなかった（Table 2.2.1.3-5、CSR Appendix 16.2.5 Table H）。これらの結果から、オザニモドは末梢血中の特定のリンパ球サブセットを減少させることが示された。

**Table 2.2.1.3-4: オザニモドを 28 日間反復投与したとき（パート C）の末梢血中のリンパ球数のベースラインからの変化（%）**

| Time of Lymphocyte Assessment | | Ozanimod Daily Dose for 28 Days | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 0.276 mg (N = 6) | 0.92 mg (N = 6) | 1.38 mg (N = 5) |
| Day 28, Predose | Median[a] | -33.3 | -61.9 | -56.3 |
| | Minimum[a] | -18.8 | -44.4 | -50.0 |
| | Maximum[a] | -52.9 | -80.0 | -71.4 |
| Day 28, Postdose nadir | Median[b] | -48.1 (12 h) | -71.1 (8 h) | -77.4 (16 h) |
| | Minimum[b] | -7.7 | -61.9 | -68.4 |
| | Maximum[b] | -65.5 | -75.0 | -80.0 |
| Day 29, 24 h after final dose | Median[a] | -33.6 | -65.2 | -68[c] |
| | Minimum[a] | -20.0 | -31.3 | -56.3 |
| | Maximum[a] | -73.3 | -76.5 | -75.0 |

Source: RPCS001 CSR, Table 21
Abbreviations: CSR = clinical study report; h = hour(s); N = number of subjects; PK = pharmacokinetics.

[a] Data are median percent change with respect to baseline lymphocyte count.
[b] Data are median percent change with respect to time-matched lymphocyte count on the day prior to the first ozanimod dose.
[c] The apparent large decrease from Day 28 to Day 29 was mostly driven by Subject 1001 with -56% on Day 28 and -75% on Day 29. The Day 29 value fits with the values seen at 8, 12 and 16 hours in the final dosage interval (ie, -74%, -74%, and -80%, respectively). The PK data for this subject following falls in line with the other subjects.



Approved v2.0

**Table 2.2.1.3-5: オザニモド 1.38 mg の 28 日間投与（パート C）がフローサイトメトリーで測定した末梢血中のリンパ球サブセットに及ぼす影響**

| Lymphocyte Subtype | Phenotype Evaluated By Flow Cytometry | Ozanimod (N=5) | | Placebo (N=2) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | % Change Day 28[a] | % Change Day 42[b] | % Change Day 28[a] | % Change Day 42[b] |
| Naïve T | CD4+CCR7+ 45RA+ | -86 | -38 | +8 | +7 |
| Central memory | CD4+CCR7+ 45RO+ | -88 | -52 | +8 | -6 |
| TEMRA | CD4+CCR7- 45RA+ | -3 | +54 | +35 | +66 |
| Effector memory | CD4+CCR7- 45RO+ | -69 | -41 | -19 | -5 |
| Naïve T | CD8+CCR7+ 45RA+ | -85 | -40 | +51 | +51 |
| Central memory | CD8+CCR7+ 45RO+ | -83 | -55 | +58 | +34 |
| TEMRA | CD8+CCR7- 45RA+ | +7 | -6 | +58 | +53 |
| Effector memory | CD8+CCR7- 45RO+ | -39 | -33 | +22 | +29 |
| Total T cells | CD3+ CD20- | -68 | -39 | -5 | -7 |
| B cells | CD3- CD20+ | -77 | -49 | -3 | 0 |
| Natural Killer cells | CD3- CD16/56+ | +18 | +2 | +33 | -9 |

Source: RPCS001 CSR, Table 22
Abbreviations: CSR = clinical study report; N = number of subjects; TEMRA = CD45RA positive T effector memory cells.

a Mean percent change in cell count on Day 28 relative to pre-treatment
b Mean percent change in cell count following 14 day recovery

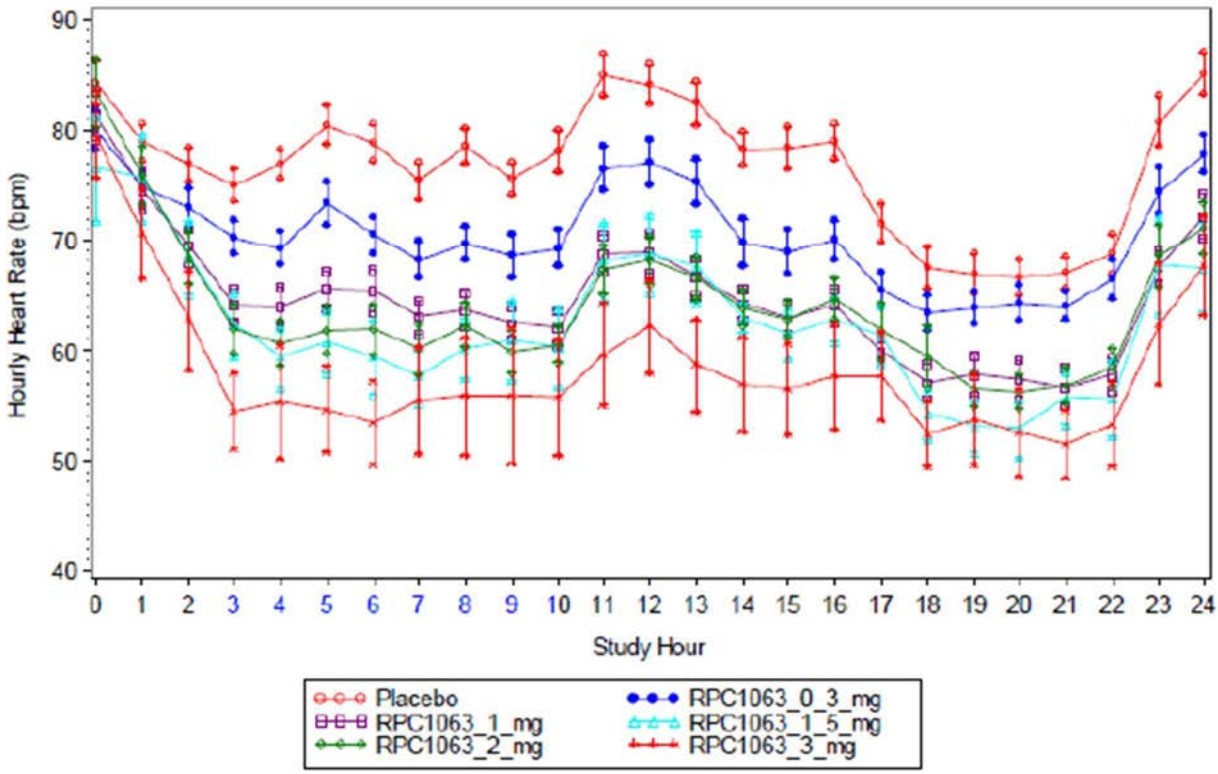
### 心拍数

心電図テレメトリーで測定したところ、Figure 2.2.1.3-3 に示すようにプラセボ群を含むパート A、B 及び C のすべての被験者で投与 1 日目の初回投与後 24 時間にわたり、HR が低下した。プラセボ群を含むすべての被験者で認められた HR のパターンは、日内変動と一致していた。後半 12 時間の HR の低下も正常な日内変動と一致していたが、その低下はオザニモド群の方がプラセボ群より大きく、オザニモドの用量に依存的で、2.76 mg で最も大きな低下が認められた。1 時間ごとに測定した平均 HR の最低値は 21 時間目の 51.6 bpm であり、睡眠中に観察された HR の日内低下と一致していた。測定時刻を一致させたベースラインを用いて日内変動を補正すると、ベースラインからの変化量は投与後 6 時間以内に最大となった。



Approved v2.0

**Figure 2.2.1.3-3:** **1 日目における 1 時間ごとの平均心拍数（平均 bpm±SEM）の実測値（パート A、B 及び C）**



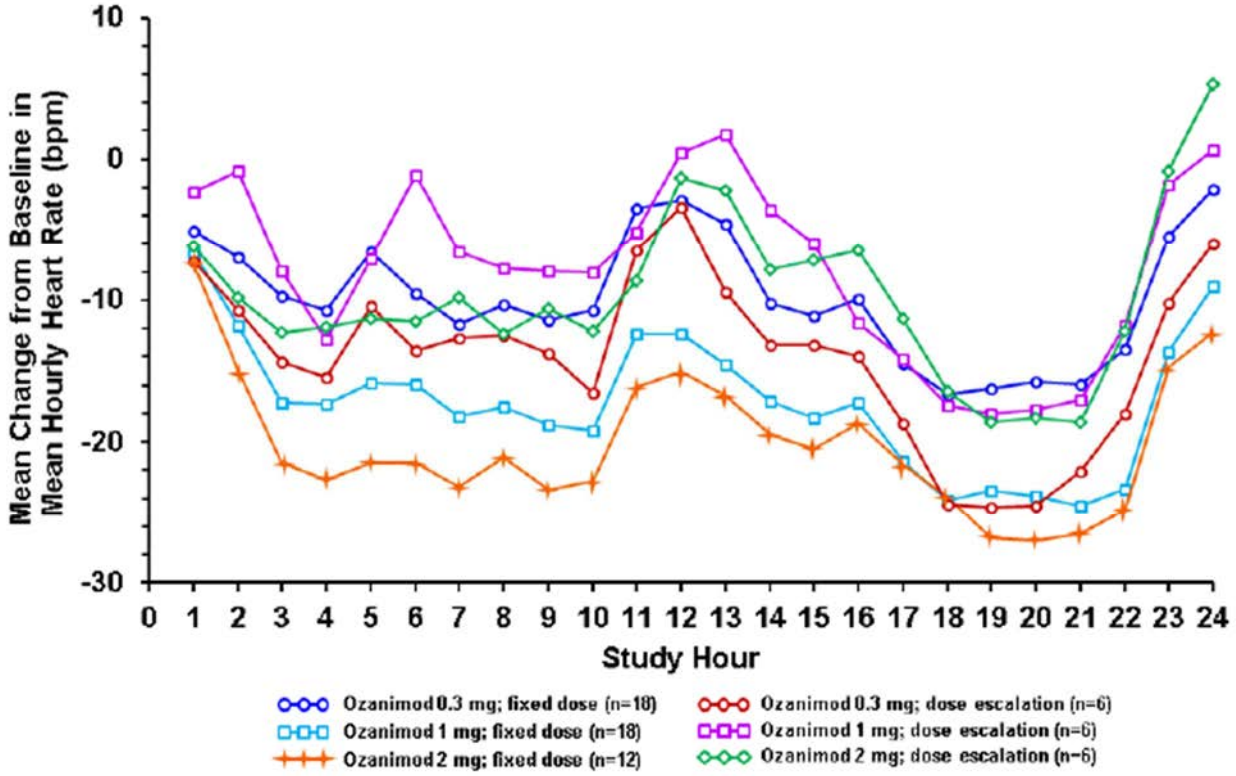

Source: RPCS001 CSR, Figure 15
Abbreviations: bpm = beats per minute; CSR = clinical study report; HCl = hydrochloride; RPC1063 = ozanimod; SEM = standard error of the mean.
Note: The dose levels of ozanimod are represented as ozanimod HCl in the figure legend (i.e. 0.3 mg ozanimod HCl = 0.276 mg ozanimod; 1 mg ozanimod HCl = 0.92 mg ozanimod; 1.5 mg ozanimod HCl = 1.38 mg ozanimod; 2 mg ozanimod HCl = 1.84 mg ozanimod; 3 mg ozanimod HCl = 2.76 mg ozanimod).

HR の大幅な低下を軽減するための漸増法を、用量漸増投与コホート（パート D）で検討した。Figure 2.2.1.3-4 に示すように、パート D で 0.276 mg 投与した 1 日目の結果は、0.276 mg を固定用量で投与した被験者（パート A、B 及び C）の 1 日目のデータと同様であった。しかし、パート D で 0.92 mg（6 日目）及び 1.84 mg（8 日目）で用量漸増した場合に認められた HR の低下は、0.92 mg 及び 1.84 mg を固定用量で投与した被験者（0.92 mg：パート A、B 及び C、1.84 mg：パート A 及び B）で 1 日目に認められた HR の低下と比較して小さかった。この結果から、漸増法により、固定用量で高用量のオザニモドを投与したときにみられた HR への影響が軽減されることが示唆された。



Approved v2.0

**Figure 2.2.1.3-4:** **オザニモドの固定用量（パート A、B 及び C）での投与 1 日目と用量漸増（パート D）の各用量での投与 1 日目における 1 時間ごとの平均心拍数の測定当日の投与前値からの平均変化量の比較**




Source: Tran, 2017[4] (the data for plotting were obtained from RPCS001 CSR, Table 34)
Abbreviations: bpm = beats per minute; CSR = clinical study report; HCl = hydrochloride; n = number of observations.
Note: The dose levels of ozanimod are represented as ozanimod HCl in the figure legend (i.e. 0.3 mg ozanimod HCl = 0.276 mg ozanimod; 1 mg ozanimod HCl = 0.92 mg ozanimod; 2 mg ozanimod HCl = 1.84 mg ozanimod).

本試験の結果から、単回投与、反復投与及び漸増投与のいずれにおいてもオザニモドの忍容性は概ね良好であった。

### 2.2.2 健康成人被験者を対象にオザニモドを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するランダム化 3 期クロスオーバー試験（RPC01-1901 試験、モジュール 5.3.3.4-1）

オザニモド 0.92 mg を食後又は空腹時に単回経口投与したとき、AUC0-inf 及び Cmax の GLSMR の 90%CI が 0.80 から 1.25 の範囲内であることから、食事（高脂肪食及び低脂肪食）はいずれも曝露量に影響を及ぼさなかった。



Approved v2.0

主要活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 のデータは得られていないが、食事は未変化体の吸収のみに影響を及ぼすため、代謝物の代謝又は排泄に影響を及ぼすことはないと考えられる。本試験の結果から、食事の有無にかかわらずオザニモドを投与できることが裏付けられた。

本試験の目的、方法及び結果の詳細はモジュール 2.7.1 に要約した。

### 2.2.3 健康成人被験者を対象にオザニモドを単回投与したときの薬物動態に対する CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬（イトラコナゾール）及び誘導薬（リファンピシン）の影響を評価するオープンラベル第 1 相試験（RPC01-1902 試験、モジュール 5.3.3.4-2）

#### 2.2.3.1 目的

本試験の主要目的は、健康成人を対象にオザニモドを単回投与したときの PK に対する CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬（イトラコナゾール）及び誘導薬（リファンピシン）の影響を評価することであった。

#### 2.2.3.2 方法

本試験は、健康成人を対象とした第 1 相、単施設、オープンラベル、2 期、1 投与順序クロスオーバー、並行群間 DDI 試験であった。本試験では組み入れた 36 例を各 18 例からなる 2 群に分け、1 日目に第 1 群及び第 2 群にオザニモドを単回投与（第 1 群：0.23 mg、第 2 群：0.92 mg）した後、7 日間の休薬期間を設けた。第 1 群では、8～16 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD 投与し、11 日目にオザニモド 0.23 mg を投与した。第 2 群では、8～14 日目にリファンピシン 600 mg を QD 投与し、14 日目にオザニモド 0.92 mg を投与した。血液検体を投与前及び投与後 72 又は 144 時間まで採取し、オザニモド、微量活性代謝物（RP101988、RP101442 及び RP101075）及び微量不活性代謝物 RP101124 の PK を評価した。

#### 2.2.3.3 結果の要約

イトラコナゾールの反復投与ではオザニモド及び RP101988 の曝露量に影響は認められなかったが、RP101075 の曝露量はわずかに減少した（約 25%）（Table 2.2.3.3-1）。リファンピシンの反復投与では、オザニモド及び RP101075 の AUC がわずかに減少し（それぞれ約 25%及び約 14%）、RP101988 の AUC はわずかに増加した（約 15%）（Table 2.2.3.3-2）。

**Table 2.2.3.3-1: イトラコナゾールの併用状況別のオザニモド 0.23 mg 単回投与時のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の PK パラメータ**

| Analyte | PK Parameter (units) | N | Geometric LS Mean | | Ratio of Geometric LS Mean (Test to Reference) | 90% CI for Geometric LS Mean Ratio (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Test (Ozanimod + Itraconazole) | Reference (Ozanimod Alone) | | |
| Ozanimod[a] | AUC0-inf (pg•h/mL) | 11 | 1510 | 1423 | 1.062 | (0.998, 1.130) |



Approved v2.0

**Table 2.2.3.3-1:** **イトラコナゾールの併用状況別のオザニモド 0.23 mg 単回投与時のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の PK パラメータ**

| Analyte | PK Parameter (units) | N | Geometric LS Mean | | Ratio of Geometric LS Mean (Test to Reference) | 90% CI for Geometric LS Mean Ratio (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Test (Ozanimod + Itraconazole) | Reference (Ozanimod Alone) | | |
| | AUC(0-T) (pg•h/mL) | 15 | 1161 | 1100 | 1.056 | (0.983, 1.133) |
| | Cmax (pg/mL) | 15 | 39 | 36 | 1.070 | (0.977, 1.172) |
| RP101988 | AUC(0-T) (pg•h/mL) | 15 | 460 | 480 | 0.958 | (0.718, 1.279) |
| | Cmax (pg/mL) | 15 | 45 | 45 | 1.003 | (0.918, 1.095) |
| RP101075[b] | AUC(0-T) (pg•h/mL) | 6 | 56 | 72 | 0.769 | (0.512, 1.155) |
| | Cmax (pg/mL) | 13 | 6 | 9 | 0.754 | (0.675, 0.841) |

Sources: RPC01-1902 CSR, Table 9, Table 11, and Table 13
Abbreviations: λz = terminal elimination rate constant; AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC0-inf = AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC(0-T) = AUC from time 0 to last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; LS = least squares; N = number of subjects; ND = not determined; PK = pharmacokinetic; $R^2$ = coefficient of determination.
Note: The log-transformed PK parameters (Cmax, AUC(0-T), and AUC0-inf) were analyzed using a linear mixed model, with fixed effects for treatment and subject as a random effect. For statistical comparison, only subjects who completed all study treatments for the assigned group and had PK parameters for the treatments being compared were included in the comparison.

[a] If the extrapolated AUC0-inf > 20% or if ND due to $R^2$ < 0.80 or if there were < 3 points available for the determination of λz, then that subject's AUC0-inf was not included in the statistical analysis.

[b] If there were no measurable concentrations, then subjects' parameters were reported as ND and therefore not summarized. If there were < 3 measurable concentrations in the entire profile, then that subject's AUC(0-T) was reported as ND and therefore not summarized.

**Table 2.2.3.3-2:** **リファンピシンの併用状況別のオザニモド 0.92 mg 単回投与時のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の PK パラメータ**

| Analyte | PK Parameter (units) | N | Geometric LS Mean | | Ratio of Geometric LS Mean (Test to Reference) | 90% CI for Geometric LS Mean Ratio (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Test (Ozanimod + Rifampin) | Reference (Ozanimod Alone) | | |
| Ozanimod | AUC0-inf (pg•h/mL) | 16 | 4030 | 5341 | 0.754 | (0.671, 0.849) |



Approved v2.0

**Table 2.2.3.3-2: リファンピシンの併用状況別のオザニモド 0.92 mg 単回投与時のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の PK パラメータ**

| Analyte | PK Parameter (units) | N | Geometric LS Mean | | Ratio of Geometric LS Mean (Test to Reference) | 90% CI for Geometric LS Mean Ratio (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Test (Ozanimod + Rifampin) | Reference (Ozanimod Alone) | | |
| | AUC(0-T) (pg•h/mL) | 16 | 3778 | 4893 | 0.772 | (0.686, 0.869) |
| | Cmax (pg/mL) | 16 | 147 | 171 | 0.862 | (0.771, 0.963) |
| RP101988 | AUC0-inf (pg•h/mL) | 15 | 6426 | 5557 | 1.156 | (1.041, 1.285) |
| | AUC(0-T) (pg•h/mL) | 16 | 5561 | 4858 | 1.145 | (0.984, 1.332) |
| | Cmax (pg/mL) | 16 | 416 | 245 | 1.693 | (1.462, 1.960) |
| RP101075[a] | AUC0-inf (pg•h/mL) | 9 | 742 | 859 | 0.864 | (0.821, 0.909) |
| | AUC(0-T) (pg•h/mL) | 16 | 483 | 619 | 0.781 | (0.606, 1.006) |
| | Cmax (pg/mL) | 16 | 41 | 34 | 1.195 | (0.972, 1.471) |

Sources: RPC01-1902 CSR, Table 17, Table 19, and Table 21
Abbreviations: λz = terminal elimination rate constant; AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC0-inf = AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC(0-T) = AUC from time 0 to last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; LS = least squares, N = number of subjects; ND = not determined; PK = pharmacokinetic; $R^2$ = coefficient of determination; Rifampin = Rifampicin.
Note: The log-transformed PK parameters (Cmax, AUC0-inf, and AUC(0-T)) were analyzed using a linear mixed model, with fixed effects for treatment and subject as a random effect. For statistical comparison, only subjects who completed all study treatments for the assigned group and had PK parameters for the treatments being compared were included in the comparison. If the extrapolated AUC0-inf > 20% or if ND due to $R^2 < 0.80$ or if there were < 3 points available for the determination of λz, then that subject's AUC0-inf was not included in the statistical analysis.

[a] If there were < 3 measurable concentrations in the entire profile, then that subject's AUC(0-T) was reported as ND and therefore not summarized.

本試験の結果から、CYP3A 及び P-gp がオザニモドの代謝及び体内動態に果たす役割は非常に小さいことが示された。



Approved v2.0

### 2.2.4 健康成人被験者を対象にオザニモドを単回投与したときの薬物動態に対するシクロスポリン（P-gp 及び BCRP の強い阻害薬）の影響を評価するオープンラベル 2 期クロスオーバー第 1 相試験（RPC01-1903 試験、モジュール 5.3.3.4-3）

#### 2.2.4.1 目的

本試験の主要目的は、健康成人にオザニモドを単回投与したときのオザニモド及びその代謝物の PK に対するシクロスポリン（P-gp 及び BCRP の強い阻害薬）の影響を評価することであった。

#### 2.2.4.2 方法

本試験は健康成人にオザニモドを単回投与する第 1 相、単施設、オープンラベル、固定順序 2 期クロスオーバー試験であった。本試験には計 18 例を組み入れ、連続する 2 投与期において、一晩絶食後にオザニモド 0.23 mg を単回投与した。投与期の内訳はオザニモド単独の単回経口投与（投与期 1、投与 A）及びオザニモドとシクロスポリン 600 mg の併用単回経口投与（投与期 2、投与 B）であった。投与 A と投与 B の間に 7 日間の休薬期間を設けた。オザニモド、微量活性代謝物（RP101988、RP101075 及び RP101442）及び微量不活性代謝物 RP101124 の PK 評価のため、投与前及び投与後 72 時間まで血液検体を採取した。主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 については、本試験終了後に実施されたヒトでのマスバランス試験（RPC01-1909 試験）にて同定されたため、本試験では測定しなかった。

#### 2.2.4.3 結果の要約

シクロスポリンはオザニモドの曝露量には影響を及ぼさなかったが、BCRP の基質である RP101988 の曝露量は約 2 倍に増加させ、これは BCRP 阻害によるものと考えられた。RP101075 の曝露量も同様に増加したが、RP101075 が P-gp/BCRP の基質ではないことから、RP101075 に変換されたためと考えられた（Table 2.2.4.3-1）。RP101988 の曝露量は P-gp 阻害ではなく BCRP 阻害による影響を受けると考えられたものの、P-gp 又は BCRP の基質ではない CC112273 及び CC1084037 の曝露量は BCRP 阻害の直接的な影響を受けないと予想された。しかしながら、CC112273 は RP101075 から直接生成されるか、CC112273 の代謝物である CC1084037 から直接生成されるため、RP101988 を介した RP101075 の増加により、CC112273 も同様に増加するかどうかは不明である。

**Table 2.2.4.3-1: シクロスポリン 600 mg 単回投与との併用状況別のオザニモド 0.23 mg 単回投与時のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の主要 PK パラメータ**

| Analyte | PK Parameter (units) | N | Geometric LS Mean | | Ratio of Geometric LS Mean (Test to Reference) | 90% CI for Geometric LS Mean Ratio (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Test (Ozanimod + Cyclosporine) | Reference (Ozanimod Alone) | | |
| Ozanimod[a] | AUC0-inf (pg•h/mL) | 12 | 1428 | 1410 | 1.013 | (0.950, 1.080) |
| | AUC(0-T) | 16 | 1134 | 1116 | 1.016 | (0.950, 1.087) |



Approved v2.0

**Table 2.2.4.3-1: シクロスポリン 600 mg 単回投与との併用状況別のオザニモド 0.23 mg 単回投与時のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の主要 PK パラメータ**

| Analyte | PK Parameter (units) | N | Geometric LS Mean | | Ratio of Geometric LS Mean (Test to Reference) | 90% CI for Geometric LS Mean Ratio (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Test (Ozanimod + Cyclosporine) | Reference (Ozanimod Alone) | | |
| | (pg•h/mL) | | | | | |
| | Cmax (pg/mL) | 16 | 43 | 44 | 0.975 | (0.909, 1.045) |
| RP101988 | AUC(0-T) (pg•h/mL) | 16 | 1649 | 709 | 2.324 | (2.011, 2.686) |
| | Cmax (pg/mL) | 16 | 110 | 56 | 1.960 | (1.781, 2.158) |
| RP101075 | AUC(0-T) (pg•h/mL) | 16 | 182 | 98.8 | 1.840 | (1.474, 2.296) |
| | AUC(0-12h) (pg•h/mL) | 16 | 141 | 72.2 | 1.946 | (1.683, 2.250) |
| | Cmax (pg/mL) | 16 | 19.6 | 9.97 | 1.966 | (1.661, 2.327) |

Sources: RPC01-1903 CSR, Table 7, Table 9, and Table 11
Abbreviations: λz = terminal elimination rate constant; AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(0-12h) = AUC from time 0 to 12 hours postdose; AUC0-inf = AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC(0-T) = AUC from time 0 to last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; LS = least squares; N = number of subjects; ND = not determined; PK = pharmacokinetics; $R^2$ = coefficient of determination.
Note: The log-transformed PK parameters (Cmax , AUC0-inf, and AUC(0-T)) were analyzed using a linear mixed-effect model, with fixed effects for treatment and subject as a random effect. For statistical comparison, only paired data were used. Only subjects who had evaluable PK parameters for both treatments were included in the corresponding comparison. Mean was based on the number of subjects included in the statistical analysis.

[a] If the extrapolated AUC0-inf > 20% or if ND due to $R^2$ < 0.80 or if there were < 3 points available for the determination of λz, then that subject's AUC0-inf was not included in the statistical analysis.

以上より、シクロスポリンはオザニモドの曝露量に影響を及ぼさなかったが、RP101988 の曝露量は約 2 倍に増加させ、RP101075 の曝露量についても同様に増加させた。



Approved v2.0

### 2.2.5 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象にオザニモドを単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を評価する第 1 相オープンラベル試験（RPC01-1904 試験、モジュール 5.3.3.3-1）

#### 2.2.5.1 目的

本試験の主要目的は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者にオザニモドを単回経口投与したときの PK を肝機能が正常な被験者と比較することであった。

#### 2.2.5.2 方法

本試験は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者にオザニモドを単回投与する第 1 相、オープンラベル、並行群間比較試験であった。

グループ 1 に軽度の肝機能障害を有する被験者を 8 例、グループ 2 に中等度の肝機能障害を有する被験者を 8 例、またグループ 3 には年齢（±10 歳）及び体重（±20%）をグループ 1 及びグループ 2 の被験者と一致させた肝機能が正常な被験者を 15 例組み入れ、軽食とともにオザニモド 0.23 mg を単回経口投与した。PK 評価用血液検体は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では投与前及び投与後 144 時間まで、肝機能が正常な被験者では投与前及び投与後 72 時間まで採取した。血漿中蛋白結合評価用検体は投与前に 1 回採取した。

本試験ではオザニモド、主要活性代謝物 CC112273、微量活性代謝物（RP101988、RP101075 及び RP101442）及び微量不活性代謝物 RP101124 の血漿中濃度を測定した。主要活性代謝物 CC1084037 は本試験では測定しなかった。

#### 2.2.5.3 結果の要約

軽度の肝機能障害を有する被験者にオザニモド 0.23 mg を単回経口投与したときの総薬物（結合形＋非結合形）の AUC(0-T)は、肝機能が正常な被験者よりもオザニモド及び CC112273 でそれぞれ約 11%及び 31%低く、RP101988 では約 14%高かった（Table 2.2.5.3-1）。

中等度の肝機能障害を有する被験者にオザニモド 0.23 mg を単回経口投与したときの総薬物（結合形＋非結合形）の AUC(0-T)は、肝機能が正常な被験者よりもオザニモド及び RP101988 でそれぞれ約 27%及び 88%高く、CC112273 では約 33%低かった（Table 2.2.5.3-1）。

ほとんどの被験者で RP101075 の AUC を適切に評価できなかったため、軽度又は中等度の肝機能障害が RP101075 の全身曝露量（AUC(0-12h)）に及ぼす影響を評価できなかった。RP101442 の濃度は測定できなかったため、PK パラメータは算出しなかった。

オザニモド、CC112273、RP101988 及び RP101075 の Fu はすべてのグループで同程度であり、Fu の平均値はそれぞれ約 1.73%～1.96%、0.24%～0.29%、5.39%～5.83%及び 1.14%～1.25%であった。軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との間で血漿中蛋白結合率に差は認められなかった。



Approved v2.0

以上より、オザニモド0.23 mgを単回経口投与したとき、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との間で、オザニモド、CC112273、RP101988及びRP101075の全身曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。なお、オザニモドを反復投与したときに肝機能障害がPKに及ぼす影響をRPC-1063-CP-004試験で別途評価した（2.2.19項）。

**Table 2.2.5.3-1: 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者における総薬物（結合形＋非結合形）のPKパラメータの比較**

| Comparison | Primary PK Endpoint | Ratio of Geometric LS Mean (90% CI) of Hepatic Impaired vs Normal Match | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Ozanimod | CC112273 | RP101988 | RP101075 |
| Mild Hepatic Impairment (Test) | Cmax | n = 8 vs 7 | n = 8 vs 7 | n = 8 vs 7 | n = 8 vs 7 |
| | | 1.148 | 0.775 | 1.094 | 0.863 |
| vs | | (0.898, 1.468) | (0.652, 0.921) | (0.710, 1.687) | (0.656, 1.134) |
| Normal Matched (Reference) | AUC0-inf | n = 4 vs 6 | ND | ND | ND |
| | | 1.016 | | | |
| | | (0.758, 1.363) | | | |
| | AUC(0-T) (AUC(0-12h) for RP101075) | n = 8 vs 7 | n = 8 vs 7 | n = 8 vs 7 | ND[a] |
| | | 0.886 | 0.689 | 1.139 | |
| | | (0.676, 1.163) | (0.369, 1.286) | (0.436, 2.975) | |
| Moderate Hepatic Impairment (Test) | Cmax | n = 8 vs 8 | n = 8 vs 8 | n = 8 vs 8 | n = 8 vs 8 |
| | | 1.308 | 0.592 | 1.088 | 1.073 |
| | | (0.936, 1.828) | (0.462, 0.759) | (0.717, 1.651) | (0.743, 1.550) |
| vs | AUC0-inf | n = 8 vs 7 | ND | ND | ND |
| Normal Matched (Reference) | | 1.257 | | | |
| | | (0.925, 1.708) | | | |
| | AUC(0-T) (AUC(0-12h) for RP101075) | n = 8 vs 8 | n = 7 vs 8 | n = 8 vs 8 | ND[a] |
| | | 1.272 | 0.673 | 1.880 | |
| | | (0.933, 1.733) | (0.317, 1.429) | (0.979, 3.609) | |

Sources: RPC01-1904 CSR Amendment, Table 18 and Table 19
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AUC(0-12h) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; AUC0-inf = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; LS = least squares; n = number of nonmissing observations, including imputed zeroes; ND = not determined; PK = pharmacokinetics; vs = versus.

[a] Comparison of AUC(0-12h) for RP101075 was not done due to only 2 subjects (either as a test or reference) in each of the comparison groups.

Note: The log-transformed PK parameters were analyzed using an ANCOVA model with fixed effects for group. Age and weight were included as covariates in the model.



Approved v2.0

### 2.2.6 日本人及び白人の健康成人被験者にオザニモドを投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を評価する第 1 相試験（RPC01-1905 試験、モジュール 5.3.3.3-2）

#### 2.2.6.1 目的

本試験の主要目的は、日本人健康成人被験者にオザニモドを単回及び反復経口投与したときの PK 及び PD を白人健康成人被験者と比較し、評価することであった。

#### 2.2.6.2 方法

本試験は、日本人及び白人の健康成人被験者を対象とした第 1 相、ランダム化、単盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、日本人健康成人被験者にオザニモドを単回及び反復経口投与したときのオザニモド、微量活性代謝物（RP101988、RP101075 及び RP101442）及び微量不活性代謝物 RP101124 の PK 及び PD を白人健康成人被験者と比較した。本試験は、日本人及び白人の健康成人被験者に単回投与するパート 1 及び反復投与するパート 2 の 2 つのパートから構成されている。パート 1 には 49 例（白人 25 例、日本人 24 例）、パート 2 には 20 例（白人 10 例、日本人 10 例）を組み入れた。

パート 1 では、日本人及び白人の被験者にそれぞれオザニモド 0.23、0.46 若しくは 0.92 mg 又はプラセボを単回経口投与し、PK 評価用の血液検体を投与前及び投与後 72 時間まで採取した。

パート 2 では、日本人及び白人の被験者をオザニモド又はプラセボにそれぞれランダムに割り付け（日本人及び白人各 8 例にオザニモド、各 2 例にプラセボ）、反復投与（漸増投与、1～4 日目：0.23 mg QD、5～7 日目：0.46 mg QD、8～12 日目：0.92 mg QD）を行った。PK 評価のために 1 日目の投与前から 12 日目の投与後 72 時間までの複数時点において血液検体を採取した。

本試験では、主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 は測定しなかったが、CC112273 は RPC01-1911 試験（モジュール 5.3.4.1-3）にて測定した。

#### 2.2.6.3 結果の要約

<u>PK</u>

白人被験者と比較して、日本人被験者における単回経口投与後の各曝露量は、オザニモドで約 33%～45%高かったが、RP101988 の曝露量ではわずかに低く（約 9%～15%）、RP101075 の曝露量には明らかな差は認められなかった（Table 2.2.6.3-1）。

白人被験者と比較して、日本人被験者での定常状態（パート 2、投与 12 日目）における各曝露量は、オザニモドで約 25%～31%高かったが、RP101988 の曝露量ではわずかに低く（約 9%～17%）、RP101075 の Cmax は約 21%高かったが、AUC(TAU)及び Cmin に明らかな差は認められなかった（Table 2.2.6.3-2）。



Approved v2.0

**Table 2.2.6.3-1:** 日本人及び白人被験者におけるオザニモド単回経口投与時の用量補正 PK パラメータ（オザニモド、**RP101988** 及び **RP101075**）

| Analyte | Dose-normalized PK Parameter (unit) | Number of Subjects | | Geometric LS Mean | | Ratio of Geometric LS Means (Test to Reference) | 90% CI for Geometric LS Mean Ratio (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Japanese (Test) | Caucasian (Reference) | Japanese (Test) | Caucasian (Reference) | | |
| Ozanimod | Cmax [(pg/mL)/mg] | 18 | 18 | 203 | 152 | 1.330 | (1.162, 1.522) |
| | AUC(0-T) [(pg•h/mL)/mg] | 18 | 18 | 5776 | 3999 | 1.444 | (1.280, 1.629) |
| | AUC0-inf [(pg•h/mL)/mg] | 18 | 17 | 6410 | 4437 | 1.445 | (1.268, 1.647) |
| RP101988 | Cmax [(pg/mL)/mg] | 18 | 18 | 229 | 254 | 0.903 | (0.763, 1.069) |
| | AUC(0-T) [(pg•h/mL)/mg] | 18 | 18 | 3623 | 4262 | 0.850 | (0.654, 1.106) |
| | AUC0-inf [(pg•h/mL)/mg] | 9 | 8 | 5933 | 6483 | 0.915 | (0.741, 1.131) |
| RP101075 | Cmax [(pg/mL)/mg] | 18 | 18 | 59.8 | 60.4 | 0.991 | (0.756, 1.300) |
| | AUC(0-T) [(pg•h/mL)/mg] | 18 | 18 | 845 | 847 | 0.998 | (0.761, 1.308) |
| | AUC(0-12h) [(pg•h/mL)/mg] | 17 | 17 | 441 | 415 | 1.062 | (0.822, 1.373) |

Sources: RPC01-1905 CSR, Table 17, Table 21, and Table 25

Abbreviations: AUC(0-12h) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours postdose; AUC0-inf = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax=maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; LS = least square; PK = pharmacokinetics.

Note: The log-transformed dose-normalized PK parameters (Cmax, AUC0-inf, and AUC(0-T)) were analyzed using a linear mixed model, with fixed effects for ethnicity, and ethnic pair as a random effect. One subject was excluded due to being replaced by another subject because a complete profile was not attained. Dose-normalization was done by dividing the parameter value by the amount of dose given.



Approved v2.0

**Table 2.2.6.3-2:** 日本人及び白人被験者でのオザニモド反復経口投与時の定常状態（投与 12 日目）における PK パラメータ（オザニモド、RP101988 及び RP101075）

| Analyte | PK Parameter (unit) | Number of Subjects | | Geometric LS Mean | | Ratio of Geometric LS Means (Test to Reference) | 90% CI for Geometric LS Mean Ratio (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Japanese (Test) | Caucasian (Reference) | Japanese (Test) | Caucasian (Reference) | | |
| Ozanimod | Cmax (pg/mL) | 8 | 8 | 355 | 271 | 1.312 | (1.122, 1.533) |
| | Cmin (pg/mL) | 8 | 8 | 159 | 127 | 1.251 | (0.979, 1.599) |
| | AUC(TAU) (pg•h/mL) | 8 | 8 | 6056 | 4846 | 1.250 | (1.018, 1.534) |
| RP101988 | Cmax (pg/mL) | 8 | 88 | 308 | 339 | 0.908 | (0.746, 1.106) |
| | Cmin (pg/mL) | 8 | 8 | 105 | 125 | 0.833 | (0.732, 0.949) |
| | AUC(TAU) (pg•h/mL) | 8 | 8 | 4588 | 5492 | 0.835 | (0.723, 0.966) |
| RP101075 | Cmax (pg/mL) | 8 | 8 | 102 | 83.9 | 1.212 | (0.850, 1.728) |
| | Cmin (pg/mL) | 8 | 8 | 32.0 | 28.4 | 1.127 | (0.924, 1.374) |
| | AUC(TAU) (pg•h/mL) | 8 | 8 | 1394 | 1286 | 1.085 | (0.850, 1.384) |

Sources: RPC01-1905 CSR, Table 19, Table 23, and Table 27
Abbreviations: AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; Cmin = minimum observed plasma concentration over the dosing interval; CSR = clinical study report; LS = least squares; PK = pharmacokinetics.
Note: The log-transformed PK parameters (AUC(TAU), Cmax, and Cmin) were analyzed using a linear mixed model, with fixed effects for ethnicity, and ethnic pair as a random effect.

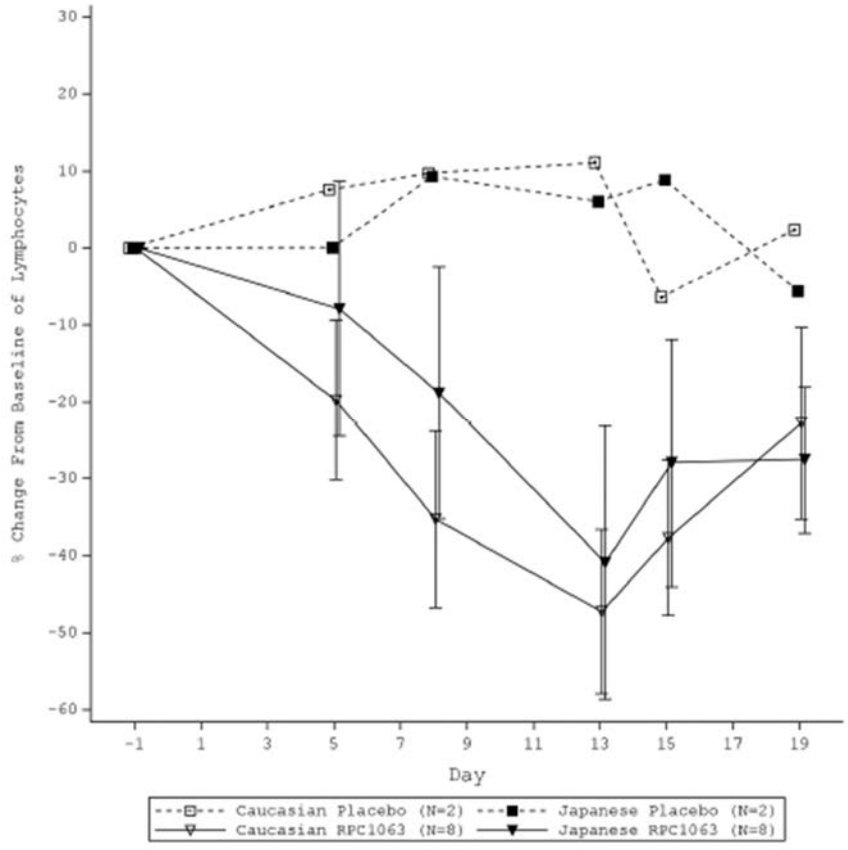
単回投与後、RP101442 の血漿中濃度はいずれの検体でも LLOQ 未満であったため、PK パラメータは算出しなかった。反復投与後においても、多くの検体で RP101442 の血漿中濃度は LLOQ 未満であり、12 日目に 0.92 mg を投与した日本人被験者 5 例及び白人被験者 2 例でのみ、RP101442 の PK パラメータを評価することができた。12 日目の日本人被験者での定常状態における Cmax、Cmin 及び AUC(TAU) の平均値（CV%）は、それぞれ 7.47 pg/mL（84.3%）、2.11 pg/mL（185%）及び 135 pg•h/mL（93.9%）であった。

薬力学

**末梢血中リンパ球数**

12 日間のオザニモドの反復投与（7 日間の漸増投与後、維持用量として 0.92 mg QD で 5 日間投与）後において、日本人被験者及び白人被験者でのリンパ球数のベースラインからの平均減少率（SD）は最大で 40.9%（17.8%）及び 47.3%（10.7%）であった。リンパ球数のベースラインからの変化率は日本人被験者と白人被験者で重複が認められ、減少率の差はわずかであった（Figure 2.2.6.3-1）。

**Figure 2.2.6.3-1: オザニモド反復投与時（パート 2）のリンパ球数のベースラインからの平均変化率（%）（±SD）**




Source: RPC01-1905 CSR, Figure 10
Abbreviations: CSR = clinical study report; N = number of subjects; RPC1063 = ozanimod; SD = standard deviation.



Approved v2.0

Note: Standard deviation was not presented for placebo since N is only 2.

**心拍数**

オザニモド単回経口投与時（パート 1）の、最初の 24 時間における HR のベースラインからの平均低下量の最大値は日本人被験者と白人被験者で同様であった。

日本人被験者及び白人被験者のいずれにおいてもベースラインからの HR の平均低下量の最大値が 0.23 mg 群（3.5～4.3 bpm）よりも 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群（9.2～9.3 bpm）で高かったことから、オザニモド投与による HR 低下には用量依存性が認められた。反復投与（パート 2）では日本人被験者及び白人被験者のいずれにおいても、パート 1 で認められたベースラインからの HR の大幅な低下が、0.23 mg から 0.92 mg へオザニモドを漸増投与することにより軽減された。

以上より、日本人及び白人被験者においてオザニモドの PK 又は PD に臨床的に意味のある差は認められなかった。

### 2.2.7 末期腎不全を有する被験者にオザニモドを単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を評価する第 1 相オープンラベル試験（RPC01-1906 試験、モジュール 5.3.3.3-3）

#### 2.2.7.1 目的

本試験の主要目的は、末期腎不全を有する被験者にオザニモドを単回経口投与したときの PK を腎機能が正常な被験者と比較することであった。

#### 2.2.7.2 方法

本試験は、末期腎不全を有する被験者 8 例（血液透析の有無を問わない）及び条件を一致させた腎機能が正常な被験者 8 例にオザニモドを単回経口投与したときの PK を比較する第 1 相、オープンラベル、単回投与試験であった。腎機能が正常な被験者では体重（±20%）及び年齢（±10 歳）を末期腎不全を有する被験者と一致させた。ランダムに割り付けた全 16 例の被験者にオザニモド 0.23 mg を単回経口投与した。血液透析を受けている末期腎不全を有する被験者では、血液透析直後にオザニモドを投与し、72 時間の PK 評価用検体採取が完了するまで次の血液透析は行わないこととした（血液透析期間外）。PK 評価用血液検体は投与前及び投与後 72 時間まで採取した。血漿中蛋白結合評価用検体は投与前に 1 回採取した。

本試験ではオザニモド、主要活性代謝物 CC112273、微量活性代謝物（RP101988、RP101075 及び RP101442）及び微量不活性代謝物 RP101124 の血漿中濃度を測定した。主要活性代謝物 CC1084037 は本試験では測定しなかった。

#### 2.2.7.3 結果の要約

オザニモド 0.23 mg を単回経口投与したときのオザニモド、CC112273 及び RP101988 の総薬物（結合形＋非結合形）の AUC(0-T)は、腎機能が正常な被験者と比べて末期腎不全を有する被験者でそれ



Approved v2.0

ぞれ約 27%高く、23%低く、67%高かった（Table 2.2.7.3-1）。ほとんどの被験者で AUC を適切に評価できなかったため、末期腎不全が RP101075 の全身曝露量（AUC(0-12h)）に及ぼす影響は評価できなかった。

オザニモド、RP101988 及び RP101075 の非結合形の PK パラメータの変化量は、総薬物（結合形＋非結合形）の PK パラメータの変化量と同程度であった。

腎機能が正常な被験者及び末期腎不全を有する被験者における CC112273 の Fu の平均値は約 0.27%であった。

腎機能が正常な被験者では、RP101442 の血漿中濃度を測定することができなかった。末期腎不全を有する被験者では 8 例中 4 例にてそれぞれ 1 点の濃度測定が可能であったが、残りの 4 例の被験者では濃度を測定することができなかった。当該の末期腎不全を有する被験者における RP101442 の Cmax 平均値は 6.91 pg/mL であった。

**Table 2.2.7.3-1: 末期腎不全を有する被験者及び腎機能が正常な被験者にオザニモド 0.23 mg を単回経口投与したときの総薬物（結合形＋非結合形）及び非結合形薬物の PK パラメータの統計学的比較**

| Primary PK Endpoint | Ratio of Geometric LS Mean (90% Confidence Interval) ESRD (Test) vs Normal (Reference) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Ozanimod | CC112273 | RP101988 | RP101075 |
| **Total (bound + unbound) Parameters** | | | | |
| Cmax | n = 8 vs 8<br>0.922<br>(0.682, 1.247) | n = 8 vs 8<br>0.781<br>(0.666, 0.917) | n = 8 vs 8<br>1.125<br>(0.850, 1.488) | n = 4 vs 5<br>0.806<br>(0.615, 1.057) |
| AUC(0-T) | n = 8 vs 8<br>1.270<br>(0.951, 1.696) | n = 8 vs 8<br>0.766<br>(0.606, 0.969) | n = 8 vs 8<br>1.673<br>(1.018, 2.750) | ND[a] |
| **Unbound Parameters** | | | | |
| Unbound Cmax | n = 8 vs 8<br>1.054<br>(0.784, 1.417) | n = 8 vs 8<br>0.822<br>(0.650, 1.040) | n = 8 vs 8<br>1.093<br>(0.824, 1.450) | n = 4 vs 5<br>1.080<br>(0.754, 1.547) |
| Unbound AUC(0-T) | n = 8 vs 8<br>1.450<br>(1.148, 1.833) | n = 8 vs 8<br>0.806<br>(0.610, 1.065) | n = 8 vs 8<br>1.626<br>(0.975, 2.710) | ND[a] |

Sources: RPC01-1906 CSR, Table 14, and RPC01-1906 CSR Addendum, Table 2
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(0-12h) = AUC from time 0 to 12 hours; AUC(0-T) = AUC from time 0 to last quantifiable concentration; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; ESRD = end stage renal disease; LS = least squares; n = number of nonzero observations; ND = not determined; PK = pharmacokinetics; vs = versus.



Approved v2.0

[a] Statistical comparison with only 2 ESRD subjects with non-zero AUC(0-12h) or AUC(0-T) was not appropriate and was not performed.
Notes: The log-transformed PK parameters were analyzed using an ANCOVA model, with fixed effects for group. Age and weight were included as covariates in the model.

以上より、オザニモド0.23 mgを単回経口投与したとき、末期腎不全を有する被験者と腎機能が正常な被験者との間でオザニモド、CC112273、RP101988及びRP101075の全身曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

### 2.2.8 健康成人女性被験者にエチニルエストラジオール及びノルエチステロンを含有する経口避妊薬を投与したときの薬物動態に対するオザニモドの影響を評価する第1相試験（RPC01-1907試験、モジュール5.3.3.4-4）

#### 2.2.8.1 目的

本試験の主要目的は、オザニモドがEE及びNEを含有する経口避妊薬を単回投与したときのPKに及ぼす影響を評価することであった。

#### 2.2.8.2 方法

本試験は健康成人女性24例にEE及びNEを含有する経口避妊薬を単回投与したときのEE及びNEのPKに及ぼすオザニモドの影響を評価する第1相、単施設、ランダム化、オープンラベル、2期、クロスオーバー試験であった。

被験者を2つの投与順（AB又はBA）のいずれかに1：1でランダムに割り付け、投与Aと投与Bの間には14日間の休薬期間を設けた。投与AではEE 35 µg及びNE 1 mgを含有する経口避妊薬を単回投与した。投与Bではオザニモドを1～4日目に0.23 mg QD、5～7日目に0.46 mg QD、8～13日目に0.92 mg QD投与し、12日目にEE 35 µg及びNE 1 mgを含有する経口避妊薬の単回投与とオザニモドを併用投与した。PK評価用血液検体は投与前及び投与後48時間まで採取した。

EE、NE、オザニモド及び微量活性代謝物（RP101988及びRP101075）の血漿中濃度を測定した。本試験より前に実施されたほとんどの臨床試験で、微量活性代謝物RP101442の血漿中濃度がLLOQ未満であったと報告されていたため、本試験では測定しなかった。主要活性代謝物CC112273及びCC1084037は、本試験終了後に実施されたヒトマスバランス試験（RPC01-1909試験）にて同定されたため、本試験では測定しなかった。

#### 2.2.8.3 結果の要約

EE又はNEのCmax、AUC(0-T)及びAUC0-infについて、オザニモド非併用群に対する併用群のGLSMRの90%CIはいずれも影響がないと判断される範囲内（0.80～1.25）であったことから（Table



Approved v2.0

2.2.8.3-1）、オザニモド 0.92 mg QD の反復投与は EE 及び NE の PK に影響を及ぼさないことが示された。

**Table 2.2.8.3-1: オザニモドの反復投与がエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの PK に及ぼす影響**

| Analyte | PK Parameter | N | Geometric LS Mean | | Ratio of Geometric LS Mean (Test to Reference) | 90% CI for Geometric LS Mean Ratio (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Test (EE/NE Single Dose With Steady-state Ozanimod) | Reference (EE/NE Single Dose, Alone) | | |
| Ethinyl estradiol | AUC0-inf (pg•h/ml) | 16 | 807 | 851 | 0.948 | (0.917, 0.981) |
| | AUC(0-T) (pg•h/ml) | 21 | 701 | 740 | 0.947 | (0.916, 0.979) |
| | Cmax (pg/ml) | 21 | 67.1 | 67.1 | 0.999 | (0.937, 1.065) |
| Norethindrone | AUC0-inf (pg•h/ml) | 21 | 46319 | 50220 | 0.922 | (0.873, 0.974) |
| | AUC(0-T) (pg•h/ml) | 21 | 43885 | 47863 | 0.917 | (0.866, 0.971) |
| | Cmax (pg/ml) | 21 | 8746 | 9469 | 0.924 | (0.839, 1.017) |

Sources: RPC01-1907 CSR, Table 9 and Table 11
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC0-inf = AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC(0-T) = AUC from time 0 to last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; EE = ethinyl estradiol; LS = least squares; N = number of subjects; NE = norethindrone; PK = pharmacokinetics.
Notes: The log-transformed PK parameters (Cmax, AUC0-inf, and AUC(0-T)) were analyzed using a linear mixed model, with fixed effects for sequence, treatment, period, and subject within sequence as a random effect. Only subjects who completed both treatments were to be included in the statistical analysis.

定常状態でのオザニモド、RP101988 及び RP101075 の Tmax 中央値は 6～8 時間であった。経口投与後の定常状態でのオザニモドの CL/F は 171 L/h、Vz/F は 3958 L であった。オザニモド、RP101988 及び RP101075 の t1/2 は、オザニモドの PK 評価用検体が投与後 24 時間までしか採取されておらず、終末消失相の評価に十分ではなかったため推定しなかった。

以上のことから、オザニモドの反復投与では、EE（35 µg）及び NE（1 mg）を含有する経口避妊薬を単回投与したときの PK に影響を及ぼさなかった。なお、オザニモドの投与期間は CC112273 及び CC1084037 が定常状態に達するには不十分であったが、in vitro データから、CC112273 及び CC1084037 は CYP を阻害又は誘導しないことが示されたため、EE 及び NE の PK に影響を及ぼすことはないと考えられる。



Approved v2.0

### 2.2.9 健康成人被験者にオザニモドとプロプラノロール又はジルチアゼムを併用投与したときの薬物動態及び薬力学に対する薬物相互作用を評価する第 1 相試験（RPC01-1908 試験、モジュール 5.3.3.4-5）

#### 2.2.9.1 目的

本試験の主要目的は、プロプラノロール又はジルチアゼムを投与中で定常状態にある健康成人被験者にオザニモドの投与を開始したときの心臓への影響を評価することであった。

#### 2.2.9.2 方法

本試験は、プロプラノロール又はジルチアゼムを投与中で血中濃度が定常状態にある健康成人被験者にオザニモドを投与開始したときの心臓への影響を評価する二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、クロスオーバー試験であった。各群 18 例の被験者を 2 群に並行して組み入れた。各群に 3 つの投与期（第 1 群：A、B 及び C、第 2 群：D、E 及び F）を設け、各投与期の間には 7～10 日間の休薬期間を設定した（休薬期間は同一とした）。第 1 群（プロプラノロール LA 併用投与）の被験者は次の 6 つの投与順序（ABC、ACB、BAC、BCA、CAB 又は CBA）のいずれかに、第 2 群（ジルチアゼム ER 併用投与）の被験者は次の 6 つの投与順序（DEF、DFE、EDF、EFD、FDE 又は FED）のいずれかにランダムに割り付け、以下のように投与した。

- 第 1 群（プロプラノロール LA 併用投与）
  - 投与 A：1～5 日目にプロプラノロール LA のプラセボを QD 投与。5 日目にプロプラノロール LA のプラセボ投与直後にオザニモド 0.23 mg を単回投与。
  - 投与 B：1～5 日目にプロプラノロール LA 80 mg を QD 投与。5 日目にプロプラノロール LA の投与直後にオザニモドのプラセボを単回投与。
  - 投与 C：1～5 日目にプロプラノロール LA 80 mg を QD 投与。5 日目にプロプラノロール LA 投与直後にオザニモド 0.23 mg を単回投与。
- 第 2 群（ジルチアゼム ER 併用投与）
  - 投与 D：1～5 日目にジルチアゼム ER のプラセボを QD 投与。5 日目にジルチアゼム ER のプラセボ投与直後にオザニモド 0.23 mg を単回投与。
  - 投与 E：1～5 日目にジルチアゼム ER 240 mg を QD 投与。5 日目にジルチアゼム ER の投与直後にオザニモドのプラセボを単回投与。
  - 投与 F：1～5 日目にジルチアゼム ER 240 mg を QD 投与。5 日目にジルチアゼム ER 投与直後にオザニモド 0.23 mg を単回投与。

心血管系の PD パラメータは、24 時間ホルター心電図による連続的なモニタリングデータに基づいて評価した。投与後 0 時間から 12 時間までの 1 時間ごとの平均 HR は、5 日目のホルター心電図から得られた 1 分ごとの HR データ（60 間隔）から算出した。PR 間隔は、1 日目の投与前及び 5 日目の投与前から投与後 24 時間までの複数の時点にホルター心電図から抽出した心電図の測定結果を基



Approved v2.0

に算出した。MAP は、5 日目の投与前から投与後 12 時間にて、SBP 及び DBP を測定した各時点において算出した（MAP = 1/3 SBP + 2/3 DBP）。

5 日目の投与前及び投与後 24 時間まで PK 評価用の血液検体を採取し、プロプラノロール、ジルチアゼム、オザニモド及び微量活性代謝物（RP101988 及び RP101075）を測定した。本試験までに実施されたほとんどの臨床試験で、微量活性代謝物 RP101442 の血漿中濃度は LLOQ 未満であったため、本試験では測定しなかった。主要活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 については、本試験終了後に実施されたヒトマスバランス試験（RPC01-1909 試験）において同定されたため、本試験では測定しなかった。

心臓関連の評価項目である HRNadir(0-12h)、MAPNadir(0-12h)及び PR 間隔のベースラインからの変化量は、線形混合モデルから推定した LSM の差を用いて評価した。フィンゴリモドとβ遮断薬又はカルシウム拮抗薬との併用に関する文献データと比較するため、HRNadir(0-12h)及び MAPNadir(0-12h)の自然対数変換値を用いて事後解析を実施した。

### 2.2.9.3 結果の要約

薬力学

**オザニモド＋プロプラノロール LA 併用投与**

オザニモド単独投与、プロプラノロール LA 単独投与及びオザニモド＋プロプラノロール LA 併用投与後の心血管系パラメータを Table 2.2.9.3-1 に示す。

**Table 2.2.9.3-1: オザニモド単独投与、プロプラノロール LA 単独投与及びオザニモド＋プロプラノロール LA 併用投与後の心血管系パラメータの平均値（SD）**

| Cardiovascular Assessments | Ozanimod N = 18 | Propranolol LA N = 18 | Propranolol LA + Ozanimod N = 18 |
|---|---|---|---|
| **Heart rate (HR)** | | | |
| Predose (bpm) | 75.7 (8.12) | 65.2 (6.72) | 65.6 (6.61) |
| Nadir(0-12h) (bpm) | 62.7 (7.48) | 58.5 (6.78) | 55.2 (5.80) |
| Time to nadir[a] (0-12h) (h) | 4.0 (2, 10) | 3.0 (2, 10) | 4.0 (3, 10) |
| **Mean arterial blood pressure (MAP)** | | | |
| Predose (mmHg) | 87.5 (7.48) | 83.6 (10.7) | 86.1 (9.76) |
| Nadir(0-12h) (mmHg) | 81.8 (8.11) | 76.7 (9.21) | 76.6 (8.17)[b] |
| Time to nadir[a] (0-12h) (h) | 7.95 (0.95, 12.0) | 5.95 (0.95, 12.0) | 9.95 (0.95, 12.0)[b] |
| **PR interval** | | | |
| Baseline (msec) | 169 (23.3)[b] | 172 (24.6) | 171 (21.8) |
| Maximum increase from baseline (msec) | 3.8 (7.78)[b] | 2.7 (7.15) | 4.5 (8.27) |



Approved v2.0

**Table 2.2.9.3-1: オザニモド単独投与、プロプラノロール LA 単独投与及びオザニモド＋プロプラノロール LA 併用投与後の心血管系パラメータの平均値（SD）**

| Cardiovascular Assessments | Ozanimod N = 18 | Propranolol LA N = 18 | Propranolol LA + Ozanimod N = 18 |
|---|---|---|---|
| Time to maximum increase[a] (h) | 7.78[b] (0.78, 23.8) | 3.28 (0.78, 23.8) | 5.78 (0.78, 23.8) |

Source: RPC01-1908 CSR, Table 6
Abbreviations: CSR = clinical study report; h = hour(s); LA = long acting; Nadir(0-12h) = nadir over 0 to 12 hours postdose; Max = maximum; Min = minimum; N= number of subjects; PR interval = defined as the period that extends from the beginning of the P wave (the onset of atrial depolarization) until the beginning of the QRS complex (the onset of ventricular depolarization); SD = standard deviation.

[a] Time presented as median (Min, Max)
[b] N = 17

第 1 群でオザニモドをプロプラノロール LA と併用投与したときの心血管系パラメータを各薬剤の単独投与時と比較した結果を Table 2.2.9.3-2 に示す。

オザニモド単独投与時に対するオザニモド＋プロプラノロール LA 併用投与時の HRNadir(0-12h)の LSM の差（95%CI）は 0.47 bpm（-2.18、3.12）と小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。自然対数変換を行ったところ、オザニモド単独投与時に対するオザニモド＋プロプラノロール LA 併用投与時の逆変換 LSM 比（90%CI）は 1.01（0.97、1.05）であった。プロプラノロール LA 単独投与時と比較して、プロプラノロール LA＋オザニモド併用投与時の HRNadir(0-12h)は 3.60 bpm 低く、95%CI の上限は-2.12 bpm であった。プロプラノロール LA を含む β 遮断薬が血行動態に及ぼす作用として血圧低下がある。プロプラノロール LA 単独投与時に対するプロプラノロール LA＋オザニモド併用投与時の MAPNadir(0-12h)の LSM の差（95%CI）は-1.67 mmHg（-4.28、0.94）と小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。自然対数変換を行ったところ、プロプラノロール LA 単独投与時に対するプロプラノロール LA＋オザニモド併用投与時の逆変換 LSM 比（90%CI）は 0.98（0.95、1.01）であった。オザニモド＋プロプラノロール LA 併用投与時の MAPNadir(0-12h)は、オザニモド単独投与時と比較して 4.33 mmHg 低く、95%CI の上限は-0.81 mmHg であった。PR 間隔のベースラインからの変化量はいずれの投与でも小さかった。オザニモド＋プラノロール LA 併用投与時の PR 間隔のベースラインからの最大延長時間は、プロプラノロール LA 単独投与時及びオザニモド単独投与時と比較して臨床的に意味のある差は認められなかった。

オザニモド単独投与時、プロプラノロール LA 単独投与時及びオザニモド＋プロプラノロール LA 併用投与時に認められたホルター心電図の所見はいずれも、治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。



Approved v2.0

**Table 2.2.9.3-2:** オザニモド＋プロプラノロール LA 併用投与時と各薬剤単独投与時における心血管系パラメータの比較

| PD Parameters | Propranolol LA + Ozanimod Versus Ozanimod | | Propranolol LA + Ozanimod Versus Propranolol LA | |
|---|---|---|---|---|
| | Difference of LSMs (95% CI) | Ratio of Geometric LSMs (90% CI) | Difference of LSMs (95% CI) | Ratio of Geometric LSMs (90% CI) |
| HRNadir(0-12h) (bpm) | N = 18<br>0.47 (-2.18, 3.12) | N = 18<br>1.01(0.97, 1.05) | N = 18<br>-3.60 (-5.09, -2.12) | N = 18<br>0.94 (0.92, 0.96) |
| MAPNadir(0-12h)[a] (mmHg) | N = 17<br>-4.33 (-7.85, -0.81) | N = 17<br>0.95 (0.91, 0.98) | N = 17<br>-1.67 (-4.28, 0.94) | N = 17<br>0.98 (0.95, 1.01) |
| Maximum increase from baseline for PR interval[b] (msec) | N = 17<br>0.62 (-3.87, 5.11) | NA | N = 18<br>1.67 (-2.46, 5.79) | NA |

Sources: RPC01-1908 CSR, Table 7, Table 10, and Table 11
Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; HRNadir(0-12h) = nadir of heart rate over 0 to 12 hours postdose; LA = long acting; LSMs = least squares means; MAPNadir(0-12h) = nadir of mean arterial blood pressure over 0 to 12 hours postdose; N = number of subjects; NA = not available; PD = pharmacodynamic; PR interval = defined as the period that extends from the beginning of the P wave (the onset of atrial depolarization) until the beginning of the QRS complex (the onset of ventricular depolarization).
Note: Only subjects who had a result for both treatments for the corresponding parameter were included in the analysis. No statistically significant carryover effect was observed.

[a] The MAPNadir(0-12h) value for 1 subject was not calculated for Treatment C as there was at least 1 missing time point; this subject was not included in the analyses.
[b] One subject was excluded from the analysis of Treatment C versus Treatment A as no PR was collected at Period 1 Day 1, so the subject had no baseline for Treatment A.

### オザニモド＋ジルチアゼム ER 併用投与

オザニモド単独投与、ジルチアゼム ER 単独投与及びオザニモド＋ジルチアゼム ER 併用投与後の心血管系パラメータを Table 2.2.9.3-3 に示す。

**Table 2.2.9.3-3:** オザニモド単独投与、ジルチアゼム ER 単独投与及びオザニモド＋ジルチアゼム ER 併用投与後の心血管系パラメータの平均値（SD）

| Cardiovascular Assessments | Ozanimod N = 18 | Diltiazem ER N = 17 | Diltiazem ER + Ozanimod N = 16 |
|---|---|---|---|
| **Heart rate (HR)** | | | |
| Predose (bpm) | 73.8 (11.4)[b] | 71.4 (9.09) | 73.9 (9.68) |
| Nadir(0-12h) (bpm) | 63.6 (7.95)[b] | 64.6 (8.35) | 61.6 (7.63) |
| Time to nadir[a] (0-12h) (h) | 4.0 (1, 9)[b] | 4.0 (2, 10) | 8.0 (3, 11) |
| **Mean arterial blood pressure (MAP)** | | | |
| Predose (mmHg) | 93.8 (7.66) | 91.2 (8.55) | 92.7 (8.20) |



Approved v2.0

**Table 2.2.9.3-3: オザニモド単独投与、ジルチアゼム ER 単独投与及びオザニモド＋ジルチアゼム ER 併用投与後の心血管系パラメータの平均値（SD）**

| Cardiovascular Assessments | Ozanimod N = 18 | Diltiazem ER N = 17 | Diltiazem ER + Ozanimod N = 16 |
|---|---|---|---|
| Nadir(0-12h) (mmHg) | 84.2 (7.77) | 81.8 (7.10) | 80.8 (9.54)[c] |
| Time to nadir[a] (0-12h) (h) | 8.95 (0.95, 12.0) | 7.95 (0.95, 12.0) | 7.95 (0.95, 12.0)[c] |
| **PR interval** | | | |
| Baseline (msec) | 168 (16.0) | 171 (14.6) | 171 (19.2) |
| Maximum increase from baseline (msec) | 6.4 (9.40)[c] | 19.6 (15.2)[d] | 24.2 (21.7) |
| Time to maximum increase[a] (h) | 2.78 (0.78, 9.8)[b] | 5.78 (1.78, 11.8) | 5.78 (0.78, 11.8) |

Source: RPC01-1908 CSR, Table 16
Abbreviations: CSR = clinical stury report; ER = extended release; h = hour(s); Max = maximum; Min = minimum; N= number of subjects; Nadir(0-12h) = nadir over 0 to 12 hours postdose; PD = pharmakodynamics; PK = pharmacokinetics; PR interval = defined as the period that extends from the beginning of the P wave (the onset of atrial depolarization) until the beginning of the QRS complex (the onset of ventricular depolarization); SD = standard deviation.
Note: One subject was excluded from Treatment E and Treatment F as this subject was not dosed. One subject was excluded from Treatment F PK and PD.

[a] Time presented as median (Min, Max)
[b] N = 17
[c] N = 15
[d] N = 16

第 2 群でオザニモドをジルチアゼム ER と併用投与したときの心血管系パラメータを各薬剤の単独投与時と比較した結果を Table 2.2.9.3-4 に示す。

オザニモド単独投与時に対するオザニモド＋ジルチアゼム ER 併用投与時の HRNadir(0-12h)の LSM の差（95%CI）は、-1.39 bpm（-3.17、0.39）と小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。自然対数変換を行ったところ、オザニモド単独投与時に対するオザニモド＋ジルチアゼム ER 併用投与時の逆変換 LSM 比（90%CI）は 0.98（0.95、1.00）であった。ジルチアゼム ER＋オザニモド併用投与時の HRNadir(0-12h)はジルチアゼム ER 単独投与時と比べて 4.60 bpm 低く、95%CI の上限は-1.71 bpm であった（Table 2.2.9.3-4）。ジルチアゼム ER を含むカルシウムチャネル拮抗薬が血行動態に及ぼす作用として血圧低下がある。ジルチアゼム ER 単独投与時に対するジルチアゼム ER＋オザニモド併用投与時の MAPNadir(0-12h)の LSM の差（95%CI）は-2.33 mmHg（-5.23、0.58）と小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。自然対数変換を行ったところ、ジルチアゼム ER 単独投与時に対するジルチアゼム ER＋オザニモド併用投与時の逆変換 LSM 比（90%CI）は 0.97（0.94、1.00）であった。オザニモド＋ジルチアゼム ER 併用投与時の MAPNadir(0-12h)はオザニモド単独投与時と比べて 3.95 mmHg 低く、95%CI の上限は-0.13 mmHg であった。ジルチアゼム ER 単独投与時及びジルチアゼム ER＋オザニモド併用投与時の PR 間隔のベースラインからの最大延長時間は、オ



Approved v2.0

ザニモド単独投与時と比べて大きかった。ジルチアゼム ER＋オザニモド併用投与時における PR 間隔のベースラインからの最大延長時間に、ジルチアゼム ER 単独投与時と比べて臨床的に意味のある差は認められなかった。オザニモド単独投与時に対するオザニモド＋ジルチアゼム ER 併用投与時の PR 間隔のベースラインからの最大延長時間の LSM の差は 17.45 msec（95%CI：7.75、27.15）であった。オザニモド単独投与時との比較から、ジルチアゼム ER＋オザニモド併用投与で認められた PR 間隔への影響はジルチアゼム ER に大きく起因することが示唆された（Table 2.2.9.3-4）。

**Table 2.2.9.3-4: オザニモド＋ジルチアゼム ER 併用投与時と各薬剤単独投与時における心血管系パラメータの比較**

| PD Parameters | Diltiazem ER + Ozanimod Versus Ozanimod | | Diltiazem ER + Ozanimod Versus Diltiazem ER | |
|---|---|---|---|---|
| | Difference of LSMs (95% CI) | Ratio of Geometric LSMs (90% CI) | Difference of LSMs (95% CI) | Ratio of Geometric LSMs (90% CI) |
| HRNadir(0-12h)[a] (bpm) | N = 15<br>-1.39<br>(-3.17, 0.39) | N = 15<br>0.98<br>(0.95, 1.00) | N = 16<br>-4.60<br>(-7.49, -1.71) | N = 16<br>0.93<br>(0.90, 0.96) |
| MAPNadir(0-12h)[b] (mmHg) | N = 15<br>-3.95<br>(-7.77, -0.13) | N = 15<br>0.95<br>(0.91, 0.99) | N = 15<br>-2.33<br>(-5.23, 0.58) | N = 15<br>0.97<br>(0.94, 1.00) |
| Maximum increase from baseline for PR interval[c] (msec) | N = 15<br>17.45<br>(7.75, 27.15) | NA | N = 16<br>6.06<br>(-3.44, 15.56) | NA |

Sources: RPC01-1908 CSR, Table 17, Table 20, and Table 21
Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; ER = extended release; HR = heart rate; HRNadir(0-12h) = nadir of heart rate over 0 to 12 hours postdose; LSMs = least squares means; MAPNadir(0-12h) = nadir of mean arterial blood pressure over 0 to 12 hours postdose; N = number of subjects; NA = not available; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetics; PR interval = defined as the period that extends from the beginning of the P wave (the onset of atrial depolarization) until the beginning of the QRS complex (the onset of ventricular depolarization).

[a] Only subjects who had a result for both treatments for the corresponding parameter were included in the analysis. One subject was excluded from Treatment F PK and PD due to lack of quantifiable drug concentrations. One subject had no HRNadir(0-12h) value for Treatment D, 1 subject had no HRNadir(0-12h) value for Treatments E and F, and 1 subject had no HRNadir(0-12h) value for Diltiazem ER + Ozanimod. These 3 subjects were excluded from the analysis for Treatment D versus Treatment F. Two of these subjects were excluded from the analysis of Treatment E versus Treatment F. No statistically significant carryover effect was observed.

[b] Only subjects who had a result for both treatments for the corresponding parameter were included in the analysis. One subject was excluded from Treatment F PK and PD due to lack of quantifiable drug concentrations. One subject had no MAPNadir(0-12h) value for Treatment F, 1 subject had no MAPNadir(0-12h) value for Treatments E and F, and 1 subject had no MAPNadir(0-12h) value for Treatment F. These 3 subjects were excluded from the analyses. No statistically significant carryover effect was observed.

[c] Only subjects who had a result for both treatments in the comparison were included in the analyses. One subject was excluded from Treatments E and F as the subject was not dosed. One subject was excluded from Treatment F PK and PD. One subject was excluded from Treatment D. These 3 subjects were thus not included in the analysis



Approved v2.0

of Treatment D versus Treatment F. Two of these subjects were not included in the analysis of Treatment E versus Treatment F. No statistically significant carryover effect was observed.

CC112273 の t1/2 が長いため、PD パラメータ（HRNadir(0-12h)、MAPNadir(0-12h)及び PR 間隔）の解析に使用したすべての統計モデルに持ち越し効果（投与と投与時期の交互作用として測定）を追加したが、統計学的に有意な持ち越し効果は認められなかった。

以上より、定常状態にあるプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER と併用でオザニモド 0.23 mg を開始用量として単回投与しても、各薬剤の単独投与時と比較して HR、MAP 及び PR 間隔に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

PK

オザニモド 0.23 mg を単独で単回経口投与したとき、また定常状態にあるプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER との併用でオザニモドを単回経口投与したときの、オザニモド、RP101988 及び RP101075 の血漿中の PK パラメータを Table 2.2.9.3-5 に要約する。オザニモドを定常状態にあるプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER と併用投与したとき、オザニモド、RP101988 及び RP101075 の PK に臨床的に意味のある変化は認められなかった（Table 2.2.9.3-6）。本試験は PK の差を評価するための検出力に基づき例数設計された試験ではないものの、オザニモド及び RP101988 の Cmax 及び AUC(0-24h)のオザニモド単独投与に対するプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER 併用投与の GLSMR の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内に含まれた。RP101075 の Cmax の GLSMR の 90%CI の上限は 1.25 をわずかに上回り（プロプラノロール LA 併用投与：1.27、ジルチアゼム ER 併用投与：1.31）、点推定値はプロプラノロール LA 併用投与で 1.11、ジルチアゼム ER 併用投与で 1.09 であった。

**Table 2.2.9.3-5: 定常状態にあるプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER の併用状況別のオザニモド 0.23 mg 単回経口投与時のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の血漿中 PK パラメータの要約統計量**

| Parameter | Statistics | Group 1 | | Group 2 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Ozanimod | Propranolol LA + Ozanimod | Ozanimod | Diltiazem ER + Ozanimod |
| **Ozanimod** | | | | | |
| Cmax (pg/mL) | n | 18 | 18 | 18 | 16 |
| | Mean (SD) | 42.2 (10.8) | 41.7 (10.6) | 39.5 (7.45) | 39.1 (7.41) |
| | CV% | 25.5 | 25.3 | 18.9 | 18.9 |



Approved v2.0

**Table 2.2.9.3-5:** **定常状態にあるプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER の併用状況別のオザニモド 0.23 mg 単回経口投与時のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の血漿中 PK パラメータの要約統計量**

| Parameter | Statistics | Group 1 | | Group 2 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Ozanimod | Propranolol LA + Ozanimod | Ozanimod | Diltiazem ER + Ozanimod |
| Tmax (h) | n | 18 | 18 | 18 | 16 |
| | Median | 10.0 | 10.0 | 8.00 | 10.0 |
| | (Min, Max) | (6.00, 12.0) | (6.00, 12.0) | (6.00, 12.0) | (6.00, 12.0) |
| AUC(0-24h) (pg•h/mL) | n | 17 | 18 | 18 | 16 |
| | Mean (SD) | 635 (158) | 626 (163) | 583 (110) | 620 (133) |
| | CV% | 24.8 | 26.0 | 18.9 | 21.4 |
| **RP101988** | | | | | |
| Cmax (pg/mL) | n | 18 | 18 | 18 | 16 |
| | Mean (SD) | 58.5 (16.1) | 64.3 (21.7) | 58.1 (27.9) | 62.6 (36.1) |
| | CV% | 27.5 | 33.8 | 48.0 | 57.7 |
| Tmax (h) | n | 18 | 18 | 17 | 16 |
| | Median | 8.00 | 8.00 | 6.00 | 8.00 |
| | (Min, Max) | (6.00, 10.0) | (6.00, 12.0) | (4.00, 10.0) | (6.00, 10.0) |
| AUC(0-24h) (pg•h/mL) | n | 13 | 15 | 14 | 11 |
| | Mean (SD) | 904 (220) | 946 (245) | 870 (421) | 1050 (425) |
| | CV% | 24.3 | 25.9 | 48.3 | 40.5 |
| **RP101075** | | | | | |
| Cmax (pg/mL) | n | 18 | 18 | 18 | 16 |
| | Mean (SD) | 4.68 (2.26) | 5.62 (2.81) | 4.94 (2.94) | 5.92 (3.14) |
| | CV% | 48.4 | 49.9 | 59.4 | 53.0 |
| Tmax (h) | n | 15 | 16 | 14 | 14 |
| | Median | 10.0 | 10.0 | 8.00 | 8.00 |
| | (Min, Max) | (6.00, 12.0) | (6.00, 12.0) | (6.00, 12.0) | (6.00, 12.0) |
| AUC(0-12h) (pg•h/mL) | n | 13 | 11 | 15 | 10 |
| | Mean (SD) | 25.8 (17.2) | 30.9 (19.4) | 28.9 (19.2) | 34.5 (25.3) |
| | CV% | 66.7 | 63.0 | 66.4 | 73.3 |

Source: RPC01-1908 CSR, Table 26

Abbreviations: AUC(0-12h) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; AUC(0-24h) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; ER = extended release; LA = long acting; Max = maximum; Min = minimum; n = number of nonmissing observations; ND = not determined; PK =



Approved v2.0

pharmacokinetic; SD = standard deviation; Tlast = time to the last measurable concentration; Tmax= time at which the maximum plasma concentration was observed.
Notes: If Tlast ≤ 12 hours then AUC(0-24h) was reported as ND and excluded from summaries. If there was only 1 measurable concentration then AUC(0-24h) was reported as ND and therefore not summarized. If Tlast < 12 hours with 1 or more concentration value, then AUC(0-12h) was reported as ND and excluded from summaries. Summaries were presented when at least 3 subjects had nonmissing data within a group/treatment. In Group 2 (diltiazem ER coadministration), 1 subject was excluded from Treatment F PK and PD due to lack of quantifiable drug concentrations) and 1 subject (Sequence DFE) was discontinued early from the study after Treatment D due to a TEAE of liver function test abnormal and did not receive Treatments F or E.

**Table 2.2.9.3-6: 定常状態にあるプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER がオザニモド、RP101988 及び RP101075 の PK に及ぼす影響**

| Primary PK Endpoint | GLSMR and 90% CI[Test (Ozanimod with Propranolol LA or Diltiazem ER) to Reference (Ozanimod Alone)] | | |
|---|---|---|---|
| | **Ozanimod** | **RP101988** | **RP101075** |
| **Effect of steady-state propranolol** | | | |
| Cmax | n = 18<br>0.989<br>(0.918, 1.07) | n = 18<br>1.08<br>(1.02, 1.14) | n = 15<br>1.11<br>(0.980, 1.27) |
| AUC(0-24h) or AUC(0-12h) for RP101075 | n = 17<br>0.983<br>(0.905, 1.07) | n = 12<br>1.05<br>(0.994, 1.10) | NE[a] |
| **Effect of steady-state diltiazem** | | | |
| Cmax | n = 16<br>1.01<br>(0.937, 1.09) | n = 15<br>1.03<br>(0.957, 1.12) | n = 12<br>1.09<br>(0.901, 1.31) |
| AUC(0-24h) or AUC(0-12h) for RP101075 | n = 16<br>1.08<br>(1.01, 1.14) | n = 10<br>1.08<br>(0.993, 1.17) | NE[b] |

Source: RPC01-1908 CSR, Table 27
Abbreviations: AUC(0-12h) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; AUC(0-24h) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; ER = extended release; LA = long acting; n = number of subjects with a PK parameter greater than 0 for both treatments; ND = not determined; NE = not evaluable (due to insufficient number of subjects to perform analysis); PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetic; TEAE = treatment-emergent adverse event; Tlast = time to the last measurable concentration.

[a] n = 5 subjects with AUC(0-12h) > 0 for both treatments. Due to the low number of subjects included in the model for AUC(0-12h), the statistical results were not provided.

[b] n = 6 subjects with AUC(0-12h) > 0 for both treatments. Due to the low number of subjects included in the model for AUC(0-12h), the statistical results were not provided.

Notes: If Tlast ≤ 12 hours then AUC(0-24h) was reported as ND and excluded from summaries. If there was only 1 measurable concentration then AUC(0-24h) was reported as ND and therefore not summarized. If Tlast < 12 hours



Approved v2.0

with 1 or more concentration value, then AUC(0-12h) was reported as ND and excluded from summaries. The log-transformed PK parameters (Cmax and AUC(0-24h)) were analyzed using a linear mixed model, with fixed effects for sequence, treatment, period, and subject nested within sequence as a random effect. Only subjects who had a result for both test and reference treatments for the corresponding parameter were included in the analysis. The n = number of subjects with a PK parameter greater than 0 for both treatments. In Group 2 (diltiazem ER coadministration), 1 subject was excluded from Treatment F PK and PD due to lack of quantifiable drug concentrations and 1 subject (Sequence DFE) was discontinued early from the study after Treatment D due to a TEAE of liver function test abnormal and did not receive Treatments F or E.

プロプラノロール LA 及びジルチアゼム ER の定常状態における血漿中 PK パラメータを Table 2.2.9.3-7 に要約する。オザニモド単回経口投与と併用したとき、いずれの薬物の PK にも臨床的に意味のある変化は認められなかった（Table 2.2.9.3-8）。本試験は PK の差を評価するための検出力に基づき例数設計された試験ではないものの、定常状態におけるプロプラノロール LA の Cmax 及び AUC(TAU)、並びに定常状態におけるジルチアゼムの Cmax のプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER 単独投与に対するオザニモド併用投与の GLSMR の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。定常状態におけるジルチアゼム ER の AUC(TAU)の GLSMR の 90%CI の下限は 0.785 であり、この範囲をわずかに下回ったが、点推定値及び 90%CI の上限はいずれもこの範囲内であった。

**Table 2.2.9.3-7: オザニモド 0.23 mg の単回投与との併用状況別の定常状態にあるプロプラノロール及びジルチアゼムの血漿中 PK パラメータの要約統計量**

| PK Parameter | Statistics | Group 1 | | Group 2 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Propranolol LA | Propranolol LA + Ozanimod | Diltiazem ER | Diltiazem ER + Ozanimod |
| Cmax (ng/mL) | n | 18 | 18 | 17 | 16 |
| | Mean (SD) | 154 (52.7) | 156 (49.6) | 173 (108) | 158 (64.6) |
| | CV% | 34.1 | 31.7 | 62.0 | 41.0 |
| Tmax (h) | n | 18 | 18 | 17 | 16 |
| | Median | 6.00 | 8.00 | 6.00 | 6.00 |
| | (Min, Max) | (6.00, 12.0) | (6.00, 12.0) | (4.00, 10.0) | (6.00, 12.0) |
| AUC(TAU) (ng•h/mL) | n | 18 | 18 | 17 | 16 |
| | Mean (SD) | 2296 (899) | 2513 (908) | 2697 (1522) | 2410 (1041) |
| | CV% | 39.2 | 36.1 | 56.4 | 43.2 |

Source: RPC01-1908 CSR, Table 28
Abbreviations: AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; ER = extended release; LA = long acting; Max = maximum; Min = minimum; n = number of nonmissing observations; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event; Tmax = time at which the maximum plasma concentration was observed.
Note: In Group 2 (diltiazem ER coadministration), 1 subject was excluded from Treatment F PK and PD due to lack of quantifiable drug concentrations and 1 subject (Sequence DFE) was discontinued early from the study after Treatment D due to a TEAE of liver function test abnormal and did not receive Treatments F or E.



Approved v2.0

**Table 2.2.9.3-8: 定常状態にあるプロプラノロール及びジルチアゼムの PK に及ぼすオザニモド 0.23 mg 単回経口投与の影響**

| Primary PK Endpoint | GLSMR and 90% CI [Test (Ozanimod with Propranolol LA or Diltiazem ER) to Reference (Propranolol LA Alone or Diltiazem ER Alone)] | |
|---|---|---|
| | Effect of ozanimod on propranolol PK | Effect of ozanimod on diltiazem PK |
| Cmax | n = 18<br>1.02<br>(0.966, 1.08) | n = 16<br>0.929<br>(0.817, 1.06) |
| AUC(TAU) | n = 18<br>1.11<br>(1.04, 1.18) | n = 16<br>0.897<br>(0.785, 1.02) |

Source: RPC01-1908 CSR, Table 29
Abbreviations: AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; ER = extended release; LA = long acting; n = number of nonmissing observations; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetic; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: Only subjects who had a result for both treatments (test and reference) for the corresponding parameter were included in the analysis. In Group 2 (diltiazem ER coadministration), 1 subject was excluded from Treatment F PK and PD due to lack of quantifiable drug concentrations and 1 subject (Sequence DFE) was discontinued early from the study after Treatment D due to a TEAE of liver function test abnormal and did not receive Treatments F or E.

以上より、併用投与ではオザニモド、RP101988、RP101075、プロプラノロール及びジルチアゼムの PK に臨床的に意味のある変化は認められなかった。いずれの PD パラメータ（HR、MAP 及び PR 間隔）についても、統計学的に有意な持ち越し効果は認められなかった。CC112273 及び CC1084037 に関するデータは得られていないが、CC112273 及び CC1084037 の代謝経路を踏まえると、CC112273／CC1084037 とプロプラノロール又はジルチアゼムとの間に PK の相互作用はないと考えられる。



Approved v2.0

### 2.2.10 健康成人男性被験者に[$^{14}$C]-RPC1063 を単回経口投与したときの第 1 相、単施設、マスバランス試験（RPC01-1909 試験、モジュール 5.3.3.1-2）

#### 2.2.10.1 目的

本試験の主要目的は、[$^{14}$C]-RPC1063（$^{14}$C 標識オザニモド）0.92 mg を単回投与したときの排泄経路及び排泄速度を決定し、マスバランスを評価することであった。

#### 2.2.10.2 方法

本試験は、健康男性被験者を対象とした第 1 相、オープンラベル、非ランダム化、単回経口投与試験であった。組み入れた 6 例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。被験者に標準的な朝食を食べさせた後、[$^{14}$C]-RPC1063 0.92 mg を単回経口投与し、投与後 168 時間まで治験実施医療機関に滞在させた。総放射能の分析、代謝物のプロファイリング及び同定、並びにオザニモド及び代謝物の PK 評価用に尿を採取した。糞便は総放射能の分析、代謝物のプロファイリング及び同定用に採取した。総放射能分析及び PK 評価用の血液検体は投与前及び投与後 168 時間まで採取した。総放射能分析のため、尿は投与後 240 時間まで、糞便は投与後 504 時間まで採取した。

本試験ではオザニモド、微量活性代謝物（RP101988、RP101075 及び RP101442）及び微量不活性代謝物 RP101124 の血漿中濃度を測定した。主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）は、本試験終了後に同定され、CSR が完成するまでにバリデートされた分析法が利用できなかったため、測定しなかった。

#### 2.2.10.3 結果の要約

<u>マスバランス及び PK</u>

[$^{14}$C]-RPC1063 0.92 mg を単回経口投与したときの各検体の採取期間終了時（尿 240 時間及び糞便 504 時間）に尿中及び糞便中に回収された放射能はそれぞれ 26%及び 37%で、総回収率（平均値）は 63%であった。投与後 24 時間以内に、総放射能の 5.22%及び 0.06%がそれぞれ尿中及び糞便中に回収された。投与後 7 日目までに連続 2 日間の尿中回収率は総放射能の 1%未満となった。投与後 10 日目までに連続 2 日間の糞便中回収率は総放射能の 1%未満となり、投与後 10 日目以降の 1 日当たりの回収率は 1%未満、投与後 14 日目から投与後 21 日目（回収終了時）までの 1 日当たりの回収率は 0.5%未満であった。

尿中及び糞便中の総放射能回収率が低かった（63%）原因は、血漿中総放射能の t1/2 が 99 時間と長かったためと考えられる。文献で報告されているように、回収率が低い理由の 1 つとして、血漿中の放射能の t1/2 が非常に長いために排泄物中の薬物関連物質が希釈され、検体中の放射能が LLOQ 未満となることが考えられる[5]。循環血中の総放射能の t1/2 が 50 時間を超えると、回収率が低下する傾向にあることが知られている[5]。なお、本試験の総放射能回収率は、既承認の S1P 調節薬であるフィンゴリモドでの報告と同様であった。フィンゴリモドでは、投与後 10 日目までの総放射能の回収率は 62%と低値であり、総放射能の t1/2 は長かった（382 時間）[6]。回収率は低かったものの、本試



Approved v2.0

験によりヒトにおけるオザニモドの代謝プロファイルが明らかとなり、本試験の主要目的であった種間比較が可能となった。

全被験者に投与後 1、6、24 及び 48 時間に全血中及び血漿中の総放射能を定量したところ、全血中／血漿中平均値濃度比（CV%）は、それぞれ 1.04（17.6%）、1.21（26.8%）、0.89（24.5%）及び 0.71（13.3%）であった。以上より、2 日間にわたって、薬物関連物質が血球へ優先的に分布することを示唆する結果は認められなかった。

未変化体であるオザニモドの AUC(0-T)及び Cmax は、それぞれ循環血中放射能の約 5%及び 12%であり、循環血中放射能の大部分は代謝物に由来することが示された。Tmax の中央値は 8 時間、t1/2 の平均値は 21 時間であった。Vz/F は 5590 L、CL/F は 192 L/h（3200 mL/min）、CLr は 0.344 L/h（5.73 mL/min）であった。尿中排泄率（平均値）はオザニモド及び RP101075 で 0.2%未満、RP101988 で 3%未満であり、腎排泄はオザニモド、RP101988 及び RP101075 の重要な排泄経路ではないことが示された（Table 2.2.10.3-1）。RP101442 の血漿中濃度は、血漿中濃度推移の全体にわたって LLOQ（8 pg/mL）未満であった。

CC112273 及び CC1084037 は本試験の代謝プロファイルの評価時に新規代謝物として同定されたため（Figure 2.2.10.3-1）、これらの代謝物の濃度を測定するための生体試料分析法はまだなく、本試験ではこれらの代謝物の血漿中の PK の特性評価は行わなかった。

**Table 2.2.10.3-1: [$^{14}$C]-RPC1063 0.92 mg を単回経口投与したときの血漿中及び尿中のオザニモド、RP101988、RP101075、RP101124 及び総放射能の PK パラメータ**

| Parameter | Analytes Mean (CV%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Ozanimod (N = 6)** | **RP101988 (N = 6)** | **RP101075 (N = 6)** | **RP101124 (N = 6)** | **Total Radioactivity (N = 6)** |
| Cmax (pg/mL) | 185 (22.0) | 240 (21.9) | 18.9 (18.1) | 69.8 (27.4) | 1560[b] (7.3) |
| Tmax (h)[a] | 8.00 (6.00-12.18) | 8.00 (6.00-12.18) | 8.00 (6.00-12.18) | 24.00 (24.00-36.02) | 10.00 (8.00-24.00) |
| AUC(0-T) (pg•h/mL) | 5400 (29.8) | 4810 (30.2) | 376 (30.3) | 3480 (27.3) | 116000[c] (11.8) |
| AUC(0-12h) (pg•h/mL) | NC | NC | 141.63 (21.8) | NC | NC |
| AUC0-inf (pg•h/mL) | 5690 (28.5) | 5630 (28.5) | NC | 4220 (21.5)[d] | NC |
| λz (1/h) | 0.0340 (15.8) | 0.0465 (18.1) | 0.0377 (56.5)[e] | 0.0256 (17.2)[d] | 0.0071 (12.7) |
| t1/2 (h) | 20.78 (15.4) | 15.29 (17.4) | 22.89 (48.2)[e] | 27.79 (18.6)[d] | 98.61 (13.3) |
| CL/F (mL/min) | 3200 (36.9) | NC | NC | NC | NC |
| Vz/F (L) | 5590 (26.6) | NC | NC | NC | NC |
| CLr (mL/min) | 5.73 (50.5) | 74.6 (39.1) | 6.56 (48.9) | NC | NC |
| %CumAe | 0.175 (51.27) | 2.590 (28.47) | 0.021 (42.20) | NC | NC |
| Metabolite:ozanimod AUC(0-T) | NC | 0.88 (21.2) | 0.08 (22.2) | 1.39 (48.0) | NC |
| Metabolite:ozanimod AUC0-inf | NC | 0.98 (19.4) | NC | 1.59 (48.7)[d] | NC |

Source: RPC01-1909 CSR, Table 4

Abbreviations: %CumAe = cumulative fraction of the dose of ozanimod excreted in urine samples; λz = terminal elimination rate constant; AUC(0-12h) = area under the curve from 0 time to 12 h post-dose; AUC0-inf = area under the curve from 0 time extrapolated to infinity; AUC(0-T) = area under the curve from 0 time to last measurable concentration; CL/F = apparent total clearance; CLr = renal clearance; Cmax = maximum observed concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; h = hour(s); N = number of subjects in the dataset; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics; t1/2 = the apparent elimination half-life; Tmax = the time from dosing at which Cmax was apparent; Vz/F = apparent volume of distribution.

[a] Tmax is presented as median (range)
[b] pg eq/mL
[c] pg eq•h/mL
[d] N = 5
[e] N = 4

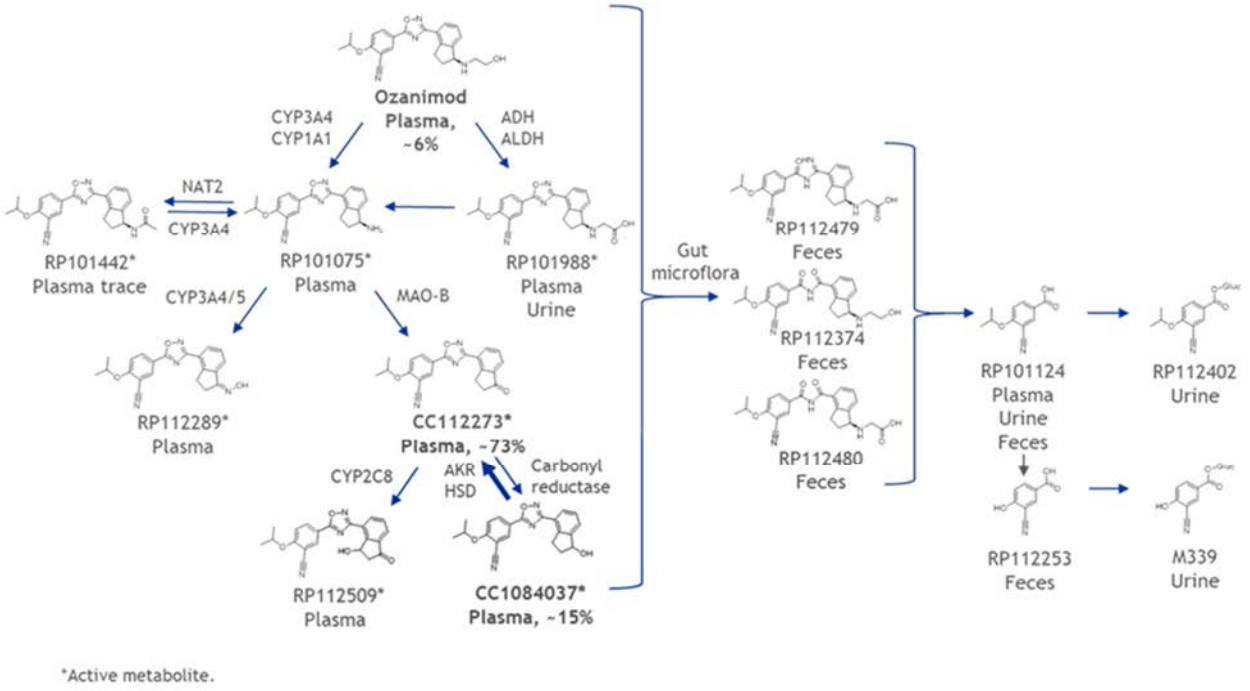


Approved v2.0

オザニモドの代謝物プロファイル

ヒトにおいて推定される代謝経路を Figure 2.2.10.3-1 に示す。

**Figure 2.2.10.3-1:** ヒトにおけるオザニモド及び代謝物の推定代謝経路




Source: Metabolite identification data from RPC01-1909
Abbreviations: ADH = alcohol dehydrogenase; AKR=Aldo-keto reductases; ALDH = aldehyde dehydrogenases; CYP = cytochrome P450; HSD = hydroxy steroid dehydrogenase; MAO-B = monoamine oxidase B; NAT2 = N-acetyltransferase-2.

ヒトにおいて血漿、糞便及び尿中に検出されたオザニモドの代謝物、$^{14}C$ 標識薬物関連物質（血漿中）の AUC に対する割合、並びに各代謝物の投与量に対する割合（糞便中及び尿中）を Table 2.2.10.3-2 に示す。

**Table 2.2.10.3-2:** 健康被験者に[$^{14}C$]-RPC1063 0.92 mg を単回投与したときの代謝物プロファイル

| Component | Molecular Weight | Plasma (% of AUC(0-96h) for [$^{14}C$] Related Drug Materials) | Feces (% of Dose) | Urine (% of Dose) |
|---|---|---|---|---|
| Ozanimod | 404 | 6.70 | - | - |
| CC112273 | 359 | 33.2 | - | - |
| RP101124 | 205 | 14.5 | 5.53 | 0.73 |
| RP101988 | 418 | 6.98 | - | 3.54 |



Approved v2.0

**Table 2.2.10.3-2: 健康被験者に[$^{14}$C]-RPC1063 0.92 mg を単回投与したときの代謝物プロファイル**

| Component | Molecular Weight | Plasma (% of AUC(0-96h) for [$^{14}$C] Related Drug Materials) | Feces (% of Dose) | Urine (% of Dose) |
|---|---|---|---|---|
| RP101075 | 360 | 5.40 | - | - |
| CC1084037 (RP100798) | 361 | 5.48 | - | - |
| RP112289 | 374 | 4.69 | - | - |
| M375 (RP112509) | 375 | 3.92 | - | - |
| RP112402 | 381 | - | - | 15.70 |
| RP112533 | 163 | - | 7.67 | - |
| RP112480 | 421 | - | 12.23 | - |
| RP112374 | 407 | - | 5.30 | - |
| RP112479 | 420 | - | 2.54 | - |
| M339 | 339 | - | - | 2.58 |

Source: RPC01-1909 metabolite profiling and identification report
Abbreviations: - = not present (below the threshold for metabolite identification in specified matrix); AUC(0-96h) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 96 hours postdose.

[$^{14}$C]-RPC1063 を単回経口投与したときの循環血漿中の主な成分は CC112273 及び RP101124 であり、総放射能の AUC に対してそれぞれ約 33%及び 15%であった（モジュール 5.3.3.1-2、RPC01-1909 metabolite profiling and identification report）。オザニモド、RP101988、RP101075、CC1084037 及びその他の薬物関連代謝物は、それぞれ 7%未満であった。

尿中に回収された主な成分は不活性代謝物 RP112402 で、糞便中に回収された主な成分は不活性代謝物 RP112533 及び RP112480 であった。オザニモド、CC112273 及び RP101075 の尿中濃度は無視できるほど非常に低く（LLOQ 未満）、尿中に回収されたオキソジアゾール環を有するインタクトな薬物関連物質は RP101988 のみで投与量の約 4%であったことから、腎排泄はオザニモド及びその活性代謝物の重要な排泄経路ではないことが示された。回収された放射能量の約 83%は、腸内細菌叢によるオキサジアゾール環の還元及び／又は開裂の結果として形成された化合物であった。

以上より、健康被験者におけるオザニモドの体内動態プロファイルが明らかとなった。



Approved v2.0

### 2.2.11 再発性多発性硬化症患者を対象にオザニモドを反復投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相、多施設共同、ランダム化、12 週間、オープンラベル試験（RPC01-1001 試験、モジュール 5.3.4.2-1）

#### 2.2.11.1 目的

本試験の主要目的は、RMS 患者にオザニモドを反復投与したときのオザニモドの PK を明らかにすることであった。

#### 2.2.11.2 方法

本試験は、RMS 患者を対象とした第 1 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同の反復並行群間投与試験であり、組み入れた適格患者 24 例を 2 つの投与群（第 1 群：オザニモド 0.46 mg QD、第 2 群：オザニモド 0.92 mg QD 投与）に 1：1 でランダムに割り付けた。すべての患者に初めに 7 日間のオザニモドの漸増投与（1～4 日目に 0.23 mg QD、5～7 日目に 0.46 mg QD 投与）をした後、第 1 群には 0.46 mg QD 投与を、第 2 群には 0.92 mg QD 投与を 85±5 日目まで行った。1、5、8 及び 85 日目に、24 時間の投与間隔の間に PK 評価用血液検体を連続的に採取した。85 日目の最終投与後 4～6 日目まで追加の PK 評価用血液検体を採取した。オザニモド、主要活性代謝物 CC112273、微量活性代謝物（RP101988、RP101075 及び RP101442）及び微量不活性代謝物 RP101124 の血漿中濃度を測定した。本試験では主要活性代謝物 CC1084037 は測定しなかった。PD 評価項目であるリンパ球数も評価した。

#### 2.2.11.3 結果の要約

<u>PK</u>

第 1 群と第 2 群の被験者はいずれも 1 日目のオザニモド用量が同じであったため（0.23 mg）、1 日目の PK データを統合した。オザニモド 0.23 mg の投与 1 日目におけるオザニモド及び代謝物の平均血漿中濃度推移を Figure 2.2.11.3-1 に示す。オザニモドを 0.46 mg 又は 0.92 mg QD で反復投与したときの 85 日目のオザニモド及び代謝物の平均血漿中濃度推移を、それぞれ Figure 2.2.11.3-2 及び Figure 2.2.11.3-3 に示す。Table 2.2.11.3-1 にオザニモド 0.23 mg 単回投与時の 1 日目、並びにオザニモド 0.46 又は 0.92 mg QD 投与時の 85 日目の定常状態におけるオザニモド及び活性代謝物の PK パラメータを要約する。

本試験で RMS 患者にオザニモド 0.46 mg 又は 0.92 mg を 85 日間投与（投与開始 7 日間の漸増投与を含む）したときの、オザニモド及び活性代謝物の PK 特性を以下に示す。

- オザニモド、RP101988 及び RP101075 の 85 日目における Tmax 中央値は約 6～8 時間であった。CC112273 の Tmax の個別値は約 0～24 時間の範囲にあり大きなばらつきがみられた。Tmax の中央値は約 6～10 時間の範囲にあったものの、複数の検体で Tmax が 24 時間の評価時点で認められたことから、本試験の PK 評価用検体の採取スケジュールが CC112273 の Tmax を求めるには



Approved v2.0

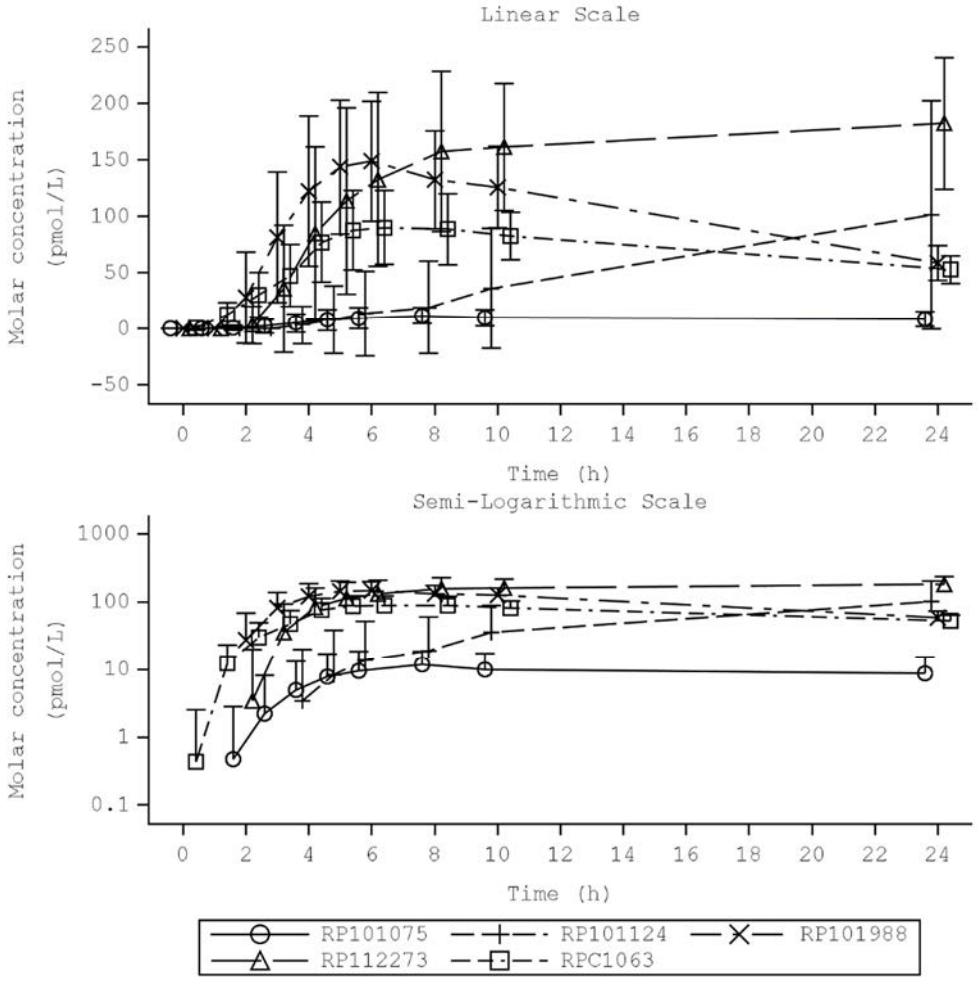
最適ではなかった可能性がある（投与後 10 時間から 24 時間の間に PK 評価用検体を採取しなかったため）。

- オザニモド、RP101988 及び RP101075 の 85 日目、定常状態における Cmax 及び AUC(TAU)の個体間変動（CV%）は約 27%～45%であった。CC112273 の 85 日目、定常状態における Cmax 及び AUC(TAU)の個体間変動（CV%）は約 39%～63%であった。
- CC112273、RP101988 及び RP101075 の 85 日目、定常状態における AUC(TAU)は、親化合物であるオザニモドに対してそれぞれ約 23～39 倍、1.2～1.4 倍及び 0.14～0.18 倍であった。
- オザニモド、RP101988 及び RP101075 の t1/2 平均値は約 17～25 時間であった。CC112273 の t1/2 平均値は約 236～308 時間（約 10～13 日）であった。本試験における PK 評価用検体の採取スケジュールでは最終投与後の検体採取期間が不足しており、終末相の特性を十分に評価できず、CC112273 の t1/2 を特定するのには最適ではなかった可能性がある。
- オザニモド、RP101988 及び RP101075 の濃度は 28 日目までに定常状態に達し、この結果は t1/2 の実測値とも一致していた。CC112273 の濃度は 28 日目から 85 日目の間に定常状態に達したと考えられた。
- RP101442 については、多くの被験者で血漿中濃度が測定できなかった。



Approved v2.0

**Figure 2.2.11.3-1:** **再発性多発性硬化症患者におけるオザニモド 0.23 mg の単回投与後 1 日目のオザニモド及び代謝物の平均血漿中濃度推移（pmol/L）（±SD）（第 1 群及び第 2 群を統合）**

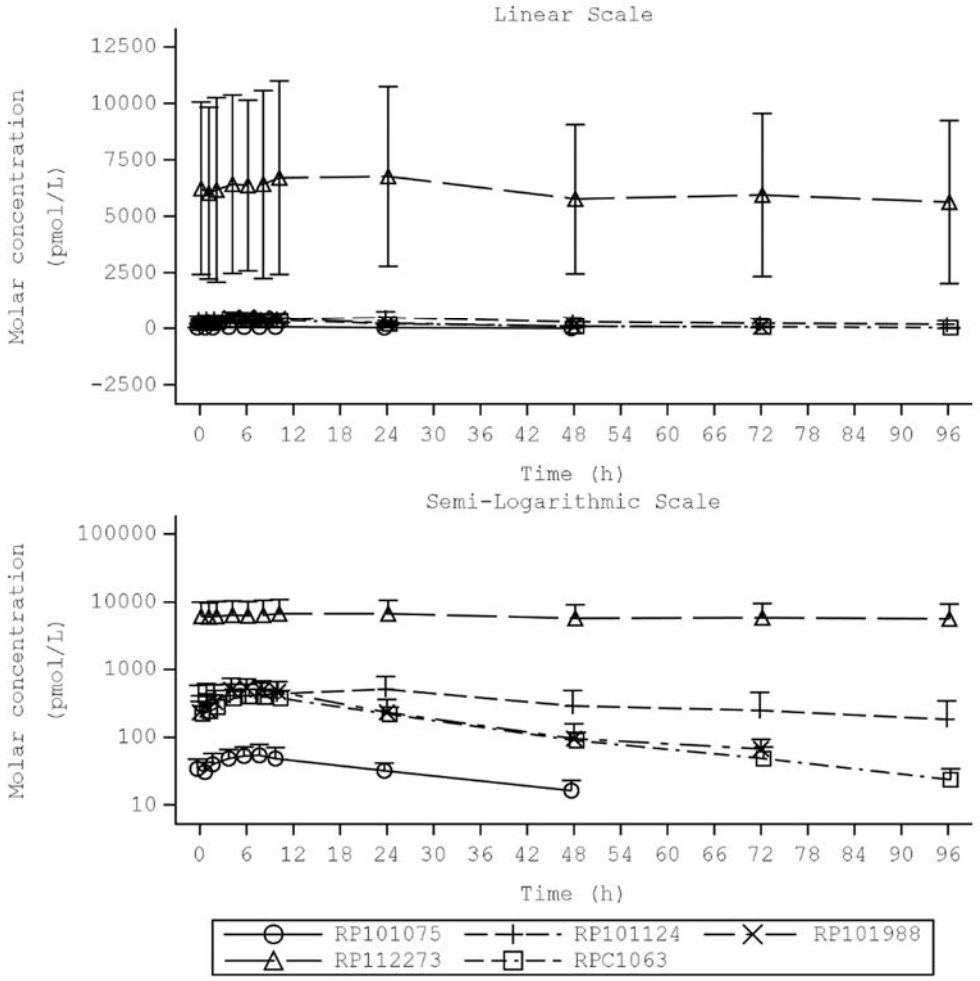



Source: RPC01-1001 CSR, Figure 2
Abbreviations: CSR = clinical study report; RMS = relapsing multiple sclerosis; RP112273 = CC112273; RPC1063 = ozanimod; SD = standard deviation.



Approved v2.0

**Figure 2.2.11.3-2:** **再発性多発性硬化症患者におけるオザニモド 0.46 mg QD の反復投与後 85 日目のオザニモド及び代謝物の平均血漿中濃度推移（pmol/L）（±SD）（第 1 群）**

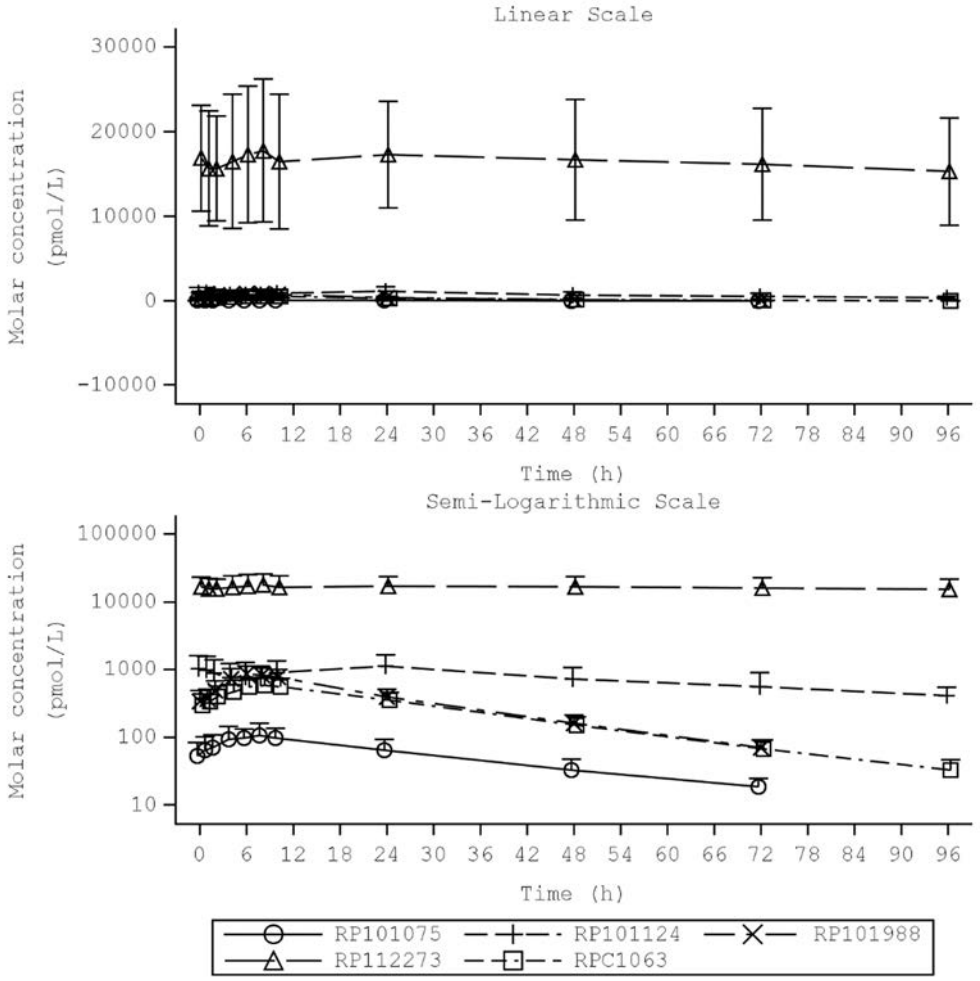



Source: RPC01-1001 CSR, Figure 7
Abbreviations: CSR = clinical study report; QD = once daily; RMS = relapsing multiple sclerosis; RP112273 = CC112273; RPC1063 = ozanimod; SD = standard deviation.



Approved v2.0

**Figure 2.2.11.3-3:** **再発性多発性硬化症患者におけるオザニモド 0.92 mg QD の反復投与後 85 日目のオザニモド及び代謝物の平均血漿中濃度推移（pmol/L）（±SD）（第 2 群）**




Source: RPC01-1001 CSR, Figure 8
Abbreviations: CSR = clinical study report; QD = once daily; RMS = relapsing multiple sclerosis; RP112273 = CC112273; RPC1063 = ozanimod; SD = standard deviation.

**Table 2.2.11.3-1:** **再発性多発性硬化症患者にオザニモド 0.23 mg を単回投与したときの 1 日目（第 1 群及び第 2 群の統合）及びオザニモド 0.46 mg（第 1 群）又は 0.92 mg（第 2 群）を反復投与したときの 85 日目（定常状態）における PK パラメータの要約統計量**

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | CC112273 | RP101988 | RP101075 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Day 1, 0.23 mg ozanimod**[a] | | | | | |
| Cmax (pg/mL) | n<br>Mean (CV%) | 24<br>42.3 (30.9) | 24<br>69.5 (33.5) | 24<br>67.0 (35.2) | 24<br>5.13 (52.9) |



Approved v2.0

**Table 2.2.11.3-1:** **再発性多発性硬化症患者にオザニモド 0.23 mg を単回投与したときの 1 日目（第 1 群及び第 2 群の統合）及びオザニモド 0.46 mg（第 1 群）又は 0.92 mg（第 2 群）を反復投与したときの 85 日目（定常状態）における PK パラメータの要約統計量**

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | CC112273 | RP101988 | RP101075 |
|---|---|---|---|---|---|
| Tmax (h) | n<br>Median<br>(Min, Max) | 24<br>6.12<br>(3.95, 9.97) | 24<br>10.0<br>(6.08, 24.3) | 24<br>6.04<br>(3.93, 10.1) | 20<br>6.15<br>(2.92, 26.4) |
| AUC(TAU) (pg•h/mL) | n<br>Mean (CV%) | 19<br>624 (27.6) | 19<br>1181 (32.7) | 16<br>951 (29.3) | 5<br>59.2 (99.5) |
| AUC(TAU), M/P | n<br>Mean (CV%) | NA | 19<br>2.13 (21.4) | 16<br>1.44 (25.7) | 5<br>0.100 (95.9) |
| **Day 85, 0.46 mg ozanimod**[b] | | | | | |
| Cmax (pg/mL) | n<br>Mean (CV%) | 11<br>171 (30.1) | 11<br>2580 (63.4) | 11<br>232 (41.4) | 11<br>21.5 (40.4) |
| Tmax (h) | n<br>Median<br>(Min, Max) | 11<br>6.00<br>(4.00, 10.2) | 11<br>10.2<br>(4.00, 23.9) | 11<br>6.00<br>(4.00, 7.83) | 11<br>6.00<br>(2.00, 9.92) |
| Cmin (pg/mL) | n<br>Mean (CV%) | 11<br>85.1 (29.4) | 11<br>2093 (64.2) | 11<br>93.2 (46.9) | 11<br>10.4 (42.0) |
| AUC(TAU) (pg•h/mL) | n<br>Mean (CV%) | 11<br>3019 (26.7) | 11<br>56786 (61.4) | 11<br>3788 (42.1) | 11<br>364 (34.9) |
| t1/2 (h) | n<br>Mean (CV%) | 11<br>22.0 (18.3) | 8<br>308 (47.0) | 11<br>16.6 (18.8) | 8<br>25.1 (26.3) |
| CL/F (L/h) | n<br>Mean (CV%) | 11<br>182 (40.6) | NA | NA | NA |
| Vz/F (L) | n<br>Mean (CV%) | 11<br>5602 (30.6) | NA | NA | NA |
| AUC(TAU), M/P | n<br>Mean (CV%) | NA | 11<br>23.0 (63.5) | 11<br>1.20 (23.9) | 11<br>0.139 (30.8) |
| Racc[d] | n<br>Mean (CV%) | 10<br>2.4 (34.55) | 10<br>27.7 (64.82) | 8<br>2.1 (38.62) | 2<br>ND |
| **Day 85, 0.92 mg ozanimod**[b,c] | | | | | |
| Cmax (pg/mL) | n<br>Mean (CV%) | 11<br>244 (31.8) | 11<br>6977 (42.7) | 11<br>368 (30.2) | 11<br>41.4 (45.4) |
| Tmax (h) | n<br>Median<br>(Min, Max) | 11<br>7.92<br>(4.00, 10.0) | 11<br>6.00<br>(0.00, 24.0) | 11<br>7.90<br>(4.00, 9.98) | 11<br>6.00<br>(3.90, 10.1) |



Approved v2.0

**Table 2.2.11.3-1:** **再発性多発性硬化症患者にオザニモド 0.23 mg を単回投与したときの 1 日目（第 1 群及び第 2 群の統合）及びオザニモド 0.46 mg（第 1 群）又は 0.92 mg（第 2 群）を反復投与したときの 85 日目（定常状態）における PK パラメータの要約統計量**

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | CC112273 | RP101988 | RP101075 |
|---|---|---|---|---|---|
| Cmin (pg/mL) | n<br>Mean (CV%) | 11<br>111 (43.5) | 11<br>4617 (48.4) | 11<br>131 (45.8) | 11<br>18.3 (58.7) |
| AUC(TAU) (pg•h/mL) | n<br>Mean (CV%) | 11<br>4460 (31.8) | 11<br>143765 (39.2) | 11<br>6079 (28.7) | 11<br>716 (40.5) |
| t1/2 (h) | n<br>Mean (CV%) | 11<br>21.8 (16.5) | 3<br>236 (54.5) | 11<br>19.1 (19.5) | 9<br>20.5 (16.8) |
| CL/F (L/h) | n<br>Mean (CV%) | 11<br>253 (41.5) | NA | NA | NA |
| Vz/F (L) | n<br>Mean (CV%) | 11<br>7950 (44.2) | NA | NA | NA |
| AUC(TAU), M/P | n<br>Mean (CV%) | NA | 11<br>39.0 (56.4) | 11<br>1.36 (17.8) | 11<br>0.184 (33.1) |
| Racc[d] | n<br>Mean (CV%) | 8<br>1.9 (32.08) | 8<br>31.8 (41.50) | 7<br>1.6 (31.27) | 1<br>ND |

Sources: RPC01-1001 CSR, Table 7, Table 8, and Table 9 and RPC01-1001 CSR Addendum Table 1.
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(TAU) = AUC during a dosing interval; BLQ = below the limit of quantitation; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed plasma concentration; Cmin = minimum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; M/P = metabolite to parent ratio; n = number of nomissing observations; NA = not applicable; ND = not determined; PK = pharmacokinetics; Racc = accumulation ratio; RMS = relapsing multiple sclerosis; t1/2 = terminal elimination half-life; TEAE = treatment-emergent adverse event; Tlast = time to the last measurable concentration; Tmax = time at which the maximum plasma concentration was observed; Vz/F = apparent volume of distribution associated with terminal phase.

[a] Mean is arithmetic mean. If all concentrations were < BLQ, Cmax and AUC were reported as 0 and Tmax was not determined. Five subjects (2 in Group 1 and 3 in Group 2) took their Day 2 dose prior to the Day 1, 24-hour postdose sampling. The Day 1, 24-hour postdose concentrations for these subjects were excluded from the determination of PK parameters and AUC(TAU) on Day 1 could therefore not be determined for these subjects. If nominal Tlast was < 24 hours, then AUCtau was not determined.

[b] Mean is arithmetic mean. PK Parameters Cmax, Cmin, Tmax, and AUC(TAU) at steady state were determined over the dosing interval (tau = 24 hours). If $R^2 < 0.8$, less than 3 points were available for the determination of λz, or nondeclining elimination phase, then t1/2 was not determined. If Cmin = 0 at steady state, then PTR could not be determined. If Tlast was < 24 hours, then AUC(TAU) was not determined. The RP101124 data were not presented as part of the in-text tables.

[c] PK parameters were excluded from the summary for 1 subject due to a TEAE of vomiting prior to Day 85 and missed dose on Day 82.

[d] Group 1: 0.23 mg PO QD on Days 1 to 4 and 0.46 mg PO QD on Days 5 to 85 ± 5. Group 2: 0.23 mg PO QD on Days 1 to 4, 0.46 mg PO QD on Days 5 to 7, and 0.92 mg PO QD on Days 8 to 85 ± 5.

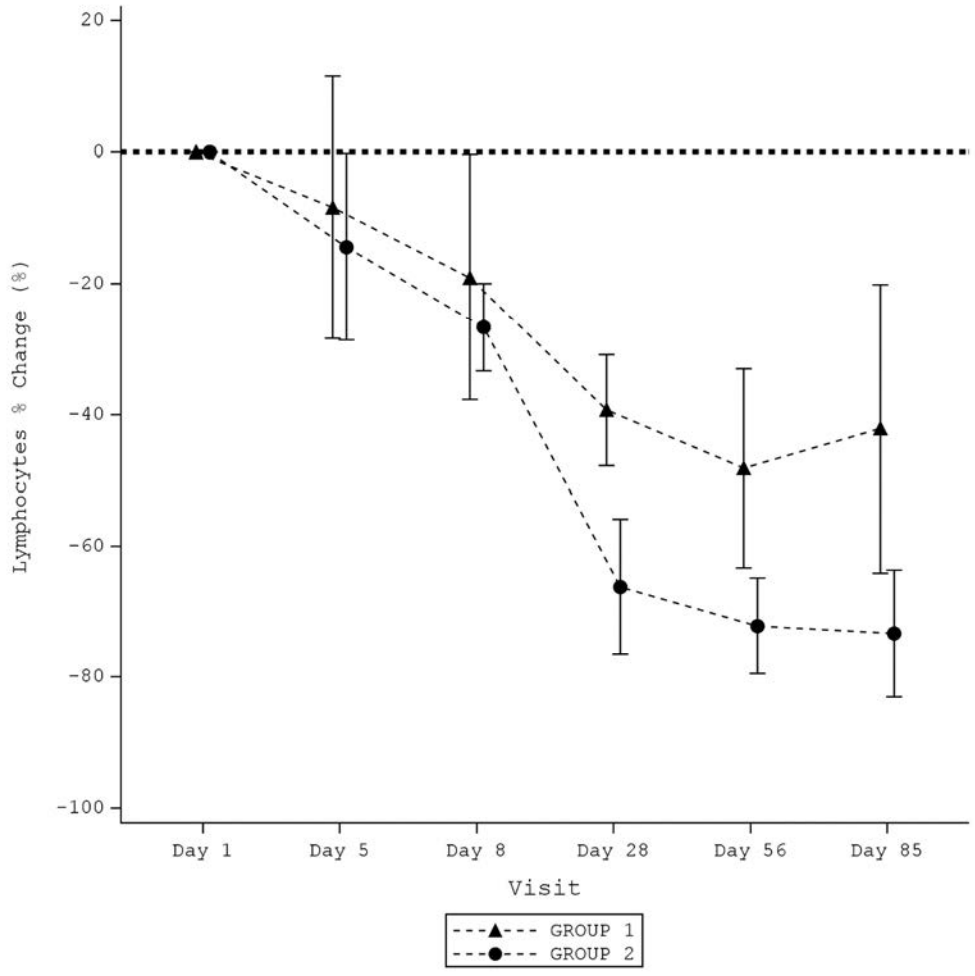


Approved v2.0

薬力学

初めの 7 日間の漸増投与後、リンパ球数のベースラインからの平均変化率（%）は用量に依存して低下することが示された（Figure 2.2.11.3-4）。いずれの投与群においても、56 日目までにリンパ球数の減少は最低値に達し、ベースラインからの平均減少率はオザニモド 0.46 mg 及び 0.92 mg 投与でそれぞれ約 50%及び 70%であった。さらに、リンパ球数の平均値は、0.92 mg 投与時の方が 0.46 mg 投与時よりも早く、治療効果が想定される値（50%～70%）[2] まで減少した（28 日目）。最終投与後 6 日目までの被験者でのリンパ球数のデータにはかなり大きなばらつきがみられ、リンパ球数の回復期の評価は十分に行えなかった。

**Figure 2.2.11.3-4:** **再発性多発性硬化症患者におけるオザニモド投与期間中のリンパ球数のベースラインからの平均変化率（±SD）の時間推移**




Source: RPC01-1001 CSR, Figure 10
Abbreviations: CSR = clinical study report; PD = pharmacodynamic; PO = orally; QD = once daily; SD = standard deviation.
Note: Only the assessments done between the first dose date/time and the last dose date/time were taken into account for each subject. Bold dotted line indicates reference point at 0.



Approved v2.0

Group 1: 0.23 mg PO QD on Day 1 to Day 4 and 0.46 mg PO QD on Day 5 to Day 85±5.
Group 2: 0.23 mg PO QD on Day 1 to Day 4, 0.46 mg PO QD on Day 5 to Day 7 and 0.92 mg PO QD on Day 8 to Day 85±5

## 2.2.12 異なる休薬期間後にオザニモドを投与再開したときの心臓への影響を評価する第 1 相ランダム化二重盲検プラセボ対照アダプティブ試験（RPC01-1910 試験、モジュール 5.3.4.1-2）

### 2.2.12.1 目的

本試験の主要目的は、健康成人被験者を対象として、オザニモドを用量漸増投与し、異なる休薬期間の後に 0.92 mg の維持用量で投与再開したときの心臓に対する影響を評価することであった。

### 2.2.12.2 方法

本試験は、健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、アダプティブ、第 1 相試験であり、連続する 2 投与期から構成した。投与期 1 と投与期 2 の間には異なる休薬期間を設け、3、7 及び 14 日間の 3 つの異なる休薬期間について評価した。

適格被験者 74 例を組み入れ、3 つの休薬期間（層別）のいずれかにランダムに割り付けた。投与期 1 では、すべての被験者にオザニモド又はプラセボを 28 日間 QD 投与した（7 日間の漸増投与を含む）。投与期 1 の 28 日目の最終投与後に各休薬期間が終了した後、投与期 2 ではすべての被験者にオザニモド又はプラセボを単回投与した。

投与群は以下のとおり定義した。

- AA 群：（投与期 1）オザニモドを 1～4 日目に 0.23 mg、5～7 日目に 0.46 mg、8～28 日目に 0.92 mg 投与後、休薬し、（投与期 2）オザニモド 0.92 mg を単回投与
- AP 群：（投与期 1）オザニモドを 1～4 日目に 0.23 mg、5～7 日目に 0.46 mg、8～28 日目に 0.92 mg を投与後、休薬し、（投与期 2）プラセボを単回投与
- PP 群：（投与期 1）プラセボを 28 日間 QD 投与後、休薬し、（投与期 2）プラセボを単回投与

異なる休薬期間後に投与再開したときの心臓への影響を評価する主要解析には AA 群と PP 群を用いた。AP 群は PD の探索的評価に用いた。

オザニモドの心血管系への影響は、1）投与期 1 の用量漸増期から投与期 2 までの HRNadir の変化量、2）CFPmin HR(0-12h)、3）HRNadir 到達時間、4）房室ブロック及び洞休止の発現頻度及び発現期間により評価した。

モデリング及びシミュレーションのための探索的評価項目として、血液学的検査から得たリンパ球数を評価した。



Approved v2.0

オザニモド、主要活性代謝物 CC112273、微量活性代謝物 RP101988 の血漿中濃度は、バリデーション済みの生物学的分析法を用いて測定した。主要活性代謝物 CC1084037 は本試験では測定しなかった。

#### 2.2.12.3 結果の要約

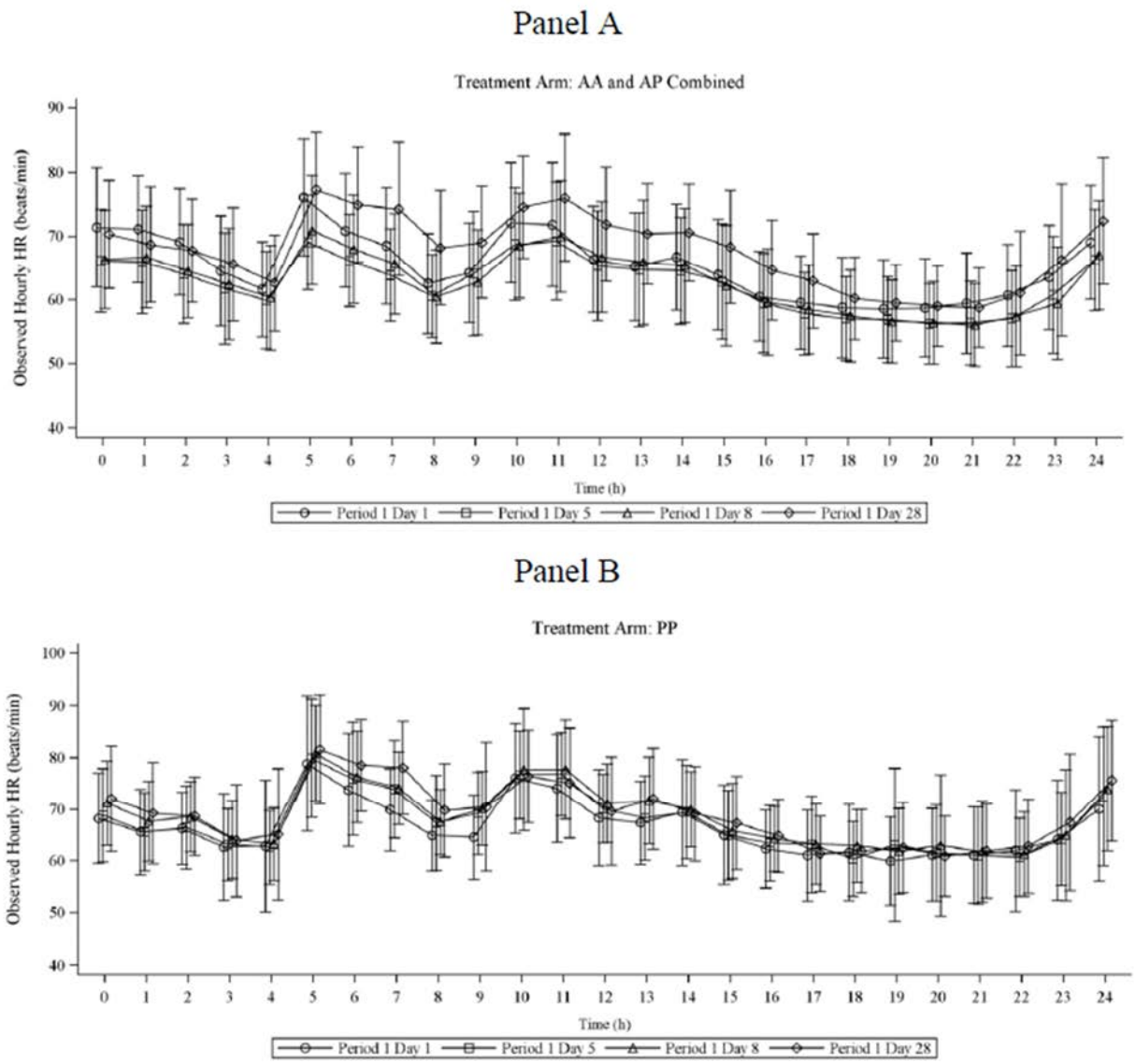
心血管系への影響

休薬期間の長さによらず AA 群及び AP 群の投与期 1 の HR のデータをオザニモド群として統合し、PP 群はプラセボ群とした。プラセボを投与した被験者を含むすべての被験者で、1 日目の初回投与後 24 時間にわたり HR の低下が認められた。プラセボ群を含むすべての被験者で認められた HR のパターンは日内変動と一致しており、12 時間から 24 時間までの HR の低下も通常の日内変動と一致していた。投与期 1 の HR に対するオザニモド又はプラセボの影響を Figure 2.2.12.3-1 及び Figure 2.2.12.3-2 に示す。



Approved v2.0

**Figure 2.2.12.3-1:** **投与期 1 のオザニモド群（Panel A）又はプラセボ群（Panel B）における 1 時間あたりの平均心拍数（±SD）の実測値－すべての休薬期間を統合**

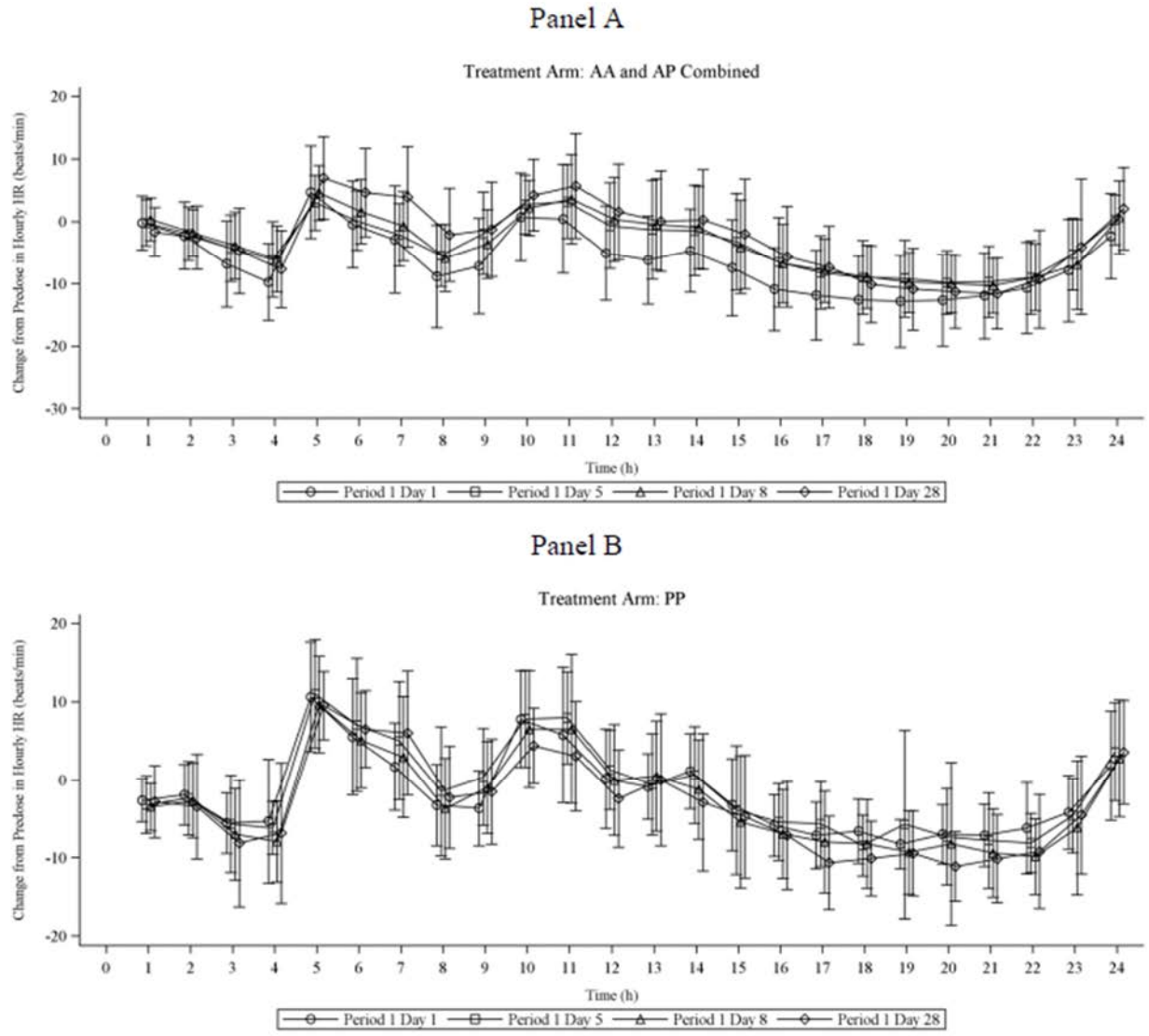



Source: RPC01-1910 CSR, Figure 2
Abbreviations: CSR = clinical study report; HR = heart rate; mITT = Modified Intent to Treat; SD = standard deviation.
AA: ozanimod 0.23/0.46/0.92 mg (Period 1) - ozanimod 0.92 mg (Period 2).
AP: ozanimod 0.23/0.46/0.92 mg (Period 1) - placebo (Period 2).
PP: placebo (Period 1) - placebo (Period 2).



Approved v2.0

**Figure 2.2.12.3-2:** **投与期 1 のオザニモド群（Panel A）又はプラセボ群（Panel B）における 1 時間あたりの心拍数の投与前値からの平均変化量（±SD）－すべての休薬期間を統合**



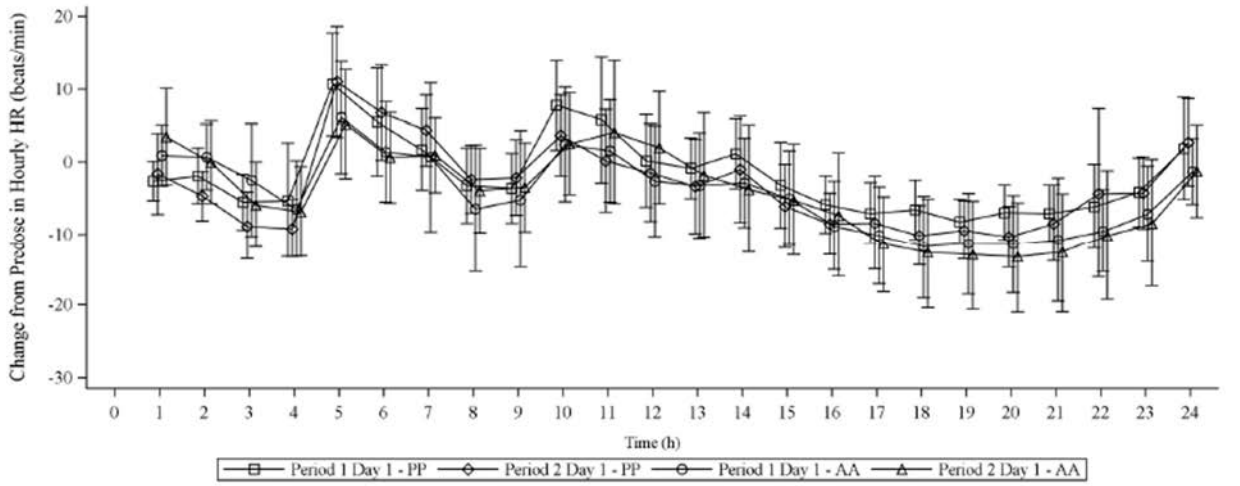

Source: RPC01-1910 CSR, Figure 3
Abbreviations: CSR = clinical study report; HR = heart rate; mITT = Modified Intent to Treat; SD = standard deviation.
AA: ozanimod 0.23/0.46/0.92 mg (Period 1) - ozanimod 0.92 mg (Period 2).
AP: ozanimod 0.23/0.46/0.92 mg (Period 1) - placebo (Period 2).
PP: placebo (Period 1) - placebo (Period 2).
The assessment collected prior to dosing on the corresponding day was used as the predose assessment.

3、7 及び 14 日間の各休薬期間に関して、投与期 1 及び投与期 2 の 1 時間あたりの HR について、投与前 HR からの平均変化量を Figure 2.2.12.3-3、Figure 2.2.12.3-4 及び Figure 2.2.12.3-5 に示す。



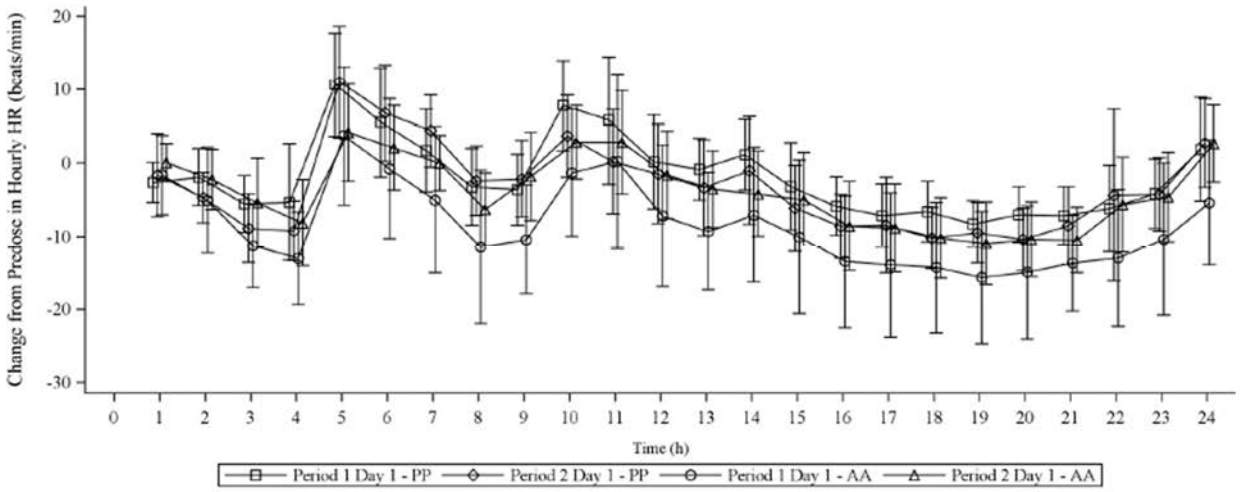
Approved v2.0

**Figure 2.2.12.3-3: 1 時間ごとの心拍数の投与前からの平均変化量（±SD）－休薬期間 3 日**




Source: RPC01-1910 CSR, Figure 4
Abbreviations: bpm = beats per minute; CSR = clinical study report; HR = heart rate; mITT = Modified Intent to Treat; SD = standard deviation.
Note: PP subjects were pooled across the washout groups. The assessment collected prior to dosing on the corresponding day was used as the predose assessment.
AA: ozanimod 0.23/0.46/0.92 mg (Period 1) - ozanimod 0.92 mg (Period 2).
PP: placebo (Period 1) - placebo (Period 2).

**Figure 2.2.12.3-4: 1 時間ごとの心拍数の投与前からの平均変化量（±SD）－休薬期間 7 日**

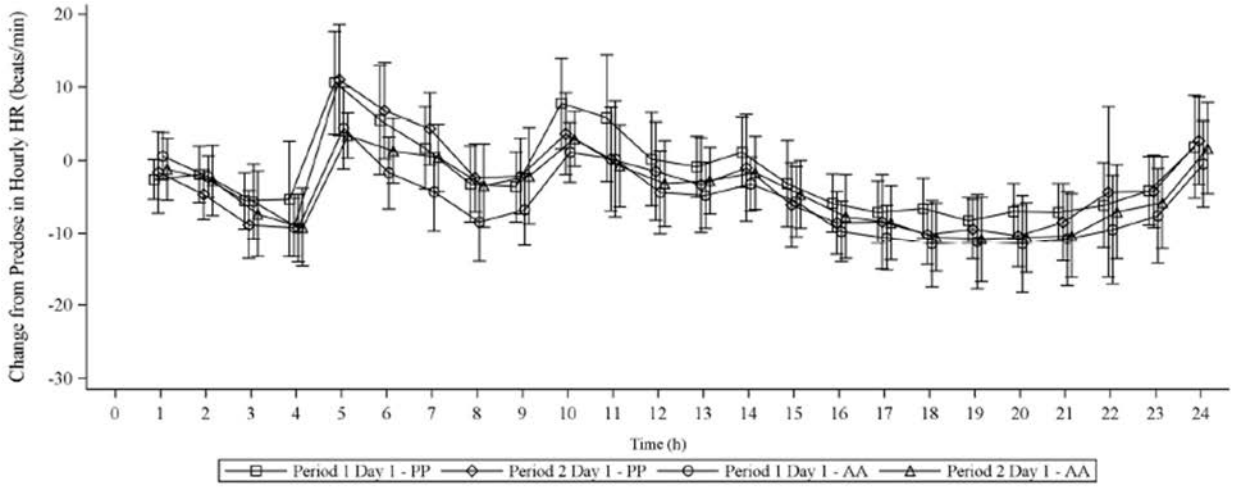



Source: RPC01-1910 CSR, Figure 5
Abbreviations: bpm = beats per minute; CSR = clinical study report; HR = heart rate; mITT = Modified Intent to Treat; SD = standard deviation.
Note: PP subjects were pooled across the washout groups. The assessment collected prior to dosing on the corresponding day was used as the predose assessment.
AA: ozanimod 0.23/0.46/0.92 mg (Period 1) - ozanimod 0.92 mg (Period 2).
PP: placebo (Period 1) - placebo (Period 2).



Approved v2.0

**Figure 2.2.12.3-5: 1 時間ごとの心拍数の投与前からの平均変化量（±SD）－休薬期間 14 日**




Source RPC01-1910 CSR, Figure 6
Abbreviations: bpm = beats per minute; CSR = clinical study report; HR = heart rate; mITT = Modified Intent to Treat; SD = standard deviation.
Note: PP subjects were pooled across the washout groups. The assessment collected prior to dosing on the corresponding day was used as the predose assessment.
AA: ozanimod 0.23/0.46/0.92 mg (Period 1) - ozanimod 0.92 mg (Period 2).
PP: placebo (Period 1) - placebo (Period 2).

3 つの休薬期間のそれぞれについて、投与期 1 の 1 日目の HRNadir(0-12h)からの投与再開後までの変化量に対する休薬期間の影響に関する統計解析結果を Table 2.2.12.3-1 に示す。投与期 2 の 1 日目と投与期 1 の 1 日目との HRNadir(0-12h)の差の平均値はいずれの休薬期間でも、プラセボとの差が-5 bpm を上回り、両側 90%CI の下限が-8 bpm を上回ったことから、オザニモドを連続で最長 14 日間まで投与中止した後に維持用量 0.92 mg で投与を再開しても HR に意味のある変化はみられず、オザニモドは最長で連続 14 日間の休薬後に、再漸増することなく、0.92 mg の維持用量で安全に投与再開できることが示された。



Approved v2.0

**Table 2.2.12.3-1: 投与期 1 の 1 日目の心拍数最低値（投与前 0～12 時間）からの変化量に対する休薬期間の影響に関する統計解析**

| Washout Interval | Number of Subjects | | Mean (SD) | | LS Mean | | Comparison of AA (Test) vs Combined PP (Reference) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | AA | Combined PP | AA | Combined PP | AA | Combined PP | LS Means Difference (AA – Combined PP) | 90% CI for LS Means Difference (AA – Combined PP) |
| 3 Days | 15 | 18 | 2.99 (7.047) | 1.86 (5.477) | 3.51 | 1.73 | 1.78 | [-1.76, 5.32] |
| 7 Days | 16 | 18 | 0.87 (4.431) | 1.86 (5.477) | 0.85 | 1.87 | -1.02 | [-3.88, 1.85] |
| 14 Days | 15 | 18 | 0.29 (3.424) | 1.86 (5.477) | 0.27 | 1.81 | -1.54 | [-4.20, 1.11] |

Source: RPC01-1910 CSR, Table10
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; HRNadir(0-12h) = nadir of HR over 0 to 12 hours postdose; LS = least squares; mITT = Modified Intent to Treat; SD = standard deviation; vs = versus.
Note: HRNadir(0-12h) Period 2, Day 1 minus the HRNadir(0-12h) Period 1, Day 1 were analyzed using an ANCOVA model with fixed effects for treatment, Period 1, Day 1 HRNadir(0-12h), sex, and treatment x Period 1, Day 1 HRNadir(0-12h).
Mean values presented in this table are derived as HRNadir Period 2, Day 1 minus the HRNadir Period 1, Day 1.
AA: ozanimod 0.23/0.46/0.92 mg (Period 1) - ozanimod 0.92 mg (Period 2).
PP: placebo (Period 1) - placebo (Period 2).

PK

オザニモド、CC112273 及び RP101988 の PK（28 日目）を Table 2.2.12.3-2 に示す。オザニモドと RP101988 の PK 特性は類似しており、t1/2 は約 20～22 時間であった。一方、CC112273 の PK 特性はオザニモドと異なっており、t1/2 は約 16 日であった。t1/2 が長いため、最長 14 日間の休薬期間後、オザニモド投与再開前の血漿中 CC112273 濃度はかなり高く、それによって S1P の内在化が維持され、再開時の心臓への影響が最小限に抑えられた可能性がある。

**Table 2.2.12.3-2: 28 日間オザニモド 0.92 mg を反復投与したとき（7 日間の漸増投与を含む）の PK パラメータの要約統計量**

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | CC112273 | RP101988 |
|---|---|---|---|---|
| Cmax (pg/mL) | n | 53 | 53 | 53 |
| | Mean (SD) | 261 (68.1) | 3102 (987) | 316 (101) |
| | CV% | 26.1 | 31.8 | 31.8 |



Approved v2.0

**Table 2.2.12.3-2: 28 日間オザニモド 0.92 mg を反復投与したとき（7 日間の漸増投与を含む）の PK パラメータの要約統計量**

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | CC112273 | RP101988 |
|---|---|---|---|---|
| Tmax (h) | n | 53 | 53 | 53 |
| | Median | 8.00 | 10.0 | 6.12 |
| | (Min, Max) | (4.00, 12.1) | (4.00, 24.0) | (4.00, 12.0) |
| Cmin (pg/mL) | n | 53 | 53 | 53 |
| | Mean (SD) | 126 (41.5) | 2345 (725) | 114 (42.0) |
| | CV% | 32.9 | 30.9 | 36.8 |
| AUC(TAU) (pg•h/mL) | n | 53 | 53 | 53 |
| | Mean (SD) | 4536 (1288) | 64454 (19444) | 4784 (1506) |
| | CV% | 28.4 | 30.2 | 31.5 |
| CL/F (L/h) | n | 53 | NA | NA |
| | Mean (SD) | 239 (73.0) | | |
| | CV% | 30.6 | | |
| Vz/F (L) | n | 53 | NA | NA |
| | Mean (SD) | 7144 (1829) | | |
| | CV% | 25.6 | | |
| AUC(TAU), M/P | n | NA | 53 | 53 |
| | Mean (SD) | | 16.5 (4.83) | 1.05 (0.297) |
| | CV% | | 29.2 | 28.2 |
| PTR | n | 53 | 53 | 53 |
| | Mean (SD) | 2.13 (0.353) | 1.33 (0.120) | 2.88 (0.612) |
| | CV% | 16.6 | 9.03 | 21.3 |
| t1/2 (h)[a] | n | 53 | 16 | 53 |
| | Mean (SD) | 21.5 (5.08) | 387 (189) | 19.5 (5.51) |
| | CV% | 23.6 | 38.5 | 28.2 |
| Racc | n | 53 | 53 | 32 |
| | Mean (SD) | 1.97 (0.365) | 11.53 (3.55) | 1.78 (0.386) |
| | CV% | 18.5 | 30.8 | 21.7 |

Source: RPC01-1910 CSR, Table 15
Abbreviations: λz = terminal elimination phase rate constant; AUC(TAU)= area under the concentration-time curve within the dosing interval; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed plasma concentration; Cmin = minimum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; h = hour(s); Max = maximum; Min = minimum; M/P = metabolite to parent ratio; n = number of nonmissing observations; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; PTR = peak-to-trough ratio; Racc = accumulation ratio; SD = standard



Approved v2.0

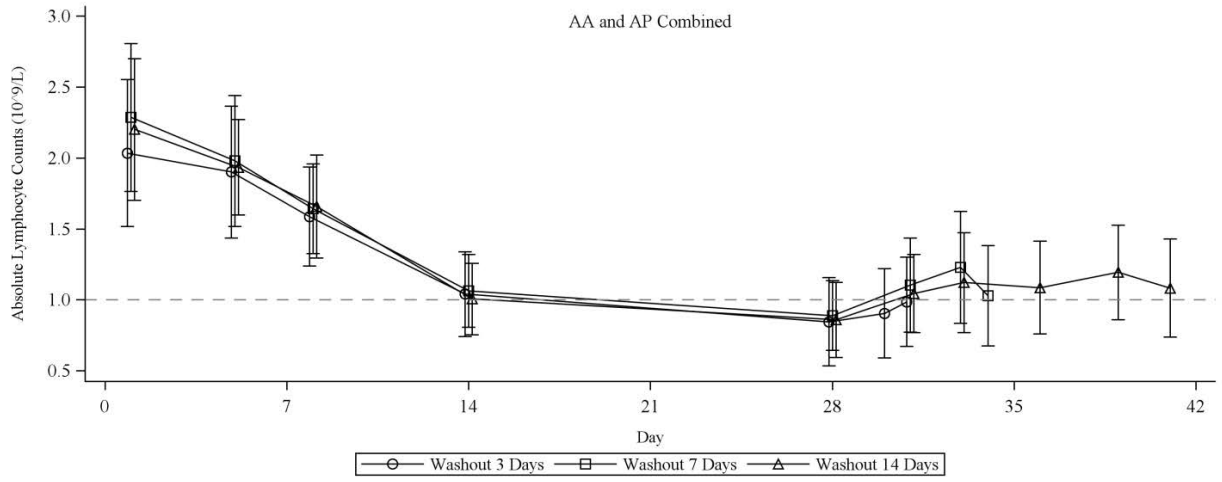
deviation; t1/2 = terminal elimination half-life; Tmax = time to Cmax; Vz/F = apparent volume of distribution associated with terminal phase.

[a] t1/2 for CC112273 was based on the 14-day washout interval group, including subjects in the AP arm.
Note: Data pooled across washout interval groups. Mean is arithmetic mean. PK parameters Cmax, Cmin, Tmax, and AUC(TAU) were determined over the dosing interval (tau = 24 hours). If $R^2 < 0.8$, less than 3 points were available for the determination of λz, or nondeclining elimination phase, then t1/2 was not determined. If Cmin = 0 then PTR could not be determined. AP: ozanimod 0.23/0.46/0.92 mg (Period 1) - placebo (Period 2).

リンパ球数

本試験の結果から、リンパ球数の平均値は 14 日目まで時間依存的に減少し、28 日目まで低値で維持されることが示された。リンパ球数は投与中止後 3 日以内に基準範囲まで回復したが、投与中止後休薬期間内にベースライン値までは回復しなかった。休薬期間中の CC112273 の濃度が高かったことによって、リンパ球数のベースラインへの回復が緩やかとなった可能性がある（Figure 2.2.12.3-6）。

**Figure 2.2.12.3-6: 異なる休薬期間ごとの投与期 2 の投与前日までのリンパ球数の平均値（±SD, $10^9$/L）**




Source: RPC01-1910 CSR, Figure 13
Abbreviations: CSR = clinical study report; SD = standard deviation.
Note: Dashed line represents a clinically relevant lower limit of normal.
AA: ozanimod 0.23/0.46/0.92 mg (Period 1) - ozanimod 0.92 mg (Period 2).
AP: ozanimod 0.23/0.46/0.92 mg (Period 1) - placebo (Period 2).



Approved v2.0

### 2.2.13 白人及び日本人の健康成人被験者にオザニモドを異なるレジメンで反復投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相試験（RPC01-1911 試験、モジュール 5.3.4.1-3）

#### 2.2.13.1 目的

本試験の主要目的は、白人及び日本人の健康成人被験者を対象にオザニモドを異なるレジメンで反復投与したときのオザニモド及び活性代謝物の PK を評価することであった。

#### 2.2.13.2 方法

本試験は第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験であった。本試験は同時に実施する 2 パートで構成した。パート A では白人を 42 例、パート B では日本人を 39 例組み入れた。各パートの被験者を以下に示す 4 つの投与群のいずれかに 2：2：2：1 でランダムに割り付けた。

- オザニモド 0.46 mg を 28 日間 QD 投与（最初の 7 日間の用量漸増を含む）
- オザニモド 0.92 mg を 28 日間 QD 投与（最初の 7 日間の用量漸増を含む）
- オザニモド 1.84 mg を 28 日間 QD 投与（最初の 10 日間の用量漸増を含む）
- プラセボを 28 日間 QD 投与

7 日間の用量漸増では、1～4 日目にオザニモド 0.23 mg を QD 投与、5～7 日目にオザニモド 0.46 mg を QD 投与した。10 日間の用量漸増では、1～4 日目にオザニモド 0.23 mg を QD 投与、5～7 日目にオザニモド 0.46 mg を QD 投与、8～10 日目にオザニモド 0.92 mg を QD 投与した。

オザニモド、主要活性代謝物 CC112273 及び微量活性代謝物 RP101988 を測定するための PK 評価用血液検体は、1 日目の投与前から最終投与後 14±1 日目まで採取した。主要活性代謝物 CC1084037 は本試験では評価しなかった。

また、血液学的検査結果から得たリンパ球数を用いてオザニモドの PD を評価した。

#### 2.2.13.3 結果の要約

<u>PK</u>

白人被験者及び日本人被験者にオザニモド 0.23 mg を初回投与したときの 1 日目のオザニモド、CC112273 及び RP101988 の PK の結果を、それぞれ Table 2.2.13.3-1 及び Table 2.2.13.3-2 に要約する。また、白人被験者及び日本人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg を QD 投与したときの 28 日目の PK の結果を、それぞれ Table 2.2.13.3-3 及び Table 2.2.13.3-4 に要約する。



Approved v2.0

**Table 2.2.13.3-1:** **白人被験者にオザニモド 0.23 mg を初回投与したときの 1 日目の PK パラメータの要約統計量**

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | CC112273 | RP101988 |
|---|---|---|---|---|
| Tmax (h) | n | 36 | 36 | 36 |
| | Median | 8.00 | 10.0 | 6.03 |
| | (Min, Max) | (6.03, 14.0) | (8.00, 24.0) | (6.03, 10.0) |
| Cmax (pg/mL) | n | 36 | 36 | 36 |
| | Mean (SD) | 36.6 (9.64) | 88.6 (25.6) | 52.2 (16.5) |
| | CV% | 26.4 | 28.8 | 31.7 |
| AUC(TAU) (pg•h/mL) | n | 36 | 36 | 16 |
| | Mean (SD) | 551 (155) | 1434 (413) | 818 (147) |
| | CV% | 28.1 | 28.8 | 18.0 |
| AUC(TAU), M/P | n | NA | 36 | 16 |
| | Mean (SD) | | 3.13 (1.22) | 1.39 (0.385) |
| | CV% | | 38.9 | 27.7 |

Source: RPC01-1911 CSR, Table 7
Abbreviations: AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve within the dosing interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; M/P = metabolite to parent ratio; n = number of nonmissing observations; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; Tlast = time to last measurable concentration; Tmax = time at which the maximum plasma concentration was observed.
Note: All groups dosed ozanimod 0.23 mg on Day 1 and therefore data were pooled across groups. Mean is arithmetic mean. If Tlast < 24 hours, then AUC(TAU) and AUC(TAU), M/P were excluded from the descriptive summary.

**Table 2.2.13.3-2:** **日本人被験者にオザニモド 0.23 mg を初回投与したときの 1 日目の PK パラメータの要約統計量**

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | CC112273 | RP101988 |
|---|---|---|---|---|
| Tmax (h) | n | 33 | 33 | 33 |
| | Median | 12.0 | 16.0 | 8.00 |
| | (Min, Max) | (6.03, 16.0) | (8.00, 24.0) | (6.03, 14.0) |
| Cmax (pg/mL) | n | 33 | 33 | 33 |
| | Mean (SD) | 39.0 (10.1) | 102 (17.8) | 44.5 (12.7) |
| | CV% | 26.0 | 17.4 | 28.6 |
| AUC(TAU) (pg•h/mL) | n | 33 | 33 | 17 |
| | Mean (SD) | 592 (163) | 1555 (306) | 667 (135) |
| | CV% | 27.6 | 20.0 | 20.3 |



Approved v2.0

**Table 2.2.13.3-2: 日本人被験者にオザニモド 0.23 mg を初回投与したときの 1 日目の PK パラメータの要約統計量**

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | CC112273 | RP101988 |
|---|---|---|---|---|
| AUC(TAU), M/P | n | NA | 33 | 17 |
| | Mean (SD) | | 3.10 (0.870) | 1.08 (0.279) |
| | CV% | | 28.1 | 25.8 |

Source: RPC01-1911 CSR, Table 9
Abbreviations: AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve within the dosing interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; M/P = metabolite to parent ratio; n = number of nonmissing observations; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; Tlast = time to last measurable concentration; Tmax = time at which the maximum plasma concentration was observed.
Note: All groups dosed ozanimod 0.23 mg on Day 1 and therefore data were pooled across groups. Mean is arithmetic mean. If Tlast < 24 hours, then AUC(TAU) and AUC(TAU), M/P were excluded from the descriptive summary.



Approved v2.0

**Table 2.2.13.3-3:** 白人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg を 1 日 1 回反復投与したときの 28 日目の PK パラメータの要約統計量

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | | | CC112273 | | | RP101988 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg |
| Tmax (h) | n | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| | Median | 8.00 | 8.00 | 6.00 | 6.25 | 6.00 | 6.00 | 6.00 | 6.00 | 6.00 |
| | (Min, Max) | (6.00, 10.0) | (6.00, 10.0) | (6.00, 8.00) | (2.00, 10.0) | (4.00, 12.0) | (4.00, 16.0) | (6.00, 10.0) | (6.00, 8.07) | (6.00, 8.00) |
| Cmax (pg/mL) | n | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| | Mean | 119 | 303 | 463 | 1518 | 3119 | 5422 | 149 | 288 | 756 |
| | (SD) | (27.9) | (97.2) | (122) | (483) | (1270) | (2387) | (33.0) | (65.4) | (497) |
| | CV% | 23.5 | 32.0 | 26.5 | 31.9 | 40.7 | 44.0 | 22.1 | 22.7 | 65.7 |
| Cmax, Norm/Dose (pg/mL) | n | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| | Mean | 237 | 303 | 231 | 3035 | 3119 | 2711 | 299 | 288 | 378 |
| | (SD) | (55.9) | (97.2) | (61.2) | (967) | (1270) | (1193) | (66.1) | (65.4) | (248) |
| | CV% | 23.5 | 32.0 | 26.5 | 31.9 | 40.7 | 44.0 | 22.1 | 22.7 | 65.7 |
| Cmin (pg/mL) | n | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| | Mean | 55.8 | 147 | 205 | 1135 | 2268 | 4040 | 49.6 | 108 | 254 |
| | (SD) | (14.4) | (54.9) | (51.8) | (408) | (927) | (1896) | (15.6) | (25.7) | (220) |
| | CV% | 25.8 | 37.4 | 25.2 | 35.9 | 40.9 | 46.9 | 31.4 | 23.7 | 86.5 |
| PTR | n | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| | Mean | 2.15 | 2.13 | 2.26 | 1.35 | 1.39 | 1.37 | 3.12 | 2.71 | 3.12 |
| | (SD) | (0.251) | (0.355) | (0.297) | (0.113) | (0.119) | (0.123) | (0.629) | (0.589) | (0.450) |
| | CV% | 11.6 | 16.7 | 13.2 | 8.38 | 8.62 | 8.96 | 20.2 | 21.7 | 14.5 |



Approved v2.0

**Table 2.2.13.3-3:** 白人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg を 1 日 1 回反復投与したときの 28 日目の PK パラメータの要約統計量

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | | | CC112273 | | | RP101988 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg |
| AUC(TAU) (pg•h/mL) | n | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| | Mean | 2077 | 5253 | 8001 | 31056 | 62592 | 111731 | 2220 | 4306 | 11529 |
| | (SD) | (466) | (1777) | (2007) | (10766) | (25415) | (49869) | (605) | (951) | (9708) |
| | CV% | 22.5 | 33.8 | 25.1 | 34.7 | 40.6 | 44.6 | 27.3 | 22.1 | 84.2 |
| AUC(TAU), Norm/Dose (pg•h/mL) | n | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| | Mean | 4154 | 5253 | 4001 | 62112 | 62592 | 55865 | 4439 | 4306 | 5765 |
| | (SD) | (933) | (1777) | (1004) | (21533) | (25415) | (24935) | (1210) | (951) | (4854) |
| | CV% | 22.5 | 33.8 | 25.1 | 34.7 | 40.6 | 44.6 | 27.3 | 22.1 | 84.2 |
| AUC(TAU), M/P | n | NA | NA | NA | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| | Mean | | | | 17.5 | 14.2 | 15.9 | 1.07 | 0.868 | 1.35 |
| | (SD) | | | | (6.74) | (5.50) | (6.50) | (0.322) | (0.286) | (0.733) |
| | CV% | | | | 38.5 | 38.7 | 40.8 | 30.1 | 33.0 | 54.4 |
| Racc | n | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 4 | 6 | 6 |
| | Mean | 2.01 | 2.22 | 2.01 | 11.0 | 12.7 | 8.36 | 1.54 | 1.67 | 2.13 |
| | (SD) | (0.263) | (0.401) | (0.465) | (2.21) | (4.50) | (2.91) | (0.398) | (0.153) | (1.20) |
| | CV% | 13.0 | 18.1 | 23.2 | 20.1 | 35.4 | 34.8 | 25.8 | 9.17 | 56.2 |
| t1/2 (h) | n | 11 | 12 | 12 | 8 | 11 | 11 | 11 | 12 | 12 |
| | Mean | 21.4 | 27.1 | 22.6 | 497 | 361 | 435 | 18.5 | 22.7 | 19.9 |
| | (SD) | (4.27) | (6.32) | (4.77) | (451) | (160) | (246) | (3.59) | (4.68) | (2.94) |
| | Median | 20.1 | 26.3 | 21.3 | 379 | 301 | 379 | 17.6 | 23.0 | 19.4 |
| | CV% | 20.0 | 23.3 | 21.1 | 90.7 | 44.4 | 56.6 | 19.4 | 20.6 | 14.8 |

**Table 2.2.13.3-3: 白人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg を 1 日 1 回反復投与したときの 28 日目の PK パラメータの要約統計量**

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | | | CC112273 | | | RP101988 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg |
| Vz/F (L) | n | 11 | 12 | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| | Mean | 7583 | 7966 | 8527 | | | | | | |
| | (SD) | (1283) | (2303) | (2265) | | | | | | |
| | CV% | 16.9 | 28.9 | 26.6 | | | | | | |
| CL/F (L/h) | n | 11 | 12 | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| | Mean | 255 | 214 | 264 | | | | | | |
| | (SD) | (69.6) | (79.2) | (61.1) | | | | | | |
| | CV% | 27.3 | 37.1 | 23.2 | | | | | | |

Source: RPC01-1911 CSR, Table 8

Abbreviations: AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve within the dosing interval; CL/F = apparent total clearance of the drug from plasma; Cmax = maximum observed plasma concentration; Cmin = minimum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; M/P = metabolite to parent ratio; n = number of nonmissing observations; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; PTR = peak:trough ratio; $R^2$ = coefficient of determination; Racc = accumulation ratio; SD = standard deviation; t1/2 = terminal elimination half-life; Tmax = time at which the maximum plasma concentration was observed; Vz/F = apparent volume of distribution during terminal phase.

Note: Mean is arithmetic mean. The dose-normalized PK parameters (Cmax, Norm/Dose and AUC(TAU), Norm/Dose) were calculated as PK parameter/(dose [mg]/0.92 mg). CC112273 t1/2 was not determined for 3 subjects in the 0.46 mg treatment arm due to $R^2 < 0.80$.



Approved v2.0

**Table 2.2.13.3-4:** 日本人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg を 1 日 1 回反復投与したときの 28 日目の PK パラメータの要約統計量

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | | | CC112273 | | | RP101988 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg |
| Tmax (h) | n | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 |
| | Median | 10.0 | 9.00 | 8.00 | 10.0 | 10.0 | 10.1 | 6.00 | 7.04 | 6.00 |
| | (Min, Max) | (6.00, 14.0) | (0.00, 14.0) | (6.00, 14.0) | (8.00, 14.0) | (0.00, 16.0) | (8.00, 24.0) | (6.00, 12.0) | (0.00, 10.0) | (6.00, 10.1) |
| Cmax (pg/mL) | n | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 |
| | Mean | 126 | 300 | 599 | 1972 | 4108 | 7998 | 139 | 318 | 528 |
| | (SD) | (22.0) | (81.5) | (115) | (626) | (1196) | (1760) | (32.9) | (129) | (101) |
| | CV% | 17.5 | 27.2 | 19.2 | 31.7 | 29.1 | 22.0 | 23.7 | 40.5 | 19.2 |
| Cmax, Norm/Dose (pg/mL) | n | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 |
| | Mean | 252 | 300 | 300 | 3944 | 4108 | 3999 | 277 | 318 | 264 |
| | (SD) | (44.1) | (81.5) | (57.6) | (1252) | (1196) | (880) | (65.8) | (129) | (50.7) |
| | CV% | 17.5 | 27.2 | 19.2 | 31.7 | 29.1 | 22.0 | 23.7 | 40.5 | 19.2 |
| Cmin (pg/mL) | n | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 |
| | Mean | 66.6 | 167 | 329 | 1497 | 2899 | 5999 | 48.9 | 126 | 207 |
| | (SD) | (16.6) | (56.4) | (86.6) | (450) | (935) | (1429) | (8.62) | (47.9) | (40.9) |
| | CV% | 24.9 | 33.9 | 26.3 | 30.0 | 32.3 | 23.8 | 17.6 | 37.9 | 19.8 |
| PTR | n | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 |
| | Mean | 1.94 | 1.86 | 1.86 | 1.31 | 1.46 | 1.34 | 2.88 | 2.53 | 2.58 |
| | (SD) | (0.321) | (0.318) | (0.197) | (0.088) | (0.378) | (0.099) | (0.760) | (0.385) | (0.384) |
| | CV% | 16.6 | 17.1 | 10.6 | 6.71 | 26.0 | 7.37 | 26.3 | 15.2 | 14.9 |

**Table 2.2.13.3-4:** 日本人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg を 1 日 1 回反復投与したときの 28 日目の PK パラメータの要約統計量

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | | | CC112273 | | | RP101988 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg |
| AUC(TAU) (pg•h/mL) | n | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 |
| | Mean | 2290 | 5587 | 11212 | 42137 | 86856 | 167850 | 2045 | 4985 | 8421 |
| | (SD) | (450) | (1405) | (2471) | (13123) | (24446) | (37765) | (351) | (1811) | (1699) |
| | CV% | 19.7 | 25.2 | 22.0 | 31.1 | 28.2 | 22.5 | 17.2 | 36.3 | 20.2 |
| AUC(TAU), Norm/Dose (pg•h/mL) | n | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 |
| | Mean | 4580 | 5587 | 5606 | 84274 | 86856 | 83925 | 4089 | 4985 | 4211 |
| | (SD) | (901) | (1405) | (1235) | (26245) | (24446) | (18883) | (703) | (1811) | (849) |
| | CV% | 19.7 | 25.2 | 22.0 | 31.1 | 28.2 | 22.5 | 17.2 | 36.3 | 20.2 |
| AUC(TAU), M/P | n | NA | NA | NA | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 |
| | Mean | | | | 21.2 | 18.2 | 17.6 | 0.888 | 0.876 | 0.754 |
| | (SD) | | | | (6.95) | (6.21) | (5.45) | (0.211) | (0.268) | (0.214) |
| | CV% | | | | 32.8 | 34.1 | 31.0 | 23.8 | 30.6 | 28.3 |
| Racc | n | 11 | 10 | 12 | 11 | 10 | 12 | 5 | 6 | 6 |
| | Mean | 2.20 | 2.29 | 2.30 | 13.9 | 15.4 | 13.0 | 1.76 | 1.85 | 1.76 |
| | (SD) | (0.328) | (0.278) | (0.490) | (4.07) | (5.80) | (2.52) | (0.211) | (0.309) | (0.212) |
| | CV% | 14.9 | 12.1 | 21.3 | 29.3 | 37.8 | 19.4 | 12.0 | 16.7 | 12.1 |
| t1/2 (h) | n | 11 | 10 | 12 | 10 | 8 | 12 | 11 | 10 | 12 |
| | Mean (SD) | 22.6 (3.81) | 24.5 (4.51) | 28.4 (5.46) | 280 (129) | 321 (210) | 300 (181) | 18.8 (3.65) | 20.9 (4.83) | 23.8 (5.13) |
| | Median | 21.3 | 24.0 | 27.3 | 250 | 246 | 305 | 20.3 | 21.8 | 23.4 |
| | CV% | 16.9 | 18.4 | 19.2 | 46.0 | 65.6 | 60.2 | 19.5 | 23.1 | 21.5 |

**Table 2.2.13.3-4:** **日本人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg を 1 日 1 回反復投与したときの 28 日目の PK パラメータの要約統計量**

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | | | CC112273 | | | RP101988 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg |
| Vz/F (L) | n | 11 | 10 | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| | Mean | 7272 | 6482 | 7671 | | | | | | |
| | (SD) | (1515) | (1165) | (2311) | | | | | | |
| | CV% | 20.8 | 18.0 | 30.1 | | | | | | |
| CL/F (L/h) | n | 11 | 10 | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| | Mean | 226 | 189 | 187 | | | | | | |
| | (SD) | (41.1) | (44.7) | (43.5) | | | | | | |
| | CV% | 18.2 | 23.6 | 23.2 | | | | | | |

Source: RPC01-1911 CSR, Table 10

Abbreviations: AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve within the dosing interval; CL/F = apparent total clearance of the drug from plasma; Cmax = maximum observed plasma concentration; Cmin = minimum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; M/P = metabolite to parent ratio; n = number of nonmissing observations; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; PTR = peak:trough ratio; $R^2$ = coefficient of determination; Racc = accumulation ratio; SD = standard deviation; t1/2 = terminal elimination half-life; Tmax = time at which the maximum plasma concentration was observed; Vz/F = apparent volume of distribution during terminal phase.

Note: Mean is arithmetic mean. The dose-normalized PK parameters (Cmax, Norm/Dose and AUC(TAU), Norm/Dose) were calculated as PK parameter/(dose [mg]/0.92 mg). CC112273 t1/2 was not determined for 2 subjects in the 0.92 mg treatment arm due to $R^2 < 0.80$.



Approved v2.0

白人被験者では、食後にオザニモドを経口投与したときの吸収は緩徐であり、Tmax 中央値は 1 日目で 8 時間、28 日目で 6～8 時間であった。日本人被験者では、オザニモドの吸収は緩徐で変動が大きく、Tmax 中央値は 1 日目で 12 時間、28 日目で 8～10 時間であった。CC112273 の Tmax 中央値にはばらつきがあり、白人被験者では 1 日目で 10 時間、28 日目で約 6 時間、日本人被験者では 1 日目で 16 時間、28 日目で約 10 時間であった。RP101988 の Tmax 中央値は 1 日目と 28 日目で同程度であり、白人被験者では約 6 時間、日本人被験者では約 6～8 時間であった。

オザニモド、CC112273 及び RP101988 の 1 日目の Cmax 及び AUC(TAU)の個体間変動（CV%）は白人被験者では約 18%～32%、日本人被験者では約 17%～29%であった。28 日目の Cmax 及び AUC(TAU)の個体間変動は、白人被験者ではオザニモドが 23%～34%及び CC112273 が 32%～45%、日本人被験者ではオザニモドが 18%～27%及び CC112273 が 22%～32%であった。RP101988 の 28 日目の Cmax 及び AUC(TAU)の個体間変動（CV%）は、白人被験者では 0.46 及び 0.92 mg の用量で 22%～27%であったのに対し、1.84 mg の用量では 66%～84%であった。日本人被験者では 0.46 及び 0.92 mg の用量で 17%～41%、1.84 mg の用量で 19%～20%であった。

オザニモド及び RP101988 の 28 日目における t1/2 平均値は白人被験者で約 19～27 時間、日本人被験者で約 19～28 時間であった。CC112273 の 28 日目における t1/2 平均値は、白人被験者においてオザニモド 0.46、0.92 及び 1.84 mg 投与でそれぞれ 497 時間（約 21 日）、361 時間（約 15 日）及び 435 時間（約 18 日）であったが、0.46 mg 投与時の CC112273 の t1/2 の個体間変動が極めて高く（約 91%）、8 例中 3 例では $R^2$ 値が 0.8 未満であったため t1/2 を算出できなかった。そのため平均値ではなく中央値を報告することがより適切と考えられた。白人被験者における t1/2 中央値は 3 用量群の間で同程度であり、オザニモド 0.46、0.92 及び 1.84 mg 投与でそれぞれ 379 時間（約 16 日）、301 時間（約 13 日）及び 379 時間（約 16 日）であった。日本人被験者における t1/2 平均値は 280 時間（約 12 日）、321 時間（約 13 日）、300 時間（約 13 日）であった。

白人被験者及び日本人被験者のいずれにおいても、オザニモド及び RP101988 は、漸増後の維持投与開始から約 6 日後に定常状態に達し、この結果はオザニモド及び RP101988 の t1/2 からの予測と一致していた。CC112273 の t1/2 の実測値が約 10～16 日であったのに対し、本試験では投与期間が 28 日間であったことから、約 40%の被験者で試験終了までに CC112273 が定常状態に到達せず、CC112273 の定常状態の評価には限界があった。

白人被験者では、0.46～1.84 mg QD の用量範囲でオザニモド曝露量は用量に比例して増加した。28 日目におけるオザニモドの累積係数は 3 用量とも約 2 倍であった。CC112273 の曝露量は、0.46～0.92 mg QD の用量範囲では用量に比例して増加したが、0.92～1.84 mg QD の用量範囲では用量比を下回って増加した。28 日目における CC112273 の累積係数は、0.46 mg QD と 0.92 mg QD で同程度（約 11～13 倍）であったが、1.84 mg QD では低かった（約 8 倍）。これは、1.84 mg QD の投与期間（18 日間）が 0.46 及び 0.92 mg QD（それぞれ 24 日間及び 21 日間）よりも短く、すべての被験者で CC112273 が定常状態に達していたわけではなかったことによる可能性がある。



Approved v2.0

白人被験者と日本人被験者におけるオザニモド0.23 mgの初回投与後1日目のオザニモド、CC112273及びRP101988のPKパラメータに関する統計学的比較をTable 2.2.13.3-5に、オザニモド0.46、0.92又は1.84 mg QDでの反復投与後28日目のPKパラメータに関する統計学的比較をTable 2.2.13.3-6に示す。

**Table 2.2.13.3-5: 白人被験者及び日本人被験者にオザニモド0.23 mgを初回投与したときの1日目のPKパラメータに関する統計学的比較**

| Primary PK Endpoint | Ratio of GLSM (90% CI), Japanese (Test) vs. Caucasian (Reference) | | |
|---|---|---|---|
| | Ozanimod | CC112273 | RP101988 |
| Cmax | N = 33 vs. 36<br>0.898<br>(0.789, 1.021) | N = 33 vs. 36<br>1.111<br>(0.985, 1.254) | N = 33 vs. 36<br>0.894<br>(0.768, 1.042) |
| AUC(TAU) | N = 33 vs. 36<br>0.897<br>(0.787, 1.022) | N = 33 vs. 36<br>0.999<br>(0.877, 1.139) | N = 17 vs. 16<br>0.833<br>(0.738, 0.941) |

Source: RPC01-1911 CSR, Table 11
Abbreviations: AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; GLSM = geometric least squares mean; N = number of nonexcluded subjects with nonmissing values; PK = pharmacokinetic; vs. = versus.



Approved v2.0

**Table 2.2.13.3-6:** **白人被験者及び日本人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg を 1 日 1 回で反復投与したときの 28 日目の PK パラメータに関する統計学的比較**

| Primary PK Endpoint | Ratio of GLSM (90% CI), Japanese (Test) vs. Caucasian (Reference) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ozanimod | | | CC112273 | | | RP101988 | | |
| | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg | 0.46 mg | 0.92 mg | 1.84 mg |
| Cmax | N = 11 vs 11 | N = 10 vs 12 | N = 12 vs12 | N = 11 vs 11 | N = 10 vs 12 | N = 12 vs 12 | N = 11 vs 11 | N = 10 vs 12 | N = 12 vs 12 |
| | 1.070 | 0.883 | 1.185 | 0.946 | 1.284 | 1.990 | 0.841 | 1.085 | 0.924 |
| | (0.815, 1.404) | (0.673, 1.158) | (0.966, 1.452) | (0.643, 1.393) | (0.834, 1.975) | (1.378, 2.875) | (0.656, 1.079) | (0.865, 1.362) | (0.638, 1.338) |
| Cmin | N = 11 vs 11 | N = 10 vs 12 | N = 12 vs 12 | N = 11 vs 11 | N = 10 vs 12 | N = 12 vs 12 | N = 11 vs 11 | N = 10 vs 12 | N = 12 vs 12 |
| | 1.332 | 0.989 | 1.618 | 0.993 | 1.379 | 2.062 | 1.113 | 1.185 | 1.157 |
| | (0.972, 1.826) | (0.709, 1.379) | (1.274, 2.055) | (0.679, 1.451) | (0.888, 2.143) | (1.403, 3.030) | (0.876, 1.414) | (0.942, 1.491) | (0.784, 1.707) |
| AUC(TAU) | N = 11 vs 11 | N = 10 vs 12 | N = 12 vs 12 | N = 11 vs 11 | N = 10 vs 12 | N = 12 vs 12 | N = 11 vs 11 | N = 10 vs 12 | N = 12 vs 12 |
| | 1.124 | 0.967 | 1.353 | 0.992 | 1.428 | 2.065 | 0.900 | 1.170 | 1.039 |
| | (0.857, 1.475) | (0.730, 1.281) | (1.108, 1.654) | (0.675, 1.458) | (0.926, 2.201) | (1.423, 2.998) | (0.728, 1.113) | (0.942, 1.454) | (0.698, 1.546) |

Source: RPC01-1911 CSR, Table 12

Abbreviations: AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; Cmin = minimum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; GLSM = geometric least squares mean; N = number of nonexcluded subjects with nonmissing values; PK = pharmacokinetic; vs = versus.

Note: For each dose, analyte, and parameter (Cmax, Cmin, and AUC(TAU)), the log-transformed PK parameters were analyzed using a linear mixed model, with fixed effects for sex and race (Japanese versus Caucasian), and age and baseline weight as continuous effects.



Approved v2.0

オザニモドを 0.46 又は 0.92 mg QD で反復投与したときのオザニモド及び CC112273 の Cmax、Cmin 及び AUC(TAU)の GLSMR は約 0.88～1.43 の範囲であり 90%CI に 1 が含まれたことから、日本人被験者と白人被験者との間に臨床的に意味のある差はないことが示唆された。

オザニモドを 1.84 mg QD で反復投与したとき、オザニモドの Cmin の GLSMR は約 1.62 であり、白人被験者と比較して日本人被験者で約 1.6 倍高かったが、その他の PK パラメータについては日本人被験者と白人被験者とで同程度であった。オザニモドを 1.84 mg QD で反復投与したときの CC112273 の Cmax、Cmin 及び AUC(TAU)の GLSMR は約 1.99～2.07 であり、日本人被験者での CC112273 の曝露量は白人被験者と比較して約 2 倍高かった。

オザニモドを 0.46、0.92 又は 1.84 mg QD 投与したときの RP101988 の PK パラメータの GLSMR は約 0.84～1.19 の範囲であり、90%CI に 1 が含まれたことから、日本人被験者での RP101988 の曝露量は白人被験者と同程度であった。

リンパ球数

白人被験者及び日本人被験者でオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg QD の 28 日間投与により、リンパ球数の用量依存的な減少が認められた。オザニモド 0.46 mg 及び 0.92 mg QD のいずれの投与においても、投与終了時（28 日目）のリンパ球数のベースラインからの減少率の平均値は、白人被験者と日本人被験者の間で同程度であったが、1.84 mg QD 投与では、日本人被験者（-67%）の方が白人被験者（-57%）よりも大きく減少した。これは、日本人被験者でオザニモド 1.84 mg QD 投与での CC112273 の曝露量が白人被験者よりも高かったことによると考えられる。

28 日間のオザニモドの反復投与後、リンパ球数がベースライン値まで回復しない被験者もいたものの、白人及び日本人の健康被験者のほとんどで約 8 日以内に基準範囲に回復した。

以上より、オザニモドと RP101988 の PK 特性は類似していた。一方、CC112273 では、t1/2 が長く、累積が顕著であり、オザニモドと異なる PK 特性を示した。オザニモド 0.46 又は 0.92 mg を QD で反復投与したときのオザニモド、CC112273 及び RP101988 の PK 及び PD に、日本人被験者と白人被験者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。オザニモド 1.84 mg を QD で反復投与したときの CC112273 の 28 日目の曝露量は白人被験者と比べて日本人被験者で高く、薬力学的作用も大きかった。



Approved v2.0

### 2.2.14 健康成人被験者にオザニモドを単回投与したときのオザニモド及び CC112273 の薬物動態に対する CYP2C8 及び／又は CYP3A 調節薬の影響を評価する第 1 相、ランダム化、並行群間、オープンラベル試験（RPC01-1912 試験、モジュール 5.3.3.4-6）

#### 2.2.14.1 目的

本試験の主要目的は、健康成人にオザニモドを単回投与したときのオザニモド及び主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の PK に対する CYP2C8 及び／又は CYP3A の阻害薬又は誘導薬［gemfibrozil（CYP2C8 の強い阻害薬）、リファンピシン（CYP3A の強い誘導薬で CYP2C8 の中程度の誘導薬）及びイトラコナゾール（CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬）］の影響を評価することであった。

#### 2.2.14.2 方法

本試験は第 1 相、ランダム化、並行群間、オープンラベル試験で、パート 1 及び 2 の 2 つのパートで構成し、パート 1 には組み入れた被験者 40 例を 2 つの投与群に 20 例ずつ、パート 2 には組み入れた被験者 60 例を 3 つの投与群に 20 例ずつそれぞれランダムに割り付けた。性別を各パート内の層別因子とした。また、各パートは同一の治験実施医療機関にて実施した。各パート及び投与群は以下のとおりである。

パート 1（CYP2C8 阻害薬により CC112273 の曝露量が増加する可能性の評価）

- 投与群 A（対照群）：1 日目にオザニモド 0.46 mg を単回投与。
- 投与群 B（試験群）：1～17 日目に gemfibrozil 600 mg を BID 投与し、4 日目に gemfibrozil の朝の投与とともにオザニモド 0.46 mg を単回投与。

パート 2（CYP3A 阻害薬又は CYP2C8/3A 誘導薬により CC112273 の曝露量が減少する可能性の評価）

- 投与群 C（対照群）：1 日目にオザニモド 0.92 mg を単回投与。
- 投与群 D（試験群）：1～17 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD 投与し、4 日目にイトラコナゾールとともにオザニモド 0.92 mg を単回投与。
- 投与群 E（試験群）：1～21 日目にリファンピシン 600 mg を QD 投与し、8 日目にリファンピシンとともにオザニモド 0.92 mg を単回投与。

オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度を測定するため、オザニモドの投与前及び投与後 336 時間まで PK 評価用の血漿検体を経時的に採取した。

#### 2.2.14.3 結果の要約

<u>オザニモドを単回投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK 特性</u>

オザニモド 0.46 及び 0.92 mg を単回経口投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度推移（平均値）を Figure 2.2.14.3-1 及び Figure 2.2.14.3-2 に、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の血漿中 PK パラメータの要約を Table 2.2.14.3-1 に示す。



Approved v2.0

オザニモド 0.46 及び 0.92 mg の単回経口投与後のオザニモドの吸収は緩徐であり、Tmax 中央値は 8 時間であった。CC112273 及び CC1084037 の Tmax 中央値は、それぞれ約 10 時間及び 16 時間であった。

単回投与後のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量は用量に比例して増加した。CC112273 と CC1084037 の曝露量は、外因性要因（相互作用薬など）の有無にかかわらず高い相関を示した（Figure 2.2.14.3-3）。

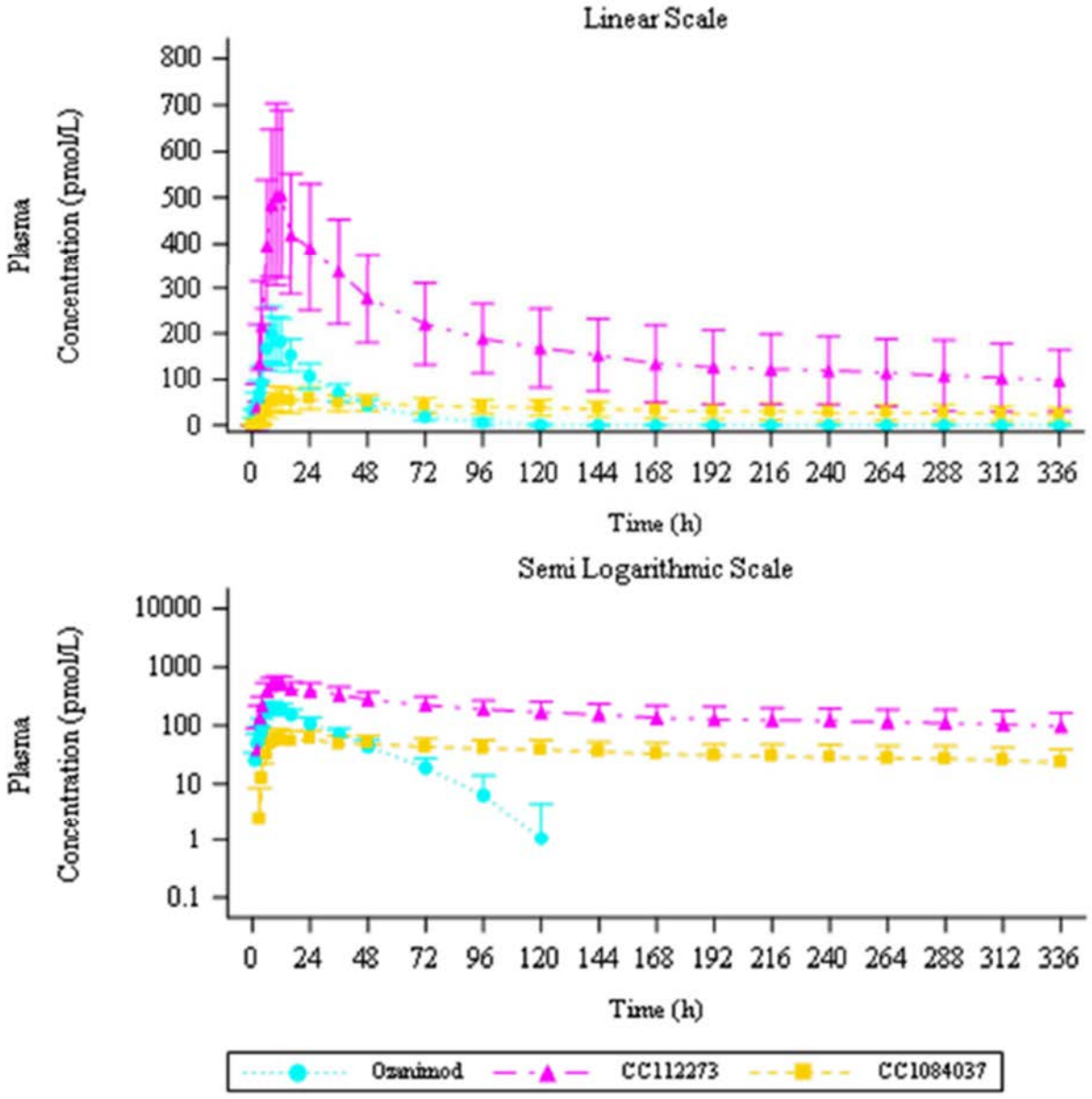
オザニモドの Cmax 及び AUC0-inf の個体間変動（CV%）は約 25%～27%であった。CC112273 及び CC1084037 の Cmax 及び AUC(0-T)の個体間変動は 30%～48%であった。

単回投与後のオザニモドの t1/2 平均値は約 20～22 時間であった。オザニモド単回投与後の CC112273 及び CC1084037 の t1/2 平均値は同程度であり、CC112273 は約 235～237 時間（約 10 日）、CC1084037 は約 226～240 時間（約 9.4～10 日）であった。



Approved v2.0

**Figure 2.2.14.3-1:** **（投与群 A）オザニモド 0.46 mg を単回経口投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の平均血漿中濃度推移（±SD）－線形プロット及び片対数プロット**

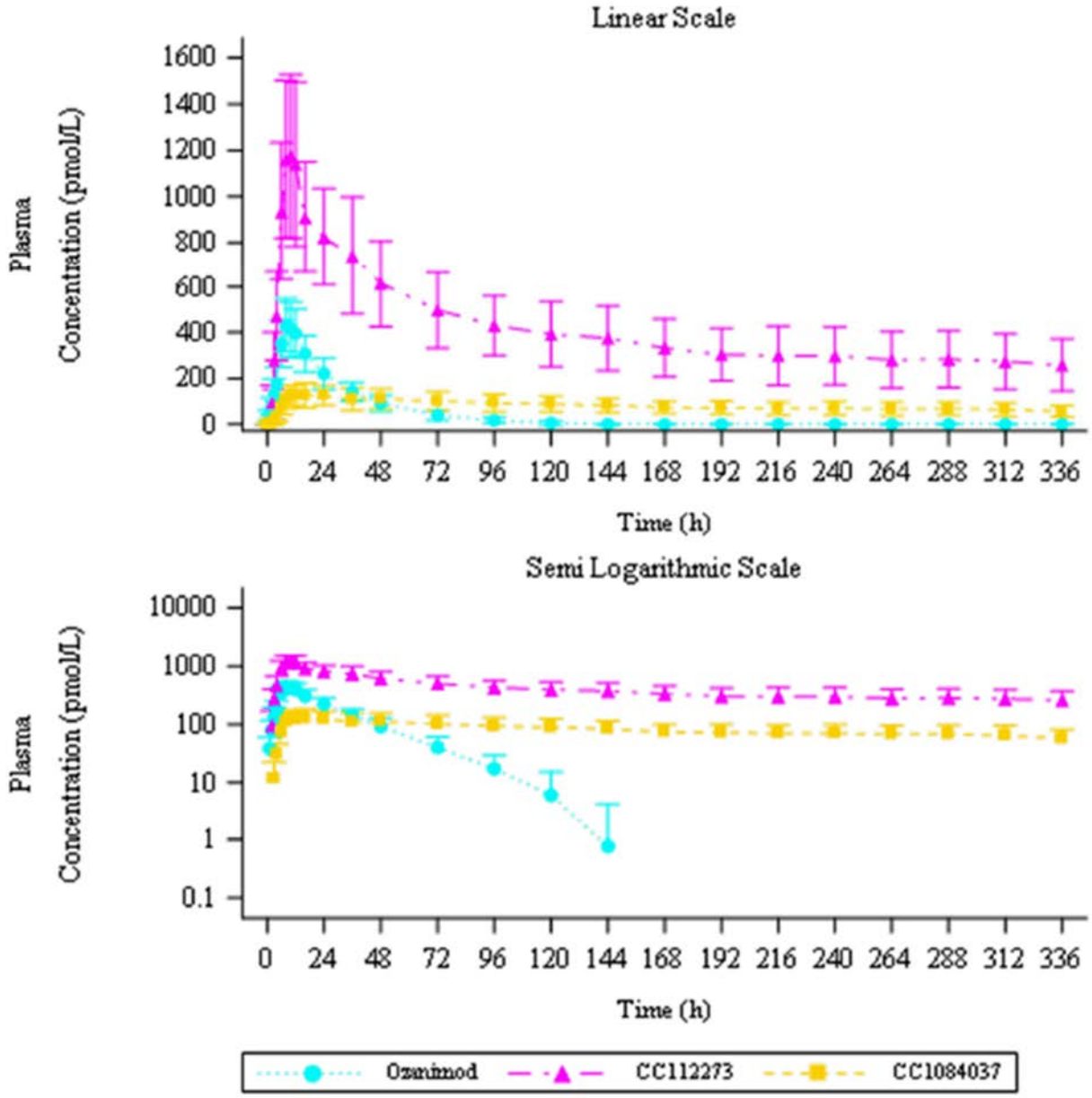



Source: RPC01-1912 CSR, Figure 2
Abbreviations: BLQ = below the quantifiable limit; CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation
Concentrations BLQ were replaced with 0.



Approved v2.0

**Figure 2.2.14.3-2:** **（投与群 C）オザニモド 0.92 mg を単回経口投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の平均血漿中濃度推移（±SD）－線形プロット及び片対数プロット**




Source: RPC01-1912 CSR, Figure 3
Abbreviations: BLQ = below the quantifiable limit; CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.
Concentrations BLQ were replaced with 0.



Approved v2.0

**Table 2.2.14.3-1:** オザニモド 0.46 mg 又は 0.92 mg を単回経口投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータ

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod 0.46 mg | | | Ozanimod 0.92 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ozanimod N = 20 | CC112273 N = 20 | CC1084037 N = 20 | Ozanimod N = 20 | CC112273 N = 20 | CC1084037 N = 20 |
| Tmax (h) | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Median | 8.00 | 10.0 | 16.0 | 8.05 | 10.0 | 16.0 |
| | (Min, Max) | (6.00, 16.0) | (8.00, 36.0) | (8.00, 48.0) | (6.00, 12.0) | (8.00, 12.0) | (10.0, 36.0) |
| Cmax (pg/mL) | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Mean (SD) | 83.0 (22.1) | 196 (68.8) | 24.1 (9.60) | 178 (45.2) | 451 (133) | 53.1 (17.4) |
| | CV% | 26.7 | 35.2 | 39.8 | 25.4 | 29.6 | 32.8 |
| AUC(0-T) (pg•h/mL) | n | 20 | 20 | 20 | 19 | 19 | 19 |
| | Mean (SD) | 2390 (652) | 21035 (9894) | 4195 (2030) | 4905 (1261) | 48856 (16115) | 9769 (3649) |
| | CV% | 27.3 | 47.0 | 48.4 | 25.7 | 33.0 | 37.4 |
| AUC0-inf (pg•h/mL) | n | 20 | ND | ND | 19 | ND | ND |
| | Mean (SD) | 2571 (657) | | | 5083 (1268) | | |
| | CV% | 25.6 | | | 24.9 | | |
| AUC(0-14d) (pg•h/mL) | n | NA | 15 | 16 | NA | 19 | 19 |
| | Mean (SD) | | 25382 (6695) | 4930 (1494) | | 48856 (16115) | 9769 (3649) |
| | CV% | | 26.4 | 30.3 | | 33.0 | 37.4 |
| t1/2 (h) | n | 20 | 20 | 16 | 19 | 13 | 16 |
| | Mean (SD) | 22.1 (8.67) | 237 (127) | 240 (102) | 19.7 (3.31) | 235 (94.8) | 226 (92.3) |
| | Median | 19.9 | 221 | 240 | 18.9 | 204 | 217 |
| | CV% | 39.2 | 53.7 | 42.6 | 16.8 | 40.3 | 40.9 |



Approved v2.0

**Table 2.2.14.3-1: オザニモド 0.46 mg 又は 0.92 mg を単回経口投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータ**

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod 0.46 mg | | | Ozanimod 0.92 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ozanimod N = 20 | CC112273 N = 20 | CC1084037 N = 20 | Ozanimod N = 20 | CC112273 N = 20 | CC1084037 N = 20 |
| Vz/F (L) | n | 20 | NA | NA | 19 | NA | NA |
| | Mean (SD) | 5930 (2448) | | | 5387 (1333) | | |
| | CV% | 41.3 | | | 24.7 | | |
| CL/F (L/h) | n | 20 | NA | NA | 19 | NA | NA |
| | Mean (SD) | 189 (45.8) | | | 192 (48.6) | | |
| | CV% | 24.2 | | | 25.3 | | |

Sources: RPC01-1912 CSR, Table 5 and Table 6

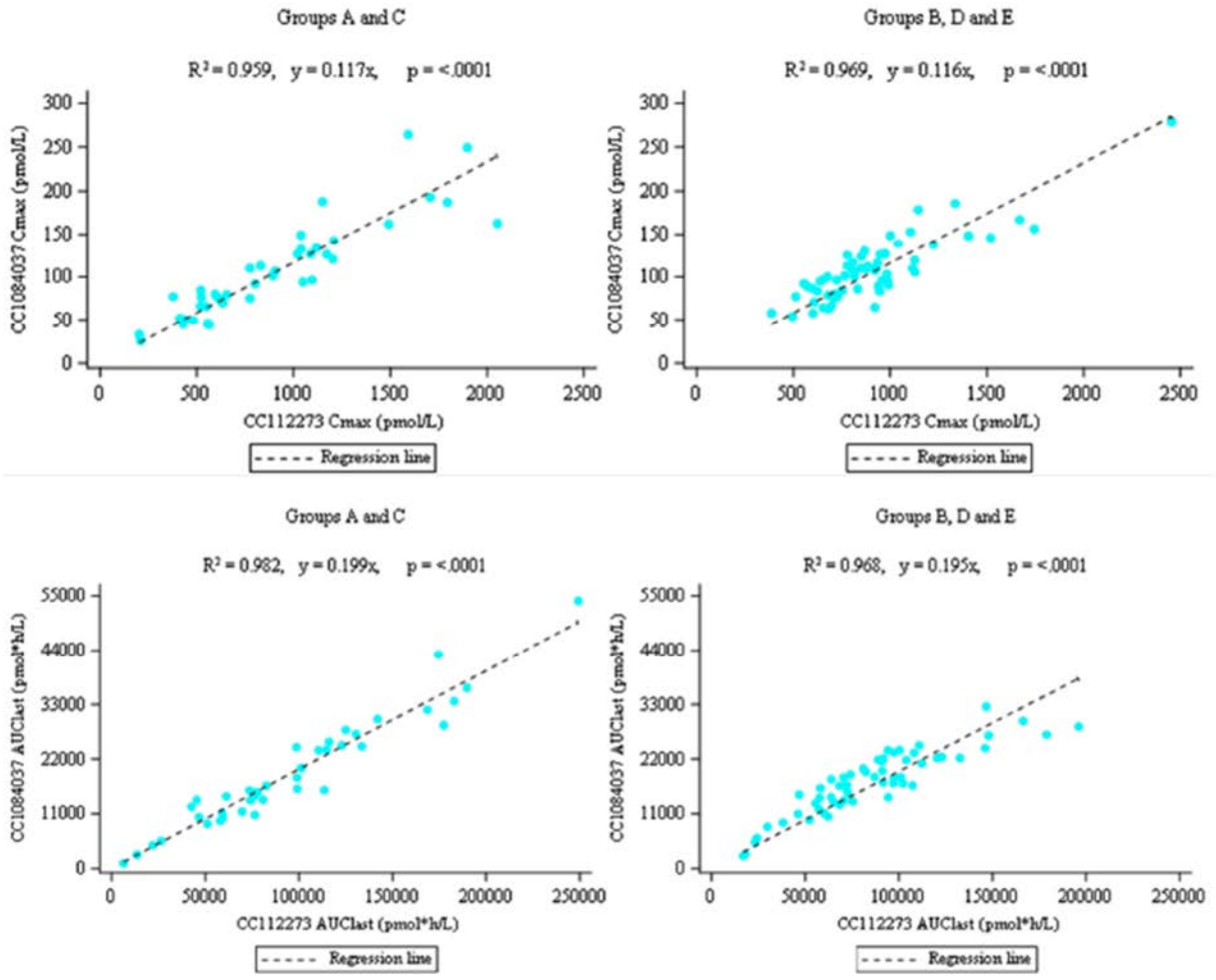
Abbreviations: λz = terminal elimination rate constant; AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(0-14d) = time 0 to 14 days postdose ozanimod; AUC0-inf = AUC from time 0 to infinity; AUC(0-T) = AUC from time 0 to last quantifiable concentration; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; n = number of nonmissing observations; N = number of subjects; NA = not applicable; ND = not determined; PK = pharmacokinetic; $R^2$ = coefficient of determination; SD = standard deviation; t1/2 = terminal elimination half-life; Tlast = time to last measurable concentration; Tmax = time to Cmax; Vz/F = apparent volume of distribution associated with the terminal phase.

Note: Mean is arithmetic mean. If the extrapolated AUC0-inf > 20% or if ND due to $R^2 < 0.80$ or if there were < 3 points available for the determination of λz, then that subject's AUC0-inf was not included in the analysis. If the subject only had 1 measurable concentration, then AUC(0-T) was not included in the analysis. If Tlast was less than 336 hours then that subject's AUC(0-14d) was not included in the analysis. If Cmax = 0, then that subjects Tmax was set to missing. One subject discontinued from ozanimod 0.92 mg group after the 144 hour postdose PK sample, only Cmax and Tmax were presented for this subject.



Approved v2.0

**Figure 2.2.14.3-3:** **オザニモドを単独投与又は CYP 調節薬と併用投与したときの CC112273 及び CC108437 の Cmax 及び AUC(0-T)の散布図**




Source: RPC01-1912 CSR, Figure 4
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(0-T) = AUC from time 0 to last quantifiable concentration; AUClast = AUC(0-T); BID = twice daily; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; $R^2$ = coefficient of determination; Rifampin = Rifampicin; x = CC112273 Cmax or AUClast; y = CC1084037 Cmax or AUClast. p-value is for test of slope = 0.
Group A: A single dose of ozanimod 0.46 mg on Day 1.
Group B: Gemfibrozil 600 mg BID on Days 1 through 17. On Day 4, a single dose of ozanimod 0.46 mg was coadministered with the morning dose of gemfibrozil.
Group C: A single dose of ozanimod 0.92 mg on Day 1.
Group D: Itraconazole 200 mg QD on Days 1 through 17. On Day 4, a single dose of ozanimod 0.92 mg was coadministered with itraconazole.
Group E: Rifampin 600 mg QD on Days 1 through 21. On Day 8, a single dose of ozanimod 0.92 mg was coadministered with rifampin.



Approved v2.0

Gemfibrozil、イトラコナゾール及びリファンピシンがオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量（AUC）に及ぼす影響の要約

Gemfibrozil、イトラコナゾール及びリファンピシンがオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の総曝露量（AUC）に及ぼす影響を Table 2.2.14.3-2 に要約する。

Gemfibrozil はオザニモドの曝露量（AUC0-inf）に影響を及ぼさなかったが、CC112273 及び CC1084037 の曝露量（AUC(0-T)）をそれぞれ約 47%及び 69%増加させた。

イトラコナゾールは、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量（AUC）に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

リファンピシンは、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量（AUC）をそれぞれ約 24%、60%及び 55%低下させた。CC112273 及び CC1084037 に対するリファンピシンの影響は、イトラコナゾールが CC112273 及び CC1084037 の PK に影響を及ぼしておらず CYP3A がこれら 2 つの活性代謝物の生成又は消失に直接関与していないことから、CYP2C8 の誘導によるものである可能性が高い。

**Table 2.2.14.3-2: Gemfibrozil、イトラコナゾール及びリファンピシンがオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量（AUC）に及ぼす影響の要約**

| Index Modulator and Dose | Enzyme Effect | Ratio of Geometric LSM (90% CI)[a] | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Ozanimod AUC0-inf | CC112273 AUC(0-T) | CC1084037 AUC(0-T) |
| Gemfibrozil 600 mg BID | CYP2C8 inhibition | n = 19 vs. 20<br>0.972<br>(0.850, 1.111) | n = 19 vs. 20<br>1.470<br>(1.108, 1.950) | n = 19 vs. 20<br>1.687<br>(1.255, 2.270) |
| Itraconazole 200 mg QD | CYP3A inhibition | n = 19 vs 19<br>1.125<br>(0.970, 1.305) | n = 19 vs 19<br>0.945<br>(0.811, 1.102) | n = 19 vs 19<br>0.883<br>(0.755, 1.032) |
| Rifampin 600 mg QD | CYP2C8/3A induction | n = 19 vs 19<br>0.758<br>(0.641, 0.897) | n = 19 vs 19<br>0.402<br>(0.319, 0.506) | n = 19 vs 19<br>0.446<br>(0.346, 0.577) |

Source: RPC01-1912 CSR, Table 11
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC0-inf = AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC(0-T) = AUC from time 0 to last quantifiable concentration; BID = twice daily; CSR = clinical study report; CYP = cytochrome P450; n = number of nonmissing observations; QD = once daily; Rifampin = Rifampicin; vs. = versus.

[a] ozanimod + index modulator (test) vs. ozanimod alone (reference).



Approved v2.0

本試験の結果から、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の全般的な体内動態に関する CYP3A の寄与は小さく、CYP2C8 が CC112273 及びその直接相互変換代謝物 CC1084037 の体内動態に重要な酵素の 1 つであることが示された。

## 2.2.15 健康成人被験者に経口 tyramine を投与したときの昇圧反応に対するオザニモドの影響を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照試験（RPC01-1913 試験、モジュール 5.3.3.4-7）

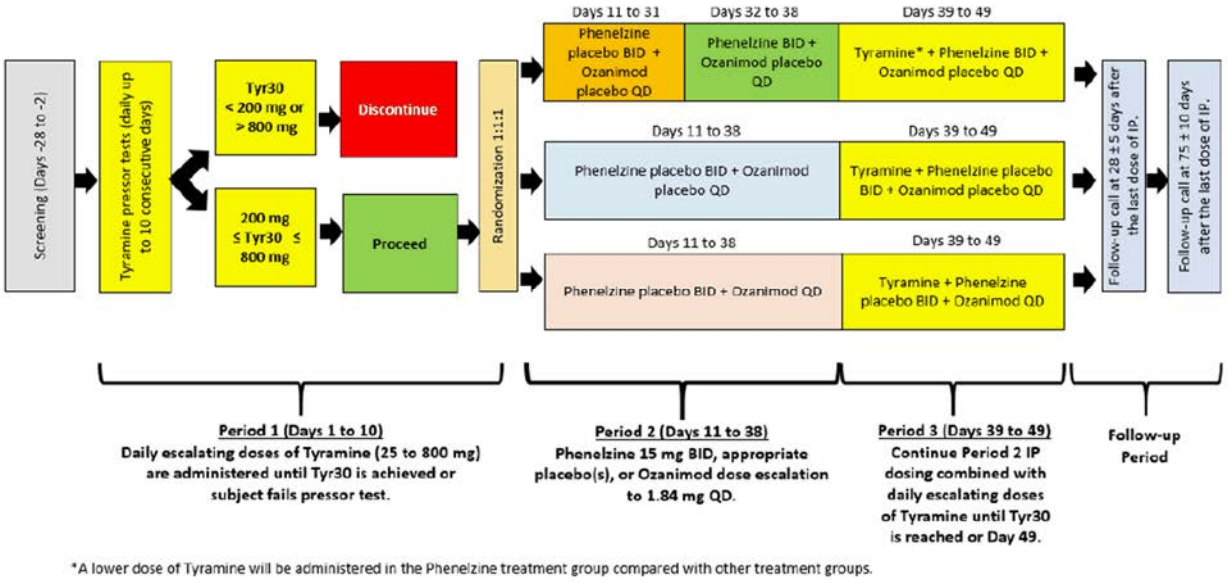
### 2.2.15.1 目的

本試験の主要目的は、健康成人を対象に経口 tyramine を投与したときの昇圧反応に対するオザニモドの併用投与の影響を評価することであった。腸管及び肝臓の MAO-A 及び MAO-B の基質である経口 tyramine の全身曝露量に対するオザニモドの影響についても評価した。

### 2.2.15.2 方法

本試験は第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照試験であり、スクリーニング期（投与前 28 日以内）、3 つの投与期（第 1 期～第 3 期）及び追跡調査期間から構成した（Figure 2.2.15.2-1）。

**Figure 2.2.15.2-1: RPC01-1913 試験デザインの概要**




Abbreviations: BID = twice daily; IP = investigational product; QD = once daily; Tyr30 = tyramine dose required to increase systolic blood pressure by at least 30 mmHg from daily-defined baseline in 3 consecutive measurements within 4 hours after tyramine dosing.

本試験に 92 例の健康被験者を組み入れた。



Approved v2.0

第 1 期ではすべての被験者に対して経口 tyramine 昇圧試験を実施し、経口 tyramine に対する昇圧反応を判定し、tyramine に対する感受性が非常に低い又は非常に高い被験者は除外し、経口 tyramine の投与量（Tyr30）が 200 mg 以上 800 mg 以下の被験者のみをランダムに割り付けた。昇圧反応は、tyramine 投与後 4 時間以内に 3 回連続で測定した収縮期血圧が各測定日に定義したベースライン値から 30 mmHg 以上、上昇するのに必要な tyramine の用量（Tyr30）により評価した。各投与群における各性別の割合がそれぞれ 30%以上となるように性別で層別化し、3 つの投与群（phenelzine、オザニモド又はプラセボ）のいずれかに 1：1：1 となるようランダムに被験者を割り付けた。

第 2 期では、被験者を実薬又はプラセボのいずれかの投与群にランダムに割り付け、phenelzine を BID 投与した。phenelzine 群には、32～38 日目に phenelzine 15 mg を BID で 7 日間投与した。オザニモド群には、オザニモド 1.84 mg を QD で 28 日間投与した（最初の 10 日間の漸増投与を含む）。プラセボ群にはプラセボを 28 日間投与した。プラセボは、試験を盲検化するために phenelzine 又はオザニモドと外観を一致させた。

第 3 期では、すべての投与群の被験者を対象に最長 11 日間にわたり、2 回目の tyramine 昇圧試験を実施した。

心血管系評価項目である血圧（SBP/DBP）及び HR は、tyramine の各投与前後の複数の時点で 10 分以上安静した後に仰臥位で測定した。

PK 評価用の血液検体を複数の時点で採取した。

#### 2.2.15.3 結果の要約

経口 tyramine による昇圧反応に対する投与の影響

Tyr30 及び TSF により評価した経口 tyramine による昇圧反応に対するオザニモドの影響を投与群別に Table 2.2.15.3-1 に示す。経口 tyramine による昇圧反応に対するオザニモドの影響を評価するために実施した対数変換した TSF の統計解析の結果を Table 2.2.15.3-2 に示す。第 1 期の期間において、Tyr30 中央値は 3 つの投与群すべてで同程度（400 mg）であった。第 3 期の期間では、Tyr30 中央値はプラセボ群で最も低く（25 mg）、続いて phenelzine 群（75 mg）、オザニモド群（200 mg）の順であった。その結果、TSF 中央値はプラセボ群で最も高く（14.0）、続いて phenelzine 群（5.17）、オザニモド群（2.00）の順であった。プラセボ群の TSF 中央値は約 1 と予測されていたため、本試験における高いプラセボ効果は予期しない結果であった。対数変換した TSF の統計解析の結果、プラセボに対する phenelzine（陽性対照）の比は約 1.17 であり、プラセボ効果が顕著であったことが示された。



Approved v2.0

**Table 2.2.15.3-1:** **経口 tyramine による昇圧反応に対するプラセボ、Phenelzine 及びオザニモドの影響（Tyr30 及び tyramine 感受性因子により評価）**

| Parameter (Unit) | Statistics | Placebo (N = 22) | Phenelzine (N = 22) | Ozanimod (N = 21) |
|---|---|---|---|---|
| Period 1 Tyr30 (mg) | n | 22 | 22 | 21 |
| | Mean (SD) | 427 (142) | 400 (97.6) | 357 (117) |
| | Median | 400 | 400 | 400 |
| | Min, Max | 200, 700 | 200, 600 | 200, 600 |
| Period 3 Tyr30 (mg) | n | 22 | 22 | 21 |
| | Mean (SD) | 166 (198) | 70.5 (47.9) | 204 (184) |
| | Median | 25.0 | 75.0 | 200 |
| | Min, Max | 12.5, 600 | 6.25, 175 | 12.5, 600 |
| TSF | n | 22 | 22 | 21 |
| | Mean (SD) | 15.7 (15.1) | 13.5 (16.9) | 6.5 (8.31) |
| | Median | 14.0 | 5.17 | 2.00 |
| | Min, Max | 0.3, 56.0 | 1.6, 64.0 | 0.6, 32.0 |
| | GM | 6.82 | 7.77 | 3.10 |
| | GM CV% | 345 | 133 | 190 |
| | 95% CI | 9.0, 22.4 | 6.0, 21.0 | 2.7, 10.2 |

Source: RPC01-1913 CSR, Table 4
Abbreviations: CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; n = number of nonmissing observations; N = number of subjects; SD = standard deviation; TSF = tyramine sensitivity factor, the ratio of Tyr30 in Period 1 over Tyr30 in Period 3; Tyr30 = tyramine dose required to increase systolic blood pressure by at least 30 mmHg from daily-defined baseline in 3 consecutive measurements within 4 hours after tyramine dosing.
Note: Subjects are summarized based on randomized treatment group.

**Table 2.2.15.3-2:** **経口 tyramine による昇圧反応に対するオザニモドの影響を評価するための対数変換した tyramine 感受性因子の統計解析**

| Comparison | Number of Subjects | | Geometric LS Means | | Ratio of Geometric LS Means (Test to Reference) | 90% CI for Ratio of Geometric LS Means (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Test | Reference | Test | Reference | | |
| Ozanimod (Test) vs. Placebo (Reference) | 21 | 22 | 3.16 | 6.34 | 0.4988 | (0.2367, 1.051) |
| Phenelzine (Test) vs. Placebo (Reference) | 22 | 22 | 7.65 | 6.51 | 1.1741 | (0.5875, 2.3461) |

Source: RPC01-1913 CSR, Table 5
Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; LS = least squares; Tyr30 = tyramine dose required to increase systolic blood pressure by at least 30 mmHg from daily-defined baseline in 3 consecutive measurements within 4 hours after tyramine dosing; vs. = versus.
Note: Tyramine sensitivity factor was evaluated in a linear model with treatment and group as fixed effects and Tyr30 in Period 1 as a covariate. Sex was also included in the model as a fixed effect.



Approved v2.0

経口 tyramine の全身曝露量に対する投与の影響

tyramine の Cmax に及ぼす phenelzine、プラセボ及びオザニモドの影響を評価するための統計解析結果を Table 2.2.15.3-3 に示す。第 3 期では第 1 期に対し、phenelzine 投与により経口 tyramine の全身曝露量（Cmax）は約 9～17 倍と有意に増加した。一方、プラセボ又はオザニモドは経口 tyramine の全身曝露量に影響を及ぼさず、GLSMR はプラセボで 0.782～1.17、オザニモドで 0.669～1.25 であった。

**Table 2.2.15.3-3: tyramine の Cmax に対する phenelzine、プラセボ又はオザニモドの影響を評価する統計解析**

| Tyramine Dose (mg) | Treatment Group | Number of Subjects | | Geometric LS Mean | | Ratio of Geometric LS Means (Test to Reference) | 90% CI for Ratio of Geometric LS Means (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Test | Reference | Test | Reference | | |
| 50 | Phenelzine | 17 | 25 | 23.3 | 1.40 | 16.5833 | (11.4898, 23.9348) |
| | Placebo | 12 | 27 | 1.46 | 1.47 | 0.9915 | (0.6713, 1.4644) |
| | Ozanimod | 18 | 27 | 1.69 | 1.35 | 1.2522 | (0.8096, 1.9369) |
| 100 | Phenelzine | 9 | 25 | 46.6 | 5.03 | 9.2790 | (5.3121, 16.2080) |
| | Placebo | 11 | 27 | 4.47 | 5.72 | 0.7817 | (0.4637, 1.3178) |
| | Ozanimod | 14 | 27 | 4.08 | 6.09 | 0.6692 | (0.4150, 1.0790) |
| 200 | Placebo | 10 | 27 | 22.8 | 19.5 | 1.1715 | (0.7810, 1.7572) |
| | Ozanimod | 12 | 27 | 17.4 | 22.4 | 0.7796 | (0.4844, 1.2547) |
| 300 | Placebo | 8 | 26 | 30.9 | 32.8 | 0.9436 | (0.5092, 1.7485) |
| | Ozanimod | 8 | 20 | 25.9 | 30.6 | 0.8460 | (0.3965, 1.8053) |

Source: RPC01-1913 CSR, Table 7
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration within the dosing interval; CSR = clinical study report; LS = least squares; PK = pharmacokinetics.
Note: Tyramine Cmax (natural-log transformed) was evaluated in an ANOVA model with Period as a fixed effect. Test refers to Period 3 and Reference refers to Period 1. The criteria for selecting the tyramine dose for statistical analysis of Cmax were: 1) at least 5 subjects received the same tyramine dose in Periods 1 and 3; 2) at least 2 of the treatment groups had > 5 nonmissing observations for a given tyramine dose; and 3) at least 50% of the subjects in each period had Cmax > 0.

経口 tyramine と併用投与したときの収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に対する投与の影響

Phenelzine 群では、SBP の投与前からの TWAC の平均値は、tyramine25 mg では第 1 期と第 3 期で同程度であった。しかし、50 mg 以上の tyramine 用量では、SBP の投与前からの TWAC 平均値は第 1 期よりも第 3 期で高かった。同様に、第 3 期の DBP の投与前からの TWAC 平均値は、37.5 mg 以上の tyramine 用量で第 1 期よりも高かった。HR については、第 3 期と第 1 期の間で投与前からの TWAC 平均値に一貫した差は認められなかった。



Approved v2.0

プラセボ群では、第 3 期の tyramine 用量 12.5 mg（第 1 期は投与なし）における SBP、DBP 及び HR の投与前からの TWAC 平均値は他の高用量 tyramine と比較して最も高かった。25 mg 以上の tyramine 用量では、SBP、DBP 及び HR のいずれに関しても、投与前からの TWAC 平均値の傾向は第 1 期と第 3 期で同様であると考えられた。

オザニモド群では、SBP、DBP 及び HR の投与前からの TWAC 平均値の傾向は、第 1 期と第 3 期で同様であった。

オザニモド及び代謝物の PK

オザニモド及び主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の血漿中 PK パラメータを Table 2.2.15.3-4 に要約する。

オザニモドを 28 日間反復投与したときの吸収は緩徐で、Tmax 中央値は 8 時間であった。CC112273 及び CC1084037 の Tmax 中央値は、それぞれ約 6 時間及び 10 時間であった。

オザニモドの Cmax、AUC(0-24h)及び Cmin の個体間変動（CV%）は約 21%～23%であった。CC112273 及び CC1084037 の Cmax、AUC(0-24h)及び Cmin の個体間変動は 27%～34%であった。

CC112273 及び CC1084037 の AUC(0-24h)は、親化合物であるオザニモドに対してそれぞれ約 16 倍及び 3 倍であった。

**Table 2.2.15.3-4: オザニモドを 28 日間投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータの要約統計量**

| Pharmacokinetic Parameter (Unit) | Statistics | Ozanimod (N = 27) | CC112273 (N = 27) | CC1084037 (N = 27) |
|---|---|---|---|---|
| Cmax (pg/mL) | n | 24 | 24 | 24 |
| | Mean (SD) | 541 (120) | 6467 (1800) | 1143 (385) |
| | CV% | 22.2 | 27.8 | 33.7 |
| AUC(0-24h) (pg•h/mL) | n | 24 | 24 | 24 |
| | Mean (SD) | 9329 (1990) | 130233 (35050) | 23621 (7915) |
| | CV% | 21.3 | 26.9 | 33.5 |
| AUC(0-24h), M/P | n | NA | 24 | 24 |
| | Mean (SD) | NA | 16.1 (4.58) | 2.93 (1.09) |
| | CV% | NA | 28.4 | 37.1 |
| Tmax (h) | n | 24 | 24 | 24 |
| | Median | 8.00 | 6.00 | 10.0 |
| | Min | 4.00 | 3.00 | 0.00 |
| | Max | 11.9 | 10.0 | 24.0 |



Approved v2.0

**Table 2.2.15.3-4: オザニモドを 28 日間投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータの要約統計量**

| Pharmacokinetic Parameter (Unit) | Statistics | Ozanimod (N = 27) | CC112273 (N = 27) | CC1084037 (N = 27) |
|---|---|---|---|---|
| Cmin (pg/mL) | n | 24 | 24 | 24 |
| | Mean (SD) | 237 (55.3) | 4665 (1314) | 804 (241) |
| | CV% | 23.3 | 28.2 | 30.0 |

Source: RPC01-1913 CSR, Table 8
Abbreviations: AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed plasma concentration within the dosing interval; Cmin = minimum observed plasma concentration within the dosing interval; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; M/P = metabolite to parent; n = number of nonmissing observations; N = number of subjects; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; Tmax = time to maximum observed plasma concentration within the dosing interval.

以上の結果から、経口 tyramine による昇圧反応に対するオザニモド併用投与の影響は、プラセボ群で昇圧反応に対する予期せぬ影響が認められたため、評価できなかった。しかし、オザニモドは経口 tyramine（腸管及び肝臓の MAO-A 及び MAO-B の基質）の全身曝露量に影響を及ぼさなかったことから、CC112273 及び CC1084037 は in vivo で MAO-A 及び MAO-B を阻害しないことが示された。

## 2.2.16 健康成人被験者に pseudoephedrine を投与したときの血圧及び心拍数に対する反応に及ぼすオザニモドの影響を評価する、第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（RPC01-1914 試験、モジュール 5.3.3.4-8）

### 2.2.16.1 目的

本試験の主要目的は、健康成人を対象に pseudoephedrine を単回投与したときの SBP の反応に対するオザニモドの反復投与の影響を評価することであった。

### 2.2.16.2 方法

本試験は第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。約 56 例の適格被験者を組み入れ、性別にて層別化し、2 つの投与群（オザニモド又はプラセボ）のいずれかに 1：1 でランダムに割り付けた（各投与群 28 例）。

被験者にプラセボ又はオザニモドを QD で 30 日間投与した（1～4 日目：0.23 mg、5～7 日目：0.46 mg、8～10 日目：0.92 mg、11～30 日目：1.84 mg）。30 日目にプラセボ又はオザニモドとの併用で pseudoephedrine 60 mg を単回経口投与した。

29 日目及び 30 日目の投与前及び投与後 24 時間目までの複数時点で SBP、DBP 及び HR を仰臥位で 3 回測定した。主要な心血管系評価項目は、測定時刻を一致させた 29 日目からの 30 日目の SBP の最大変化量とし、各被験者について算出した。オザニモドと pseudoephedrine の併用投与をプラセボと



Approved v2.0

pseudoephedrine の併用投与と比較するため、ANCOVA を用いて統計解析を実施し、LSM の差とその 90%CI を求めた。

オザニモド、代謝物及び pseudoephedrine の PK 評価用の血液検体を 1 日目の投与前から 28 日目の投与後 24 時間目まで採取した。

血小板での MAO-B 活性を評価するため、スクリーニング時及び 1 日目の投与前から 28 日目の投与後 12 時間目まで時点で血液検体を採取した。

### 2.2.16.3 結果の要約

心血管系

29 日目からの 30 日目の SBP、DBP 及び HR の最大変化量に関する、pseudoephedrine に対するオザニモドの影響の統計解析結果を Table 2.2.16.3-1 に示す。29 日目からの 30 日目の SBP 及び DBP の最大変化量は、プラセボ群とオザニモド群とでほぼ同程度で、オザニモド群とプラセボ群の LSM の差（90%CI）は SBP で 0.86 mmHg（-1.81, 3.53）、DBP で 0.64 mmHg（-1.23, 2.51）であった。29 日目からの 30 日目の HR の最大変化量は、プラセボ群に比べてオザニモド群で 3.03 bpm 大きく、90%CI は（0.71, 5.35）であった。

**Table 2.2.16.3-1: Pseudoephedrine 誘発性の昇圧反応に対するオザニモドの影響：29 日目からの 30 日目の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の最大変化量**

| Cardiovascular Parameters (Units) | Mean (SD) | | LS Mean | | LS Means Difference (Test minus Reference) | 90% CI for LS Mean Difference (Test minus Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ozanimod + PSE (Test) (N = 28) | Placebo + PSE (Reference) (N = 24) | Ozanimod + PSE (Test) (N = 28) | Placebo + PSE (Reference) (N = 24) | | |
| SBP (mmHg) | 15.50 (5.418) | 14.64 (5.952) | 15.49 | 14.63 | 0.86 | (-1.81, 3.53) |
| DBP (mmHg) | 9.63 (3.683) | 8.96 (4.444) | 9.74 | 9.10 | 0.64 | (-1.23, 2.51) |
| HR (bpm) | 13.91 (5.350) | 10.90 (4.637) | 13.76 | 10.73 | 3.03 | (0.71, 5.35) |

Source: RPC01-1914 CSR, Table 5
Abbreviations: bpm = beats per minute; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; DBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate; LS = least square; mmHg = millimeter of mercury; N = number of subjects; PSE = pseudoephedrine; SBP = systolic blood pressure; SD = standard deviation.
Note: The Day 30 maximum time-matched change from Day 29 was evaluated in a linear model with treatment as fixed effect for each parameter separately. Sex was also included in the model as fixed effects as there were at least 3 of each sex in each treatment group. Day 29, 24-hour average in SBP (respectively DBP, HR) did not qualify for model inclusion as p-value > 0.1.

以上より、オザニモドの 30 日間の QD 投与後、30 日目にオザニモドと併用で pseudoephedrine 60 mg を単回投与したとき、pseudoephedrine 誘発性の血圧反応は増強されなかった。pseudoephedrine 誘発性の HR の変化はオザニモドにより約 3 bpm 増加した。



Approved v2.0

オザニモド及び代謝物の PK

オザニモド 1.84 mg を反復投与したときの 28 日目における血漿中のオザニモド、主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）、微量活性代謝物（RP101988、RP101442 及び RP112289）及び微量不活性代謝物 RP101124 の PK パラメータを Table 2.2.16.3-2 に要約する。オザニモド 1.84 mg を反復投与したときの 28 日目におけるオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の平均血漿中濃度推移（±SD）を Figure 2.2.16.3-1 に示す。28 日目における CC112273 及び CC1084037 の Cmax 及び AUC(0-24h)の関係を Figure 2.2.16.3-2 に示す。

オザニモドの反復投与後の 28 日目における、オザニモド及びその代謝物の PK 特性を以下に示す。

- オザニモド、CC112273、CC1084037 及び RP101124 はそれぞれ、循環血中の総薬物関連曝露量（活性形＋不活性形）の約 5%、66%、13%及び 10%を占めていた。その他の代謝物（RP101988、RP101442 及び RP112289）は合わせて、循環血中の総薬物関連曝露量（活性形＋不活性形）の 10%未満であった。
- オザニモド、CC112273 及び CC1084037 は、それぞれ循環血中の総活性薬物曝露量の約 6%、73%及び 15%を占め、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 は合わせて循環血中の総活性薬物曝露量の約 94%を占めた。他の微量活性代謝物（RP101988、RP101442 及び RP112289）は合わせて、循環血中の総活性薬物曝露量の残りの 6%を占めた。
- CC112273 及び CC1084037 の AUC(0-24h)は、親化合物であるオザニモドに対してそれぞれ 13 倍及び 2.6 倍であった。
- オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Cmax 及び AUC(0-24h)の個体間変動（CV%）は同程度（35%以下）であった。



Approved v2.0

**Table 2.2.16.3-2: オザニモド 1.84 mg を反復投与したときの 28 日目における 24 時間投与間隔内の PK パラメータの要約統計量**

| PK Parameter (unit) | Statistics | Ozanimod | CC112273 | CC1084037 | RP101988 | RP101442 | RP112289 | RP101124 (Inactive) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cmax (pg/mL) | n | 28 | 28 | 28 | 28 | 27 | 28 | 28 |
| | Mean (SD) | 639 (213) | 6337 (1913) | 1250 (354) | 646 (206) | 11.4 (12.9) | 72.7 (26.0) | 595 (214) |
| | CV% | 33.3 | 30.2 | 28.3 | 31.9 | 113 | 35.8 | 36.0 |
| Tmax (h) | n | 28 | 28 | 28 | 28 | 14 | 28 | 28 |
| | Median | 8.07 | 10.1 | 4.06 | 6.13 | 6.06 | 6.13 | 13.1 |
| | (Min, Max) | (6.13, 12.1) | (0.00, 12.1) | (0.00, 24.0) | (6.13, 12.1) | (0.00, 24.0) | (1.05, 16.1) | (0.00, 24.0) |
| AUC(0-24h) (pg•h/mL) | n | 28 | 28 | 28 | 28 | 26 | 28 | 28 |
| | Mean (SD) | 11370 (4009) | 125970 (41328) | 25205 (8281) | 10364 (3473) | 216 (244) | 1135 (421) | 10826 (3767) |
| | CV% | 35.3 | 32.8 | 32.9 | 33.5 | 113 | 37.1 | 34.8 |
| Cmin (pg/mL) | n | 28 | 28 | 28 | 28 | 27 | 28 | 28 |
| | Mean (SD) | 330 (139) | 4566 (1581) | 890 (300) | 256 (97.4) | 7.02 (8.16) | 32.4 (13.9) | 344 (126) |
| | CV% | 42.2 | 34.6 | 33.7 | 38.0 | 116 | 42.9 | 36.7 |
| AUC(0-24h), M/P | n | NA | 28 | 28 | 28 | 26 | 28 | 28 |
| | Mean (SD) | | 12.9 (3.64) | 2.57 (0.723) | 0.916 (0.273) | 0.0176 (0.0191) | 0.111 (0.0342) | 2.06 (0.975) |
| | CV% | | 28.2 | 28.1 | 29.8 | 109 | 30.8 | 47.4 |
| % Total AUC(0-24h) | n | 28 | 28 | 28 | 28 | 26 | 28 | 28 |
| | Mean (SD) | 5.44 (1.42) | 65.6 (3.78) | 13.1 (1.87) | 4.84 (1.51) | 0.0973 (0.105) | 0.589 (0.195) | 10.3 (3.49) |
| | CV% | 26.0 | 5.77 | 14.2 | 31.3 | 108 | 33.0 | 33.8 |
| % Active AUC(0-24h) | n | 28 | 28 | 28 | 28 | 26 | 28 | NA |
| | Mean (SD) | 6.06 (1.54) | 73.1 (3.10) | 14.7 (1.98) | 5.39 (1.68) | 0.108 (0.118) | 0.661 (0.225) | |
| | CV% | 25.4 | 4.24 | 13.5 | 31.2 | 109 | 34.1 | |

Source: RPC01-1914 CSR, Table 9



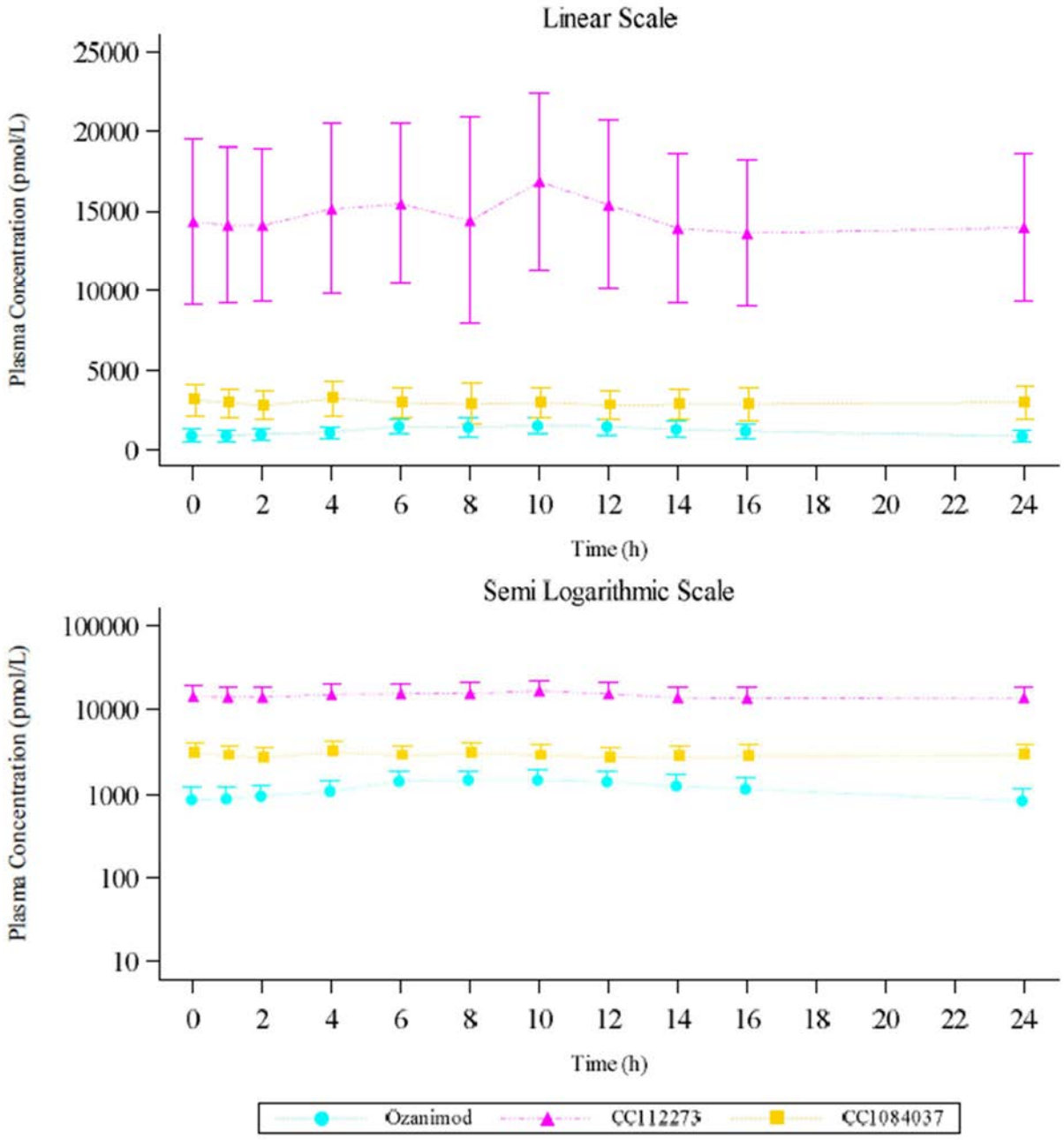
Approved v2.0

Abbreviations: AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose; Cmax = maximum observed plasma concentration over the dosing interval; Cmin = minimum observed plasma concentration over the dosing interval; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; h = hour(s); Max = maximum; Min = minimum; M/P = metabolite to parent ratio; n = number of nonmissing observations; NA = not applicable; ND = not determined; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; Tlast = time to the last measurable concentration; Tmax = time to Cmax.
Note: Mean is arithmetic mean. If nominal Tlast was < 24 hours, then AUC(0-24h) was not determined. If Cmax = 0 then that subject's Tmax was reported as ND. One subject had a measurable predose concentration for RP101442 and subsequent concentrations were set to missing. PK parameters are therefore missing for this subject on Day 28. Total AUC(0-24h) includes ozanimod, CC112273, CC1084037, RP101988, RP101442, RP112289, and RP101124. Active AUC(0-24h) includes ozanimod, CC112273, CC1084037, RP101988, RP101442, and RP112289.



Approved v2.0

**Figure 2.2.16.3-1:** **オザニモド 1.84 mg 反復投与後の 28 日目におけるオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の平均血漿中濃度推移（±SD）－線形及び片対数プロット**

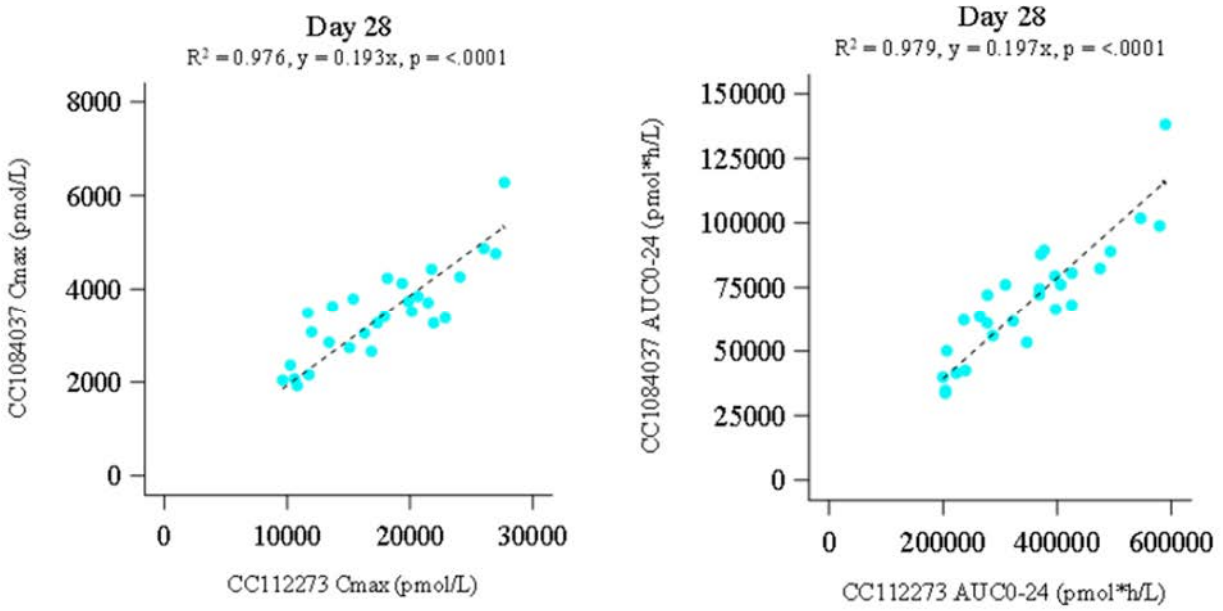



Source: RPC01-1914 CSR, Figure 3
Abbreviations: CSR = clinical study report; h = hour(s); PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation.



Approved v2.0

**Figure 2.2.16.3-2:** **28 日目における CC112273 と CC1084037 の Cmax と AUC(0-24h)における関係**




Source: RPC01-1914 CSR, Figure 4
Abbreviations: AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic; $R^2$ = coefficient of determination; x = CC112273 Cmax or AUC(0-24h); y = CC1084037 Cmax or AUC(0-24h).
Note: p-value is for test of slope = 0.

Pseudoephedrine の PK

Cmax 及び AUC(0-24h)について、投与群間の GLSMR の 90%CI がいずれも影響がないと判断される範囲内（0.80～1.25）であったことから、pseudoephedrine の曝露量に対するオザニモドの反復投与の影響はないことが示された（Table 2.2.16.3-3）。

**Table 2.2.16.3-3:** **Pseudoephedrine の単回投与時の PK に対するオザニモドの反復投与の影響を評価する統計解析**

| PSE Primary PK Endpoint | Geometric LS Means | | Ratio of Geometric LS Means (Test to Reference) | 90% CI for Ratio of Geometric LS Means |
|---|---|---|---|---|
| | PSE + Ozanimod (Test) (N = 28) | PSE + Placebo (Reference) (N = 24) | | |
| Cmax (ng/mL) | 256 | 262 | 0.979 | 0.992, 1.040 |
| AUC(0-24h) (ng•h/mL) | 2450 | 2383 | 1.028 | 0.935, 1.130 |

Source: RPC01-1914 CSR, Table 10
Abbreviations: AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; LS = least square; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; PSE = pseudoephedrine.



Approved v2.0

Note: The log-transformed primary PK parameters (AUC(0-24h) and Cmax) were evaluated in a linear/mixed model with treatment as fixed effect. Sex was also included in the model as fixed effects.

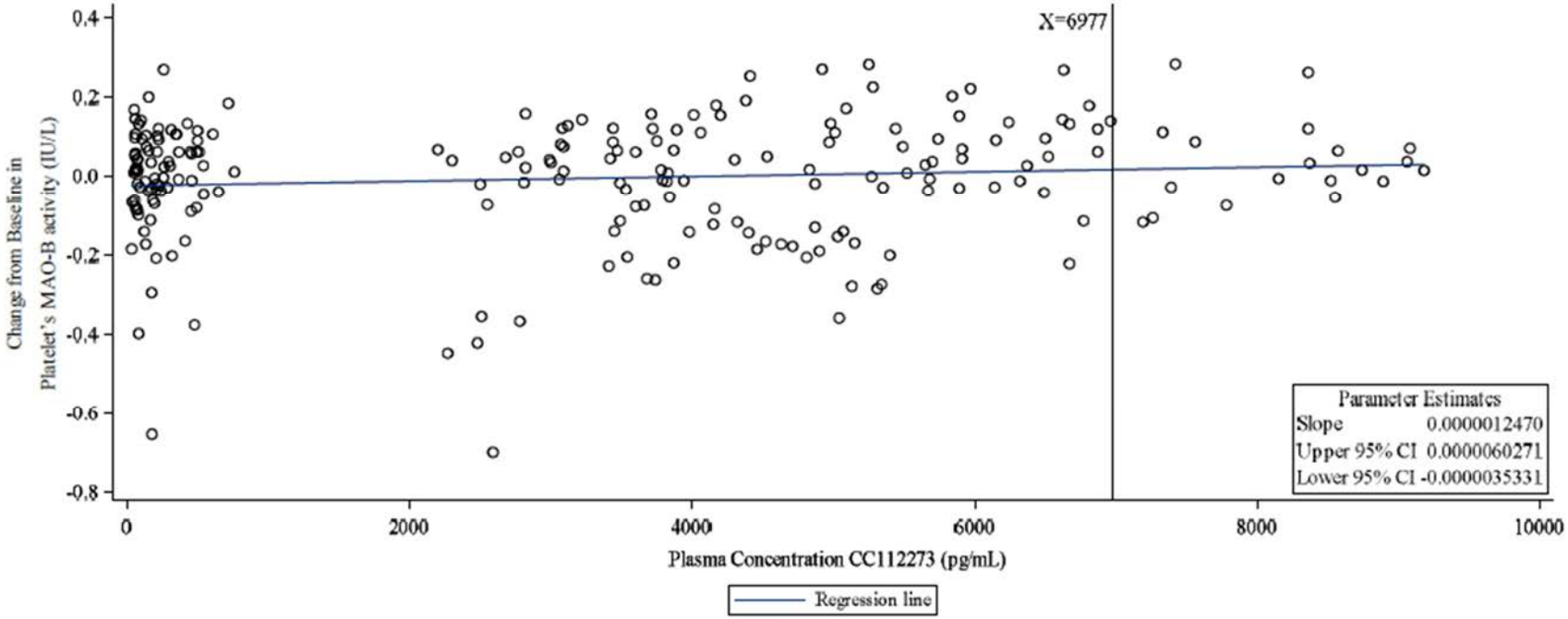
血小板における MAO-B 活性

Figure 2.2.16.3-3 に示すように、血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化量と CC112273 の血漿中濃度の実測値の範囲に関連は認められなかった。なお、この CC112273 の血漿中濃度範囲には RMS 患者にオザニモド 0.92 mg を QD 投与したときの定常状態における CC112273 の Cmax 平均値が含まれた（RPC01-1001 試験参照）。回帰直線の傾きは 0 に近く、95%CI は 0 を含んでいた。



Approved v2.0

**Figure 2.2.16.3-3:　　CC112273 の血漿中濃度（pg/mL）に対する血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化量（IU/L）**




Source: RPC01-1914 CSR, Figure 6
Abbreviations: CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; IU/L = international units per liter; MAO-B = monoamine oxidase B; PD = pharmacodynamic(s); QD = once daily.
Note: The vertical reference line at 6977 pg/mL is the CC112273 mean Cmax at steady state for 0.92 mg QD in relapsing multiple sclerosis patients (Study RPC01-1001).



Approved v2.0

同様に、血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化量と CC1084037 の血漿中濃度との間にも関連は認められず、回帰直線の傾きは 0 に近く、95%CI は 0 を含んでいた。

血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化量への影響に関する統計解析結果の要約を Table 2.2.16.3-4 に示す。この解析では、性別で MAO-B 活性に対する統計学的に明らかな影響が認められたが、オザニモド投与では統計学的に明らかな MAO-B 活性への影響は認められなかった。

**Table 2.2.16.3-4: 血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化量に対する影響（IU/L）**

| Effect | Category | Estimate | Standard Error | 90% CI Estimate |
|---|---|---|---|---|
| Treatment | Ozanimod<br>Placebo | -0.007<br>0.000 | 0.018 | (-0.037, 0.022) |
| Sex | Female<br>Male | 0.064<br>0.000 | 0.018 | (0.034, 0.094) |
| Baseline Platelet's MAO-B Activity | | -0.712 | 0.070 | (-0.829, -0.595) |

Source: RPC01-1914 CSR, Table 11
Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; IU/L = international units per liter; MAO-B = monoamine oxidase B; PD = pharmacodynamic.
Note: The platelet's MAO-B activity change from baseline was evaluated in a mixed model with repeated measures with treatment, sex, and visit as fixed effect and subject as random effect. Baseline platelet's MAO-B activity was also included as continuous variable.

## 2.2.17 健康成人被験者にオザニモドを投与したときのオザニモド及び活性代謝物の安全性、薬力学及び薬物動態をさらに評価する第 1 相、多施設共同、継続投与試験（RPC01-1915 試験、モジュール 5.3.3.4-9）

### 2.2.17.1 目的

本試験の主要目的は、第 1 相試験の RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験及び RPC-1914 試験から投与後 75±10 日目までの安全性データを得ることであった。副次目的は、健康成人被験者にオザニモドを反復投与したときのリンパ球数の回復の経過をさらに明らかにするための追加データを収集することであった。

### 2.2.17.2 方法

本試験は、RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験（すなわち「先行試験」）より投与後 75±10 日目までの安全性データを、並びに RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験より投与後 75±10 日目までの PK/PD データを収集する第 1 相多施設共同継続試験であった。本試験は以下の 2 つのパートから構成した。



Approved v2.0

- 必須パート（安全性に関する必須データの収集）：先行試験に登録された被験者は、本試験において投与後 75±10 日目までの追跡調査期間の有害事象、重篤な有害事象、妊娠検査結果及び併用薬に関するデータを収集し報告することに同意した。
- 任意パート（PK/PD データの収集）：PK/PD 評価用検体を採取するため、RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験における適格被験者を、投与後 75±10 日目までの追跡調査期間に治験実施医療機関に 4 回に分けて来院させた。被験者は午前中（午前 8 時頃から午前 11 時の間）に設定された 4 回の検体採取枠（Table 2.2.17.2-1）につき 1 回ずつ治験実施医療機関に来院した。

**Table 2.2.17.2-1: RPC01-1915 試験における検体採取順序**

| Sequence 1 | Sequence 2 | Sequence 3 |
|---|---|---|
| Window a<br>(10 to 13 days postdose) | Window b<br>(14 to 20 days postdose) | Window c<br>(21 to 27 days postdose) |
| Window c<br>(21 to 27 days postdose) | Window d<br>(28 to 34 days postdose) | Window e<br>(35 to 41 days postdose) |
| Window f<br>(42 to 48 days postdose) | Window g<br>(49 to 55 days postdose) | Window h<br>(56 to 64 days postdose) |
| Window i<br>(65 to 85 days postdose) | Window i<br>(65 to 85 days postdose) | Window i<br>(65 to 85 days postdose) |

### 2.2.17.3 結果の要約

- 全体として、本試験では、先行試験と比較して、新たな安全性所見は認められなかった。
- オザニモド 1.84 mg を QD で 28 日間（投与開始時に漸増投与で 0.23 mg を 4 日間、0.46 mg を 3 日間、及び 0.92 mg を 3 日間で計 10 日間投与）反復投与したとき、リンパ球数はオザニモドの最終投与から 65～85 日後までにベースライン値まで回復した。

## 2.2.18 健康成人被験者にオザニモドを単回投与したときのオザニモド及び主要活性代謝物の薬物動態に対するシクロスポリンの影響を評価する第 1 相、ランダム化、並行群間、オープンラベル試験（RPC-1063-CP-001 試験、モジュール 5.3.3.4-10）

### 2.2.18.1 目的

本試験の主要目的は、健康成人被験者に BCRP の阻害薬であるシクロスポリンをオザニモドと併用で単回経口投与したときのオザニモド及び主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の PK に及ぼすシクロスポリンの影響を評価することであった。副次目的は、健康成人被験者にオザニモドを単独又はシクロスポリンと併用で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。探索的目的は、健康成人被験者にシクロスポリンと併用でオザニモドを単回経口投与したときのオザニモドの微量活性代謝物 RP101988 の PK に対するシクロスポリンの影響を評価することであった。



Approved v2.0

### 2.2.18.2 方法

本試験は第 1 相、ランダム化、並行群間、オープンラベル試験であった。組み入れた 40 例を 2 つの投与群にそれぞれ 20 例ずつランダムに割り付けた（層別因子として性別を使用）。

- 投与群 A（対照群）：オザニモド 0.46 mg を単回経口投与
- 投与群 B（試験群）：オザニモド 0.46 mg の単回経口投与及びシクロスポリン 600 mg の単回経口投与

治験薬の初回投与前 28 日以内に本試験参加のためのスクリーニングを実施した。オザニモド投与前及びオザニモド投与後 336 時間まで経時的に PK 評価用の血漿検体を採取するため、適格被験者は投与前日から PK 評価用の最終検体採取（オザニモド投与後 336 時間目）後まで治験実施医療機関に滞在させた。

安全性の追跡調査のため、オザニモド投与後 60±5 日目に電話連絡を行った。

### 2.2.18.3 結果の要約

PK

オザニモド及び代謝物の PK に対するシクロスポリンの影響を評価する統計解析を Table 2.2.18.3-1 に示す。

**Table 2.2.18.3-1: オザニモド及び代謝物の PK に対するシクロスポリンの影響を評価するための統計解析**

| Analyte | PK Parameter | Number of Subjects | | Geometric LS Means | | Ratio of Geometric LS Means (Test to Reference) | 90% CI for Geometric LS Mean Ratio of (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Test | Reference | Test | Reference | | |
| Ozanimod | Cmax (pg/mL) | 20 | 20 | 79.0 | 78.31 | 1.008 | (0.881, 1.153) |
| | AUC0-inf (pg•h/mL) | 13 | 16 | 2750 | 2305.7 | 1.193 | (0.997, 1.427) |
| | AUC(0-T) (pg•h/mL) | 19 | 20 | 2107 | 1961.9 | 1.074 | (0.916, 1.259) |
| CC112273 | Cmax (pg/mL) | 20 | 20 | 152 | 176 | 0.865 | (0.746, 1.003) |
| | AUC(0-T) (pg•h/mL) | 19 | 20 | 23184 | 22736 | 1.020 | (0.850, 1.223) |



Approved v2.0

**Table 2.2.18.3-1:** オザニモド及び代謝物の PK に対するシクロスポリンの影響を評価するための統計解析

| Analyte | PK Parameter | Number of Subjects | | Geometric LS Means | | Ratio of Geometric LS Means (Test to Reference) | 90% CI for Geometric LS Mean Ratio of (Test to Reference) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Test | Reference | Test | Reference | | |
| CC1084037 | Cmax (pg/mL) | 20 | 20 | 20.8 | 20.9 | 0.992 | (0.865, 1.139) |
| | AUC(0-T) (pg•h/mL) | 18 | 20 | 3471 | 3129 | 1.109 | (0.714, 1.724) |
| RP101988 | Cmax (pg/mL) | 20 | 20 | 220 | 113 | 1.956 | (1.702, 2.249) |
| | AUC(0-T) (pg•h/mL) | 19 | 20 | 3305 | 1887 | 1.751 | (1.466, 2.093) |

Source: RPC-1063-CP-001 CSR, Table 5
Abbreviations: λz = terminal elimination rate constant; AUC0-inf = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; LS = least squares; ND = not determined; PK = pharmacokinetic; $R^2$ = coefficient of determination.
Notes: If the extrapolated AUC0-inf > 20% or if ND due to $R^2 < 0.80$ or if there were < 3 points available for the determination of λz, then that subject's AUC0-inf was not included in the analysis. If the subject only had 1 measurable concentration, then AUC(0-T) was not included in the analysis. The log-transformed PK parameters (AUC0-inf, AUC(0-T), and Cmax) were analyzed in an analysis of variance model with treatment group and sex as fixed effects. There was a statistically significant effect ($p < 0.05$) of sex on the Cmax for CC1084037.
Major active metabolites of ozanimod: CC112273, CC1084037; minor active metabolite of ozanimod: RP101988.
Treatment Group A (reference): A single oral dose of ozanimod 0.46 mg.
Treatment Group B (test): A single oral dose of ozanimod 0.46 mg plus a single oral dose of cyclosporine 600 mg.

オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Cmax、AUC(0-T)及び AUC0-inf の GLSMR の 90%CI には 1 が含まれており、シクロスポリンの併用の有無にかかわらず、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量に有意差は認められなかった。シクロスポリンにより RP101988 の Cmax 及び AUC(0-T)はそれぞれ 96%及び 75%有意に増加した。

安全性

健康成人被験者にオザニモド 0.46 mg を単独で単回経口投与、又はオザニモド 0.46 mg をシクロスポリン 600 mg と併用で単回経口投与したとき、おおむね安全であり、忍容性は良好であった。

本試験の結果から、シクロスポリン等の BCRP 阻害薬は、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 のそれぞれの曝露量全体に対して、有意な又は臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。



Approved v2.0

### 2.2.19 軽度又は中等度の肝機能障害がオザニモドを反復投与したときの薬物動態に及ぼす影響を評価する、第 1 相、多施設共同、オープンラベル試験（RPC-1063-CP-004 試験、モジュール 5.3.4.2-2）

#### 2.2.19.1 目的

本試験の主要目的は、軽度又は中等度の肝機能障害がオザニモド反復投与時のオザニモド及び主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の PK に及ぼす影響を評価することであった。

#### 2.2.19.2 方法

本試験は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者を対象とした第 1 相、多施設共同、非ランダム化、オープンラベル、並行群間比較試験であった。肝機能障害の程度は、スクリーニング時に、Child-Pugh 分類に基づく被験者のスコアにより判定した。被験者を以下の 3 つの群に組み入れた。

第 1 群（軽度の肝機能障害を有する被験者）：Child-Pugh スコアが 5～6 の被験者（8 例）

第 2 群（中等度の肝機能障害を有する被験者）：Child-Pugh スコアが 7～9 の被験者（8 例）

第 3 群（肝機能が正常な被験者）：第 1 群及び第 2 群と条件を一致させた被験者（10 例）

すべての被験者に対し、1～4 日目にオザニモド 0.23 mg、5～7 日目に 0.46 mg、8 日目に 0.92 mg を QD で経口投与した。1、5 及び 8 日目並びに 72 日目までの複数時点で血漿中濃度測定のための検体を採取した。オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータを求めるため、すべての被験者で 1、5 及び 8 日目の血漿中濃度を測定した。オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Fu を求めるため、1 日目の投与前の血漿検体を採取した。

#### 2.2.19.3 結果の要約

オザニモドの標準的な用量漸増レジメンを用いたとき、投与後 1 及び 5 日目において軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との間で、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の全身曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。8 日目以降、投与後の 8 日目から 72 日目までの間に得られた AUC(0-T)に対する比から、CC112273 及び CC1084037 の曝露量は、反復投与したときに肝機能が正常な被験者に比べて軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者で約 2 倍に増加すると予想された。

<u>PK</u>

オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Fu の平均値は、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者で約 10%～13%、中等度の肝機能障害を有する被験者で約 25%～53%増加した。肝機能障害の程度によって Fu のわずかな変化が認められたことから、総薬物（結合形＋非結合形）及び非結合形の両方の PK パラメータの比較を示す。



Approved v2.0

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者での 1 日目及び 5 日目のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の総薬物及び非結合形の PK パラメータ（Cmax 及び AUC(TAU)）は、肝機能が正常な被験者と比較して 75.51%～141.26%であった（Table 2.2.19.3-1 及び Table 2.2.19.3-2）。

オザニモドを 8 日間投与したときの CC112273 及び CC1084037 の全身曝露量は、肝機能が正常な被験者よりも軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者で概して高かった。8 日目の総薬物又は非結合薬物の Cmax は、肝機能が正常な被験者と比較して 92.22%～147.45%であった（Table 2.2.19.3-3）。投与後 64 日目（72 日目）まで検体を採取したことから、反復投与により定常状態に達した際の累積の程度をおおよそ推定することができた。8 日目以降の検体採取期間における CC112273 及び CC1084037 の総薬物の AUC(0-T)は、肝機能が正常な被験者と比べて軽度の肝機能障害を有する被験者ではいずれも約 2 倍であり、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 38%及び 61%高かった。蛋白結合率を考慮した、CC112273 及び CC1084037 の非結合形の AUC(0-T)は、肝機能が正常な被験者より軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者で約 2 倍高かった。

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では、8 日目のオザニモド（総薬物及び非結合形）の Cmax 及び AUC(0-T)が肝機能が正常な被験者より 117.18%～186.48%増加すると考えられた（Table 2.2.19.3-3）。しかし、8 日目に肝機能が正常な被験者 1 例にて影響のある外れ値が認められたため、この被験者を除外した感度分析を行った結果、総薬物の Cmax 及び AUC(0-T)は肝機能が正常な被験者と比べて 81.1%～126.46%となり、肝機能が正常な被験者と軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者とで臨床的に意味のある差は認められなかった。オザニモドを 8 日間用量漸増投与したときのオザニモドの AUC0-inf は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者とで同程度であった。蛋白結合率で補正した後の非結合形の AUC0-inf は、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 25%及び 18%増加した（Table 2.2.19.3-3）。外れ値を示した肝機能の正常な被験者については、終末相前の濃度が LLOQ 未満であったため、非結合形の AUC0-inf の推定値を算出できなかった。



Approved v2.0

**Table 2.2.19.3-1:** 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者における 1 日目の総薬物及び非結合形の PK パラメータ

| | | Ratio of Geometric LS Mean (90% CI) Total PK Parameters (test/reference) | | | Ratio of Geometric LS Mean (90% CI) Unbound PK Parameters (test/reference) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Comparison** | **Primary PK Endpoint** | **Ozanimod** | **CC112273** | **CC1084037** | **Ozanimod** | **CC112273** | **CC1084037** |
| Mild Hepatic Impairment (Test) vs. Normal Matched (Reference) | Cmax | 117.77 (99.71, 139.10) | 101.51 (67.00, 153.81) | ND | 134.42 (108.51, 166.52) | 118.03 (77.19, 180.47) | ND |
| | AUC(TAU) | 120.50 (98.36, 147.63) | 91.81 (62.40, 135.08) | ND | 137.54 (106.93, 176.91) | 106.01 (67.61, 166.20) | ND |
| Moderate Hepatic Impairment (Test) vs. Normal Matched (Reference) | Cmax | 109.35 (89.25, 133.97) | 78.65 (65.24, 94.82) | ND | 136.12 (110.49, 167.71) | 113.96 (85.55, 151.81) | ND |
| | AUC(TAU) | 107.75 (82.47, 140.78) | 75.51 (62.34, 91.48) | ND | 134.14 (104.40, 172.34) | 109.61 (81.11, 148.12) | ND |

Sources: RPC-1063-CP-004 CSR, Table 9-10, Table 9-16, Table 14.2.3.1, and Table 14.2.3.2
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to dosing interval; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; LS = least squares; ND = not determined; PK = pharmacokinetic; vs. = versus.
Note: The log-transformed PK parameters were analyzed using an ANOVA model with hepatic function group as a fixed effect and matching pair as a random effect.
Note: Plasma concentrations for CC1084037 were below the limit of quantitation on Day 1, and PK parameters were not reported.



Approved v2.0

**Table 2.2.19.3-2:** 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者における 5 日目の総薬物及び非結合形の PK パラメータ

| Comparison | Primary PK Endpoint | Ratio of Geometric LS Mean (90% CI) Total PK Parameters (test/reference) | | | Ratio of Geometric LS Mean (90% CI) Unbound PK Parameters (test/reference) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ozanimod | CC112273 | CC1084037 | Ozanimod | CC112273 | CC1084037 |
| Mild Hepatic Impairment (Test) vs. Normal Matched (Reference) | Cmax | 118.80 (96.99, 145.53) | 120.96 (88.72, 164.90) | 127.25 (91.59, 176.80) | 135.60 (106.51, 172.63) | 135.50 (92.26, 198.99) | 141.26 (95.86, 208.17) |
| | Cmin | 124.61 (82.62, 187.94) | 128.46 (92.74, 177.94) | 95.63 (68.92, 132.67) | 142.23 (87.86, 230.24) | 143.91 (92.68, 223.45) | 102.56 (69.53, 151.26) |
| | AUC(TAU) | 121.61 (97.80, 151.22) | 120.44 (88.56, 163.80) | 107.37 (76.46, 150.76) | 138.81 (104.61, 184.19) | 134.92 (90.20, 201.80) | 120.37 (78.04, 185.67) |
| Moderate Hepatic Impairment (Test) vs. Normal Matched (Reference) | Cmax | 100.35 (76.74, 131.22) | 77.05 (62.39, 95.17) | 91.97 (73.81, 114.60) | 124.92 (93.42, 167.04) | 111.73 (80.73, 154.61) | 120.98 (96.42, 151.80) |
| | Cmin | 93.94 (60.57, 145.71) | 85.51 (62.48, 117.04) | 89.36 (71.16, 112.23) | 116.95 (68.58, 199.42) | 123.99 (84.51, 181.91) | 116.47 (94.35, 143.77) |
| | AUC(TAU) | 101.06 (76.73, 133.10) | 77.75 (62.96, 96.02) | 90.90 (72.94, 113.28) | 125.80 (93.61, 169.06) | 112.74 (81.92, 155.15) | 119.57 (95.24, 150.12) |

Sources: RPC-1063-CP-004 CSR, Table 9-11, Table 9-17, Table 14.2.3.1, and Table 14.2.3.2
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to dosing interval; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; Cmin = minimum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; LS = least squares; PK = pharmacokinetic; vs. = versus.
Note: The log-transformed PK parameters were analyzed using an ANOVA model with hepatic function group as a fixed effect and matching pair as a random effect.



Approved v2.0

**Table 2.2.19.3-3:** 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者における 8 日目の総薬物及び非結合形の PK パラメータ

| Comparison | Primary PK Endpoint | Ratio of Geometric LS Mean (90% CI) Total PK Parameters (test/reference) | | | Ratio of Geometric LS Mean (90% CI) Unbound PK Parameters (test/reference) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ozanimod | CC112273 | CC1084037 | Ozanimod | CC112273 | CC1084037 |
| Mild Hepatic Impairment (Test) vs. Normal Matched (Reference) | Cmax | 163.38 (96.60, 276.33) | 131.63 (87.03, 199.08) | 130.85 (88.19, 194.14) | 186.48 (103.75, 335.19) | 147.45 (87.15, 249.47) | 145.26 (90.38, 233.45) |
| | Cmin | 137.81 (89.47, 212.26) | 137.48 (92.71, 203.85) | 139.94 (91.66, 213.64) | 157.29 (95.01, 260.39) | 154.00 (93.12, 254.67) | 155.35 (94.31, 255.88) |
| | AUC(0-T) | 159.93 (77.04, 331.97) | 197.67 (102.40, 381.55) | 206.95 (89.46, 478.72) | 182.53 (81.97, 406.46) | 221.43 (106.61, 459.88) | 229.74 (93.24, 566.10) |
| | AUC0-inf | 112.96 (84.68, 150.69) | NA | NA | 125.49 (87.78, 179.41) | NA | NA |
| Moderate Hepatic Impairment (Test) vs. Normal Matched (Reference) | Cmax | 135.69 (82.52, 223.10) | 92.22 (63.38, 134.17) | 103.21 (73.74, 144.47) | 168.91 (95.72, 298.09) | 133.71 (84.78, 210.88) | 135.77 (94.20, 195.68) |
| | Cmin | 132.65 (83.69, 210.26) | 95.09 (73.22, 123.50) | 105.30 (79.22, 139.96) | 165.14 (100.66, 270.91) | 137.88 (99.54, 190.99) | 138.51 (104.80, 183.08) |
| | AUC(0-T) | 117.18 (57.99, 236.79) | 137.69 (87.82, 215.86) | 161.44 (98.23, 265.34) | 145.87 (68.28, 311.64) | 199.64 (119.55, 333.37) | 212.36 (118.15, 381.70) |
| | AUC0-inf | 98.27 (71.60, 134.85) | NA | NA | 118.49 (80.58, 174.23) | NA | NA |

Sources: RPC-1063-CP-004 CSR, Table 9-12, Table 9-18, Table 9-19, Table 9-21, and Table 9-22
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC0-inf = area under the plasma concentration-time curve from time 0 expolated to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured time point; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; Cmin = minimum observed plasma concentration; CSR = clinical study report; LS = least squares; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; vs. = versus.
Note: The log-transformed PK parameters were analyzed using an ANOVA model with hepatic function group as a fixed effect and matching pair as a random effect.

### 2.2.20 健康成人被験者に tyramine を経口投与したときの昇圧反応に対するオザニモドの影響を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、陽性対照（phenelzine）、実薬対照（ラサギリン）試験（RPC-1063-CP-005 試験、モジュール 5.3.3.4-11）

#### 2.2.20.1 目的

本試験の主要目的は、健康成人を対象に tyramine を経口投与したときの昇圧反応に対するオザニモドの併用投与の影響を実薬及び対照薬と比較評価することであった。

#### 2.2.20.2 方法

本試験は第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、陽性対照、実薬対照、反復投与、並行群間比較試験であり、5 つの投与群からなる 3 つの投与期及び追跡期間で構成された（Figure 2.2.20.2-1）。

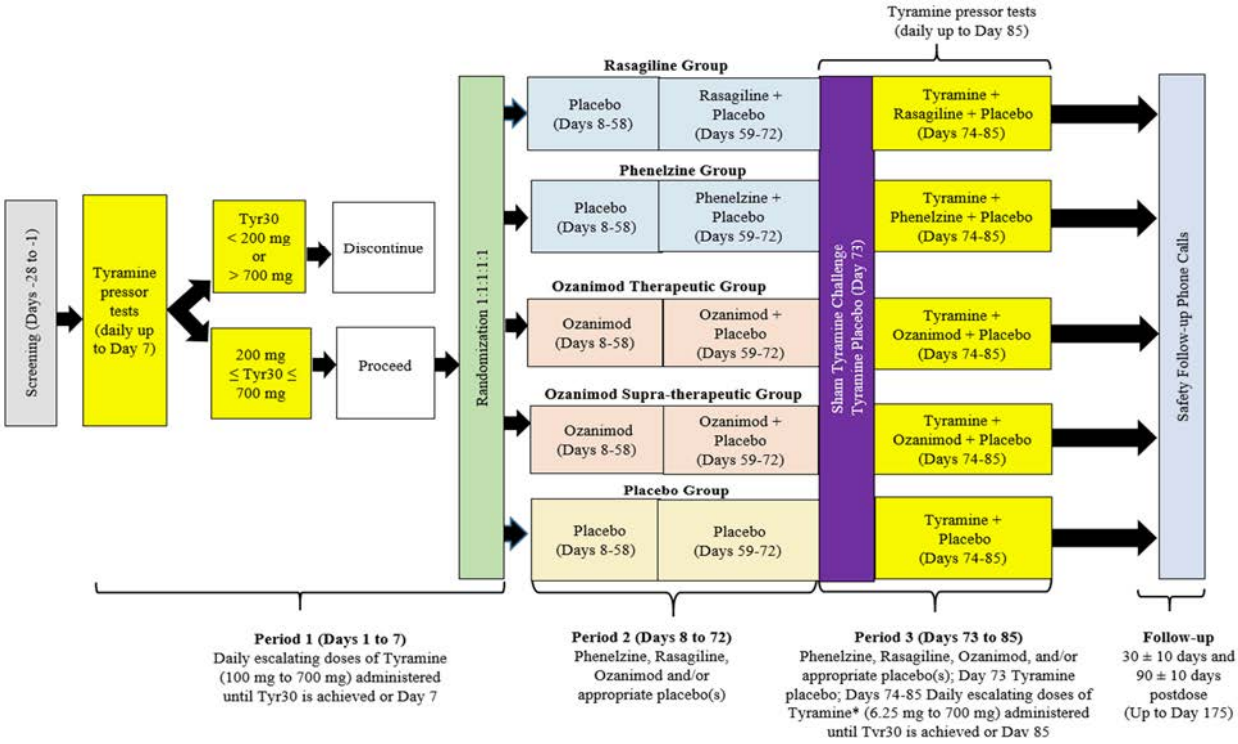
登録された被験者に tyramine を単独又はオザニモド、phenelzine（陽性対照薬）又はラサギリン（対照薬）のいずれかと併用経口投与した（3 投与期、合計 85 日）。

- 第 1 期： 被験者は非盲検下で経口 tyramine の 100 mg から 700 mg への漸増投与を行い、30 mmHg 以上の SBP の上昇が連続した時点、又は投与 7 日目のいずれか早い時点まで投与を継続した。経口 tyramine の投与量（Tyr30）が 200 mg 以上 700 mg 以下の被験者のみを第 2 期に継続可能とした。
- 第 2 期： 次の 5 つの盲検投与群にランダムに被験者を割り付けた。
  プラセボ、8～72 日目にオザニモドの治療用量（OT）の 1 日 1 回投与（0.92 mg まで漸増）、8～72 日目にオザニモドの治療用量を上回る用量（OST）の 1 日 1 回投与（1.84 mg まで漸増）、59～72 日目に phenelzine 15 mg を 1 日 2 回投与又はラサギリン 1 mg の 1 日 1 回投与。投与期間は、第 3 期での tyramine 負荷前に予定された投与量が定常状態に達するように選択した。
- 第 3 期： 第 3 期を通じて、プラセボ、OT（1 日 1 回）、OST（1 日 1 回）、phenelzine 15 mg（1 日 2 回）又はラサギリン 1 mg（1 日 1 回）のランダム化投与を継続した。被験者は 73 日目に単盲検で tyramine の偽投与を実施し（RPC01-1913 で観察されたような偽陽性のコントロールに役立つ）、その後、74～85 日目に 2 回目の tyramine 負荷（経口投与）を 6.25 mg から 700 mg（phenelzine 群は 225 mg まで）に漸増して行い、Tyr30 を達成した時点又は 85 日目のいずれか早い時点まで投与を継続した。



Approved v2.0

**Figure 2.2.20.2-1: RPC-1063-CP-005 試験デザインの概要**




Abbreviation: Tyr30 = tyramine dose required to increase systolic blood pressure by at least 30 mmHg from daily-defined baseline in 3 consecutive measurements within 4 hours after tyramine dosing.
*In Period 3, lower doses of tyramine were administered to the phenelzine group (tyramine 6.25 mg to [or up to] 225 mg) compared to the rasagiline, ozanimod therapeutic, ozanimod supra-therapeutic, and placebo groups (tyramine 6.25 mg to [or up to] 700 mg) due to the high potency of phenelzine and the expected significant increase in tyramine pressor effect.

心血管系評価項目である血圧（SBP/DBP）及び HR は、第 1 期及び第 3 期の tyramine の各投与前後の以下の時点で 10 分以上安静した後に仰臥位で測定した。

- tyramine 投与前 35 分以内：血圧及び HR を 5 分ごとに 5 回測定。
- tyramine 投与後 0～2 時間：5 分ごとに血圧及び HR を測定。
- tyramine 投与後 2～4 時間後：15 分ごとに血圧及び HR を測定。30 mmHg を超える SBP の上昇が 2～4 時間の間に 1 回認められた場合は、5 分間隔で血圧及び HR を再度測定した。SBP の上昇が 30 mmHg 未満に戻った場合、15 分ごとに血圧及び HR の測定を再開した。

投与 8、70、71 日目及び 72～85 日目の投与前（又は第 3 期の Tyr30 に達するまで）に PK 評価用の血液検体を採取し、オザニモド及び代謝物の濃度を測定した。72 日目の投与前及び投与後 24 時間までの規定の時点で、PK 用検体を経時的に採取した。

第 1 期及び第 3 期の各 tyramine 投与前並びに投与 0.5 及び 1 時間後に PK 評価用の血液検体を採取し、tyramine 濃度を測定した。



Approved v2.0

tyramine の昇圧反応 Tyr30 は、tyramine 投与後 4 時間以内の連続した 3 回の測定で、各測定日に定義したベースライン値から 30 mmHg 以上の SBP を上昇させるのに必要な tyramine の用量と定義した。また、ベースライン値から 60 mmHg の SBP の上昇又は SBP が 180 mmHg を超え、フェントラミンが投与された場合（血圧を低下させるレスキューの標準治療）も Tyr30 が達成されたとみなした。

TSF は、第 3 期の Tyr30 に対する第 1 期の Tyr30 の比と定義した。

#### 2.2.20.3 結果の要約

被験者数

計 145 名の被験者が第 1 期に登録され、治験薬を投与された。これらの登録被験者のうち 128 名（88.3%）が第 2 期に移行し、ランダム化され、Figure 2.2.20.2-1 に示す 5 つの投与群に割り付けられた。

PK

オザニモド 0.92 mg（OT）及び 1.84 mg（OST）投与後の投与 72 日目にオザニモド並びに主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の PK を評価した。結果の要約を Table 2.2.20.3-1 に示す。オザニモド及びその主要代謝物の全身曝露量は用量依存的な増加を示した。オザニモドの用量を 2 倍に増加させると、Cmin、Cmax 及び AUC(0-24h)は約 1.6～2.7 倍に増加し、治療用量域でこれまでに線形な PK が認められていることと一致した。



Approved v2.0

**Table 2.2.20.3-1:** 投与 72 日目のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータの要約

| **Ozanimod** | | |
|---|---|---|
| **PK Parameter (unit)** | **Treatment OT (N=27)** | **Treatment OST (N=26)** |
| Cmin (pg/mL) [a] | 108 (43.5) [22] | 176 (69.7) [23] |
| Cmax (pg/mL) [a] | 245 (41.3) [23] | 509 (31.2) [24] |
| Tmax (h) [b] | 6.00 (3.00, 11.9) [23] | 6.00 (2.00, 15.0) [24] |
| AUC0-24 (pg•h/mL) [a] | 4223 (37.4) [23] | 8341 (29.5) [24] |
| **CC112273** | | |
| Cmin (pg/mL) [a] | 3059 (60.9) [23] | 7346 (37.6) [23] |
| Cmax (pg/mL) [a] | 4068 (58.0) [23] | 10567 (39.5) [24] |
| Tmax (h) [b] | 8.00 (0.00, 15.0) [23] | 8.00 (0.00, 15.0) [24] |
| AUC0-24 (pg•h/mL) [a] | 84151 (58.9) [23] | 211507 (35.6) [24] |
| M/P_AUC [a] | 22.4 (77.1) [23] | 28.5 (36.4) [24] |
| **CC1084037** | | |
| Cmin (pg/mL) [a] | 506 (70.6) [23] | 1365 (42.7) [23] |
| Cmax (pg/mL) [a] | 847 (61.8) [23] | 2184 (38.0) [24] |
| Tmax (h) [b] | 8.00 (0.00, 15.0) [23] | 3.00 (0.00, 23.9) [24] |
| AUC0-24 (pg•h/mL) [a] | 15872 (65.8) [23] | 41868 (37.5) [24] |
| M/P_AUC [a] | 4.21 (84.0) [23] | 5.62 (37.0) [24] |

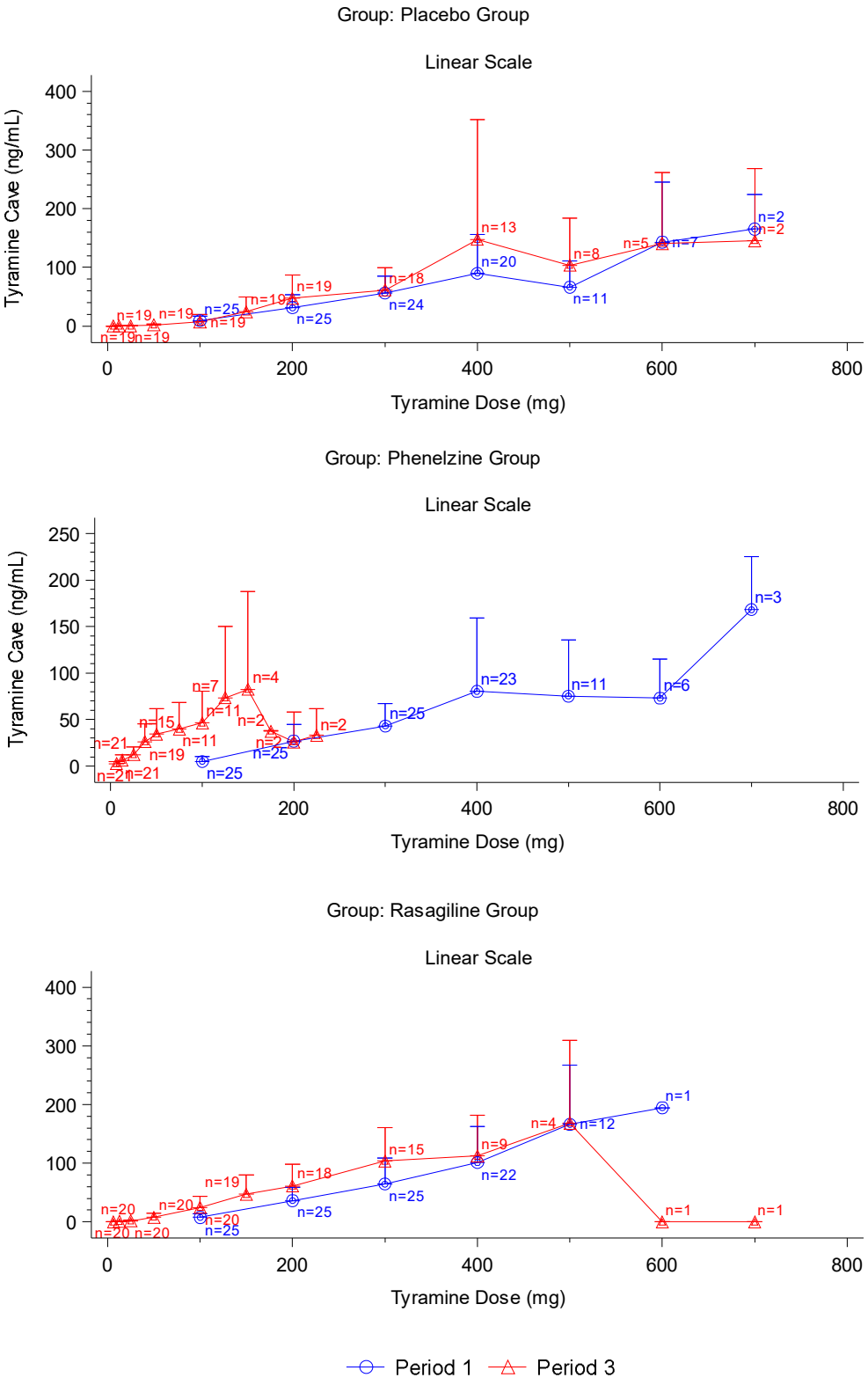
Source: RPC-1063-CP-005 CSR Table 14.2.1.2
Abbreviations: AUC0-24 = area under the plasma curve from 0 to 24 hours; Cmin = minimum concentration; Cmax = maximum concentrations; M/P_AUC = metabolite to parent ratio of AUC; Tmax = time of maximum concentration.
Notes:
Treatment OT: Ozanimod Therapeutic Group, Ozanimod 0.23 mg QD (Days 8-11), Ozanimod 0.46 mg QD (Days 12-14), Ozanimod 0.92 mg QD (Days 15-17), Ozanimod 0.92 mg QD + Placebo (Days 18-58), Ozanimod 0.92 mg QD + Placebo (Days 59 -72), Tyramine 0 mg + Ozanimod 0.92 mg QD + Placebo (Day 73), Tyramine (6.25-700 mg) QD + Ozanimod 0.92 mg QD + Placebo (Days 74 -85).
Treatment OST: Ozanimod Supra-Therapeutic Group, Ozanimod 0.23 mg QD (Days 8-11), Ozanimod 0.46 mg QD (Days 12-14), Ozanimod 0.92 mg QD (Days 15-17), Ozanimod 1.84 mg QD + Placebo (Days 18-58), Ozanimod 1.84 mg QD + Placebo (Days 59 -72), Tyramine 0 mg + Ozanimod 1.84 mg QD + Placebo (Day 73), Tyramine (6.25-700 mg) QD + Ozanimod 1.84 mg QD + Placebo (Days 74 -85).
[a] Presented as geometric mean (geometric CV%) [n].
[b] Presented as median (min, max) [n].

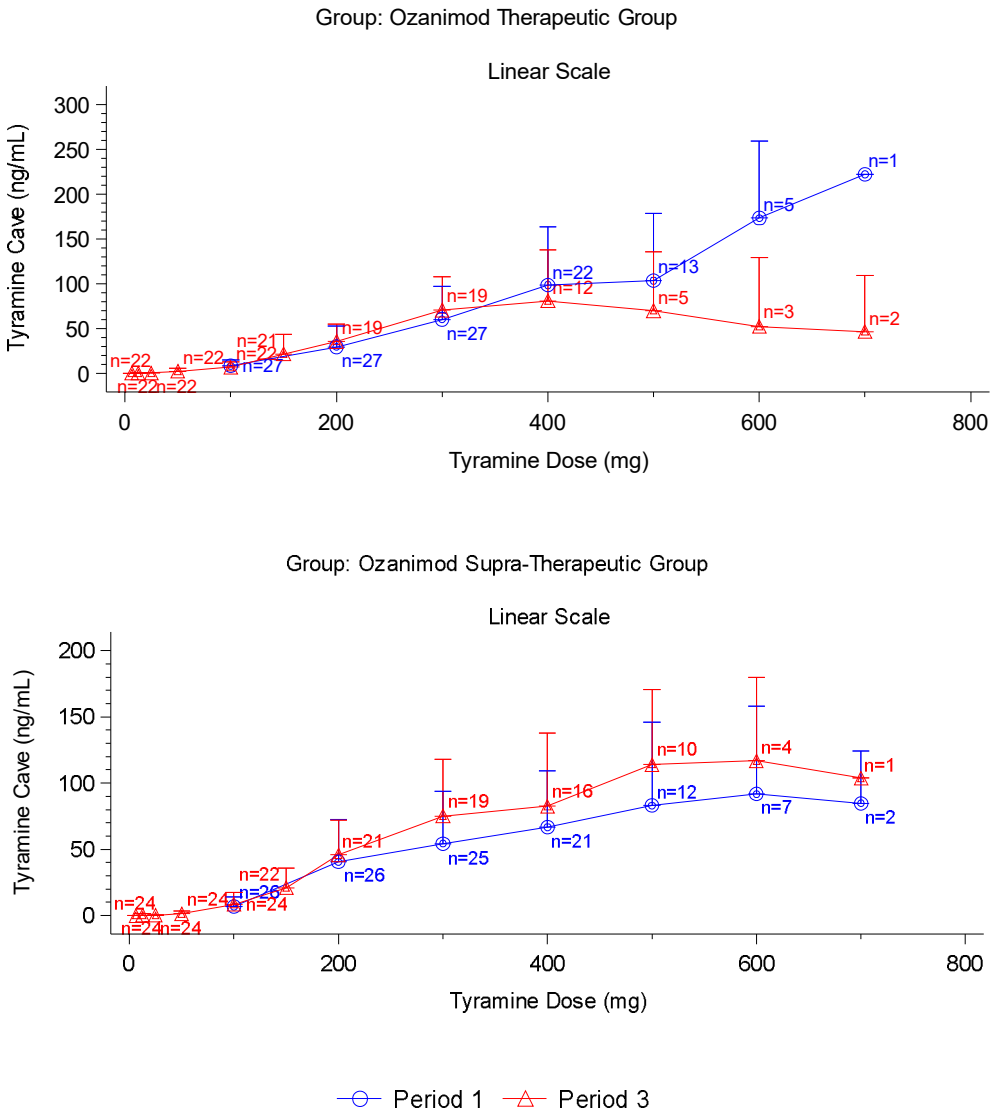
また、第 1 期（オザニモド非併用時）及び第 3 期（オザニモド併用時）に tyramine を経口投与したときの tyramine の血漿中濃度を Figure 2.2.20.3-1 に示した。



Approved v2.0

**Figure 2.2.20.3-1:** **経口 tyramine を漸増投与したときの tyramine 平均血漿中濃度［tyramine 単独投与（第 1 期）及びオザニモド併用投与（第 3 期）］**






Source: RPC-1063-CP-005 CSR Figure 14.2.5
Notes:
Non-Randomized Group: Daily escalating doses of Tyramine (100 to 700 mg) administered until Tyr30 was achieved or Day 7 (Days 1-7).
Rasagiline Group: Placebo (Days 8-58), Rasagiline 1 mg QD + Placebo (Days 59 -72), Tyramine 0 mg + Rasagiline 1 mg QD + Placebo (Day 73), Tyramine (6.25-700 mg) QD + Rasagiline 1 mg QD + Placebo (Days 74 -85).
Phenelzine Group: Placebo (Days 8-58), Phenelzine 15 mg BID + Placebo (Days 59 -72), Tyramine 0 mg + Phenelzine 15 mg BID + Placebo (Day 73), Tyramine (6.25-225 mg) QD + Phenelzine 15 mg BID + Placebo (Days 74 -85).
Ozanimod Therapeutic Group: Ozanimod 0.23 mg QD (Days 8-11), Ozanimod 0.46 mg QD (Days 12-14), Ozanimod 0.92 mg QD (Days 15-17), Ozanimod 0.92 mg QD + Placebo (Days 18-58), Ozanimod 0.92 mg QD + Placebo (Days 59 -72), Tyramine 0 mg + Ozanimod 0.92 mg QD + Placebo (Day 73), Tyramine (6.25-700 mg) QD + Ozanimod 0.92 mg QD + Placebo (Days 74 -85).
Ozanimod Supra-Therapeutic Group: Ozanimod 0.23 mg QD (Days 8-11), Ozanimod 0.46 mg QD (Days 12-14), Ozanimod 0.92 mg QD (Days 15-17), Ozanimod 1.84 mg QD + Placebo (Days 18-58), Ozanimod 1.84 mg QD + Placebo (Days 59 -72), Tyramine 0 mg + Ozanimod 1.84 mg QD + Placebo (Day 73), Tyramine (6.25-700 mg) QD + Ozanimod 1.84 mg QD + Placebo (Days 74 -85).
Placebo Group: Participants receive matched placebos from Days 8 to 72.



Approved v2.0

Period 1: Days 1 to 7.
Period 3: Days 73 to 85.
Cave = [(tyramine concentration at 0.5 hours + tyramine concentration at 1 hour) ÷ 2]; where tyramine concentrations were <LLOQ (LLOQ = 1.00 ng/mL) values were treated as zero for the calculation.

第 1 期の tyramine の平均曝露量（Cave）は投与群間で同程度であり、ランダム化前の tyramine の吸収は投与群間で同程度であることが示された。Tyramine の平均曝露量（Cave）は 100 mg から 700 mg への漸増投与により増加したが、中程度もしくは大きなばらつきが認められた。

なお、tyramine の Cave の平均値を投与群間又は第 3 期と第 1 期の間で比較する際には、被験者数の違いを考慮する必要がある。Tyramine の漸増投与を継続すると、被験者は Tyr30 達成後に脱落し始め、脱落が多かった投与群と脱落がなかった投与群の平均濃度の直接比較にはバイアスが生じる可能性がある。この点を考慮すると、tyramine の低用量での比較では、200 mg までの同じ tyramine 用量範囲で、第 3 期にラサギリンを投与された被験者では、第 1 期と比較して tyramine の Cave が増加した。Phenelzine を投与した被験者は、第 1 期と比較して第 3 期でははるかに高い tyramine 濃度を示した。対照的に、プラセボ群及びオザニモド群の tyramine の平均濃度は約 200 mg までの tyramine 用量において第 1 期と第 3 期で同程度であった。

経口 tyramine による昇圧反応に対する投与の影響

Tyramine 昇圧反応の統計的比較を Table 2.2.20.3-2 に、グラフを Figure 2.2.20.3-2 に示す。第 1 期では、Tyr30 は投与群間で同程度であり、ランダム化前の tyramine 感受性が投与群間で同程度であることが示された。TSF は phenelzine ではプラセボと比較してはるかに大きく、ラサギリンでは小さいが統計的に有意な増加を示した。対照的に、オザニモドの治療用量群（OT）及びオザニモド高用量群（OST）では、プラセボと比較して TSF に統計学的に有意な差は認められず、点推定値は用量に伴って増加しなかった（プラセボと OT の差は小さく、プラセボと OST の差はさらに小さい）。



Approved v2.0

**Table 2.2.20.3-2: Tyramine 昇圧反応及び TSF の要約（PP 集団）**

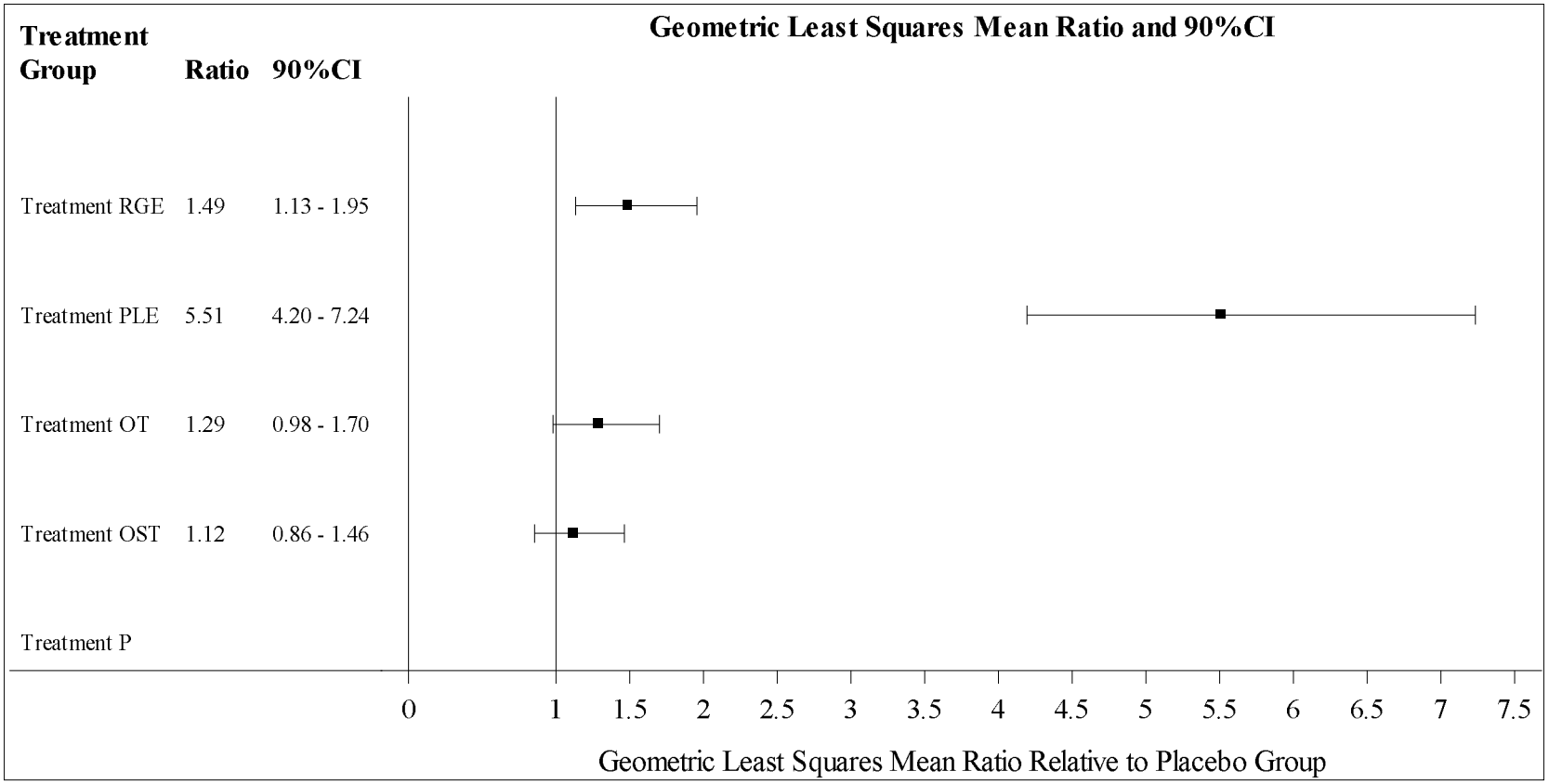
| Parameter | Group | N | n | GLSM | GLSMR | 90%CI for GLSMR (%) | Inter-Subject CV% | P Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tyr30 | Treatment RGE | 20 | 20 | 428.5 | 0.97 | 0.85, 1.11 | 25.58 | 0.7096 |
| Period 1 | Treatment PLE | 20 | 20 | 461.9 | 1.05 | 0.91, 1.20 | 25.58 | 0.5900 |
| | Treatment OT | 20 | 20 | 414.3 | 0.94 | 0.82, 1.08 | 25.58 | 0.4364 |
| | Treatment OST | 21 | 21 | 451.3 | 1.02 | 0.89, 1.17 | 25.58 | 0.7950 |
| | Treatment P (Reference) | 18 | 18 | 441.9 | | | | |
| Tyr30 | Treatment RGE | 20 | 20 | 306.2 | 0.69 | 0.52, 0.90 | 53.57 | **0.0236** |
| Period 3 | Treatment PLE | 20 | 20 | 82.2 | 0.18 | 0.14, 0.24 | 53.57 | **<.0001** |
| | Treatment OT | 20 | 20 | 345.8 | 0.78 | 0.59, 1.02 | 53.57 | 0.1248 |
| | Treatment OST | 21 | 21 | 405.1 | 0.91 | 0.69, 1.19 | 53.57 | 0.5526 |
| | Treatment P (Reference) | 18 | 18 | 446.2 | | | | |
| TSF | Treatment RGE | 20 | 20 | 1.5 | 1.49 | 1.13, 1.95 | 53.51 | **0.0172** |
| | Treatment PLE | 20 | 20 | 5.4 | 5.51 | 4.20, 7.24 | 53.51 | **<.0001** |
| | Treatment OT | 20 | 20 | 1.3 | 1.29 | 0.98, 1.70 | 53.51 | 0.1240 |
| | Treatment OST | 21 | 21 | 1.1 | 1.12 | 0.86, 1.46 | 53.51 | 0.4886 |
| | Treatment P (Reference) | 18 | 18 | 1.0 | | | | |

Abbreviations: CI = confidence interval of the geometric least squares mean ratio; CV = coefficient of variation; GLSM = geometric least squares mean; GLSMR = geometric least Squares mean ratio; N = number of participants; n = number of observations; OST = ozanimod supra-therapeutic; OT = ozanimod therapeutic; P = placebo; PLE = phenelzine; PP = per protocol; Treatment RGE = rasagiline; TSF = tyramine sensitivity factor; Tyr30 = tyramine pressor response.
Notes: Comparisons were performed separately for each active treatment group to Placebo Group using a t-test. A linear model fitted to the natural log transformed parameter with treatment and sex as fixed effects. For TSF, period 1 Tyr30 was also included in the model as a continuous covariate. During Period 3, if individuals did not attain a dose to increase SBP by at least 30 mm Hg upon maximum tyramine dose escalation to 700 mg, then the Tyr30 was imputed as 700.
Source: RPC-1063-CP-005 CSR Table 14.3.7.1



Approved v2.0

**Figure 2.2.20.3-2:** **TSF – フォレストプロット（プラセボとの対比；PP 集団）**




Source: RPC-1063-CP-005 CSR Figure 14.3.6.3.1
Abbreviations: CI = confidence interval; PP = per protocol; Treatment OST = ozanimod supra-therapeutic; Treatment OT = ozanimod therapeutic; Treatment P = placebo; Treatment PLE = phenelzine; Treatment RGE = rasagiline.



Approved v2.0

結論として、以上のように、経口 tyramine との薬物相互作用試験において、陽性対照の phenelzine、実薬対照のラサギリン及びプラセボはいずれも予測された挙動を示した。オザニモドは経口 tyramine の PK 及び PD（tyramine 感受性）に影響を及ぼさなかった。



Approved v2.0

## 3 全試験を通しての結果の比較と解析

オザニモド及び代謝物の PK の個体内変動及び個体間変動をもたらす内因性要因及び外因性要因の影響を検討した。

### 3.1 オザニモドの薬物動態学的特性

オザニモドの単回投与時（0.23～2.76 mg）及び反復投与時（0.276～1.84 mg QD）のオザニモド及び代謝物の PK を評価した。

主要活性代謝物 CC112273 はヒトマスバランス試験（RPC01-1909 試験）で同定され、CC112273 の PK 及び PK/PD 特性の解析を行うために、第 1 相臨床薬理試験 8 試験（RPC01-1904 試験、RPC01-1906 試験、RPC01-1001 試験、RPC01-1910 試験、RPC01-1911 試験、RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験）で CC112273 の PK を評価した。

活性代謝物 CC1084037 はヒトマスバランス試験（RPC01-1909 試験）で同定され、その後 RPC01-1910 試験から得られた血液検体について探索的解析を実施したところ、定常状態における CC1084037 の寄与は総薬物関連曝露量の 10%超であることが示唆された（報告書 RPC1063-DMPK-2820）。その後、第 1 相臨床薬理試験 3 試験（RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験）にて、単回投与時及び反復投与時の CC1084037 の PK を評価した。

オザニモド及び主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 は線形の PK を示し、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Cmax 及び AUC は、0.46～0.92 mg の用量範囲で用量に比例して増加した（RPC01-1912 試験）。CC112273 及び CC1084037 の Cmax 及び AUC には、DDI を含む外因性要因の有無にかかわらず、相関が認められた（RPC01-1912 試験及び RPC01-1914 試験）。オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK を以下に要約する。その他の微量活性代謝物（RP101988、RP101075、RP112289 及び RP101442）及び不活性代謝物 RP101124 の PK についても要約する。

#### 3.1.1 吸収

被験者にオザニモドを経口投与したときの Tmax は約 6～8 時間であった（RPCS001 試験、RPC01-1901 試験、RPC01-1904 試験、RPC01-1906 試験、RPC01-1909 試験及び RPC01-1001 試験）。CC112273 及び CC1084037 の Tmax の中央値はそれぞれ約 10 時間及び 16 時間であった（RPC01-1912 試験）。

食事（高脂肪食及び低脂肪食）によるオザニモド、RP101988 及び RP101075 の曝露量の変化は認められなかった（RPC01-1901 試験）。CC112273 及び CC1084037 に関するデータはないものの、食事は未変化体の吸収のみに影響を及ぼすことから（胃排出時間の遅延、胃腸 pH の変化、投与剤形との物理的又は化学的な相互作用等）、食事は当該代謝物の生成、分布及び消失に影響を及ぼさないと考えられた。以上より、食事の有無にかかわらずオザニモドを投与できることが裏付けられた。



Approved v2.0

### 3.1.2 分布

In vitro でのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 のヒト血清又は血漿中の蛋白結合率は高く、それぞれ約 98.2%、99.1%及び 99.3%と同程度であった。In vivo でのオザニモド及び CC112273 のヒト血漿蛋白結合率も同様に高く、それぞれ約 98.2%及び 99.8%であった（RPC01-1904 試験、RPC01-1906 試験）。肝機能障害及び腎機能障害はオザニモド及び CC112273 の血漿蛋白結合率に大きな影響を及ぼさなかった（RPC01-1904 試験、RPC-1063-CP-004 試験及び RPC01-1906 試験）。

オザニモドのみかけの分布容積は 5000 L 超と大きく、組織中に広範囲に分布することが示唆された（RPC01-1909 試験及び RPC01-1001 試験）。

薬物関連物質が血球に選択的に結合することを示唆する所見は認められなかった。[$^{14}$C]-RPC1063 0.92 mg を経口投与したときの平均全血／血漿中濃度比（約 0.7～1.2）は時間との相関を示さず、投与後 48 時間にわたって総放射能と血球との特筆すべき関連は示されなかった（RPC01-1909 試験）。

### 3.1.3 代謝

ヒトではオザニモドは広範に代謝され、血漿中、尿中及び糞便中で多数の代謝物が同定され、血漿中には複数の活性代謝物［CC112273（RP112273）、CC1084037（RP100798）、RP101988、RP101075、RP112289 及び RP101442］及び 1 つの不活性代謝物 RP101124 が同定された（Figure 2.2.10.3-1）。オザニモドと活性代謝物の $S1P_1$ 及び $S1P_5$ に対する活性及び選択性は同程度であった。

オザニモドの代謝には複数の酵素系が重要な役割を果たし、オザニモドの代謝全般で単一の酵素系が優位に働くことはない。カルボン酸代謝物 RP101988 への酸化経路は ADH/ALDH が介在しているが、脱アルキル化による RP101075 の生成は主に CYP3A4 の作用によるものである。RP101075 は N-アセチルトランスフェラーゼにより N-アセチル化されて RP101442 を生成するか、MAO-B により脱アミノ化され CC112273 を生成する。CC112273 は還元されて CC1084037 を生成するか、CYP2C8 を介して酸化されて RP112509 を生成する。CC1084037 は AKR1C1/1C2 及び／又は 3β-及び 11β-HSD により速やかに酸化され CC112273 を生成する。CC112273 と CC1084037 間の酸化還元相互変換は CC112273 側に傾いており、CC112273 への代謝及びその後の本経路での排出以外に CC1084037 の直接的な代謝物は認められない。腸内細菌叢は in vivo で重要な役割を果たしており、オキサジアゾール環の還元的代謝により多くの不活性代謝物を生成し、これらが尿や糞便中に排泄される主要成分となる。

健康被験者に[$^{14}$C]-RPC1063 を単回投与したとき（RPC01-1909 試験）、血漿中の主要循環化合物は CC112273 及び RP101124 であり、それぞれ総放射能の AUC の約 33%及び 15%を占めた。オザニモド及び CC1084037 を含む残りの代謝物は総放射能の AUC のそれぞれ 7%未満であった。

健康被験者にオザニモドを反復投与したとき（RPC01-1914 試験）、オザニモド、CC112273、CC1084037 及び RP101124 の循環血中の曝露量はそれぞれ総薬物関連曝露量（活性を有するもの及び活性を有さないもの）の約 5%、66%、13%及び 10%であった。オザニモド、CC112273 及び



Approved v2.0

CC1084037 はそれぞれ循環血中の総活性薬物曝露量の約 6%、73%及び 15%であった。オザニモド、CC112273 及び CC1084037 を合わせると循環血中の総活性薬物曝露量の約 94%であった。その他の活性代謝物が循環血中の総活性薬物曝露量の残り 6%であった。

### 3.1.4 排泄

[$^{14}$C]-RPC1063 を単回経口投与したときのオザニモドの CL/F の平均値は 3200 mL/min（192 L/h）であった（RPC01-1909 試験）。オザニモドの t1/2 の平均値は約 19～22 時間であった（RPC01-1901 試験、RPC01-1909 試験、RPC01-1910 試験、RPC01-1001 試験及び RPC01-1912 試験）。オザニモドは QD 投与で 5～7 日以内に定常状態に達し（RPCS001 試験、RPC01-1905 試験、RPC01-1910 試験）、定常状態で約 2 倍の累積が認められた。

オザニモドを単回経口投与したときの CC112273 及び CC1084037 の t1/2 の平均値は約 10 日と同程度であった（RPC01-1912 試験）。PPK 解析モデルに基づく CC112273 の定常状態到達時間の中央値は 57 日であり、推定された累積係数の平均値は 18 であった。CC1084037 の t1/2 は CC112273 と同程度であることから、定常状態到達時間及び累積係数についても同程度になると予想された。

[$^{14}$C]-RPC1063 を単回経口投与したときの投与放射能の平均総回収量は 63%であり、26%及び 37%がそれぞれ尿中及び糞便中から回収された（RPC01-1909 試験）。回収された投与放射能の約 83%は、腸内細菌叢によるオキサジアゾール環の還元及び／又は開裂の結果として生成された化合物であった（RPC01-1909 metabolite profiling and identification report）。

尿中及び糞便中から回収された主要不活性代謝物はそれぞれ RP112402 並びに RP112533 及び RP112480 であった。オザニモド、CC112273 及び RP101075 の尿中濃度はごくわずかで（LLOQ 未満）、尿中に回収されたインタクトなオキサジアゾールは RP101988 のみであったことから（投与放射能の約 4%）、オザニモド及び活性代謝物の主要な排泄経路は腎クリアランスでないことが示された。

## 3.2 各試験を通したオザニモド及び代謝物の薬物動態パラメータの解析

### 3.2.1 単回投与後の薬物動態

オザニモドを 0.276 mg～2.76 mg の用量で単回経口投与したときのオザニモドの血漿中濃度推移を Figure 2.2.1.3-1 に示す。オザニモドを 0.46 mg 及び 0.92 mg の用量で単回経口投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度推移を Figure 2.2.14.3-1 及び Figure 2.2.14.3-2 に示す。臨床薬理試験全体でのオザニモド単回投与時のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータを Figure 3.2.1-1～Figure 3.2.1-10 に示す。

臨床薬理試験全体を通して、オザニモドを 0.23 mg～2.76 mg の用量範囲で健康被験者に単回投与したとき、用量依存的なオザニモドの Cmax 及び AUC の増加が認められた。また、活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 の Cmax 及び AUC は、それぞれ評価した 0.23 mg～0.92 mg 及び 0.46 mg～



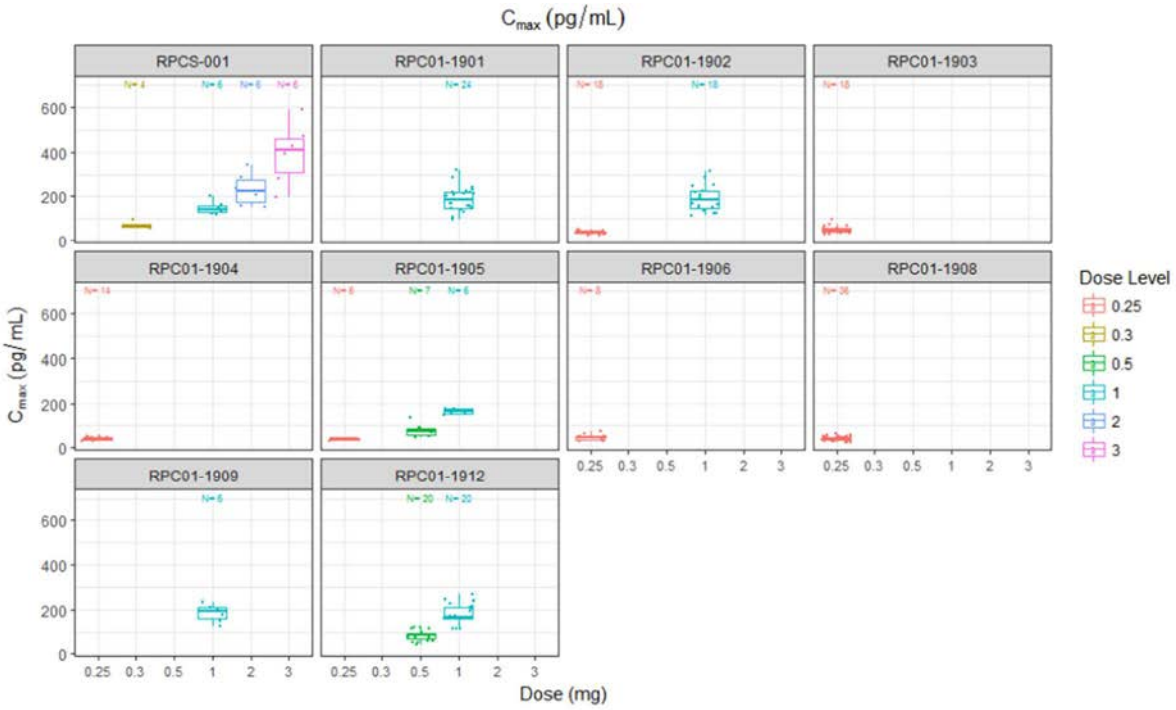
Approved v2.0

0.92 mg の用量範囲で用量依存的に増加した。CC112273 及び CC1084037 の曝露量（Cmax 及び AUC）は、Figure 2.2.14.3-3 及び Figure 2.2.16.3-2 に示すように、DDI を含む外因性要因の有無にかかわらず、正の相関が認められた（RPC01-1912 試験及び RPC01-1914 試験）。

大部分の試験でオザニモド単回投与後の Tmax の中央値は約 6～8 時間であり、CC112273 及び CC1084037 の Tmax の中央値は、それぞれ約 10 時間及び約 16 時間であった（RPC01-1912 試験）。

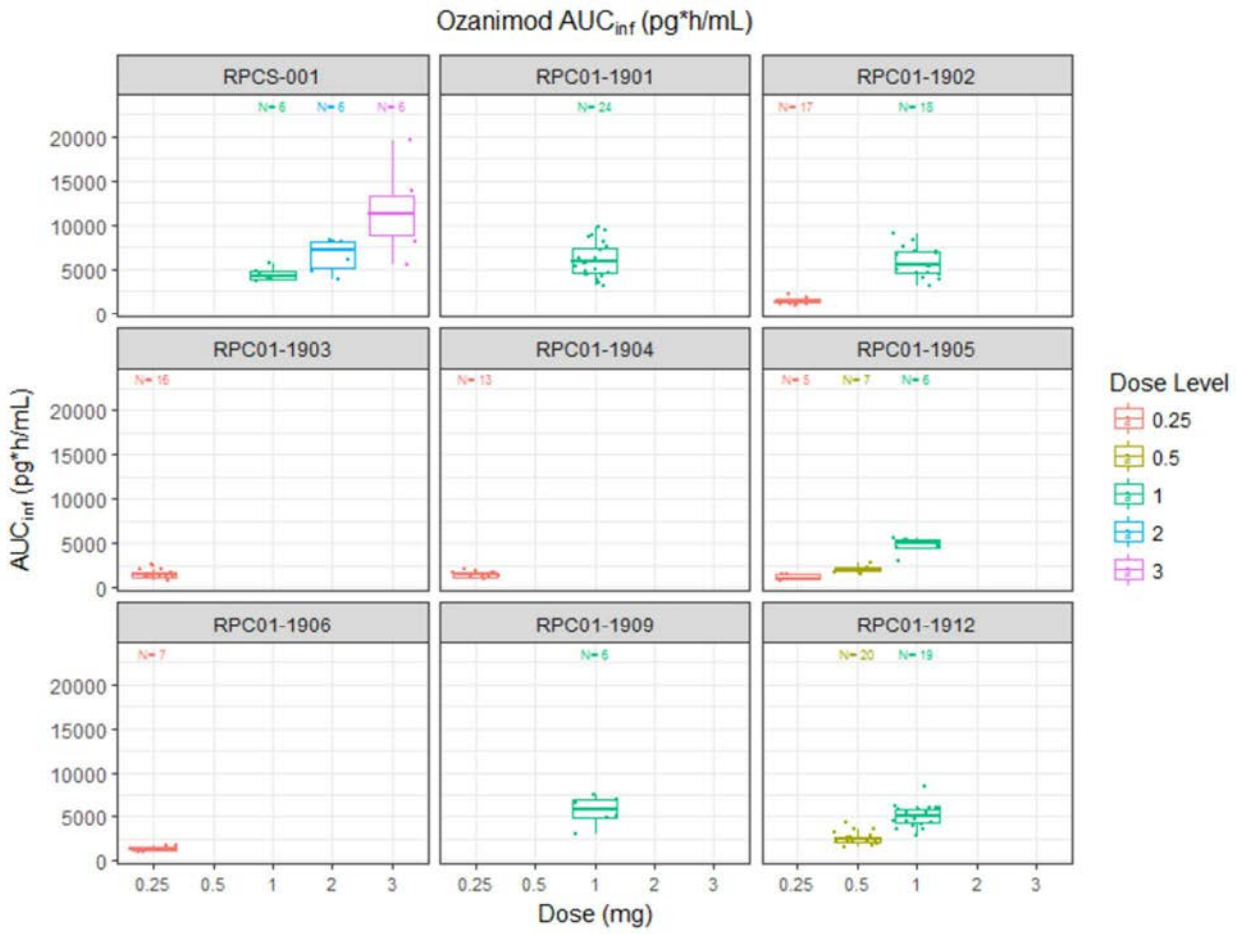
オザニモド単回投与後のオザニモドの t1/2 の平均値は約 19～22 時間であり（RPC01-1901 試験、RPC01-1902 試験、RPC01-1903 試験、RPC01-1909 試験及び RPC01-1912 試験）、CC112273 及び CC1084037 の t1/2 の平均値は約 10 日であった（RPC01-1912 試験）。

**Figure 3.2.1-1:** **健康被験者にオザニモドを単回投与した時のオザニモドの Cmax 及び AUC0-inf**






Approved v2.0

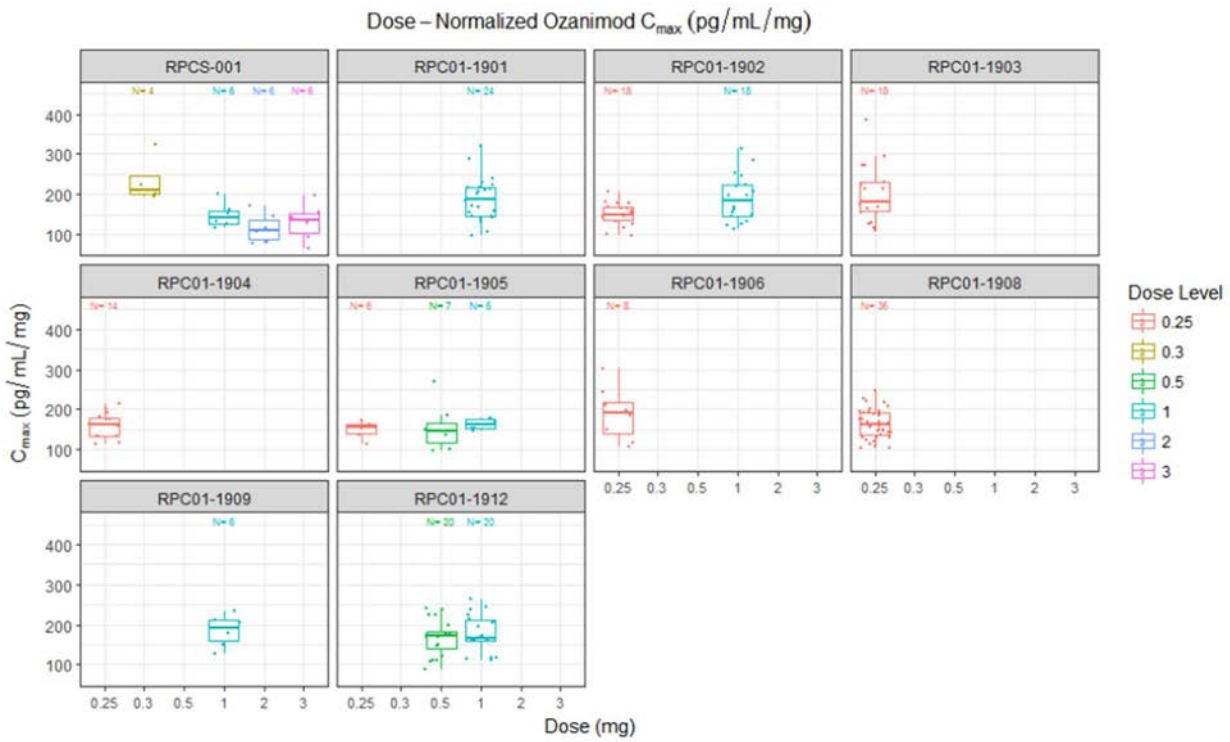



Source: RPCS001 CSR, RPC01-1901 CSR, RPC01-1902 CSR, RPC01-1903 CSR, RPC01-1904 CSR, RPC01-1905 CSR, RPC01-1906 CSR, RPC01-1908 CSR, RPC01-1909 CSR, RPC01-1912 CSR
Abbreviations: AUC0-inf = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; Cmax = maximum observed plasma concentration.
Note: The lower limit of assay quantitation (LLOQ) for ozanimod was 40 pg/mL for study RPCS001 and the LLOQ was 4 pg/mL for other studies.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



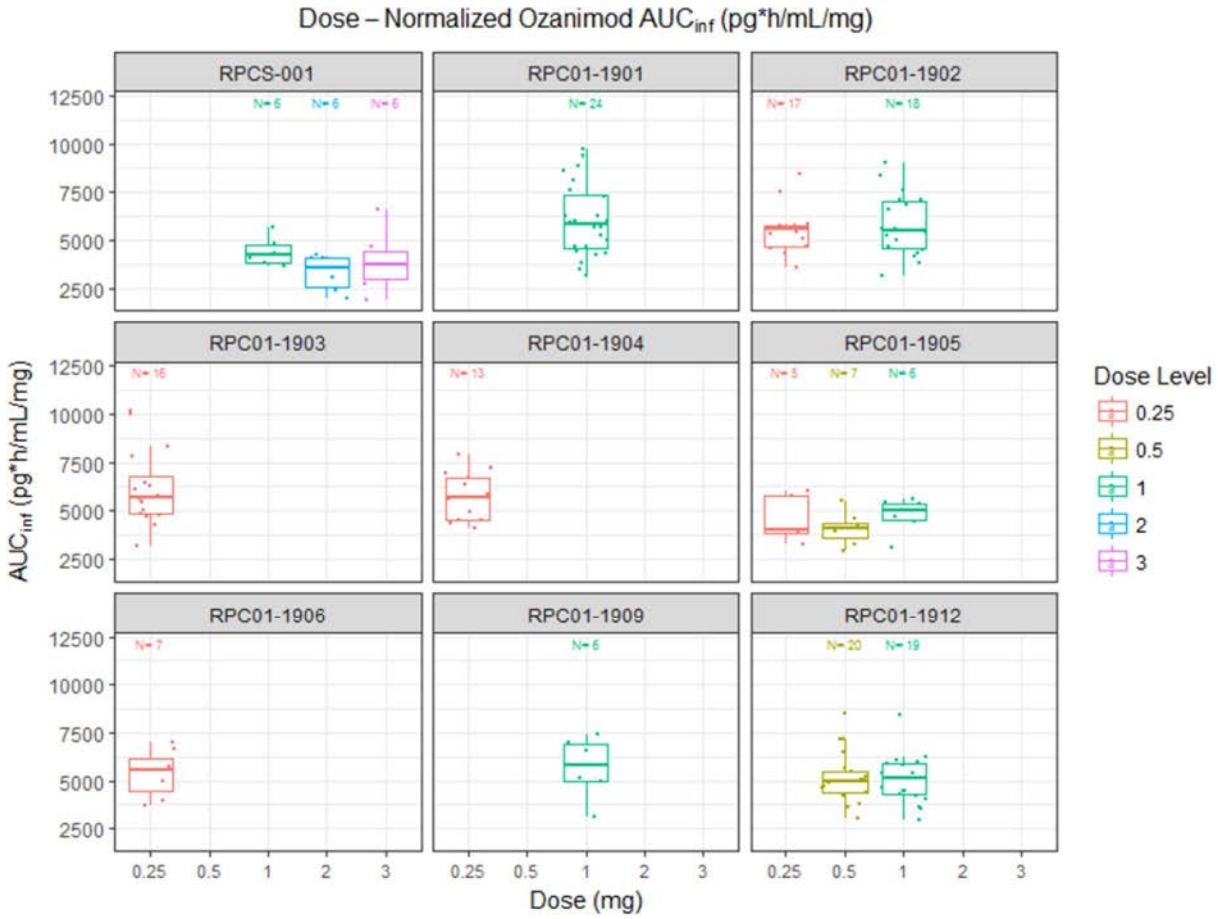
Approved v2.0

**Figure 3.2.1-2:** **健康被験者にオザニモドを単回投与した時のオザニモドの用量補正した Cmax 及び AUC0-inf**






Approved v2.0

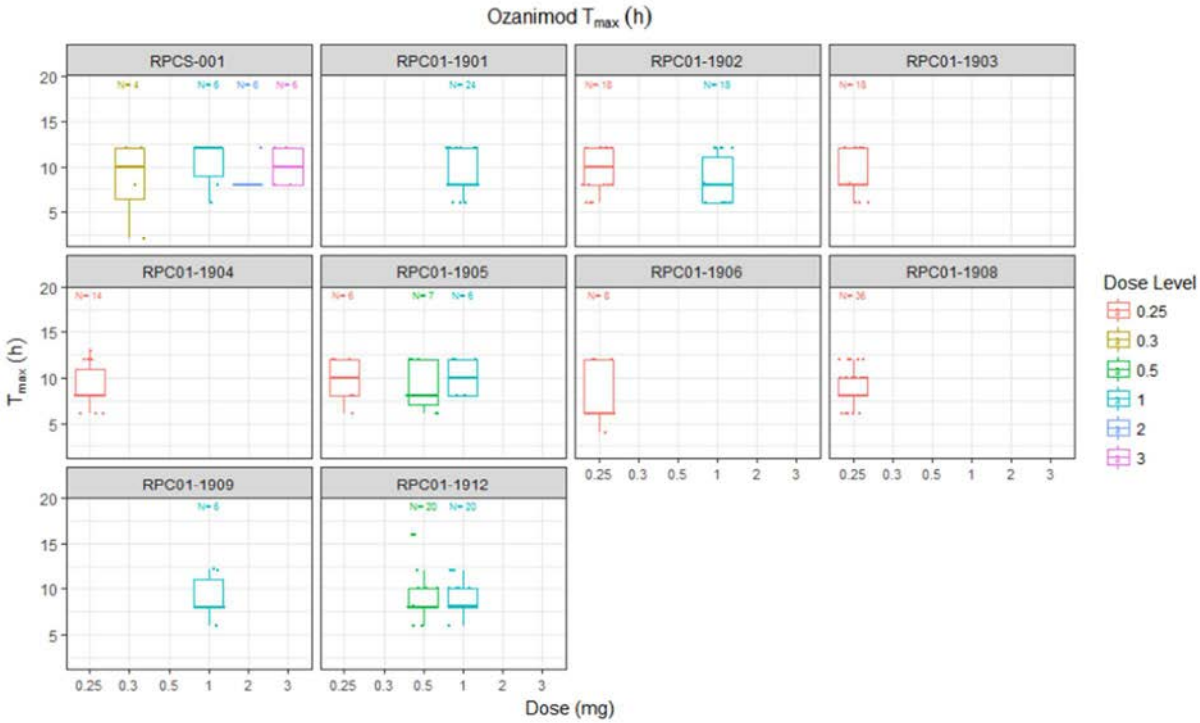


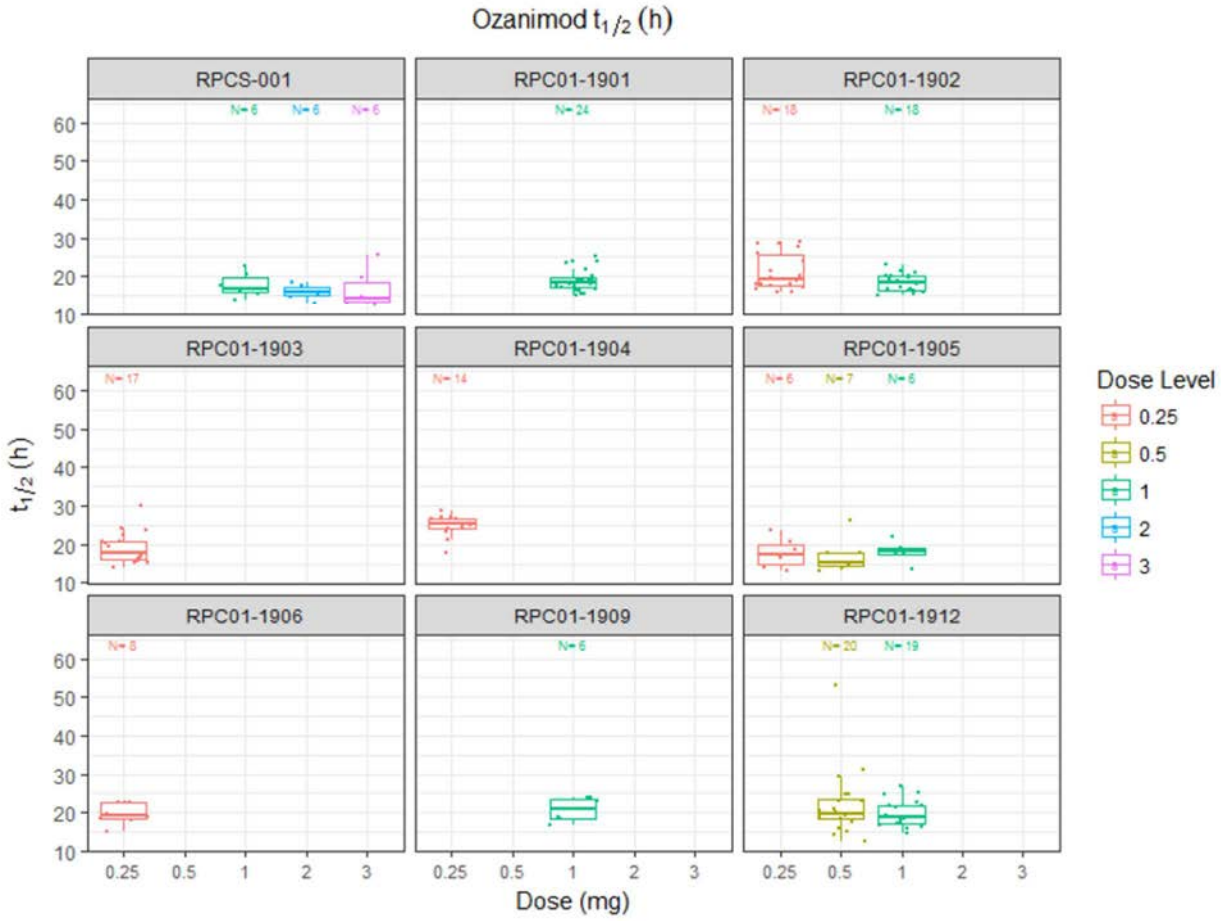

Source: RPCS001 CSR, RPC01-1901 CSR, RPC01-1902 CSR, RPC01-1903 CSR, RPC01-1904 CSR, RPC01-1905 CSR, RPC01-1906 CSR, RPC01-1908 CSR, RPC01-1909 CSR, RPC01-1912 CSR
Abbreviations: AUC0-inf = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; Cmax = maximum observed plasma concentration.
Note: The lower limit of assay quantitation (LLOQ) for ozanimod was 40 pg/mL for study RPCS001 and the LLOQ was 4 pg/mL for other studies.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



Approved v2.0

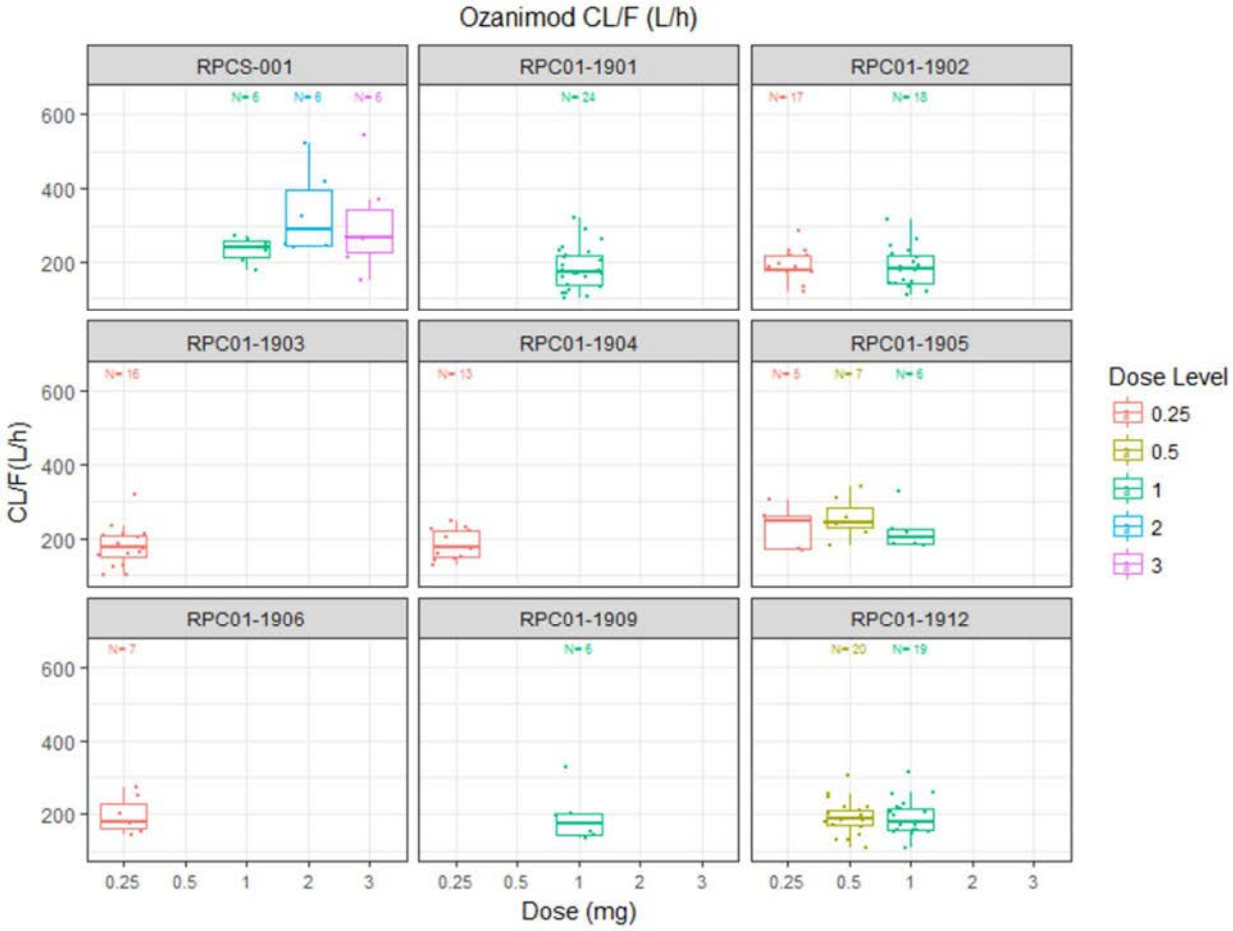
**Figure 3.2.1-3:** **健康被験者にオザニモドを単回投与した時のオザニモドの Tmax 及び t1/2**

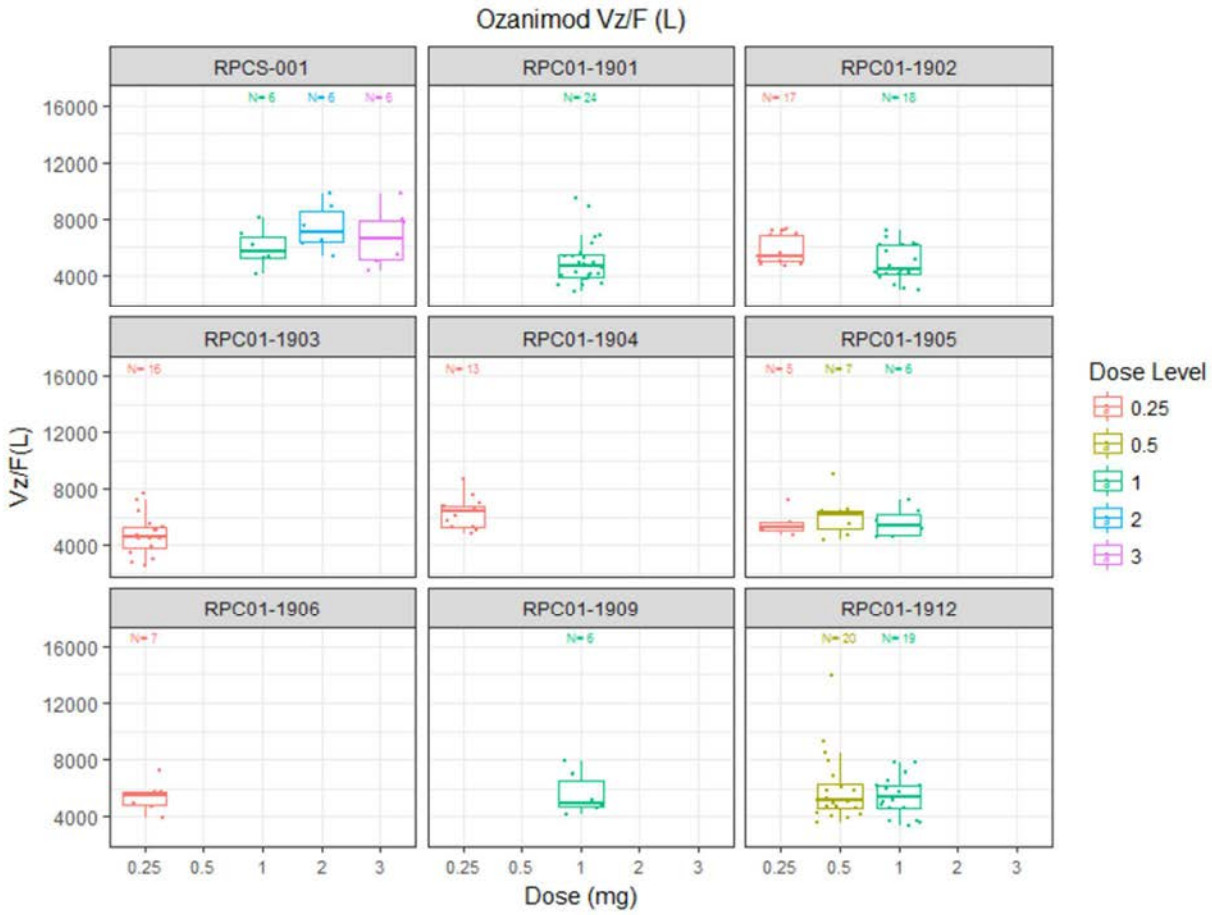





Source: RPCS001 CSR, RPC01-1901 CSR, RPC01-1902 CSR, RPC01-1903 CSR, RPC01-1904 CSR, RPC01-1905 CSR, RPC01-1906 CSR, RPC01-1908 CSR, RPC01-1909 CSR, RPC01-1912 CSR
Abbreviations: h = hour; Tmax = time of maximum observed concentration; t1/2 = terminal elimination half-life.
Note: The lower limit of assay quantitation (LLOQ) for ozanimod was 40 pg/mL for study RPCS001 and the LLOQ was 4 pg/mL for other studies.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.

**Figure 3.2.1-4:** **健康被験者にオザニモドを単回投与した時のオザニモドの CL/F 及び Vz/F**



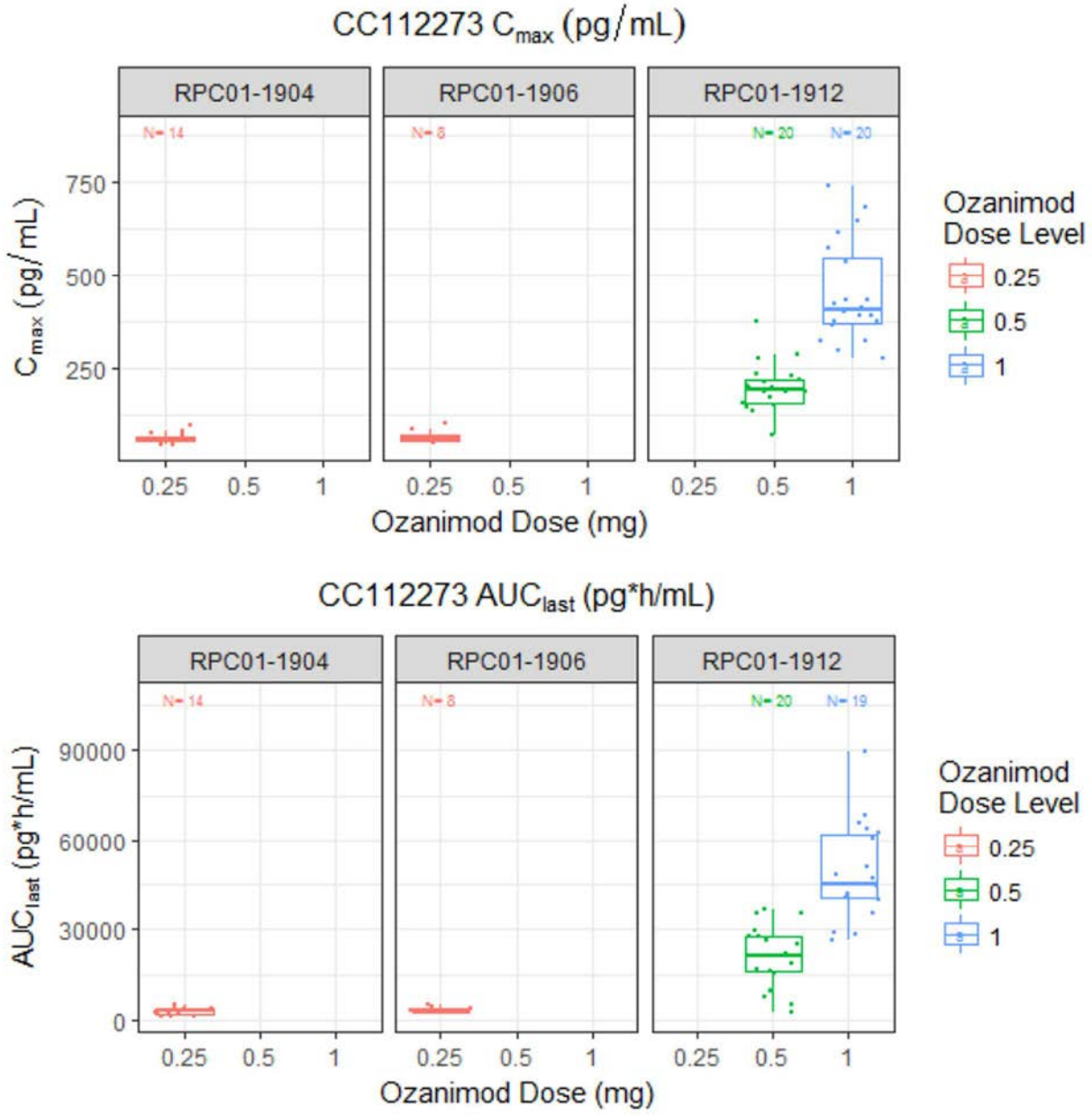



Source: RPCS001 CSR, RPC01-1901 CSR, RPC01-1902 CSR, RPC01-1903 CSR, RPC01-1904 CSR, RPC01-1905 CSR, RPC01-1906 CSR, RPC01-1909 CSR, RPC01-1912 CSR
Abbreviations: CL/F = apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution associated with the terminal elimination phase.
Note: The lower limit of assay quantitation (LLOQ) for ozanimod was 40 pg/mL for study RPCS001 and the LLOQ was 4 pg/mL for other studies. Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



Approved v2.0

**Figure 3.2.1-5:** **健康被験者にオザニモドを単回投与した時の CC112273 の Cmax 及び AUC(0-T)**

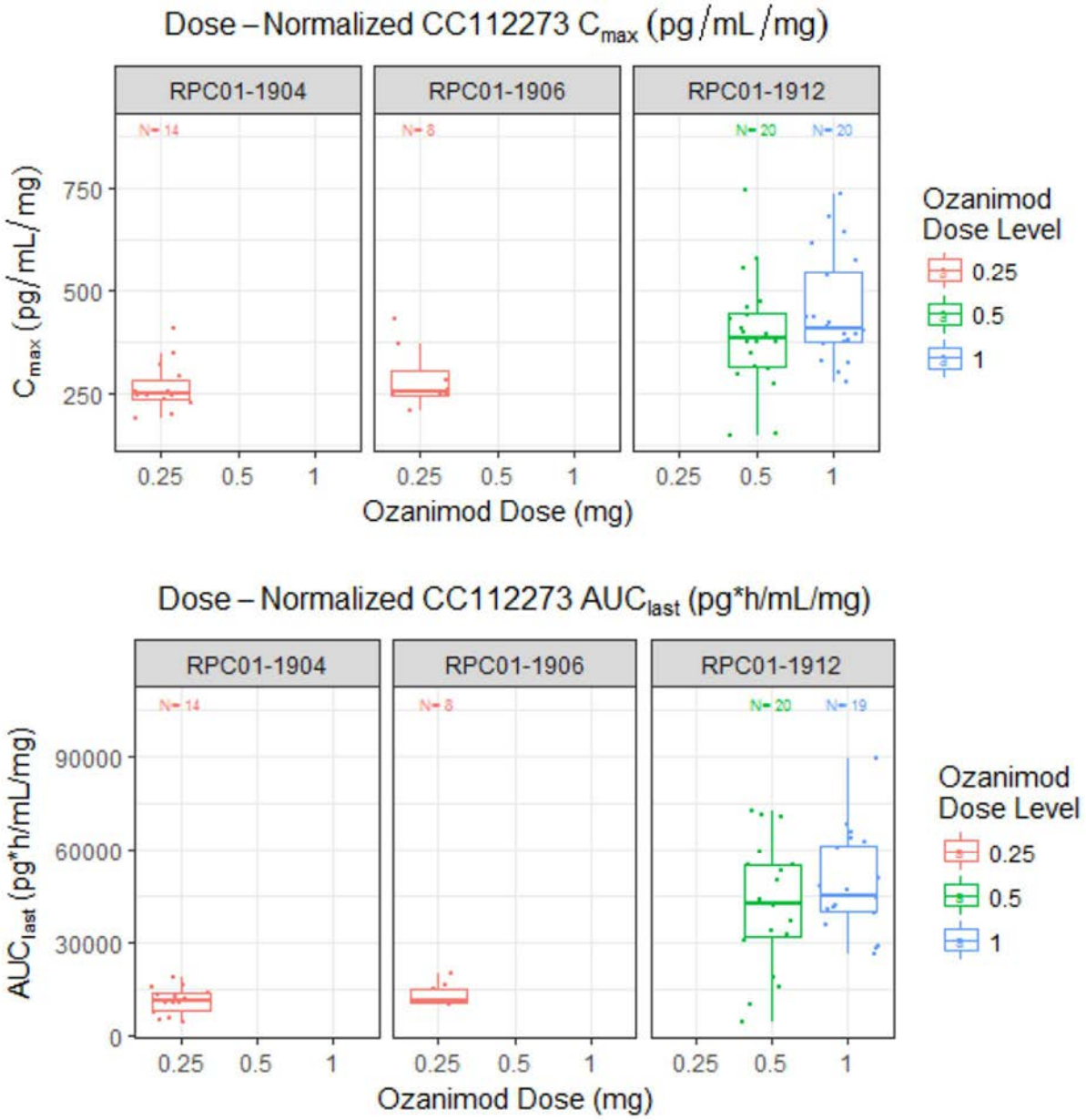



Source: RPC01-1904 CSR, RPC01-1906 CSR, RPC01-1912 CSR
Abbreviations: AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUClast = AUC(0-T); Cmax = maximum observed plasma concentration.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



Approved v2.0

**Figure 3.2.1-6:** **健康被験者にオザニモドを単回投与した時の CC112273 の用量補正した Cmax 及び AUC(0-T)**

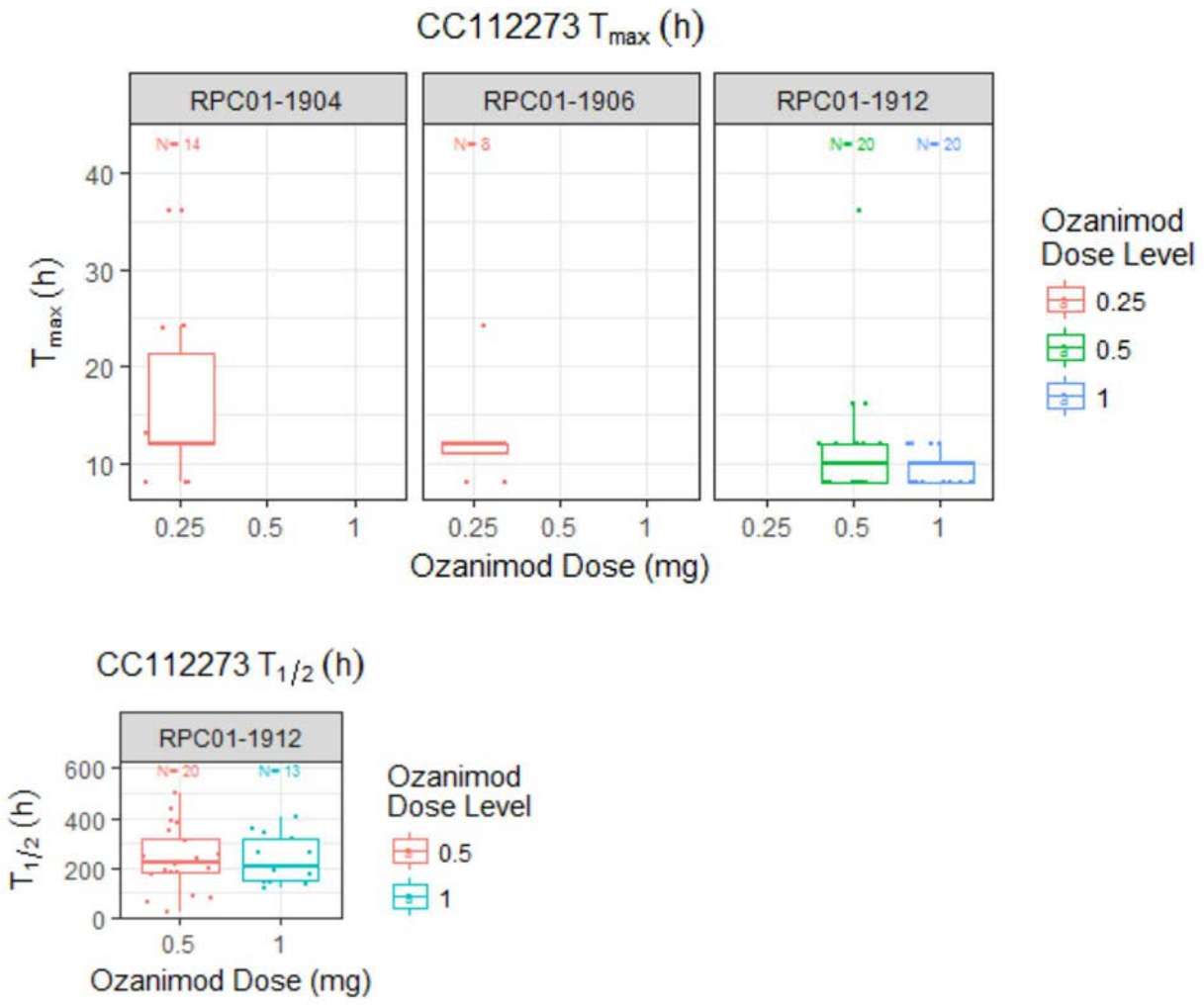



Source: RPC01-1904 CSR, RPC01-1906 CSR, RPC01-1912 CSR
Abbreviations: AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUClast = AUC(0-T); Cmax = maximum observed plasma concentration.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



Approved v2.0

**Figure 3.2.1-7:** **健康被験者にオザニモドを単回投与した時の CC112273 の Tmax 及び t1/2**

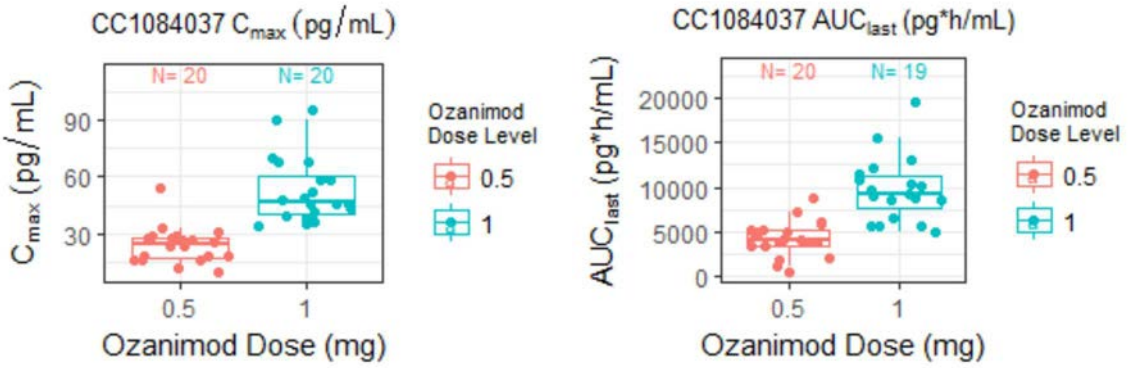



Source: RPC01-1904 CSR, RPC01-1906 CSR, RPC01-1912 CSR
Abbreviations: h = hour; Tmax = time of maximum observed concentration; t1/2 = terminal elimination half-life.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



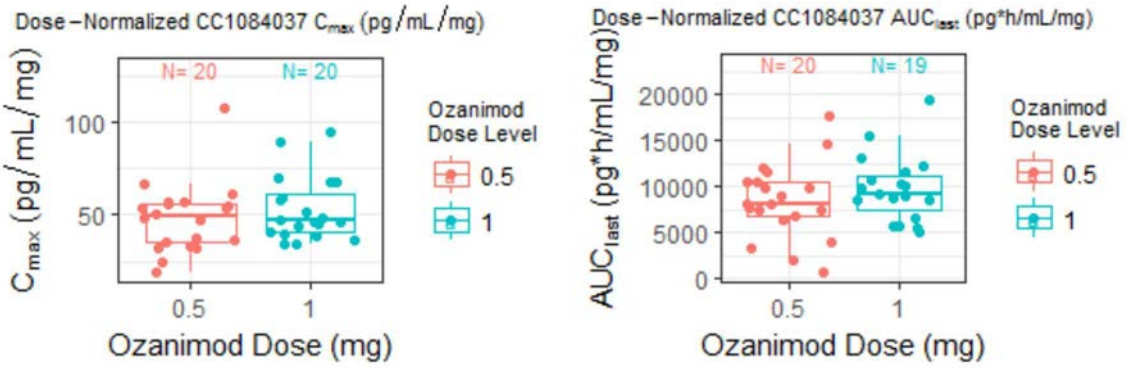
Approved v2.0

**Figure 3.2.1-8:** **健康被験者にオザニモドを単回投与した時の CC1084037 の Cmax 及び AUC(0-T)**




Source: RPC01-1912 CSR and RPC01-1914 CSR
Abbreviations: AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUClast = AUC(0-T); Cmax = maximum observed plasma concentration
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.

**Figure 3.2.1-9:** **健康被験者にオザニモドを単回投与した時の CC1084037 の用量補正した Cmax 及び AUC(0-T)**

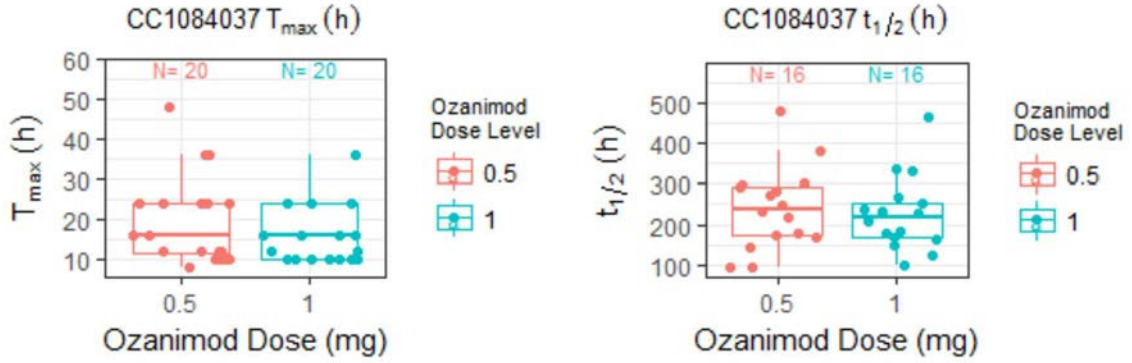



Source: RPC01-1912 CSR and RPC01-1914 CSR
Abbreviations: AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUClast = AUC(0-T); Cmax = maximum observed plasma concentration
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



Approved v2.0

**Figure 3.2.1-10:　　健康被験者にオザニモドを単回投与した時の CC1084037 の Tmax 及び t1/2**




Source: RPC01-1912 CSR
Abbreviations: h = hour; Tmax = time of maximum observed concentration; t1/2 = terminal elimination half-life.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.

### 3.2.2　　反復投与後の薬物動態

オザニモドを反復経口投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度推移をそれぞれ Figure 2.2.1.3-2 及び Figure 2.2.16.3-1 に示す。臨床薬理試験全体でのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 のオザニモド反復投与時の PK パラメータを Figure 3.2.2-1～Figure 3.2.2-9 に示す。

臨床薬理試験全体を通して、健康被験者にオザニモドを 0.276 mg～1.84 mg の用量範囲で反復投与したとき、オザニモドの Cmax 及び AUC は用量依存的に増加し、主要活性代謝物 CC112273 の Cmax 及び AUC は 0.46 mg～0.92 mg の用量範囲で用量依存的に増加した（RPC01-1911 試験）。CC112273 及び CC1084037 の曝露量（Cmax 及び AUC）には、相関が認められた（RPC01-1914 試験）。

オザニモド反復投与後のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Tmax の中央値はそれぞれ約 8～10 時間、約 10～12 時間及び約 4～24 時間であった（RPC01-1914 試験）。

オザニモド反復投与後のオザニモドの t1/2 の平均値は約 22 時間であった（RPC01-1910 試験及び RPC01-1001 試験）。オザニモドの曝露量は QD 投与で 5～7 日以内に定常状態に到達し、曝露量の累積は約 2 倍であった。CC112273 の t1/2 平均値は、健康被験者及び RMS 患者において約 10～16 日であり（RPC01-1910 試験、RPC01-1911 試験及び RPC01-1001 試験）、また、UC 患者における CC112273 の定常状態到達時間の平均値及び t1/2 は PPK 解析により推定した（3.3.2 項）。CC1084037 の曝露量の定常状態到達時間や累積係数は、CC112273 との曝露量の高い相関から同程度であると考えられる。

オザニモド及び CC112273 の t1/2 は単回投与及び反復投与時で同程度であり、いずれも線形な薬物動態プロファイルを示している。

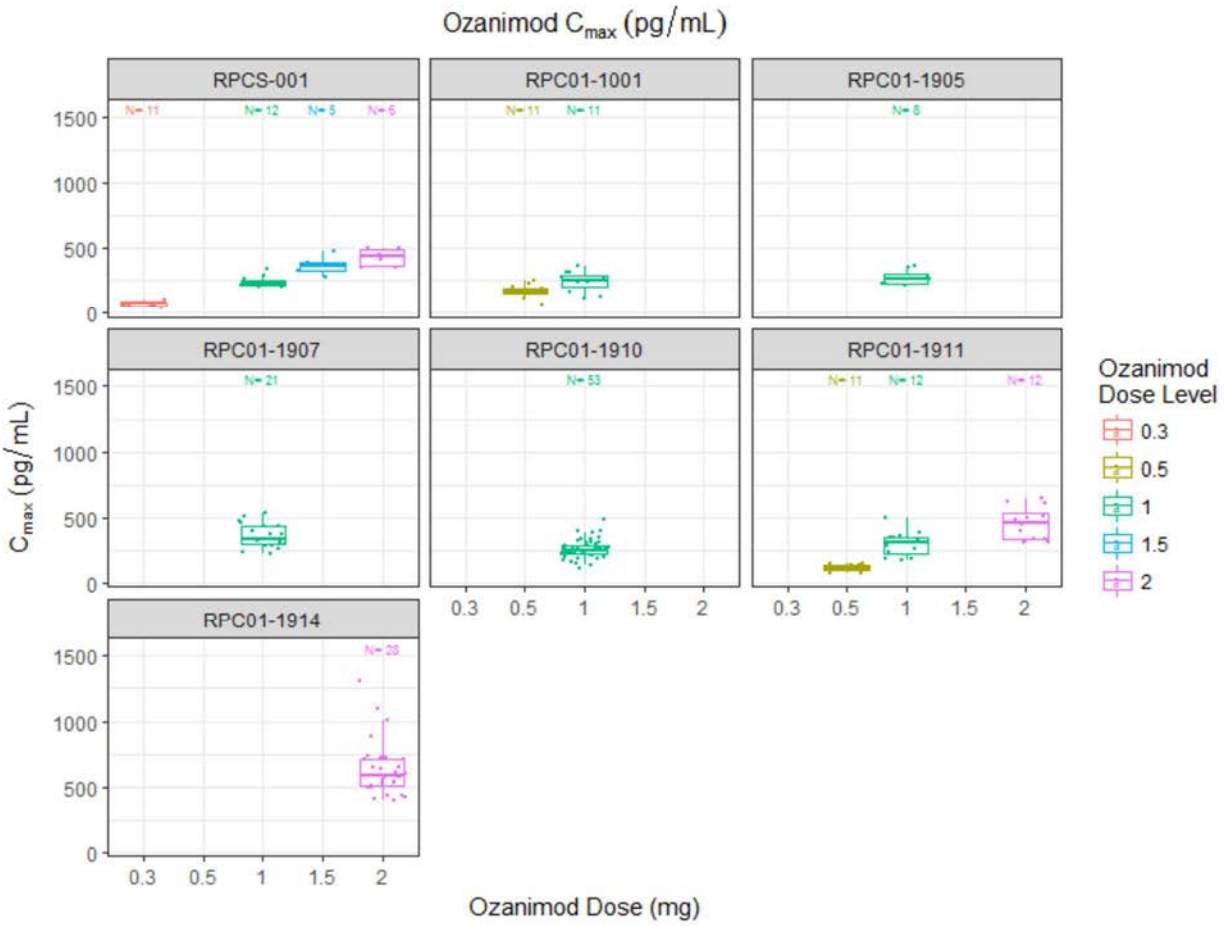


Approved v2.0

オザニモドを 28 日間反復投与したとき、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Cmax 及び AUC(0-24h)の個体間変動（CV%）は同程度（35%以下）であった（RPC01-1913 試験）。

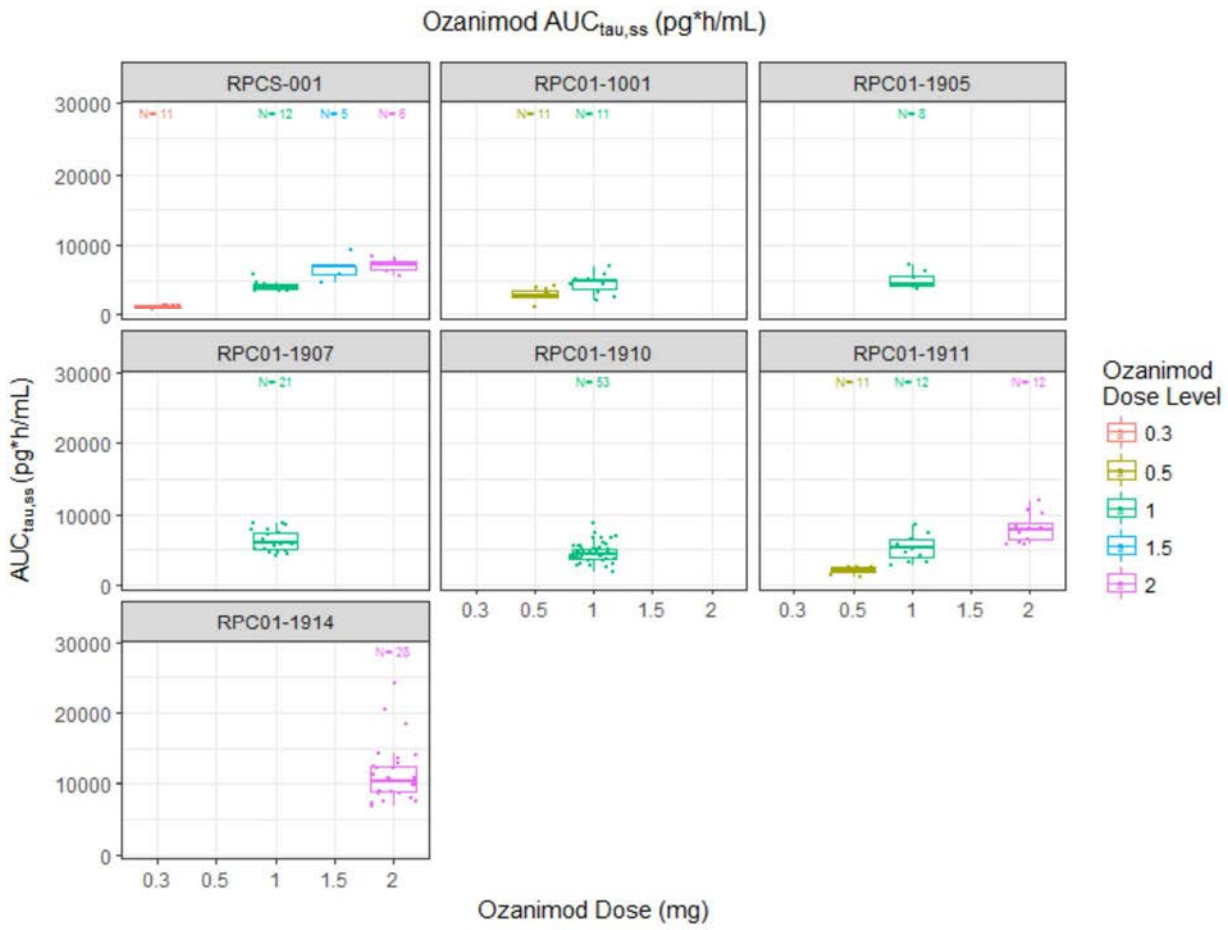
健康被験者にオザニモドを反復投与したとき、オザニモド、CC112273、CC1084037 及び RP101124 の曝露量はそれぞれ総薬物関連曝露量の約 5%、66%、13%及び 10%であった（RPC01-1914 試験）。オザニモド、CC112273 及び CC1084037 はそれぞれ循環血中の総活性薬物曝露量の約 6%、73%及び 15%であった。オザニモド、CC112273 及び CC1084037 を合わせると循環血中の総活性薬物曝露量の約 94%であった。その他の活性代謝物が循環血中の総活性薬物曝露量の残り 6%であった。

**Figure 3.2.2-1:** **オザニモドを反復投与した時のオザニモドの Cmax 及び AUC(TAU)（投与後 28 日目）**






Approved v2.0

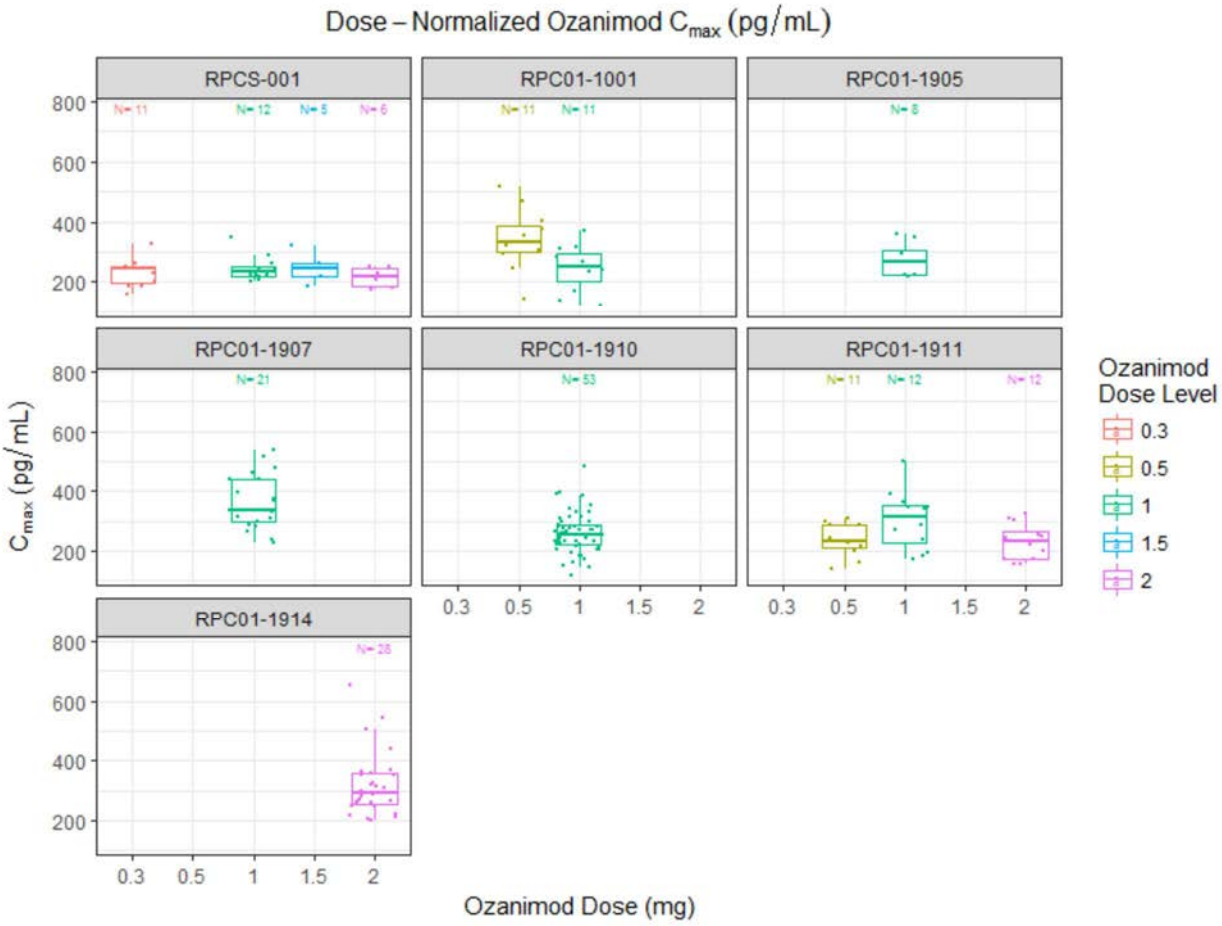



Source: RPCS001 CSR, RPC01-1001 CSR, RPC01-1905 CSR, RPC01-1907 CSR, RPC01-1910 CSR, RPC01-1911 CSR, RPC01-1914 CSR
Abbreviations: $AUC_{tau,ss}$ = area under the concentration-time curve to the end of the dosing period at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



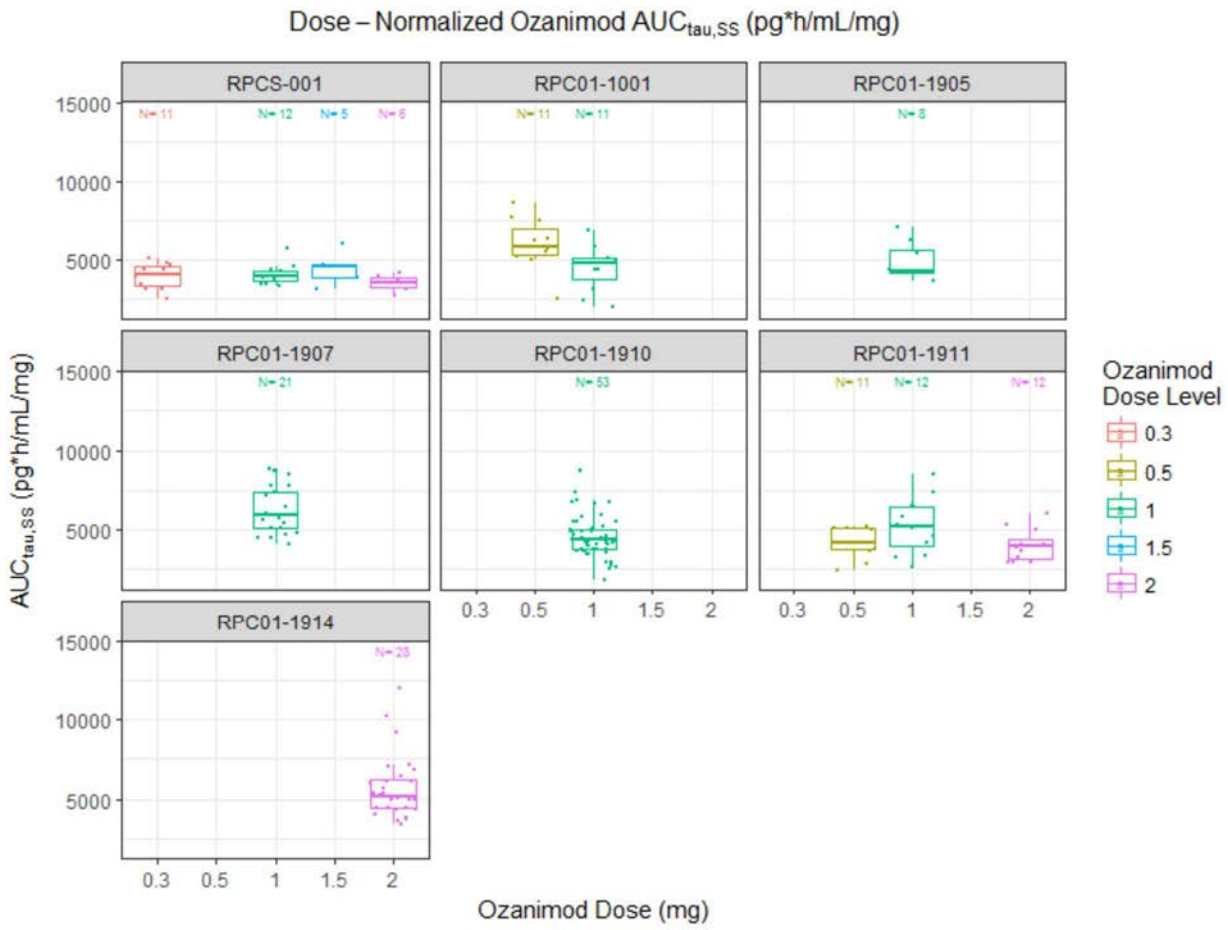
Approved v2.0

**Figure 3.2.2-2:** **オザニモドを反復投与した時のオザニモドの用量補正した Cmax 及び AUC(TAU)（投与後 28 日目）**






Approved v2.0

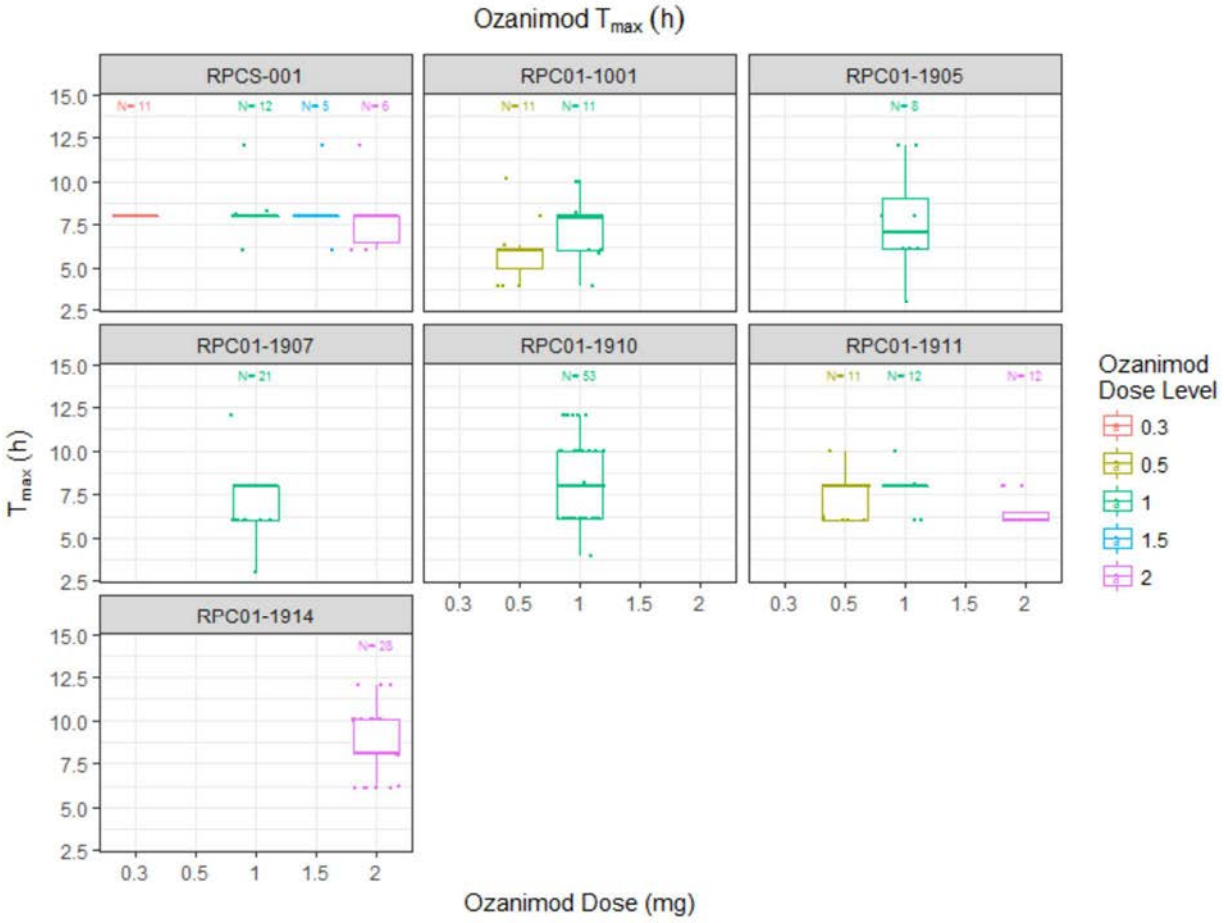



Source: RPCS001 CSR, RPC01-1001 CSR, RPC01-1905 CSR, RPC01-1907 CSR, RPC01-1910 CSR, RPC01-1911 CSR, RPC01-1914 CSR
Abbreviations: $AUC_{tau,ss}$ = area under the concentration-time curve to the end of the dosing period at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



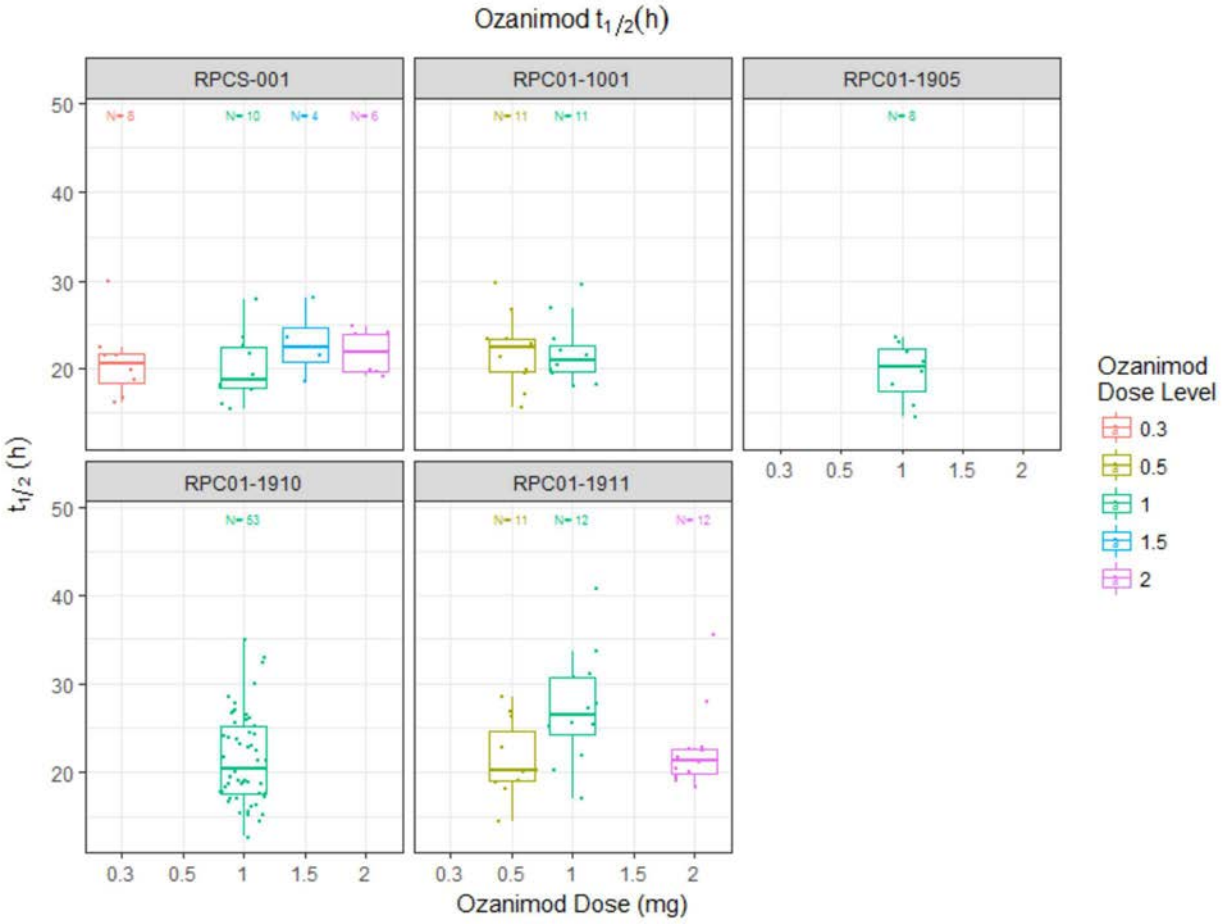
Approved v2.0

**Figure 3.2.2-3:** オザニモドを反復投与した時のオザニモドの Tmax 及び t1/2






Approved v2.0

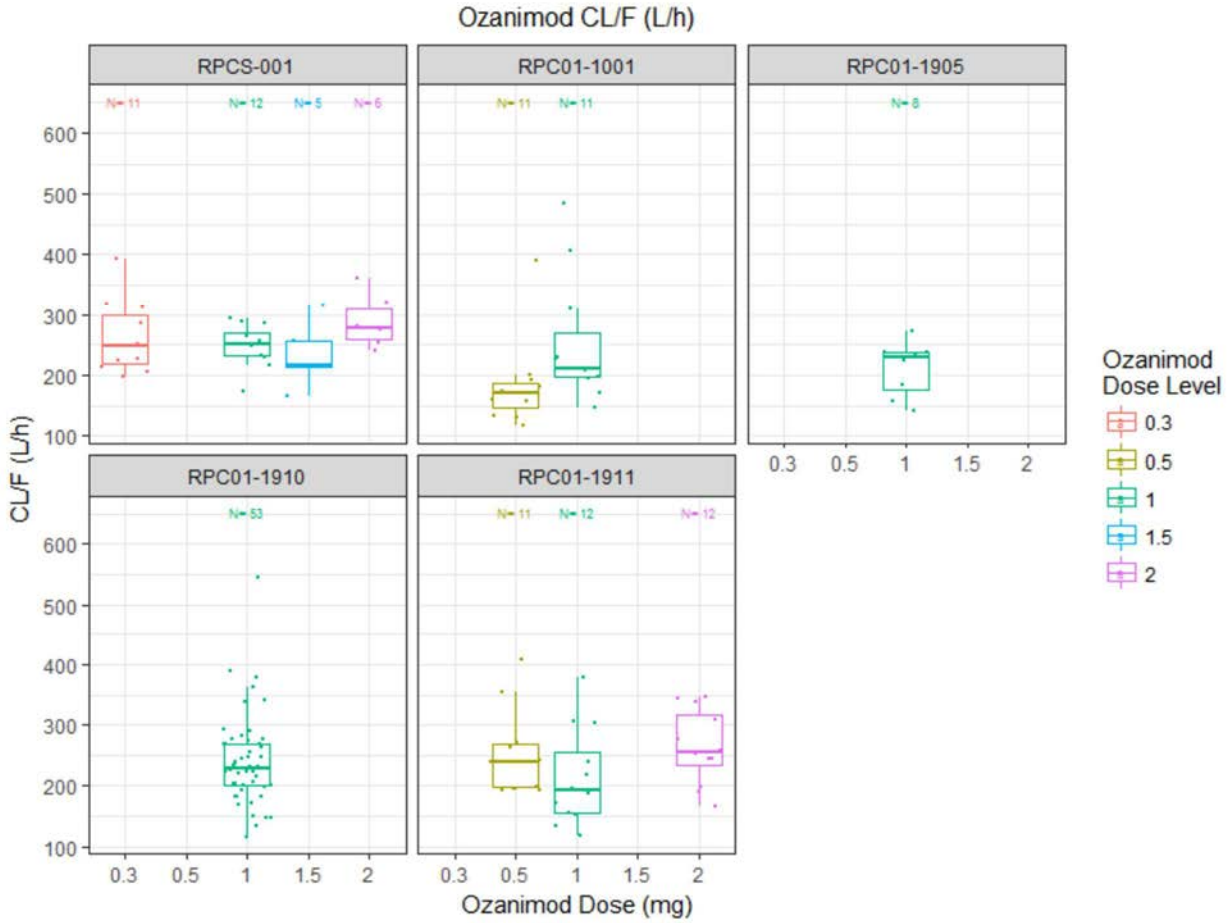


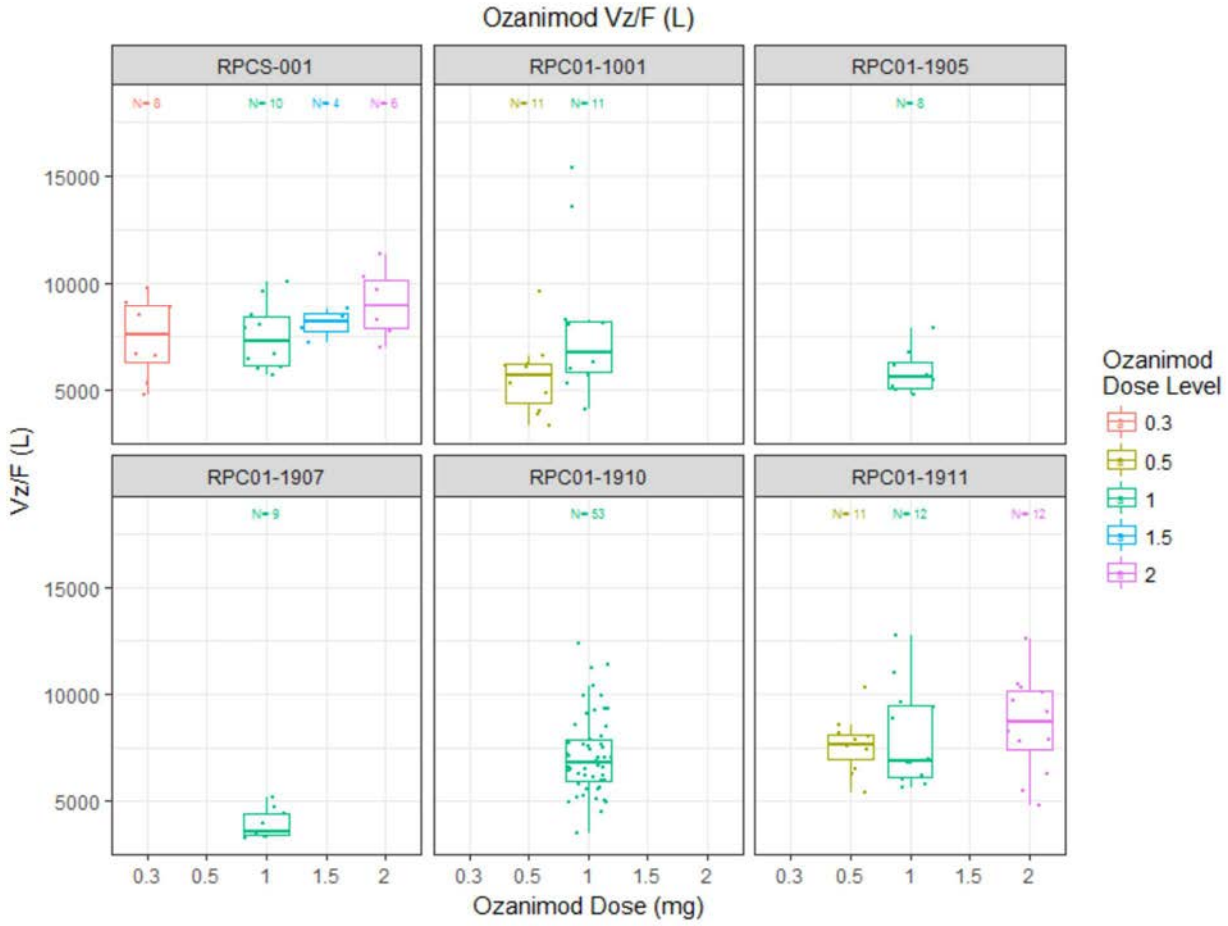

Source: RPCS001 CSR, RPC01-1001 CSR, RPC01-1905 CSR, RPC01-1907 CSR, RPC01-1910 CSR, RPC01-1911 CSR, RPC01-1914 CSR
Abbreviations: h = hour; Tmax = time of maximum observed concentration; t1/2 = terminal elimination half-life.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



Approved v2.0

**Figure 3.2.2-4:** オザニモドを反復投与した時のオザニモドの CL/F 及び Vz/F



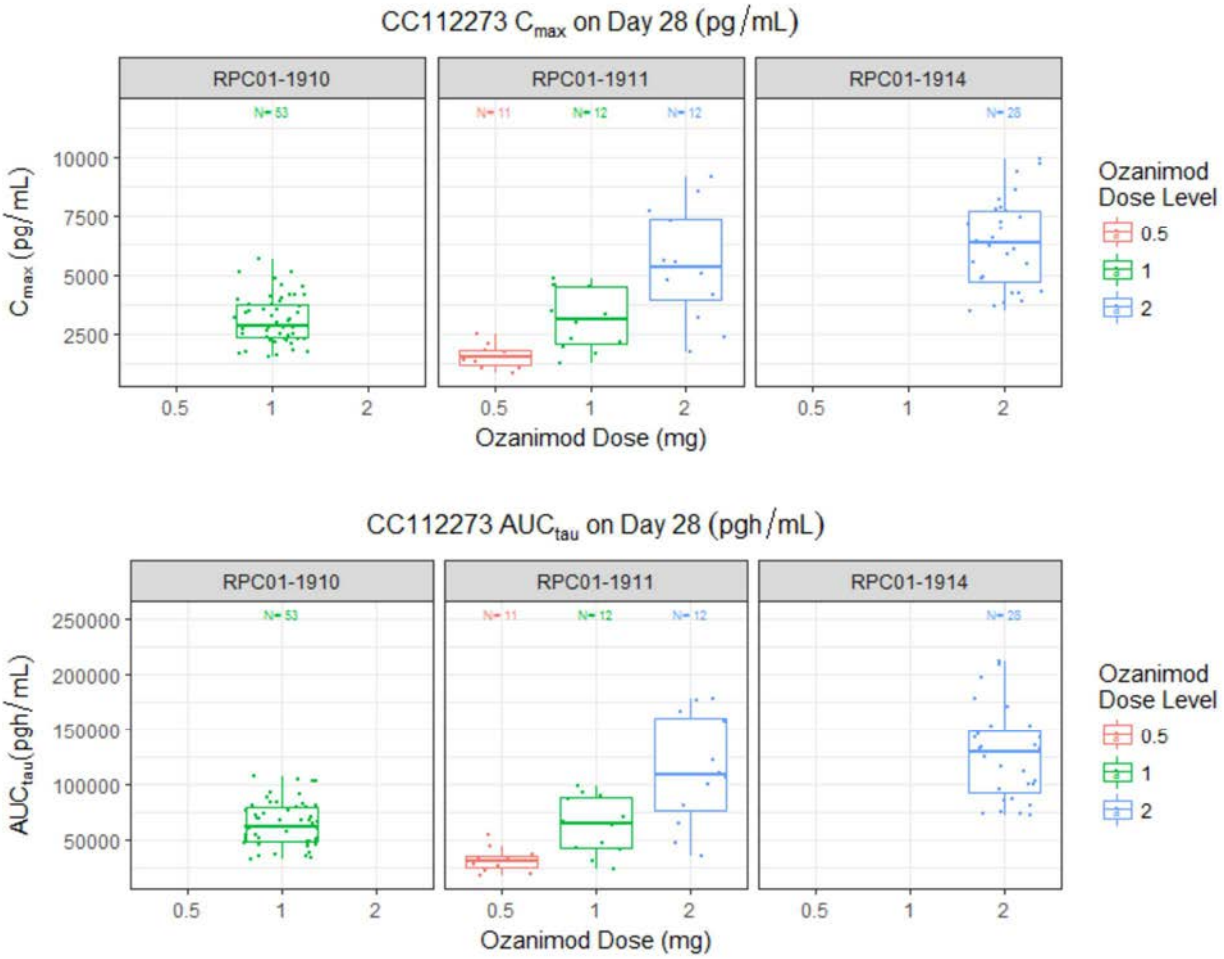



Source: RPCS001 CSR, RPC01-1001 CSR, RPC01-1905 CSR, RPC01-1907 CSR, RPC01-1910 CSR, RPC01-1911 CSR
Abbreviations: CL/F = apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution associated with the terminal elimination phase.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



Approved v2.0

**Figure 3.2.2-5:** **オザニモドを反復投与した時の CC112273 の Cmax 及び AUC(TAU)（投与後 28 日目）**

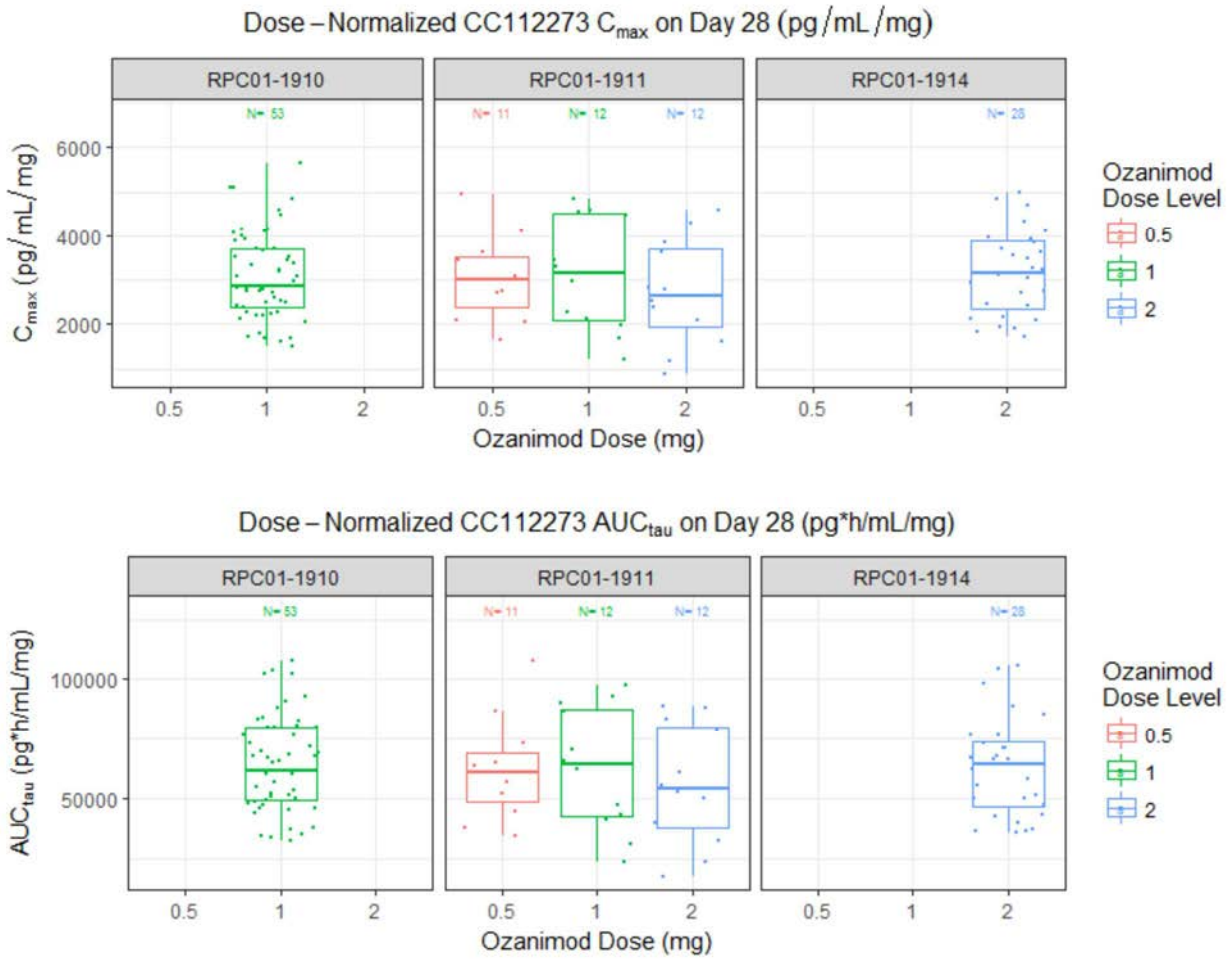



Source: RPC01-1910 CSR, RPC01-1911 CSR, RPC01-1914 CSR
Abbreviations: AUC(TAU) = area under the concentration-time curve in one dosing interval; Cmax = maximum observed plasma concentration.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



Approved v2.0

**Figure 3.2.2-6:** **オザニモドを反復投与した時の CC112273 の用量補正した Cmax 及び AUC(TAU)（投与後 28 日目）**

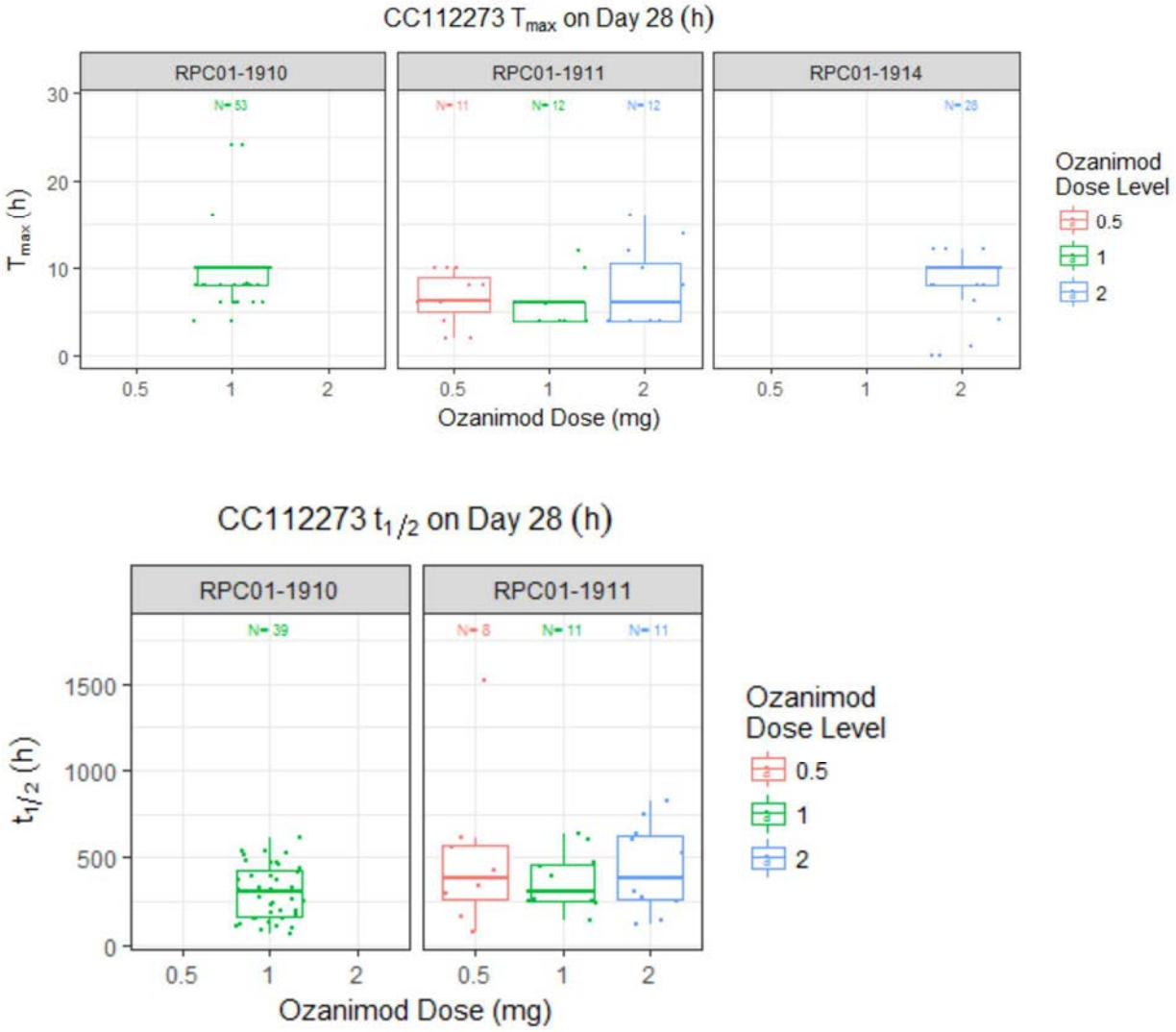



Source: RPC01-1910 CSR, RPC01-1911 CSR, RPC01-1914 CSR
Abbreviations: AUC(TAU) = area under the concentration-time curve in one dosing interval; Cmax = maximum observed plasma concentration.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.



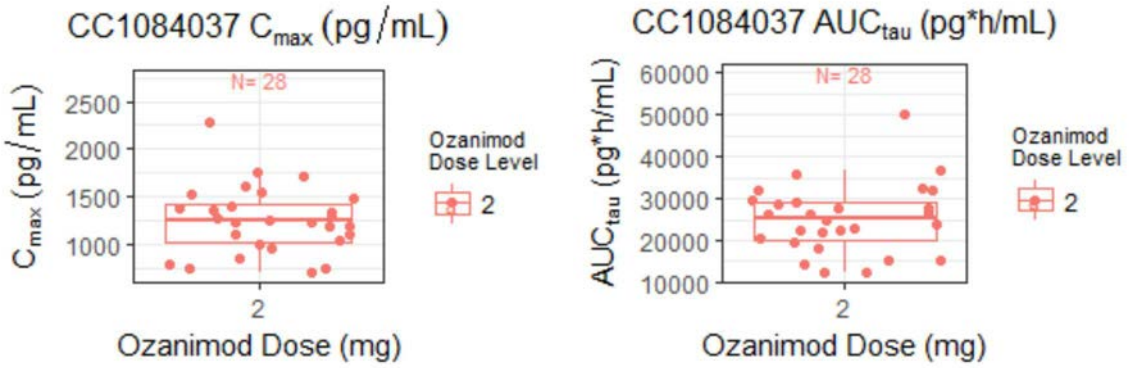
Approved v2.0

**Figure 3.2.2-7:** **オザニモドを反復投与した時の CC112273 の Tmax 及び t1/2（投与後 28 日目）**



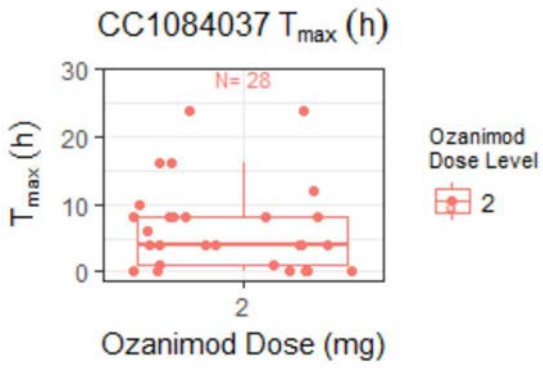

Source: RPC01-1910 CSR, RPC01-1911 CSR, RPC01-1914 CSR
Abbreviations: h = hour; Tmax = time of maximum observed concentration; t1/2 = terminal elimination half-life.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.

**Figure 3.2.2-8:** **オザニモドを反復投与した時の CC1084037 の Cmax 及び AUC(TAU)（投与後 28 日目）**




Source: RPC01-1914 CSR
Abbreviations: AUC(TAU) = area under the concentration-time curve in one dosing interval; Cmax = maximum observed plasma concentration.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles

**Figure 3.2.2-9:** **オザニモドを反復投与した時の CC1084037 の Tmax（投与後 28 日目）**




Source: RPC01-1914 CSR
Abbreviations: h = hour; Tmax = time of maximum observed concentration.
Boxplot definitions: The lower and upper hinges corresponded to the first and the third quartiles. The middle line corresponded to the median value. The upper or lower whisker extended from the hinge to the largest or smallest value no further than 1.5 x the distance between the first and third quartiles.

## 3.3 母集団薬物動態解析

オザニモド及び主要活性代謝物である CC112273 の PK の特徴を明らかにし、オザニモドの UC 治療における用法用量の適切性を裏付けるため、第 1 相試験 7 試験（RPC01-1910 試験、RPC01-1911 試験、RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験、RPC01-1914 試験、RPC01-1915 試験及び RPC01-1001 試験）、第 2 相試験 1 試験（RPC01-202 試験）及び第 3 相試験 3 試験（RPC01-3101 試験、RPC01-201B



Approved v2.0

試験及び RPC01-301 試験）のデータを用いてオザニモド及び CC112273 の PPK モデルを構築し、米国及び欧州申請のための PPK 解析（Global PPK 解析）を実施した。国内第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに得られたデータを Global PPK 解析のデータセットに統合し、新たに PPK 解析を実施した（更新後の PPK 解析）。オザニモド及び CC112273 の PK は別々にモデル化した。解析及び結果の詳細は解析報告書に示し［モジュール 5.3.3.5-1（Global PPK 解析）及びモジュール 5.3.3.5-4（更新後の PPK 解析）］、以下の各項には主に更新後の PPK 解析結果の概要を示す。

### 3.3.1 オザニモド

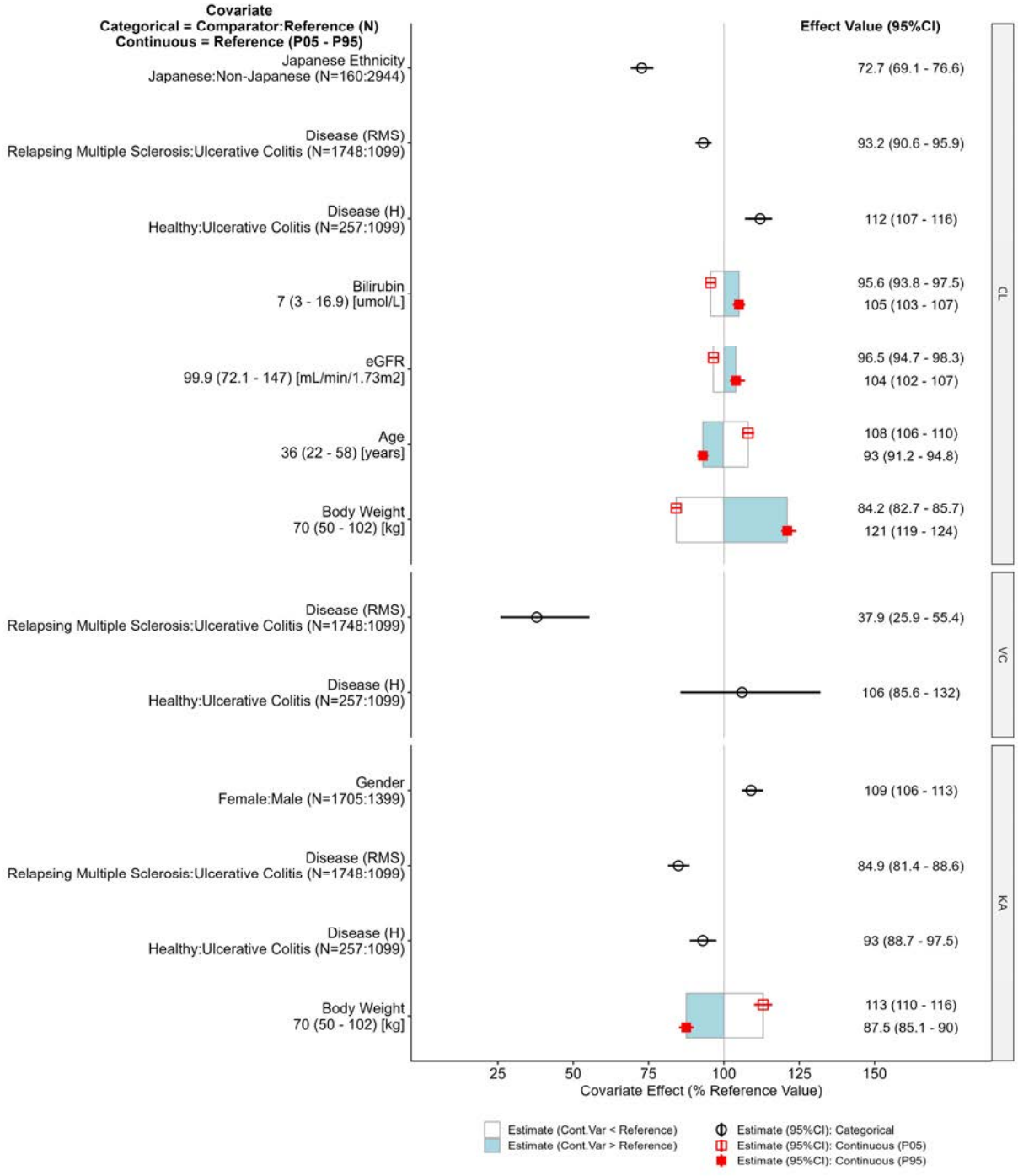
オザニモドの更新後の PPK 解析には、第 1 相、第 2 相及び第 3 相臨床試験に組み入れられた 3103 例の健康被験者、RMS 患者又は UC 患者から得た 19097 の定量可能濃度値を使用した。オザニモドの PK は、0 次及び 1 次吸収過程を含み線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。このモデルでは、オザニモドの血漿中濃度を自然対数変換して健康被験者及び患者（UC 及び RMS）ごとに個体内変動を、CL/F、VC/F、KA 及び D1 に個体間変動パラメータを組み込んだ。なお、Global PPK 解析においてフルモデルを構築し、CL/F に対する共変量として、体重、年齢、eGFR、ALT、ビリルビン、性別、人種（白人以外）、疾患の有無及び喫煙状況、VC/F に対する共変量として、体重、年齢、性別及び疾患の有無、さらに KA に対する共変量として、体重、性別、疾患の有無及び製剤の種類を含めた。フルモデルから、変数減少法により共変量を絞り込み、Global PPK 解析の最終モデルを構築した。最終モデルに含めた共変量は、CL/F に対する体重、年齢、eGFR、ビリルビン及び疾患の有無、VC/F に対する疾患の有無、KA に対する体重、性別及び疾患の有無であった。さらに、更新後の PPK 解析において、RPC01-3103 試験に組み入れられた 127 例の日本人 UC 患者からデータカットオフ時点までに得た 325 の定量可能濃度値のデータを統合し、オザニモドの PK に及ぼす人種（日本人）の影響を検討する目的で CL/F に対する共変量として人種（日本人）の影響を含め、最終モデルを更新した。オザニモドの最終モデルにおける PK パラメータに対する共変量の影響及びパラメータ推定値をそれぞれ Figure 3.3.1-1 及び Table 3.3.1-1 に示した。

CL/F に対し人種（日本人）は有意な共変量であり、日本人における CL/F は日本人以外の CL/F と比べて 27%低かった。内因性及び外因性要因を評価するためのオザニモドの曝露量の予測値の比較は 3.6 項及び 3.7 項に示した。



Approved v2.0

**Figure 3.3.1-1:** オザニモドの PPK 最終モデルのパラメータに対する共変量効果プロット（更新後の PPK 解析）




Source: Module 5.3.3.5-4, Figure 5.2.1.3-2
Abbreviations: CI = confidence interval; CL = clearance; Cont. Var = continuous variable; eGFR = estimated glomerular filtration rate; H = healthy; KA = first-order absorption constant rate; N = number of subjects; P05 = 5th



Approved v2.0

percentile; P95 = 95th percentile; PK = pharmacokinetic; PPK = population PK; RMS = relapsing multiple sclerosis; UC = ulcerative colitis; VC = volume of distribution in the central compartment.
Note 1: Categorical covariates effects (95% CI) are represented by black open circles (horizontal black lines).
Note 2: Continuous covariates effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by the end of horizontal boxes (horizontal red lines). Open/Blue area of boxes represent the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 3: The Reference subject is a White male, nonsmoker, UC patient, with a body weight of 70 kg, age of 36 years, a bilirubin level of 7 µmol/L, and eGFR of 99.9 mL/min/1.73 $m^2$. The vertical solid line at 100% covariate effect reflects the reference subject with typical parameters values.

**Table 3.3.1-1:** オザニモドの最終 PPK モデルのパラメータ推定値（更新後の PPK 解析）

| Parameter [Units] | Estimate | SIR Median | RSE% | 95% CI[a] |
|---|---|---|---|---|
| **Structural Model Parameter** | | | | |
| KA [$h^{-1}$] | 0.0438 | 0.0439 | 2.37 | 0.0416, 0.0457 |
| CL/F [L/h] | 173 | 173 | 0.993 | 170, 177 |
| Q/F [L/h] | 17.1 | 17.1 | 12.3 | 12.9, 21.3 |
| VC/F [L] | 116 | 116 | 9.71 | 92.7, 136 |
| VP/F [L] | 859 | 859 | 6.3 | 740, 952 |
| D1 [h] | 6.66 | 6.67 | 1.18 | 6.5, 6.8 |
| **Covariates Effects** | | | | |
| Body Weight on CL/F | 0.512 | 0.515 | 4.63 | 0.47, 0.557 |
| Age on CL/F | -0.152 | -0.153 | 12.2 | -0.189, -0.118 |
| eGFR on CL/F | 0.11 | 0.107 | 20 | 0.0679, 0.152 |
| Bilirubin on CL/F | 0.0527 | 0.053 | 20 | 0.0301, 0.0712 |
| Disease Type on CL/F (Healthy) | 0.111 | 0.11 | 15.5 | 0.0784, 0.145 |
| Disease Type on CL/F (RMS) | -0.0702 | -0.0702 | 17.5 | -0.0948, -0.0432 |
| Disease Type on VC/F (Healthy) | 0.0602 | 0.0758 | 171 | -0.116, 0.275 |
| Disease Type on VC/F (RMS) | -0.969 | -0.958 | 12.3 | -1.24, -0.755 |
| Body Weight on KA | -0.355 | -0.356 | 8.91 | -0.42, -0.301 |
| Sex on KA (Female) | 0.0871 | 0.0866 | 15 | 0.0593, 0.111 |
| Disease Type on KA (Healthy) | -0.0728 | -0.0736 | 29.1 | -0.114, -0.0335 |
| Disease Type on KA (RMS) | -0.164 | -0.168 | 11.6 | -0.205, -0.126 |
| Japanese Ethnicity on CL/F (Japanese) | -0.319 | -0.322 | 7.63 | -0.371, -0.275 |
| **IIV Model Parameters** | | | | |
| Variance for KA | 0.168 | 0.0287 | 7.83 | 0.0239, 0.0332 |
| Variance for CL/F | 0.246 | 0.0605 | 3.38 | 0.0562, 0.0648 |
| Variance for VC/F | 1.26 | 1.58 | 7.65 | 1.37, 1.85 |
| Variance for D1 | 0.222 | 0.0491 | 9.36 | 0.0403, 0.0576 |



Approved v2.0

**Table 3.3.1-1: オザニモドの最終 PPK モデルのパラメータ推定値（更新後の PPK 解析）**

| Parameter [Units] | Estimate | SIR Median | RSE% | 95% CI[a] |
|---|---|---|---|---|
| **Intraindividual Variability Model Parameters** | | | | |
| Additive Error for Subjects with RMS or UC | 0.316 | 0.316 | 0.911 | 0.311, 0.322 |
| Additive Error for Healthy | 0.151 | 0.15 | 0.801 | 0.148, 0.153 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Table 5.2.1.3-1
Abbreviations: CI = confidence interval; CL/F = apparent clearance; D1 = zero-order input duration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IIV = interindividual variability; KA = first-order absorption constant rate; PK = pharmacokinetic; PPK = population PK; Q/F = apparent intercompartmental clearance; RMS = relapsing multiple sclerosis; RSE = relative standard error; SIR = sampling importance resampling; UC = ulcerative colitis; VC/F = apparent volume of distribution in the central compartment; VP/F = apparent volume of distribution in the peripheral compartment.
Note: Eta shrinkage: Eta CL/F = 19%, Eta VC/F = 54%, Eta KA = 7%, Eta D1 = 22%; Condition number: 186.6.
[a] The CI values are based on the SIR calculations (0.025 and 0.975 quantiles).

### 3.3.2 CC112273

CC112273 の更新後の PPK 解析には、第 1 相、第 2 相及び第 3 相臨床試験に組み入れられた 3114 例の健康被験者、RMS 患者又は UC 患者から得た 20195 の定量可能濃度値を用いて CC112273 の PPK モデルを構築した。CC112273 の PK は、線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。CC112273 の生成速度は、オザニモドの投与コンパートメントから中央コンパートメントへの CC112273 の移行速度及びラグタイム、並びに F1 を用いて評価した。

このモデルでは、CC112273 の自然対数変換した血漿中濃度を用い、健康被験者及び患者（UC 及び RMS）ごとに個体内変動を、さらに、CL/F、VC/F、CC112273 の生成速度定数及び F1 に個体間変動パラメータを組み込んだ。なお、Global PPK 解析においてフルモデルを構築し、CL/F に対する共変量として、体重、年齢、ビリルビン、性別、人種（白人以外）、疾患の有無（UC、RMS 又は健康）、喫煙状況及び肝機能障害の有無、VC/F に対する共変量として、体重、性別及び肝機能障害の有無、さらに KA に対する共変量として、体重、性別、肝機能障害の有無及び疾患の有無を含めた。フルモデルから、変数減少法により共変量を絞り込み、Global PPK 解析の最終モデルを構築した。結果として、フルモデルに含まれ、かつ変数減少法による評価対象とした共変量は統計学的に有意であり全ての共変量は Global PPK 解析の最終モデルに含まれた。さらに、更新後の PPK 解析において、RPC01-3103 試験に組み入れられた 143 例の日本人 UC 患者から得た 406 の定量可能濃度値のデータを統合し、CC112273 の PK に及ぼす人種（日本人）の影響を検討する目的で F1 に対する共変量として人種（日本人）の影響を含め、最終モデルを更新した。CC112273 の最終モデルにおける PK パラメータに対する共変量の影響及びパラメータ推定値をそれぞれ Figure 3.3.2-1 及び Table 3.3.2-1 に示した。



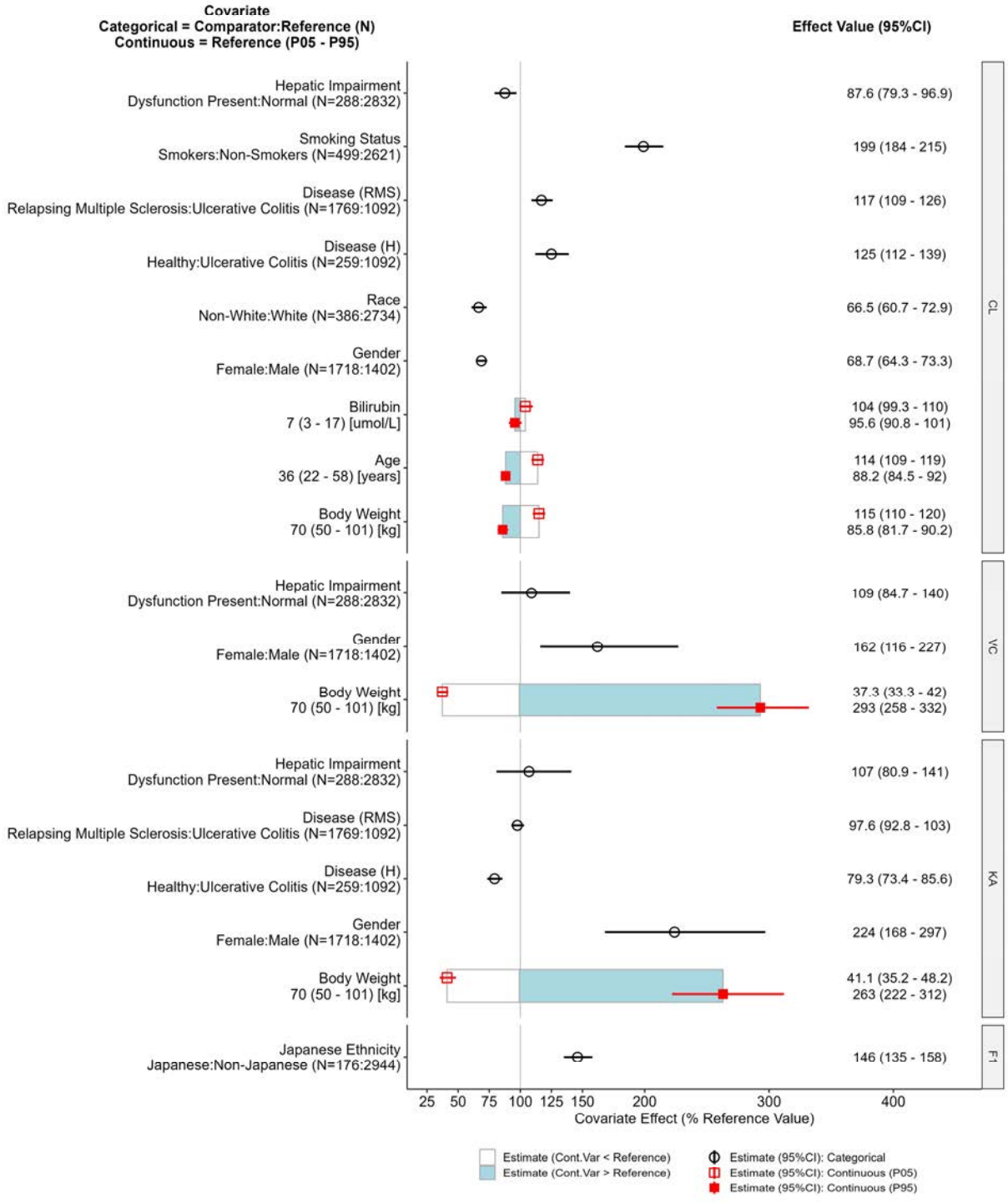
Approved v2.0

F1 に対し人種（日本人）は有意な共変量であり、日本人における F1 は日本人以外と比べて 46%高かった。内因性及び外因性要因を評価するための CC112273 の曝露量の予測値の比較を 3.6 項及び 3.7 項に示した。



Approved v2.0

**Figure 3.3.2-1:** **CC112273 の最終 PPK モデルのパラメータに対する共変量効果プロット（更新後の PPK 解析）**




Source: Module 5.3.3.5-4, Figure 5.1.1.3-2



Approved v2.0

Abbreviations: CI = confidence interval; CL = clearance; F1 = relative bioavailability; H = healthy; KA = first-order absorption constant rate; N = number of subjects; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; PK = pharmacokinetic; PPK = population PK; RMS = relapsing multiple sclerosis; VC = volume of distribution in the central compartment.
Note 1: Categorical covariates effects (95% CI) are represented by black open circles (horizontal black lines).
Note 2: Continuous covariates effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by the end of horizontal boxes (horizontal red lines). Open/Blue area of boxes represent the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 3: The reference subject is a White male, nonsmoker, non-Japanese UC patient, with normal hepatic function, with a body weight of 70 kg, age of 36 years, and with a bilirubin level of 7 μmol/L. The vertical solid line at 100% covariate effect reflects the reference subject with typical parameters values.

**Table 3.3.2-1: CC112273 の最終 PPK モデルのパラメータ推定値（更新後の PPK 解析）**

| Parameter [Units] | Estimate | SIR Median | RSE% | 95% CI[a] |
|---|---|---|---|---|
| **Structural Model Parameter** | | | | |
| KA [$h^{-1}$] | 0.0720 | 0.0731 | 6.87 | 0.0615, 0.0812 |
| CL/F [L/h] | 11.1 | 11.1 | 2.73 | 10.6, 11.8 |
| Q/F [L/h] | 61.1 | 61.0 | 2.72 | 58.0, 64.4 |
| VC/F [L] | 766 | 775 | 7.43 | 640, 873 |
| VP/F [L] | 3196 | 3190 | 2.20 | 3060, 3350 |
| TLAG [h] | 1.49 | 1.49 | 0.909 | 1.46, 1.52 |
| F1 | 1.00 fixed | 1.00 fixed | NA | NA |
| **Covariates Effects** | | | | |
| Body weight on CL/F | -0.417 | -0.413 | 16.8 | -0.560, -0.280 |
| Age on CL/F | -0.264 | -0.263 | 15.3 | -0.345, -0.190 |
| Bilirubin on CL/F | -0.0506 | -0.0517 | 49.9 | -0.101, -6.37e-05 |
| Sex on CL/F (female) | -0.376 | -0.374 | 8.02 | -0.439, -0.316 |
| Race on CL/F (nonwhite) | -0.408 | -0.408 | 11.5 | -0.498, -0.318 |
| Disease type on CL/F (healthy) | 0.220 | 0.224 | 22.4 | 0.131, 0.327 |
| Disease type on CL/F (RMS) | 0.161 | 0.163 | 19.2 | 0.095, 0.220 |
| Smoking status on CL/F (smoker) | 0.689 | 0.688 | 4.90 | 0.618, 0.748 |
| Hepatic impairment on CL/F | -0.132 | -0.132 | 33.0 | -0.213, -0.0372 |
| Body weight on VC/F | 2.93 | 2.92 | 3.40 | 2.71, 3.09 |
| Sex on VC/F (female) | 0.482 | 0.467 | 13.5 | 0.372, 0.624 |
| Hepatic impairment on VC/F | 0.0838 | 0.0819 | 98.8 | -0.0786, 0.239 |
| Body weight on KA | 2.64 | 2.65 | 4.99 | 2.34, 2.86 |
| Sex on KA (female) | 0.806 | 0.796 | 7.27 | 0.692, 0.917 |
| Hepatic impairment on KA | 0.0663 | 0.0666 | 137 | -0.101, 0.243 |
| Disease type on KA (healthy) | -0.232 | -0.234 | 14.3 | -0.297, -0.167 |
| Disease type on KA (RMS) | -0.0239 | -0.0267 | 105 | -0.0713, 0.0285 |



Approved v2.0

**Table 3.3.2-1: CC112273 の最終 PPK モデルのパラメータ推定値（更新後の PPK 解析）**

| Parameter [Units] | Estimate | SIR Median | RSE% | 95% CI[a] |
|---|---|---|---|---|
| Japanese Ethnicity on F1 (Japanese) | 0.379 | 0.378 | 8.47 | 0.315, 0.439 |
| **IIV Model Parameters** | | | | |
| Variance for KA | 0.329 | 0.108 | 3.49 | 0.101, 0.115 |
| Variance for CL/F | 0.670 | 0.449 | 2.87 | 0.425, 0.477 |
| Variance for VC/F | 0.210 | 0.0441 | 3.11 | 0.0418, 0.0472 |
| Variance for F1 | 0.201 | 0.0409 | 4.92 | 0.037, 0.0445 |
| **Intraindividual Variability Model Parameters** | | | | |
| Additive error for subjects with RMS or UC | 0.267 | 0.267 | 0.88 | 0.263, 0.272 |
| Additive error for healthy | 0.127 | 0.127 | 0.777 | 0.125, 0.129 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Table 5.1.1.3-1
Abbreviations: CI = confidence interval; CL/F = apparent clearance; F1 = relative bioavailability; IIV = interindividual variability; KA = first-order absorption constant rate; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; PPK = population pharmacokinetics; Q/F = apparent intercompartmental clearance; RMS = relapsing multiple sclerosis; RSE = relative standard error; SIR = sampling importance resampling; TLAG = lag time; UC = ulcerative colitis; VC/F = apparent volume of distribution in the central compartment; VP/F = apparent volume of distribution in the peripheral compartment.
Note: Eta shrinkage: Eta CL/F = 8%, Eta VC/F = 67%, Eta KA = 53%, Eta F1 = 49%; Condition number: > 3000
[a] The CI values are based on the SIR calculations (0.025 and 0.975 quantiles)

## 3.4 曝露-反応解析

オザニモドを QD 投与したときの循環血中の主要な活性成分は CC112273 であった。そのため、CC112273 の曝露量とリンパ球数減少、有効性評価項目（国内第 2/3 相試験の導入期の臨床的改善［完全 Mayo スコア］及び臨床的寛解［定義 2］並びに維持期の臨床的寛解［定義 2］）及び注目すべき有害事象（ALT 又は AST の上昇及び「感染症および寄生虫症」SOC）との E-R 関係を評価した。これらの E-R 評価には、以下の試験の 1 つ以上のデータを含めた［RMS 患者を対象とした海外第 3 相試験（RPC01-201B 試験及び RPC01-301 試験）、UC 患者を対象とした第 2 相又は第 3 相試験（RPC01-202 試験、RPC01-3101 試験及び RPC01-3103 試験）］。有効性の E-R 解析には日本人 UC 患者を対象とした RPC01-3103 試験のデータを用い、安全性の E-R 解析には RMS 患者を対象とした臨床試験のデータも含めた。リンパ球数の PK/PD 解析には、RPC01-202 試験、RPC01-3101 試験、RPC01-3103 試験、RMS 患者を対象とした臨床試験及び複数の臨床薬理試験のデータを含めた。これらの解析に用いる CC112273 の血漿中濃度及び定常状態における AUC の値は CC112273 の最終 PPK モデルから算出した（3.3.2 項）。海外 UC 患者を対象とした第 3 相試験（RPC01-3101 試験）における 10 週以降の維持期の中止デザインは RPC01-3101 試験に固有のデザインであったため、安全性の解析には RPC01-3101 試験の維持期のデータは含めなかった。解析及び結果の詳細は解析報告書に示し（モジュール 5.3.3.5-1～5.3.3.5-5）、以下の各項に結果の概要を示す。



Approved v2.0

### 3.4.1 リンパ球数についての薬物動態-薬力学的反応解析

第 1 相、第 2 相及び第 3 相臨床試験に組み入れられた 4122 例の健康被験者、RMS 患者又は UC 患者から得た 34449 のリンパ球数の値を用いて CC112273 濃度とリンパ球数との関連を記述する PK/PD モデルを構築した（Global PK/PD 解析）。このデータセットにはプラセボのみの投与を受け、オザニモドの投与を受けなかった患者が含まれる。さらに、国内第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験）のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに得られたデータ（196 例の日本人 UC 患者から得た 3250 のリンパ球数のデータ）を Global PK/PD 解析のデータセットに統合し、新たに PK/PD 解析を実施した（更新後の PK/PD 解析）。

Global PK/PD 解析において、リンパ球数についての PK/PD 解析は CC112273 の最終 PPK モデルを用いた逐次 PK/PD 解析とし、PD モデルとして Emax モデルを用いて、CC112273 の血漿中濃度推移及びリンパ球数の実測値との関係を記述した。このモデルには、ベースラインのリンパ球数、リンパ球数減少の Emax 及び EC50 のパラメータを含めた。フルモデルには、Emax 及び EC50 に対する共変量として、年齢、性別、喫煙状況、疾患の有無（UC、RMS 又は健康）、体重、総ビリルビン及びベースラインのリンパ球数を含めた。フルモデルから変数減少法により共変量を絞り込み、Global PK/PD 解析における最終モデルを構築した。さらに、更新後の PK/PD 解析において、CC112273 の血漿中濃度及びリンパ球数の PK/PD に及ぼす人種（日本人）の影響を検討する目的で Emax、EC50 及びベースラインのリンパ球数に対する共変量として人種（日本人）の影響を含め、最終モデルを更新した。更新後の PK/PD 解析における最終モデルのパラメータ推定値及び共変量の影響をそれぞれ Table 3.4.1-1 及び Figure 3.4.1-1 に示した。

更新後の PK/PD 解析における最終モデルにおいて、リンパ球数との PK/PD 関係に有意に影響を及ぼしたベースラインの共変量は、性別、疾患、体重、年齢、喫煙状況及びベースラインのリンパ球数であり、最も影響が大きかった共変量は、喫煙に伴う EC50 の減少であった。ベースラインのリンパ球数に対する人種（日本人）の影響は有意であったものの、Emax 及び EC50 に対する人種（日本人）の影響は有意な共変量ではなかった。

**Table 3.4.1-1: リンパ球数についての最終 PK/PD モデルのパラメータ推定値（更新後の PK/PD 解析）**

| Parameter [Units] | Point Estimate | RSE% | 95% CI |
|---|---|---|---|
| **Structural Model Parameter** | | | |
| BALC ($10^9$/L) | 1.76 | 0.483 | 1.75, 1.78 |
| Emax | 0.718 | 1.35 | 0.699, 0.737 |
| EC50 - CC112273 with 50% reduction of Emax on ALC (pmol/L) | 3,162 | 4.32 | 2,894, 3,430 |



Approved v2.0

**Table 3.4.1-1:** リンパ球数についての最終 PK/PD モデルのパラメータ推定値（更新後の PK/PD 解析）

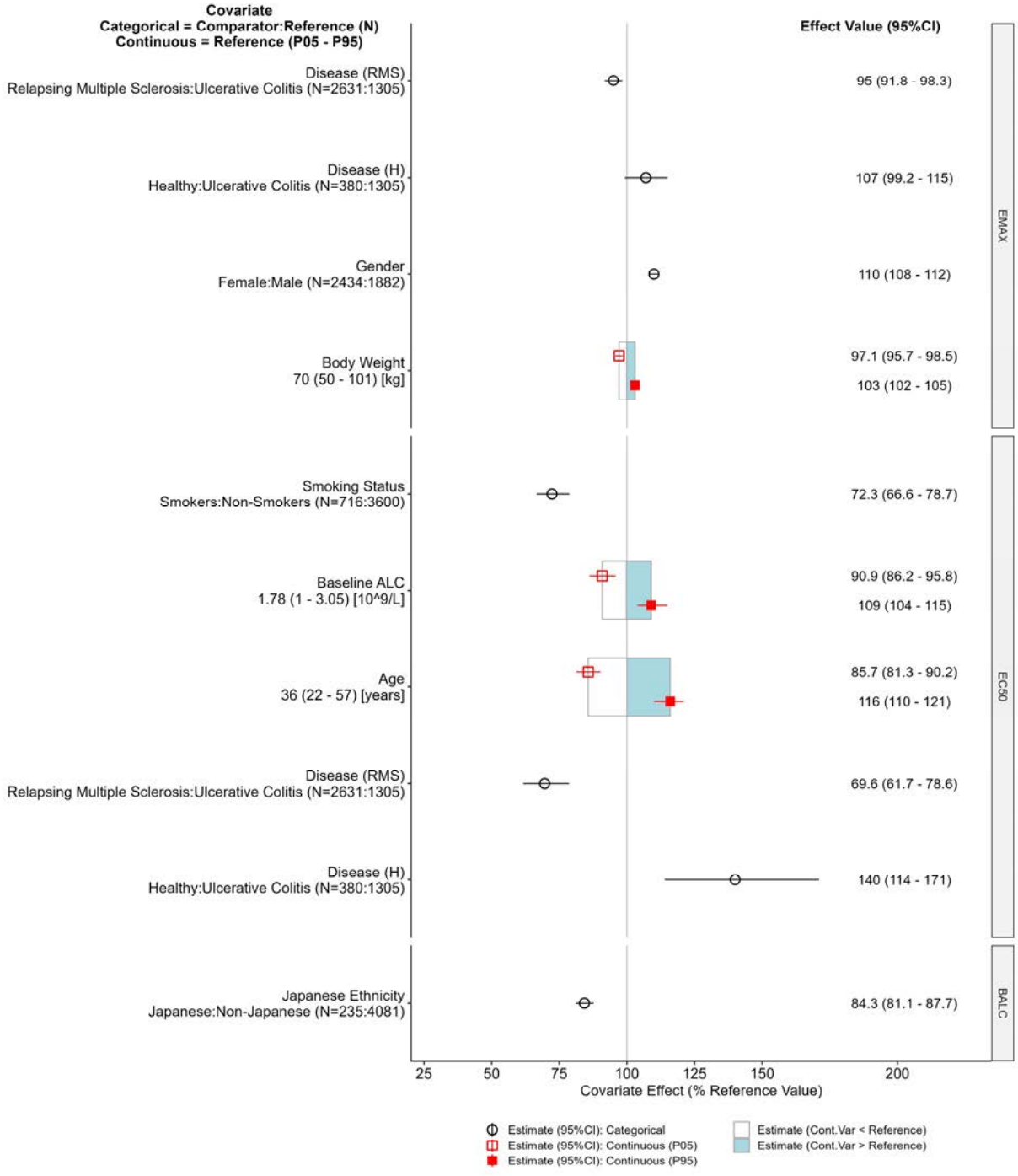
| Parameter [Units] | Point Estimate | RSE% | 95% CI |
|---|---|---|---|
| **Covariate Effects** | | | |
| Sex on Emax (Female) | 0.0958 | 11.1 | 0.0751, 0.117 |
| Disease Type on Emax (Healthy) | 0.0677 | 57.2 | -0.00818, 0.144 |
| Disease Type on Emax (RMS) | -0.0516 | 33.9 | -0.0859, -0.0173 |
| Baseline Body Weight on Emax | 0.0886 | 25.1 | 0.0450, 0.132 |
| Age on EC50 | 0.314 | 17.2 | 0.209, 0.420 |
| Smoking Status on EC50 (Smoker) | -0.324 | 13.2 | -0.407, -0.240 |
| Disease Type on EC50 (Healthy) | 0.337 | 30.7 | 0.134, 0.539 |
| Disease Type on EC50 (RMS) | -0.362 | 17.0 | -0.483, -0.241 |
| BALC on EC50 | 0.165 | 28.3 | 0.0736, 0.257 |
| Japanese Ethnicity on BALC (Japanese) | -0.171 | 11.7 | -0.210, -0.131 |
| **IIV Model Parameters** | | | |
| On BALC | 0.276 | 1.30 | 0.269, 0.283 |
| On Emax | 0.180 | 2.46 | 0.171, 0.189 |
| **Intraindividual Variability Model Parameters** | | | |
| Proportional Error (%) | 24.1 | 0.618 | 23.8, 24.4 |
| Additive Error ($10^9$/L) | 0.0590 | 6.37 | 0.0516, 0.0663 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Table 5.3.1.3-1
Abbreviations: ALC = absolute lymphocyte count; BALC = baseline ALC; CI = confidence interval; EC50 = concentration associated with 50% reduction of Emax; Emax = maximum effect; IIV = interindividual variability; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetics; RMS = relapsing multiple sclerosis; RSE = relative standard error.
Note: Eta shrinkage: Eta BALC = 7.98%, Eta Emax = 37.17%; Condition number: 10



Approved v2.0

**Figure 3.4.1-1:** リンパ球数についての最終 PK/PD モデルパラメータに対する共変量効果プロット（更新後の PK/PD 解析）




Source: Module 5.3.3.5-4, Figure 5.3.1.3-2
Abbreviations: ALC = absolute lymphocyte count; BALC = baseline absolute lymphocyte count; CI = confidence interval; EC50 = concentration associated with 50% reduction of Emax; Emax = maximum effect; H = healthy;



Approved v2.0

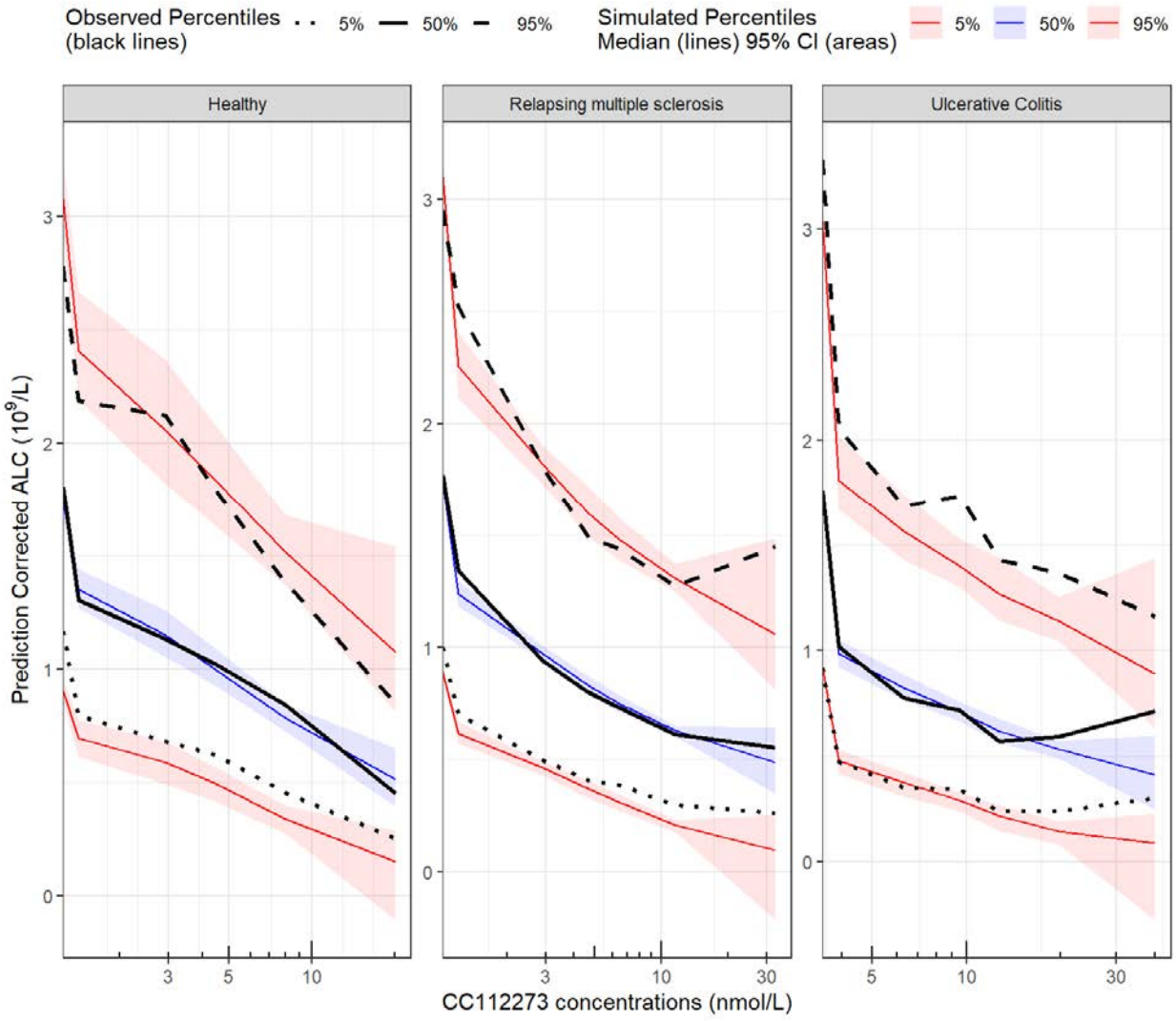
N = number of subjects; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; RMS = relapsing multiple sclerosis; UC = ulcerative colitis.
Note 1: Categorical covariate effects (95% CI) are represented by black open circles (horizontal black lines).
Note 2: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by the end of horizontal boxes (horizontal red lines). Open/Blue area of boxes represent the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 3: The reference subject is a White male, nonsmoker, UC patient, with a body weight of 70 kg, age of 36 years, with a total bilirubin level of 7 µmol/L, ALT of 15 U/L, eGFR of 99.9 mL/min/1.73 $m^2$. The vertical solid line at 100% covariate effect reflects the reference subject with typical parameters values.

UC 患者にオザニモドを 0.92 mg QD 投与したときの定常状態における CC112273 の平均血漿中濃度の中央値 11.8 nmol/L は EC50 の母集団推定値（3.162 nmol/L）の約 3.7 倍であり、ベースラインのリンパ球数からの最大低下量の約 79%に相当することから、リンパ球数に対する CC112273 濃度の影響がプラトーに近いことが示唆された。なお、最終モデルの視覚的事後予測性能評価（Figure 3.4.1-2）において、観測されたリンパ球数の中央値はモデル予測値の 90%CI の範囲内であり、モデルによりリンパ球数が適切に予測されることが支持された。



Approved v2.0

**Figure 3.4.1-2:** リンパ球数についての最終 PK/PD モデルの視覚的事後予測性能評価（更新後の PK/PD 解析）




Source: Module 5.3.3.5-4, Figure 5.3.2-1
Abbreviations: ALC = absolute lymphocyte count; CI = confidence interval; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic.

最終 PK/PD モデルで得られた事後パラメータ推定値を用いて、オザニモド 0.46 mg 及び 0.92 mg QD 投与後の定常状態で予想される典型的なリンパ球数減少を評価した（更新後の PK/PD 解析）。さらに、定常状態からの休薬後、リンパ球数が臨床的に意味のある閾値である 1× $10^9$/L に回復するまでの時間を評価するためにシミュレーションを実施した。これらのシミュレーションでは、UC 患者、RMS 患者及び健康被験者を対象に結果を評価した。シミュレーションの結果を Table 3.4.1-2 及び Table 3.4.1-3 に示す。



Approved v2.0

**Table 3.4.1-2: 事後パラメータ推定値に基づく定常状態におけるリンパ球数減少の予測値**

| | Healthy (N = 259) | RMS (N = 1746) | UC (N = 1026) |
|---|---|---|---|
| **ALC at steady state for ozanimod 0.46 mg QD ($10^9$/L)** | | | |
| Mean (SD) | 0.991 (0.422) | 0.957 (0.369) | 0.980 (0.454) |
| Median [Min, Max] | 0.935 [0.394, 5.47] | 0.889 [0.310, 2.92] | 0.874 [0.142, 3.38] |
| **ALC at steady state for ozanimod 0.92 mg QD ($10^9$/L)** | | | |
| Mean (SD) | 0.779 (0.361) | 0.786 (0.331) | 0.793 (0.410) |
| Median [Min, Max] | 0.723 [0.276, 4.36] | 0.726 [0.155, 2.62] | 0.702 [0.0574, 3.01] |
| Missing | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| **ALC change at steady state from baseline for ozanimod 0.46 mg QD (%)** | | | |
| Mean (SD) | -44.4 (12.8) | -48.0 (13.1) | -48.0 (14.1) |
| Median [Min, Max] | -46.0 [-76.1, -8.15] | -48.3 [-84.8, -4.97] | -48.5 [-92.6, -6.06] |
| **ALC change at steady state from baseline for ozanimod 0.92 mg QD (%)** | | | |
| Mean (SD) | -56.3 (12.6) | -57.4 (12.0) | -58.1 (13.8) |
| Median [Min, Max] | -58.1 [-86.8, -14.8] | -57.6 [-92.7, -9.27] | -58.5 [-97.2, -11.2] |
| Missing | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |

Source: Module 5.3.3.5-4, Table 5.3.3-1
Abbreviations: ALC = absolute lymphocyte count; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; QD = once daily; RMS = relapsing multiple sclerosis; SD = standard deviation; UC = ulcerative colitis.

**Table 3.4.1-3: 定常状態からの休薬後にリンパ球数が 1× $10^9$/L の基準値下限に回復するまでの時間**

| | Healthy (N = 259) | RMS (N = 1746) | UC (N = 1026) |
|---|---|---|---|
| **Recovery time from steady state 0.92 mg QD to 90% baseline ALC (day)** | | | |
| Mean (SD) | 73.5 (62.2) | 77.2 (71.5) | 91.3 (72.0) |
| Median [Min, Max] | 61.2 [1.21, 470] | 56.5 [0.0417, 715] | 74.1 [0.0417, 532] |
| **Recovery time from steady state 0.46 mg QD to 90% baseline ALC (day)** | | | |
| Mean (SD) | 57.2 (52.1) | 62.3 (61.0) | 72.9 (60.7) |
| Median [Min, Max] | 47.0 [0.0417, 395] | 44.1 [0.0417, 605] | 57.5 [0.0417, 461] |
| **Recovery time from steady state 0.92 mg QD to ALC 1× $10^9$/L (day)** | | | |
| Mean (SD) | 28.1 (34.7) | 31.9 (42.1) | 38.7 (46.2) |
| Median [Min, Max] | 17.8 [0.0417, 228] | 18.3 [0.0417, 427] | 22.8 [0.0417, 317] |
| Missing | 5 (1.9%) | 71 (4.1%) | 74 (7.2%) |



Approved v2.0

**Table 3.4.1-3:** 定常状態からの休薬後にリンパ球数が 1× $10^9$/L の基準値下限に回復するまでの時間

| | Healthy (N = 259) | RMS (N = 1746) | UC (N = 1026) |
|---|---|---|---|
| **Recovery time from steady state 0.46 mg QD to ALC 1× $10^9$ /L (day)** | | | |
| Mean (SD) | 15.0 (25.1) | 19.4 (31.9) | 24.2 (35.5) |
| Median [Min, Max] | 3.73 [0.0417, 178] | 6.13 [0.0417, 370] | 8.35 [0.0417, 244] |
| Missing | 5 (1.9%) | 71 (4.1%) | 74 (7.2%) |
| **Time for 90% of the population to recover from steady state to 1× $10^9$/L (day)** | | | |
| Ozanimod 0.46 mg QD | 47.3 | 56.2 | 77.4 |
| Ozanimod 0.92 mg QD | 71.2 | 82.1 | 108 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Table 5.3.3-1 and Table 5.3.3-2
Abbreviations: ALC = absolute lymphocyte count; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; QD = once daily; RMS = relapsing multiple sclerosis; SD = standard deviation; UC = ulcerative colitis.

日本人 UC 患者にオザニモドを 0.46 mg 及び 0.92 mg QD 投与したときの定常状態では、リンパ球数がそれぞれ 56.1%及び 63.4%減少すると予測され（更新後の PK/PD 解析）、この結果は日本人 UC 患者を対象とした RPC01-3103 試験の導入期及び維持期において、0.46 mg 投与と比較して 0.92 mg 投与でより数値的に優れた臨床的改善及び臨床的寛解が認められたことと一致した（モジュール 2.7.3.3）。

さらに、オザニモド 0.46 mg 及び 0.92 mg を休薬した UC 患者の 90%で、リンパ球数がそれぞれ約 77 日及び 108 日までに 1× $10^9$/L まで回復すると予想される（Table 3.4.1-3）。オザニモドの投与中止後にリンパ球数が回復するまでの期間について予測したところ、0.92 mg を投与された UC 患者でリンパ球数の基準範囲下限である 1× $10^9$/L まで回復するまでの平均時間は 38.7 日であった。

### 3.4.2 日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験）の導入期及び維持期における有効性の曝露-反応解析

日本人 UC 患者を対象とした第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験）について、オザニモドの主要活性代謝物 CC112273 の定常状態における曝露量（AUC）と導入期（12 週時点）の臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び臨床的寛解（定義 2）並びに維持期（52 週時点）の臨床的寛解（定義 2）の関係をロジスティック回帰モデルによって記述した。Mayo スコア、臨床的改善及び臨床的寛解の定義を Table 3.4.2-1 に示す。



Approved v2.0

**Table 3.4.2-1: Mayo スコア、臨床的改善及び臨床的寛解の定義（RPC01-3103 試験）**

| 評価項目 | 定義 |
|---|---|
| 完全 Mayo スコア | 直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア、内視鏡所見サブスコア及び医師による全般的評価サブスコアの合計。各サブスコアの範囲は 0～3 ポイント、完全 Mayo スコアの範囲は 0～12 ポイント。 |
| 9 ポイント Mayo スコア | 直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及び内視鏡所見サブスコアの合計。9 ポイント Mayo スコアの範囲は 0～9 ポイント。 |
| 臨床的改善（完全 Mayo スコア） | 完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下又は絶対値が 1 ポイント以下となった場合。 |
| 臨床的寛解（定義 2） | 直腸出血サブスコアが 0 ポイントで、排便回数サブスコアが 1 ポイント以下で（かつ排便回数サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下）、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下の場合。 |

### 3.4.2.1 導入期（12 週時点）における臨床的改善の曝露-反応解析

導入期（12 週時点）における臨床的改善（完全 Mayo スコア）の E-R 解析では、CC112273 の PK データ及び有効性データが入手可能なすべての被験者を対象に、CC112273 の曝露量（AUCss）及び導入期（12 週時点）の臨床的改善の E-R 関係を評価した（データカットオフ日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。E-R 解析にはプラセボ群 65 例、オザニモド 0.46 mg 群 66 例、オザニモド 0.92 mg 群 65 例のデータを含めた。このロジスティック回帰モデルで使用する定常状態における CC112273 の AUC は、最終 PPK モデルから得られた事後パラメータ推定値により算出した（更新後の PPK 解析）。フルモデルの共変量には、年齢、性別、血清中 C-反応性タンパク、糞便中カルプロテクチン、ベースラインの Mayo スコア、体重、血清アルブミン、喫煙状況、生物学的製剤による治療歴及びスクリーニング時におけるコルチコステロイドの併用を含めた。

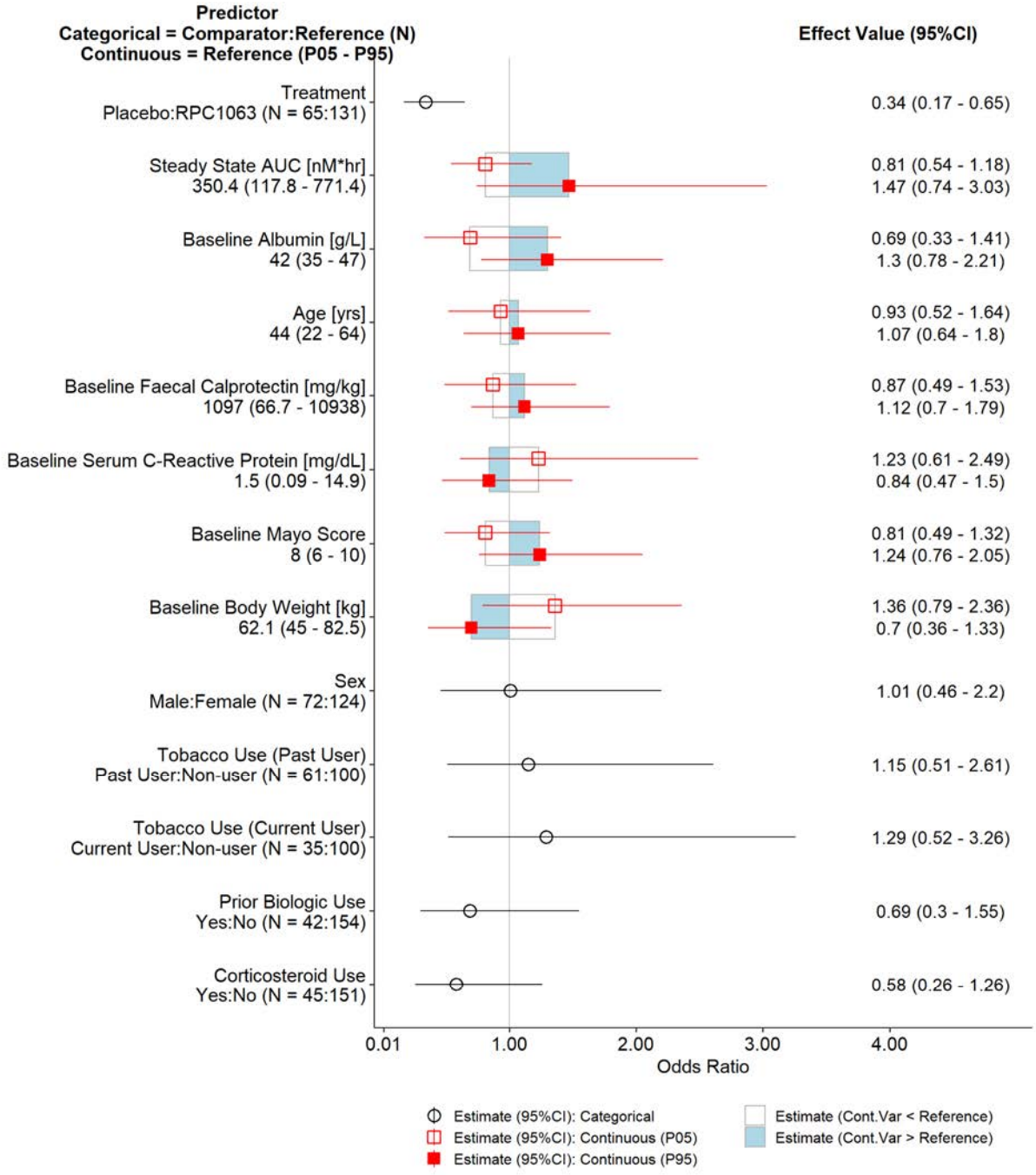
フルモデルに含めた共変量の影響及び最終モデルのパラメータ推定値をそれぞれ Figure 3.4.2.1-1 及び Table 3.4.2.1-1 に示した。

オザニモドの投与の影響以外で導入期の臨床的改善に対して統計学的に有意な関連を示した共変量は認められず、この結果は部分集団解析の結果（モジュール 2.7.3）と一致した。



Approved v2.0

**Figure 3.4.2.1-1:** 導入期（12 週時点）における臨床的改善についての E-R フルモデルの共変量効果プロット




Source: Module 5.3.3.5-5, Figure 5.1.1.2-1
Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval; Cont.Var = continuous variable; CRP = C-Reactive Protein; N = number of subjects; nM = nmol/L; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; RPC1063 = ozanimod: yrs = years.



Approved v2.0

Note: The reference individual has a steady-state CC112273 AUC of 350.4 nmol•h/L for subjects who received ozanimod treatment, is female, 44 years of age, with baseline albumin of 42 g/L, baseline fecal calprotectin of 1097 mg/kg, baseline serum CRP of 1.5 mg/L, baseline Mayo score of 8, baseline body weight of 62.1 kg, has never been a smoker, and does not have prior biologics or corticosteroid use.

フルモデルから変数減少法により共変量を絞り込み（CC112273 の曝露量以外）、最終モデルを構築した。最終モデルには CC112273 の曝露量以外の共変量は含まれなかった。

**Table 3.4.2.1-1: 導入期（12 週時点）における臨床的改善についての最終 E-R モデルのパラメータ推定値**

| Parameter | Estimate | Odds Ratio | SE of Estimate | 95% CI of Odds Ratio |
|---|---|---|---|---|
| Intercept ($\alpha_1$) | 0.28285 | 1.3269061 | 0.18045 | 0.933, 1.8965 |
| Placebo Intercept ($\alpha_2$) | -1.02252 | 0.3596874 | 0.32080 | 0.1892, 0.668 |
| CC112273 AUCss Slope ($\beta_1$) | 0.00091 | 1.0009104 | 0.00078 | 0.9994, 1.0025 |

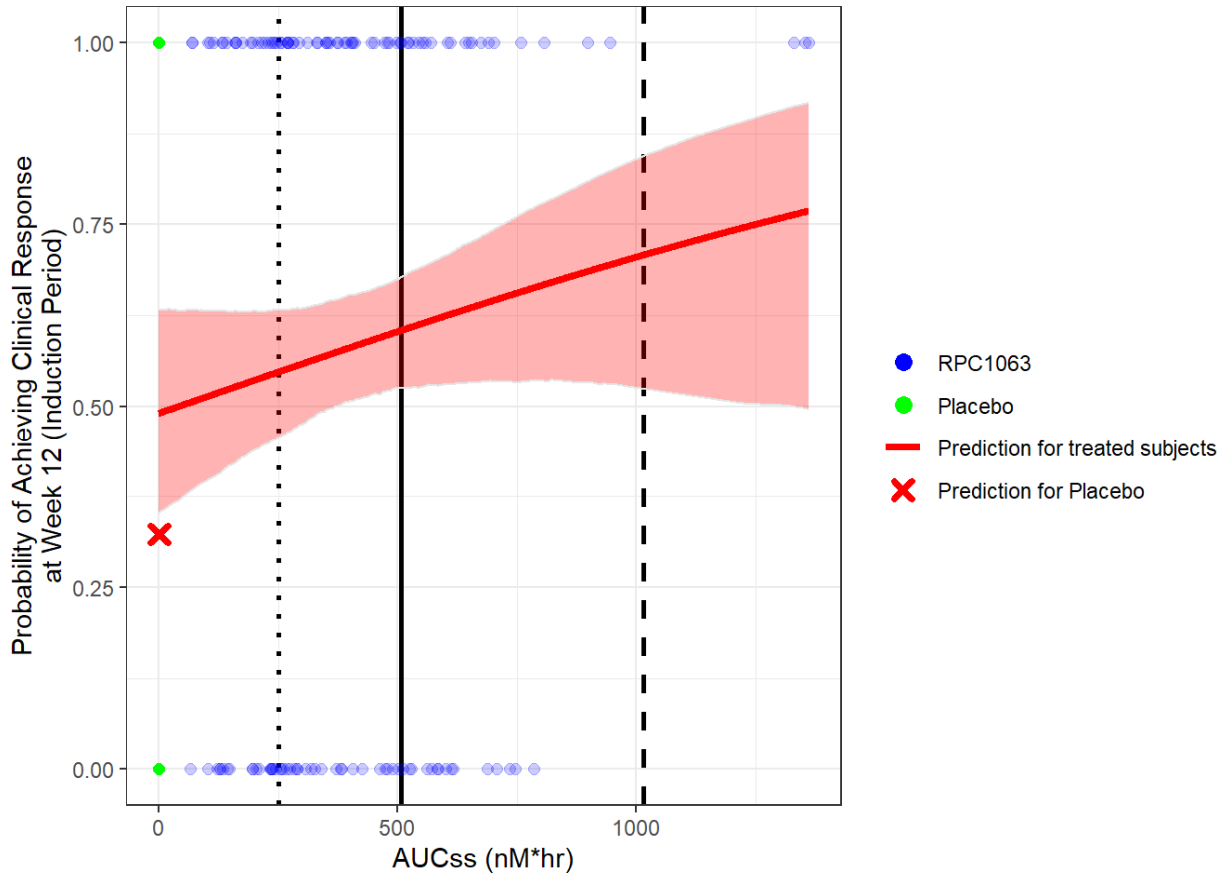
Source: Module 5.3.3.5-5, Table 5.1.1.3-1
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; CI = confidence interval; SE = standard error.
Notes: Intercept *α1* represents the odds of response of the reference subject. Other predictors represent the odds of ratio of response relative to reference subject. The intercept for a placebo patient is the sum of Intercept *α1* and Placebo Intercept *α2*. The odds ratio for a continuous variable corresponds to a change of 1 unit for that variable.

フルモデル及び最終モデルの両方で、臨床的改善の達成についてプラセボ群と比較してオザニモド群で明確な差が認められた。オザニモド投与群（0.46 mg 及び 0.92 mg）で CC112273 の曝露量の臨床的改善に対する影響は統計学的には有意でなかったものの、CC112273 の曝露量増加に伴い臨床的改善の達成率が上昇する傾向が認められ（Figure 3.4.2.1-2）、RPC01-3103 試験の導入期において、オザニモド 0.46 mg 群と比較して 0.92 mg 群で高い臨床的改善の達成率が認められたことと一致した（モジュール 2.7.3）。



Approved v2.0

**Figure 3.4.2.1-2:** **導入期（12 週時点）における CC112273 の曝露量に対する臨床的改善のモデル予測**




Source: Module 5.3.3.5-5, Figure 5.1.1.3-1
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state for CC112273; nM = nmol/L; QD = once daily; RPC1063 = ozanimod; UC = ulcerative colitis.
Note: The black vertical lines represent median exposure in Japanese UC subjects following an ozanimod 0.46 mg QD dose (dotted black line, AUCss of 250 nmol•h/L), an ozanimod 0.92 mg QD dose (solid black line, AUCss of 508 nmol•h/L), and 2 times the exposure following an ozanimod 0.92 mg QD dose (dashed black line, AUCss of 1016 nmol•h/L).

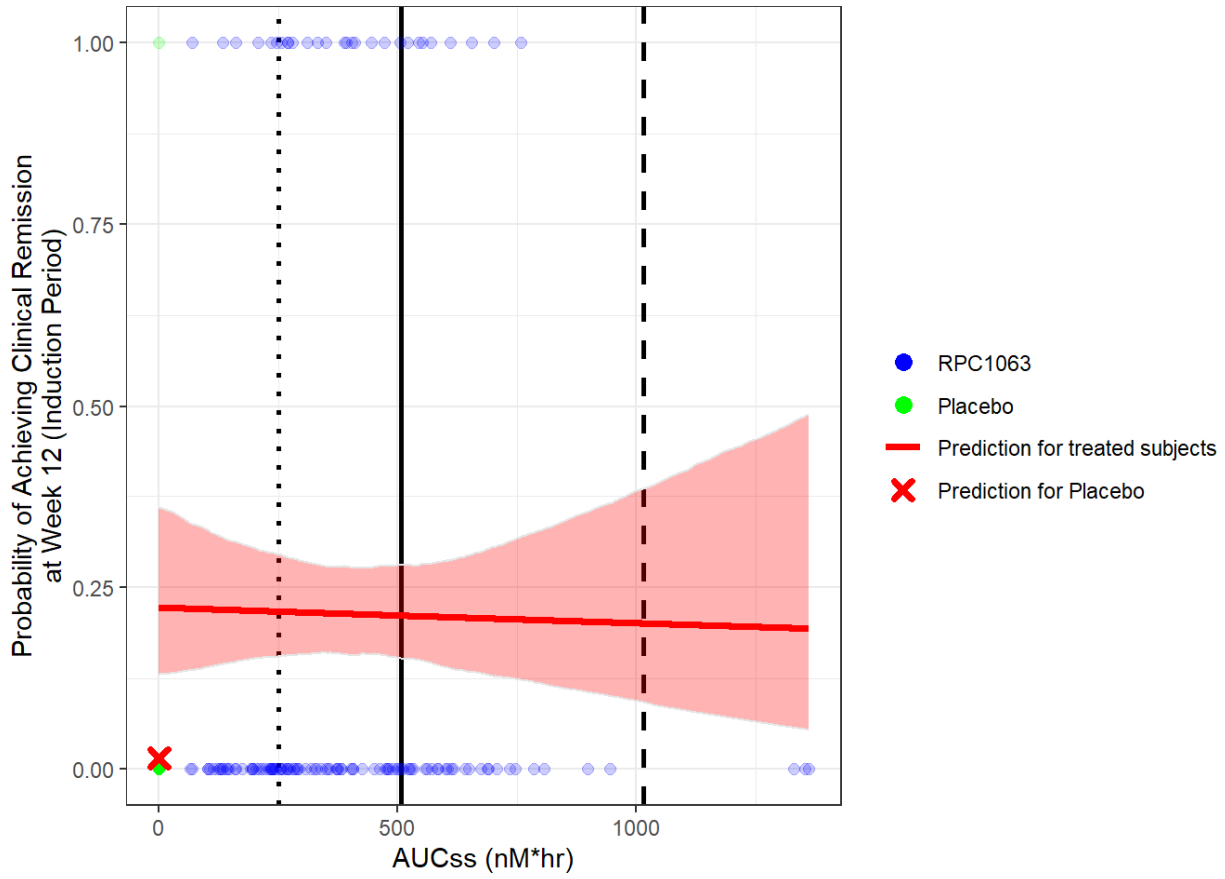
### 3.4.2.2 導入期（12 週時点）における臨床的寛解の曝露-反応解析

導入期（12 週時点）における臨床的寛解（定義 2）の E-R 解析を 3.4.2.1 項の臨床的改善についての E-R 解析と同様に実施した。臨床的寛解の達成について、プラセボ群とオザニモド群の明確な差が認められたが、0.46 mg 及び 0.92 mg 投与群における幅広い CC112273 の曝露量範囲において、明らかな E-R 関係は示唆されなかった（Figure 3.4.2.2-1、モジュール 5.3.3.5-5）。



Approved v2.0

**Figure 3.4.2.2-1:** **導入期（12 週時点）における CC112273 の曝露量に対する臨床的寛解のモデル予測**




Source: Module 5.3.3.5-5, Figure 5.2.1.3-1
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state for CC112273; nM = nmol/L; QD = once daily; RPC1063 = ozanimod; UC = ulcerative colitis.
Note: The black vertical lines represent median exposure in Japanese UC subjects following an ozanimod 0.46 mg QD dose (dotted black line, AUCss of 250 nmol•h/L), an ozanimod 0.92 mg QD dose (solid black line, AUCss of 508 nmol•h/L), and 2 times the exposure following an ozanimod 0.92 mg QD dose (dashed black line, AUCss of 1016 nmol•h/L).

### 3.4.2.3 維持期（52 週時点）における臨床的寛解の曝露-反応解析

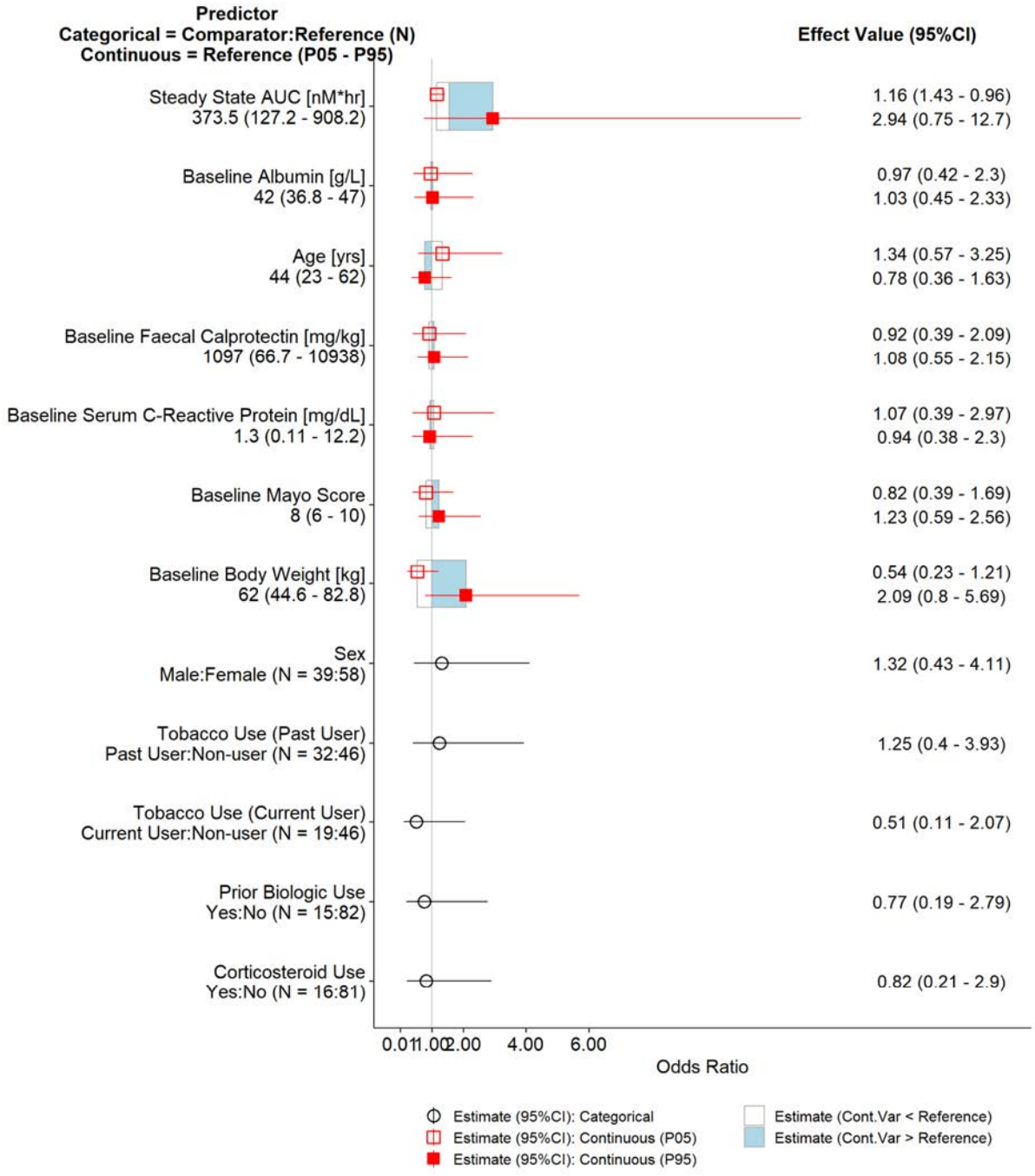
維持期（52 週時点）における臨床的寛解（定義 2）の E-R 解析についても導入期（12 週時点）の E-R 解析と同様に実施した。維持期（52 週時点）の E-R 解析では、CC112273 の PK データ及び有効性データが入手可能かつ維持期に移行した被験者を対象に、CC112273 の AUC 及び維持期（52 週時点）の臨床的寛解の E-R 関係を評価した（データカットオフ日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。E-R 解析にはプラセボ群 20 例、オザニモド 0.46 mg 群 37 例、オザニモド 0.92 mg 群 40 例のデータを含めた。



Approved v2.0

フルモデルに含めた共変量の影響及び最終モデルのパラメータ推定値をそれぞれ Figure 3.4.2.3-1 及び Table 3.4.2.3-1 に示した。

**Figure 3.4.2.3-1:** **維持期（52 週時点）における臨床的寛解についての E-R フルモデルの共変量効果プロット**




Source: Module 5.3.3.5-5, Figure 5.3.1.2-1



Approved v2.0

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval; Cont.Var =continuous variable; CRP = C-reactive protein; N = number of subjects; nM = nmol/L; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile.
Note: The reference individual has a steady-state CC112273 AUC of 0 nmol•h/L for subjects who received placebo, is male, 44 years of age, with baseline albumin of 42 g/L, baseline fecal calprotectin of 1097 mg/kg, baseline serum CRP of 1.3 mg/L, baseline Mayo score of 8, baseline body weight of 62 kg, has never been a smoker, and does not have prior biologics or corticosteroid use.

**Table 3.4.2.3-1: 維持期（52 週時点）における臨床的寛解についての最終 E-R モデルのパラメータ推定値**

| Parameter | Estimate | Odds Ratio | SE of Estimate | 95% CI of Odds Ratio |
|---|---|---|---|---|
| Intercept ($\alpha_1$) | -0.97786 | 0.3761151 | 0.33704 | 0.1885, 0.7132 |
| CC112273 AUCss Slope ($\beta_1$) | 0.00129 | 1.0012908 | 0.00073 | 0.9999, 1.0028 |

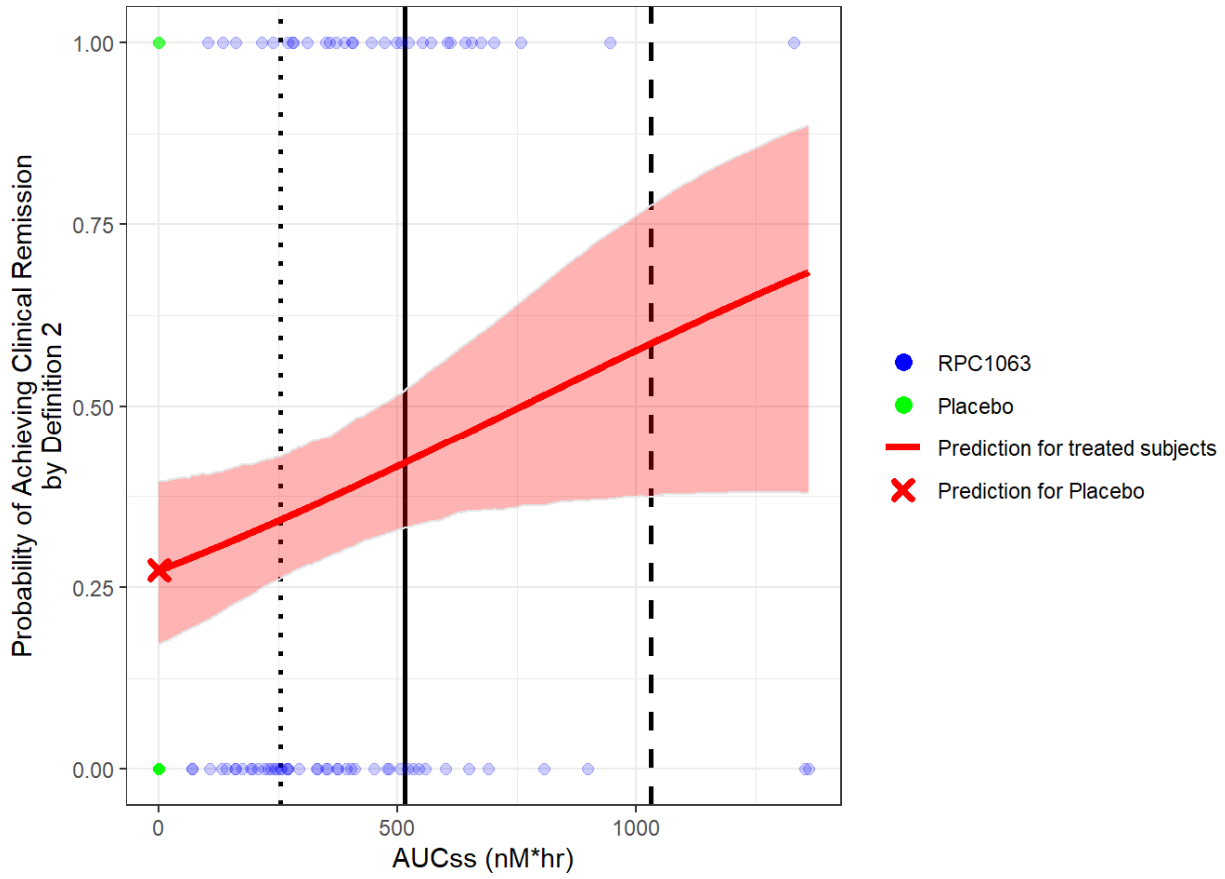
Source: Module 5.3.3.5-5, Table 5.3.1.3-1
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; CI = confidence interval; SE = standard error.
Note: Intercept *α1* represents the odds of response of the reference subject. Other predictors represent the odds of ratio of response relative to the reference subject. The odds ratio for a continuous variable corresponds to a change of 1 unit for that variable.

維持期（52 週時点）の臨床的寛解に対して統計学的に有意な関連を示した共変量は認められなかった。フルモデル及び最終モデルの両方で、オザニモド投与群（0.46 mg 及び 0.92 mg）で CC112273 の曝露量の臨床的寛解に対する影響は統計学的には有意でなかったものの、CC112273 の曝露量増加に伴い臨床的寛解の達成率が上昇する傾向が認められ（Figure 3.4.2.3-2）、RPC01-3103 試験の維持期（52 週時点）において、オザニモド 0.46 mg 群と比較して 0.92 mg 群で高い臨床的寛解の達成率が認められたことと一致した（モジュール 2.7.3.3）。



Approved v2.0

**Figure 3.4.2.3-2:** **維持期（52 週時点）における CC112273 の曝露量に対する臨床的寛解のモデル予測**




Source: Module 5.3.3.5-5, Figure 5.3.1.3-1
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; nM = nmol/L; QD = once daily; RPC1063 = ozanimod; UC = ulcerative colitis.
Note: The black vertical lines represent median exposure in Japanese UC subjects following an ozanimod 0.46 mg QD dose (dotted black line, AUCss of 254 nmol•h/L), an ozanimod 0.92 mg QD dose (solid black line, AUCss of 515 nmol•h/L), and 2 times the exposure following an ozanimod 0.92 mg QD dose (dashed black line, AUCss of 1031 nmol•h/L).

### 3.4.3 安全性の曝露-反応解析

海外 RMS 患者及び UC 患者を対象とした臨床試験では、オザニモド又はプラセボを投与された被験者で ALT 又は AST 上昇、「感染症および寄生虫症」SOC の有害事象の発現割合が比較的高かったことから、これらの注目すべき有害事象とオザニモドの主要活性代謝物 CC112273 の曝露量との関連を評価するために、UC を効能・効果とする米国及び欧州での承認申請に用いられた安全性の E-R 解析データに日本人 UC 患者を対象とした第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験）のデータを統合し、安全性の E-R 解析を実施した。安全性 E-R 解析のための統合データセットは、RPC01-3101 試験の導入期、RPC01-202 試験の導入期及び維持期、RPC01-3103 試験の導入期及び維持期、並びに RPC01-



Approved v2.0

201B 試験及び RPC01-301 試験の主要試験期間で構成され、オザニモド 0.46 mg、0.92 mg 又はプラセボを投与した 196 例の国内 UC 患者、1200 例の海外 UC 患者及び 1744 例の海外 RMS 患者のデータを含めた。海外 UC 患者を対象とした第 3 相試験（RPC01-3101 試験）の維持期（52 週間）では試験固有の被験者の再ランダム化が行われたため、RPC01-3101 試験の維持期のデータは解析に含めなかった。これらの安全性の E-R 解析では、CC112273 の曝露量（AUCss）と各有害事象との関連を Cox 比例ハザードモデルにより記述した。

なお、RPC01-201B 試験及び RPC01-301 試験は、いずれも RMS 患者を対象にオザニモドを反復投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間試験であり、7 日間の漸増投与後、オザニモドを 0.46 mg 又は 0.92 mg の用量でそれぞれ 24 ヵ月間及び 12 ヶ月間以上 QD 投与した。

#### 3.4.3.1 アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇の曝露 - 反応関係

E-R 解析データセットに含まれる国内及び海外 UC 患者並びに海外 RMS 患者を対象とした臨床試験の導入期及び維持期にオザニモドを投与した被験者で、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上に上昇した被験者の割合は 4%未満と低く、Hy's law に該当する事象は認められなかった。しかし、S1P 調節薬又はその他の免疫調節薬を投与した被験者で ALT 又は AST の上昇が認められている[7,8,9,10,11]。オザニモドを投与したときに肝機能検査値の上昇が認められた場合、ほとんどが無症候性であり、投与継続中に回復し、重度の薬物性肝障害に至ることはなかった。CC112273 の曝露量増加と ALT 又は AST 上昇のリスクとが関連するかを検討するため、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。この解析では、ALT 又は AST 上昇のリスクに対するベースラインの共変量の影響も評価した。なお、解析感度を高めるために ULN の 3 倍以上の ALT 及び AST 上昇の両方のデータを統合し、1 件の事象は、ALT 上昇、AST 上昇、又はその両方を発現した事象と定義した。単一のアミノトランスフェラーゼの上昇は臨床転帰と関連しないが、事象数が限られていることを考慮し、最も感度の高い E-R 解析を行うために当該基準を選択した。

Cox 比例ハザードモデルで使用する定常状態における CC112273 の AUC は、最終 PPK モデルから得られた事後パラメータ推定値により算出した。フルモデルの共変量には、疾患（UC 又は RMS）、年齢、性別、体重、血清アルブミン、喫煙状況、抗 TNF 薬の治療歴、コルチコステロイドの併用及び人種（日本人）の影響を含めた。

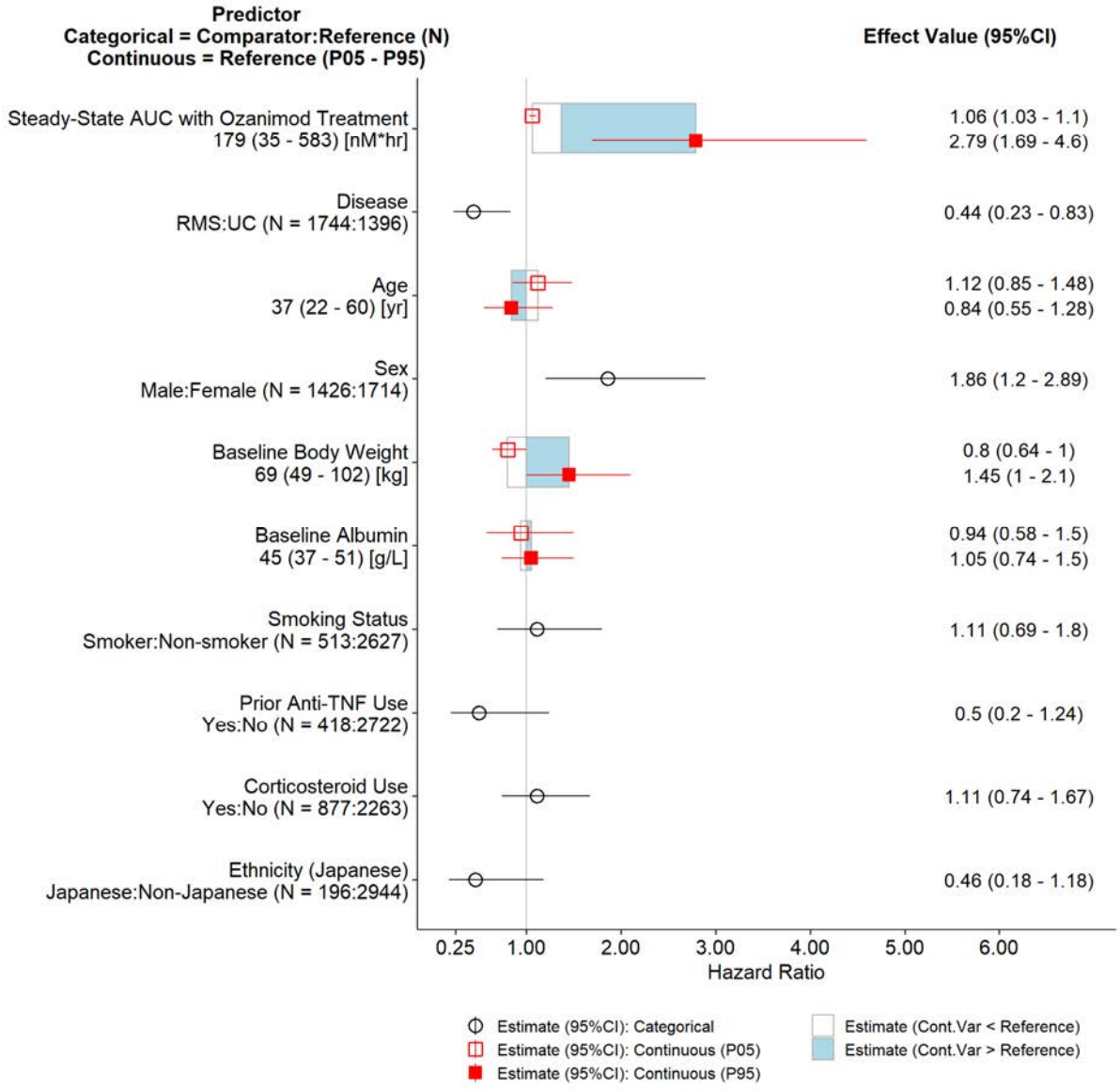
フルモデルに含めた共変量の影響を Figure 3.4.3.1-1 に示した。

CC112273 の曝露量増加と ALT 又は AST 上昇のリスクの間には正の相関が認められ、ALT 又は AST 上昇のリスクは女性と比較して男性で有意に高く、さらに RMS 患者と比較して UC 患者で有意に高かった。人種（日本人）の影響を含むその他の共変量は有意ではなかった。



Approved v2.0

**Figure 3.4.3.1-1:** アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇についての **E-R** フルモデルの共変量効果プロット




Source: Module 5.3.3.5-5, Figure 5.5.1.2-1
Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUCss = AUC at steady state; CI = confidence interval; Cont.Var = continuous variable; N = number of subjects; nM = nmol/L; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; RMS = relapsing multiple sclerosis; TNF = tumor necrosis factor; UC = ulcerative colitis.
Note: The reference individual had a CC112273 AUCss of 0 nmol•h/L, UC disease, was 37 years of age, female, had a baseline body weight of 69 kg, baseline albumin of 45 g/L, was a nonsmoker, did not have prior anti-TNF use, did not use corticosteroids, and was of non-Japanese ethnicity.



Approved v2.0

フルモデルから変数減少法により共変量を絞り込み（CC112273 の曝露量以外）、最終モデルを構築した。当初構築した最終モデルには人種（日本人）の影響は含まれなかったが、日本人集団における ALT 又は AST 上昇のリスクをより正確に予測するために人種（日本人）の影響を最終モデルに含めた。最終モデル（人種の影響を含む）により推定された共変量のハザード比及び 95%CI を Table 3.4.3.1-1 に示した。

**Table 3.4.3.1-1: 最終 E-R モデルより推定されたアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇のハザード比及び 95%CI**

| Characteristic | Hazard Ratio | 95% CI |
|---|---|---|
| **Exposure (Ozanimod Treatment)** | | |
| 5th Quantile CC112273 AUCss (35 nmol•h/L) | 1.06 | 1.03, 1.09 |
| 95th Quantile CC112273 AUCss (583 nmol•h/L) | 2.75 | 1.72, 4.42 |
| **Disease** | | |
| UC | Reference | NA |
| RMS | 0.57 | 0.34, 0.98 |
| **Sex** | | |
| Female | Reference | NA |
| Male | 2.3 | 1.58, 3.37 |
| **Japanese Ethnicity** | | |
| Non-Japanese | Reference | NA |
| Japanese | 0.43 | 0.17, 1.08 |

Source: Module 5.3.3.5-5, Table 5.5.5-1
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; CI = confidence interval; NA = not applicable; RMS = relapsing multiple sclerosis; UC = ulcerative colitis.
Note: The reference individual had a CC112273 AUCss of 0 nmol•h/L, UC disease, and was a non-Japanese female.

安全性 E-R 解析の結果、CC112273 の曝露量増加は ALT 又は AST 上昇のリスク上昇と関連する可能性が示唆された。なお、様々な内因性及び外因性要因による曝露量の変化の状況を説明するため、CC112273 の曝露量の増加に伴う導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）の ALT 又は AST 上昇の発現割合を最終モデルにより予測した（Table 3.4.3.1-2）。定常状態における CC112273 の AUC が 0.92 mg QD 投与時の UC 患者全体の中央値である 269 nmol•h/L のときの発現割合は、導入期（12 週間）における男性の日本人及び日本人以外の UC 患者でそれぞれ 1.2%及び 2.7%、女性の日本人及び日本人以外の UC 患者でそれぞれ 0.5%及び 1.2%であった。導入期＋維持期（計 52 週間）では、男性の日本人及び日本人以外の UC 患者でそれぞれ 4.4%及び 10.0%、女性の日本人及び日本人以外の UC 患者でそれぞれ 2.0%及び 4.5%であった。さらに、定常状態における CC112273 の AUC がオザニモド 0.92 mg QD 投与時の中央値である 269 nmol•h/L から 538 nmol•h/L へと 2 倍（100%）増加したときの ALT 又は AST 上昇の発現割合は、導入期（12 週間）において日本人及び日本人以外



Approved v2.0

の UC 患者でそれぞれ 0.5%～1.2%から 0.8%～1.9%及び 1.2%～2.7%から 1.9%～4.3%に、また導入期＋維持期（計 52 週間）においても日本人及び日本人以外の UC 患者でそれぞれ 2.0%～4.4%から 3.1%～7.0%及び 4.5%～10.0%から 7.1%～15.5%に増加すると予測された。また、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の AUC が日本人 UC 患者における中央値である 508 nmol•h/L から 1016 nmol•h/L へと 2 倍増加すると、ALT 又は AST 上昇の発現割合は導入期（12 週間）で 0.8%～1.8%から 1.9%～4.3%に、また導入期＋維持期（計 52 週間）では 2.9%～6.7%から 7.0%～15.3%に増加すると予測された。しかしながら、肝機能検査値の上昇が認められた場合、ほとんどが無症候性であり、投与継続中に回復し、重度の薬物性肝障害に至ることはなく、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量範囲では、ALT 又は AST 上昇の発現割合は非常に低かった。全体として、ALT 又は AST 上昇の発現割合は非常に低く、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量範囲では、有害事象の発現リスクは低いと考えられる。なお、日本人 UC 患者の定常状態における CC112273 の AUC がアジア人以外の UC 患者と比較して約 2 倍高くなることが認められたが、日本人 UC 患者でアジア人以外の UC 患者と比較して ALT 又は AST 上昇の発現リスクが上昇する傾向は示唆されなかった。

**Table 3.4.3.1-2: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の曝露量（AUCss）が変動した時の導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇の発現割合の予測値（95%CI）**

| CC112273 AUCss (nmol•h/L) | Group | Sex | Japanese Ethnicity | Predicted Probability | 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| **Week 12 (Induction Period)** | | | | | |
| 0 | Placebo | Female | Japanese | 0.3% | 0.0%, 0.6% |
| | | | Non-Japanese | 0.7% | 0.3%, 1.2% |
| | | Male | Japanese | 0.7% | 0.1%, 1.4% |
| | | | Non-Japanese | 1.7% | 0.9%, 2.5% |
| 269 | All UC subjects | Female | Japanese | 0.5% | 0.0%, 1.0% |
| | | | Non-Japanese | 1.2% | 0.6%, 1.8% |
| | | Male | Japanese | 1.2% | 0.2%, 2.2% |
| | | | Non-Japanese | 2.7% | 1.6%, 3.8% |
| 538 | All UC subjects | Female | Japanese | 0.8% | 0.1%, 1.6% |
| | | | Non-Japanese | 1.9% | 1.0%, 2.8% |
| | | Male | Japanese | 1.9% | 0.2%, 3.5% |
| | | | Non-Japanese | 4.3% | 2.4%, 6.2% |



Approved v2.0

**Table 3.4.3.1-2:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の曝露量（AUCss）が変動した時の導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇の発現割合の予測値（95%CI）**

| CC112273 AUCss (nmol•h/L) | Group | Sex | Japanese Ethnicity | Predicted Probability | 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| 508 | Japanese UC subjects | Female | Japanese | 0.8% | 0.1%, 1.5% |
| | | Male | Japanese | 1.8% | 0.2%, 3.3% |
| 1016 | Japanese UC subjects | Female | Japanese | 1.9% | 0.0%, 3.7% |
| | | Male | Japanese | 4.3% | 0.0%, 8.3% |
| **Week 52 (Induction + Maintainance Period)** | | | | | |
| 0 | Placebo | Female | Japanese | 1.2% | 0.1%, 2.4% |
| | | | Non-Japanese | 2.8% | 0.1%, 4.5% |
| | | Male | Japanese | 2.8% | 0.4%, 5.2% |
| | | | Non-Japanese | 6.4% | 3.1%, 9.6% |
| 269 | All UC subjects | Female | Japanese | 2.0% | 0.3%, 3.6% |
| | | | Non-Japanese | 4.5% | 2.1%, 6.8% |
| | | Male | Japanese | 4.4% | 0.8%, 7.9% |
| | | | Non-Japanese | 10.0% | 5.4%, 14.4% |
| 538 | All UC subjects | Female | Japanese | 3.1% | 0.5%, 5.7% |
| | | | Non-Japanese | 7.1% | 3.2%, 10.7% |
| | | Male | Japanese | 7.0% | 1.3%, 12.4% |
| | | | Non-Japanese | 15.5% | 7.9%, 22.5% |
| 508 | Japanese UC subjects | Female | Japanese | 2.9% | 0.4%, 5.4% |
| | | Male | Japanese | 6.7% | 1.3%, 11.7% |
| 1016 | Japanese UC subjects | Female | Japanese | 7.0% | 0.3%, 13.2% |
| | | Male | Japanese | 15.3% | 0.8%, 27.7% |

Source: Module 5.3.3.5-5, Table 5.5.5-2 and Table 5.5.5-3
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; CI = confidence interval; QD = once daily; UC = ulcerative colitis.
Notes: The median value of CC112273 AUCss in all subjects with UC received 0.92-mg ozanimod QD doses in the safety E-R analysis dataset is 269 nmol•h/L (a reference exposure). The median value of CC112273 AUCss in all Japanese subjects with UC received 0.92-mg ozanimod QD doses in the safety E-R analysis dataset is 508 nmol•h/L (a reference exposure for Japanese UC population).



Approved v2.0

#### 3.4.3.2 感染症および寄生虫症の曝露-反応解析

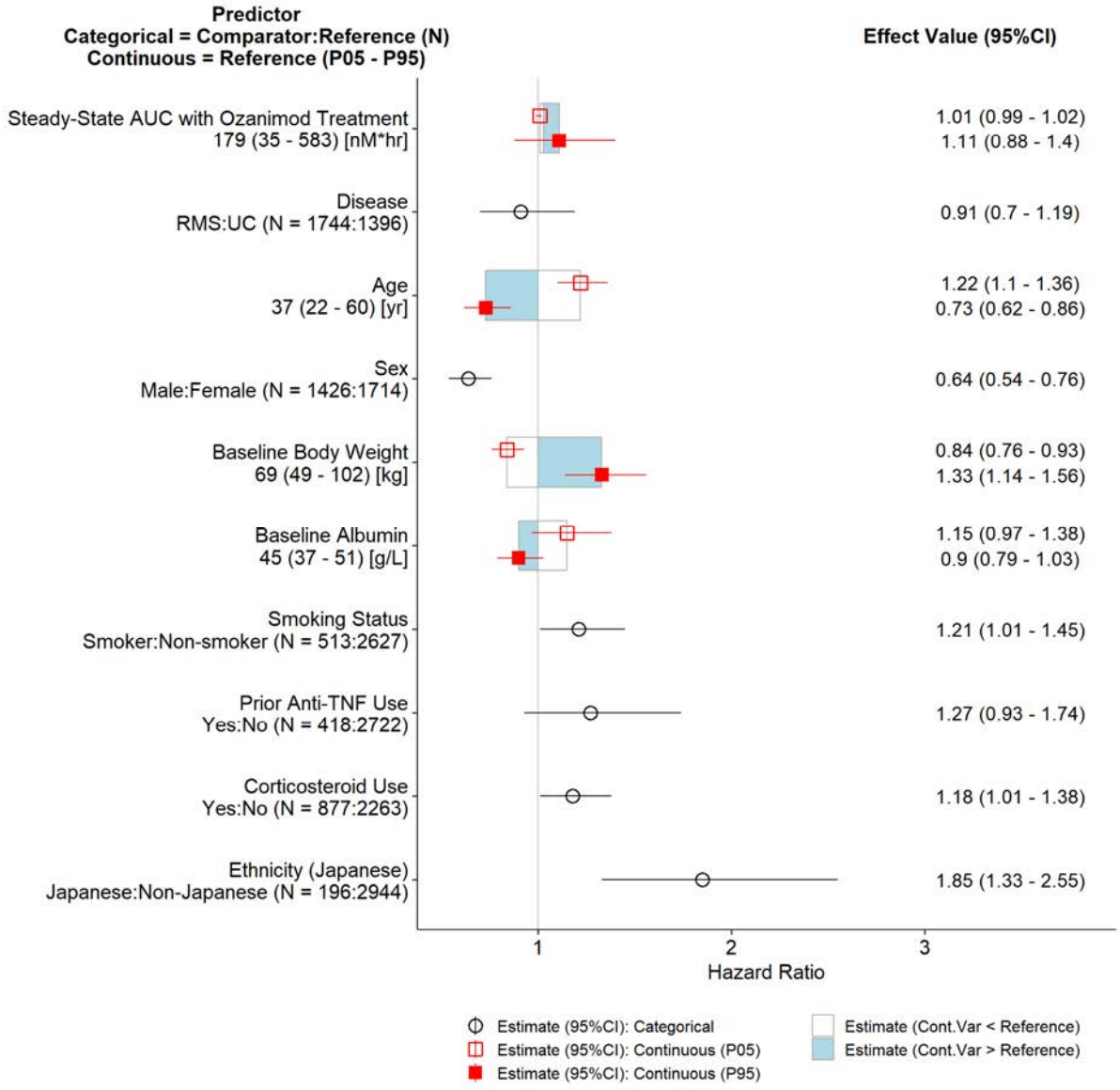
オザニモドはリンパ球数を減少させる機序を有するため、オザニモドを投与した患者では感染症に罹患する可能性が高くなることが懸念される。したがって、定常状態における CC112273 の曝露量（AUC）と「感染症および寄生虫症」SOC の有害事象の発現との関係を評価することを目的として E-R 解析を実施した。なお、海外 UC 患者を対象とした第 3 相試験（RPC01-3101 試験）及び日本人 UC 患者を対象とした第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験）の導入期において、感染症の発現割合はプラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群で同程度であり（RPC01-3101 試験の導入期：それぞれ 11.6%及び 11.6%；RPC01-3103 試験の導入期：それぞれ 20.0%及び 12.3%）、さらに RPC01-3103 試験の導入期＋維持期（計 52 週間）においても、感染症の発現割合はプラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群で同程度であった（それぞれ 32.3%及び 32.3%）。E-R 解析には Cox 比例ハザードモデルを用い、感染症および寄生虫症の発現リスクに対するベースラインの共変量の影響も評価した。

この Cox 比例ハザードモデルで使用する定常状態における CC112273 の AUC は、最終 PPK モデルから得られた事後パラメータ推定値により算出した。フルモデルの共変量には、疾患（UC 又は RMS）、年齢、性別、体重、血清アルブミン、喫煙状況、抗 TNF 薬の治療歴、コルチコステロイドの併用及び人種（日本人）の影響を含めた。フルモデルに含めた共変量の影響を Figure 3.4.3.2-1 に示した。年齢、性別、体重、喫煙状況、コルチコステロイドの併用及び人種（日本人）は感染症の発現リスクに対して有意な共変量であった。一方で、CC112273 の曝露量及びその他の因子は感染症の発現リスクに対して有意な共変量ではなかった。



Approved v2.0

**Figure 3.4.3.2-1:** 感染症および寄生虫症についての E-R フルモデルの共変量効果プロット




Source: Module 5.3.3.5-5, Figure 5.6.1.2-1
Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUCss = AUC at steady state; CI = confidence interval; Cont.Var = continuous variable; N = number of subjects; nM = nmol/L; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; RMS = relapsing multiple sclerosis; TNF = tumor necrosis factor; UC = ulcerative colitis.
Note: The reference individual had a CC112273 AUCss of 0 nmol•h/L, UC disease, was 37 years of age, female, had a baseline body weight of 69 kg, baseline albumin of 45 g/L, was a nonsmoker, did not have prior anti-TNF use, did not use corticosteroids, and was a non-Japanese ethnicity.



Approved v2.0

フルモデルから変数減少法により共変量を絞り込み（CC112273 の曝露量以外）、最終モデルを構築した。最終モデルにより推定された共変量のハザード比及び 95%CI を Table 3.4.3.2-1 に示した。

**Table 3.4.3.2-1: 最終 E-R モデルより推定された感染症および寄生虫症のハザード比及び 95%CI**

| Characteristic | Hazard Ratio | 95% CI |
|---|---|---|
| **Exposure** | | |
| 5th Quantile CC112273 AUCss (35 nmol•h/L) | 1.01 | 0.99, 1.02 |
| 95th Quantile CC112273 AUCss (583 nmol•h/L) | 1.13 | 0.9, 1.43 |
| **Age** | | |
| 5th Quantile (22 years) | 1.19 | 1.312, 1.07 |
| 95th Quantile (60 years) | 0.77 | 0.66, 0.90 |
| **Sex** | | |
| Female | Reference | NA |
| Male | 0.64 | 0.54, 0.76 |
| **Baseline Body Weight** | | |
| 5th Quantile (49 kg) | 0.84 | 0.92, 0.76 |
| 95th Quantile (102 kg) | 1.34 | 1.15, 1.57 |
| **Smoking Status** | | |
| Nonsmoker | Reference | NA |
| Smoker | 1.16 | 0.97, 1.38 |
| **Corticosteroid Use** | | |
| No prior use | Reference | NA |
| Prior use | 1.23 | 1.05, 1.43 |
| **Japanese Ethnicity** | | |
| Non-Japanese | Reference | NA |
| Japanese | 2.16 | 1.64, 2.86 |

Source: Module 5.3.3.5-5, Table 5.6.3-1
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; CI = confidence interval; NA = not applicable.
Note: The reference individual had a CC112273 AUCss of 0 nmol•h/L, was 37 years of age, female, had a baseline body weight of 69 kg, and was a nonsmoker, and was of non-Japanese ethnicity.

感染症の発現割合にプラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群の間で意味のある差は認められず、CC112273 の曝露量及び感染症の発現リスクとの有意な関連も認められなかった。一方で、若齢、女性、高体重、コルチコステロイドの併用及び日本人では、感染症および寄生虫症の発現リスクが有



Approved v2.0

意に高かった。定常状態における CC112273 の AUC との関連は統計学的に有意ではなかったものの、定常状態における CC112273 の曝露量（AUC）がオザニモド 0.92 mg QD 投与時の中央値と比較してその曝露分布の 95 パーセンタイル値（583 nmol•h/L）であった場合にそのハザード比の点推定値は 1.13 であり、CC112273 の曝露量増加に伴い、ごくわずかに感染症および寄生虫症の発現リスクを上昇させる傾向が示唆された。

最終モデルにより予測された導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）の感染症および寄生虫症の発現割合を Table 3.4.3.2-2 に示す。定常状態における CC112273 の AUC が 0.92 mg QD 投与時の UC 患者全体の中央値である 269 nmol•h/L のときの発現割合は、導入期（12 週間）における男性の日本人及び日本人以外の UC 患者でそれぞれ 16.0%及び 7.7%、女性の日本人及び日本人以外の UC 患者でそれぞれ 23.8%及び 11.8%であった。導入期＋維持期（計 52 週間）では、男性の日本人及び日本人以外の UC 患者でそれぞれ 39.8%及び 20.9%、女性の日本人及び日本人以外の UC 患者でそれぞれ 54.6%及び 30.6%であった。なお、定常状態における CC112273 の AUC がオザニモド 0.92 mg QD 投与時の中央値である 269 nmol•h/L から 538 nmol•h/L へと 2 倍増加したときの感染症および寄生虫症の発現割合は、導入期（12 週間）において日本人及び日本人以外の UC 患者でそれぞれ 16.0%～23.8%から 16.9%～25.0%及び 7.7%～11.8%から 8.2%～12.5%と同程度に、また導入期＋維持期（計 52 週間）においても日本人及び日本人以外の UC 患者でそれぞれ 39.8%～54.6%から 41.5%～56.7%及び 20.9%～30.6%から 22.0%～32.1%と同程度になると予測された。さらに、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の AUC が日本人 UC 患者における中央値である 508 nmol•h/L から 1016 nmol•h/L へと 2 倍増加すると、感染症および寄生虫症の発現割合は導入期（12 週間）で 16.8%～24.9%から 18.5%～27.3%、導入期＋維持期（計 52 週間）で 41.3%～56.4%から 44.8%～60.3%と同程度になると予測された。CC112273 の曝露量と感染症および寄生虫症の発現との有意な関連は認められず、オザニモドを 0.46 mg 又は 0.92 mg QD 投与した時の CC112273 の曝露量範囲において予測された感染症および寄生虫症の発現リスクの変動は限定的であったことから、CC112273 の曝露量は感染症および寄生虫症の発現リスクに対して臨床的に意味のある影響をもたらさないと考えられる。

**Table 3.4.3.2-2: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の曝露量（AUCss）が変動した時の導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）における感染症および寄生虫症の発現割合の予測値（95% CI）**

| CC112273 AUCss (nmol•h/L) | Group | Sex | Japanese Ethnicity | Predicted Probability | 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| **Week 12 (Induction Period)** | | | | | |
| 0 | Placebo | Female | Japanese | 22.7% | 16.0%, 28.8% |
| | | | Non-Japanese | 11.2% | 9.5%, 12.9% |
| | | Male | Japanese | 15.2% | 10.9%, 19.3% |
| | | | Non-Japanese | 7.3% | 6.0%, 8.7% |



Approved v2.0

**Table 3.4.3.2-2:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の曝露量（AUCss）が変動した時の導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）における感染症および寄生虫症の発現割合の予測値（95% CI）**

| CC112273 AUCss (nmol•h/L) | Group | Sex | Japanese Ethnicity | Predicted Probability | 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| 269 | All UC subjects | Female | Japanese | 23.8% | 17.6%, 29.6% |
| | | | Non-Japanese | 11.8% | 10.3%, 13.3% |
| | | Male | Japanese | 16.0% | 11.9%, 19.9% |
| | | | Non-Japanese | 7.7% | 6.4%, 9.1% |
| 538 | All UC subjects | Female | Japanese | 25.0% | 18.3%, 31.1% |
| | | | Non-Japanese | 12.5% | 10.3%, 14.5% |
| | | Male | Japanese | 16.9% | 12.3%, 21.2% |
| | | | Non-Japanese | 8.2% | 6.4%, 9.9% |
| 508 | Japanese UC subjects | Female | Japanese | 24.9% | 18.3%, 30.9% |
| | | Male | Japanese | 16.8% | 12.3%, 21.0% |
| 1016 | Japanese UC subjects | Female | Japanese | 27.3% | 17.7%, 35.7% |
| | | Male | Japanese | 18.5% | 11.6%, 24.8% |
| **Week 52 (Induction + Maintainance Period)** | | | | | |
| 0 | Placebo | Female | Japanese | 52.6% | 40.1%, 62.5% |
| | | | Non-Japanese | 29.2% | 25.6%, 32.6% |
| | | Male | Japanese | 38.1% | 28.7%, 46.2% |
| | | | Non-Japanese | 19.9% | 16.7%, 22.9% |
| 269 | All UC subjects | Female | Japanese | 54.6% | 43.3%, 63.7% |
| | | | Non-Japanese | 30.6% | 27.8%, 33.3% |
| | | Male | Japanese | 39.8% | 31.0%, 47.4% |
| | | | Non-Japanese | 20.9% | 17.8%, 23.9% |
| 538 | All UC subjects | Female | Japanese | 56.7% | 44.8%, 66.0% |
| | | | Non-Japanese | 32.1% | 27.6%, 36.2% |
| | | Male | Japanese | 41.5% | 31.9%, 49.8% |
| | | | Non-Japanese | 22.0% | 17.6%, 26.1% |
| 508 | Japanese UC subjects | Female | Japanese | 56.4% | 44.8%, 65.7% |
| | | Male | Japanese | 41.3% | 31.9%, 49.5% |
| 1016 | Japanese UC subjects | Female | Japanese | 60.3% | 43.5%, 72.2% |
| | | Male | Japanese | 44.8% | 30.3%, 56.2% |

Source: Module 5.3.3.5-5, Table 5.6.3-2 and Table 5.6.3-3



Approved v2.0

Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; CI = confidence interval; QD = once daily; UC = ulcerative colitis.
Note: The median value of CC112273 AUCss in all subjects with UC received 0.92-mg ozanimod QD doses in the safety E-R analysis dataset is 269 nmol•h/L (a reference exposure). The median value of CC112273 AUCss in all Japanese subjects with UC received 0.92-mg ozanimod QD doses in the safety E-R analysis dataset is 508 nmol•h/L (a reference exposure for the Japanese UC population). Since the impact of smoking status was not statistically significant in the final model and the impacts of baseline body weight and corticosteroid use were limited, a reference individual was defined as a subject who was 37 years of age, a nonsmoker, and had a baseline body weight of 69 kg.

### 3.4.4 心拍数の曝露-反応解析

S1P 調節薬の投与による一過性かつ用量依存的な HR 低下が知られている[12]。HR に対する作用は、反復投与することで、受容体の脱感作及び内在化、並びに心臓の $S1P_1$ の分解に続いて減弱する[13]。オザニモドの臨床試験では、オザニモドを開始用量 0.23 mg QD で 4 日間投与、続いて 0.46 mg QD で 3 日間投与する 7 日間の漸増投与により、初回投与時及び用量漸増期の HR に対する影響が軽減された（RPC01-1910 試験）。

RPC01-1910 試験（2.2.12 項、投与期 1）において、漸増投与期の 1 日目（0.23 mg）、5 日目（0.46 mg）及び 8 日目（0.92 mg）並びに 28 日目（0.92 mg）の投与終了時の HR に対するオザニモドの影響を評価するため、ホルター心電図に基づく HR のデータ（1 時間ごとの HR 平均値）とオザニモド、CC112273 及び RP101988 の血漿中濃度を用いて、HR とオザニモド投与との関係を事後解析により評価した（モジュール 5.3.4.1-2）。プラセボ投与を受けた被験者については、オザニモドの投与を受けた被験者と同じ解析時点で HR を評価した。

HR［各測定日の投与前値からの変化量及びベースライン（投与 1 日目）からの変化量］に対するオザニモド及び活性代謝物（CC112273 及び RP101988）の血漿中濃度の影響について線形混合効果モデルにより評価した。HR の各測定日の投与前値からの変化量に対するオザニモド及び活性代謝物の血漿中濃度の影響を Table 3.4.4-1 に示す。投与日毎に解析を行い、HR の投与前値、投与群及び測定対象の血漿中濃度を固定効果とし、切片を変量効果とした。

**Table 3.4.4-1: オザニモド、CC112273 及び RP101988 の血漿中濃度及び心拍数の変化量の線形混合効果モデル解析におけるパラメータ推定値（心拍数の各測定日の投与前値からの変化量）**

| | Estimate (90% CI) of Plasma Concentration Coefficient | | | Type 3 Tests of Fixed Effects (Pr > F) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dosing Day** | **Ozanimod** | **RP101988** | **CC112273** | **Ozanimod** | **RP101988** | **CC112273** |
| Day 1 | -0.0040 (-0.0305, 0.0226) | -0.0287 (-0.0454, -0.0121) | -0.0116 (-0.0181, -0.0051) | 0.81 | 0.005 | 0.003 |
| Day 5 | 0.0056 (-0.0059, 0.0172) | -0.0133 (-0.0218, -0.0048) | -0.0016 (-0.0038, 0.0006) | 0.42 | 0.01 | 0.22 |



Approved v2.0

**Table 3.4.4-1:** **オザニモド、CC112273 及び RP101988 の血漿中濃度及び心拍数の変化量の線形混合効果モデル解析におけるパラメータ推定値（心拍数の各測定日の投与前値からの変化量）**

| | Estimate (90% CI) of Plasma Concentration Coefficient | | | Type 3 Tests of Fixed Effects (Pr > F) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Day 8 | -0.0005 (-0.0062, 0.0052) | -0.0039 (-0.0078, 0.0001) | 0.0002 (-0.0008, 0.0012) | 0.89 | 0.11 | 0.73 |
| Day 28 | 0.0012 (-0.0043, 0.0067) | -0.0009 (-0.0047, 0.0028) | 0.0007 (0.0003, 0.0011) | 0.72 | 0.68 | 0.002 |

Source: RPC01-1910 Post Hoc Heart Rate Analysis Table 19
Note: The results of the linear mixed model analysis with the three analytes (ozanimod, CC112273, and RP101988) used to estimate the effect of the plasma concentrations on HR change from daily predose.

HR の各測定日の投与前値からの変化量については、オザニモド及び活性代謝物の血漿中濃度の HR 変化量に対する影響（傾きの点推定値）は投与 1 日目及び 5 日目には概ね負の値を示し、その一部は統計学的に有意であった。一方で、投与 8 日目の血漿中濃度の HR 変化量に対する影響は投与 1 日目及び投与 5 日目と比較して減少して 0 に近づき、さらに投与 28 日目の傾きの点推定値は RP101988 の影響を除いて 0 より大きく、CC112273 の影響は統計学的に有意であった。解析結果から投与 28 日目には投与前値からの変化量の傾きが正であったことより、まだ HR の低下について回復傾向が続いていることが示唆された。線形混合効果モデルにオザニモド及び活性代謝物（CC112273 及び RP101988）の血漿中濃度のいずれかの影響を含めた解析においても、投与 1 日目及び投与 5 日目に血漿中濃度の HR 変化量に対する統計学的に有意な負の影響が認められた（モジュール 5.3.4.1-2、Table 16、Table 17 及び Table 18）。その負の傾きは投与 1 日目から投与 5 日目、さらには投与 28 日目にかけて経時的に減少したことから、HR に対するオザニモド及び活性代謝物（CC112273 及び RP101988）の血漿中濃度の影響の減弱並びに $S1P_1$ の脱感作は漸増投与 5 日目までに始まったことが示唆された。

なお、HR のベースラインからの変化量に対する解析も同様の結果を示した。

HR に関する事後解析の詳細については RPC01-1910 試験の HR に関する事後解析報告書を参照のこと（モジュール 5.3.4.1-2）。

### 3.4.5 濃度-QTc 解析

オザニモド及び主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）が QT 間隔に及ぼす影響を評価するため、RPC01-1911 試験及び RPC01-1914 試験から得られたデータを用いて、2 つの C-QTc 解析を実施した。試験デザインの詳細は 2.2.13 項及び 2.2.16 項に記載した。解析及び結果の詳細は解析報告書に示し（モジュール 5.3.4.1-3 及び 5.3.3.4-8）、以下の各項に結果の概要を示す。



Approved v2.0

RPC01-1911 試験の C-QTc 解析には 81 例の健康被験者データ（時間を一致させた 2556 の濃度-心電図データ）が含まれ、このうち 12 例にプラセボ、69 例にオザニモドが投与され（0.23 mg から 0.46 mg、0.92 mg 又は 1.84 mg への漸増投与を含む 28 日間の反復投与）、オザニモド、CC112273 及び微量活性代謝物 RP101988 の濃度測定値が使用された。RPC01-1914 試験の C-QTc 解析には 54 例の健康被験者データ（時間を一致させた 2881 の濃度-心電図データ）が含まれ、このうち 26 例にプラセボ、28 例にオザニモドが投与され（0.23 mg から 1.84 mg への漸増投与を含む 28 日間の反復投与）、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の濃度測定値が使用された。治験実施計画書に規定した PK 評価用検体採取時点（RPC01-1911 試験：投与前日並びに投与 1 及び 28 日目、RPC01-1914 試験：投与前日並びに投与 1、5、8 及び 28 日目）の付近でホルター心電図による ECG 測定を 3 回繰り返した。QT 値の RR についての補正方法は、QTcB、QTcF 及び QTcP が検討され、最も QT に対する心拍の影響を低減した QTcP を最終的に用いることとした。

標準的な goodness-of-fit プロットによるモデルの当てはまりの評価及び視覚的事後予測性能評価に基づき、次の 2 つのステップからモデルを構築した。1）それぞれの測定対象について線形又は非線形の C-QTc 関係を仮定したモデルを検討、2）最も当てはまりの良い測定対象のモデルに他の測定対象の影響を追加し、段階的に妥当性を評価。QTc に対するオザニモド投与の影響は、RPC01-1911 試験の C-QTc 解析では QTcP と CC112273 濃度の関係を特徴づける Emax モデル、RPC01-1914 試験の C-QTc 解析では QTcP と CC1084037 濃度の関係を特徴づける Emax モデルで最もよく記述された。その他の測定対象の C-QTc 関係を追加しても、モデルの有意な改善は認められなかった。

RPC01-1911 試験の C-QTc 解析において、CC112273 の C-QTc モデルに基づき、ΔΔQTcP を予測した（Figure 3.4.5-1）。この結果より、CC112273 の血漿中濃度は約 15000 pmol/L（約 5390 pg/mL）で C-QTc 関係を示す Emax 曲線はプラトーに達した。

RPC01-1914 試験の C-QTc 解析においては、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 のうち、CC1084037 の C-QTc モデルの目的関数値及び AIC が最も小さかった。しかしながら、オザニモド及びいずれの代謝物も QT 間隔に対する影響は統計学的に有意であり、CC112273 及び CC1084037 それぞれの濃度を組み込んだ C-QTc モデルに基づき、ΔΔQTcP を予測した（Figure 3.4.5-2 及び Figure 3.4.5-3）。この結果より、CC112273 及び CC1084037 の濃度はそれぞれ約 2000 pmol/L（約 720 pg/mL）及び約 200 pmol/L（約 72 pg/mL）で、Emax 曲線はほぼプラトーに達した。いずれの C-QTc 解析についても、検討濃度範囲［RPC01-1911 試験：投与 28 日目の CC112273 の Cmax は 33400 pmol/L（12002 pg/mL）；RPC01-1914 試験：投与 28 日目の CC112273 及び CC1084037 の Cmax はそれぞれ 27700 pmol/L（9950 pg/mL）及び 6280 pmol/L（2270 pg/mL）］において ΔΔQTcP の予測値の片側 95%CI 上限は 10 msec 未満であり、QT 延長に対する臨床的に意味のある影響は示唆されなかった。

なお、オザニモド 0.92 mg を QD 投与した時の UC 患者（全体集団）の定常状態における CC112273 及び CC1084037 の Cmax の予測値はそれぞれ 12000 pmol/L（4313 pg/mL）及び 2316 pmol/L（837 pg/mL）、実際のオザニモドの投与経験並びに安全性の E-R 解析結果に基づく用量調整を不要



Approved v2.0

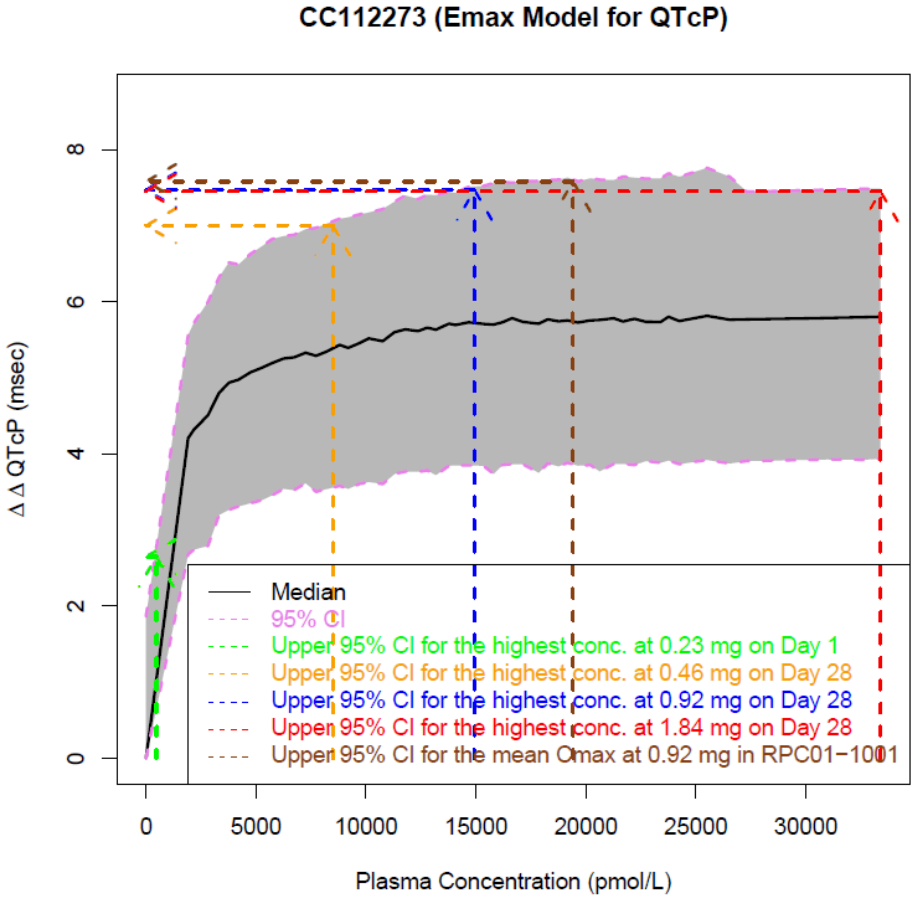
とする“worst case scenario”（女性、CYP2C8 阻害薬併用にて約 2 倍の曝露上昇が予想される）としての定常状態における CC112273 及び CC1084037 の Cmax の予測値はそれぞれ 24000 pmol/L 及び 4632 pmol/L であり、いずれも C-QTc 関係を示す Emax 曲線のプラトーに位置し、“worst case scenario”においても ΔΔQTcP の予測値の 95%CI 上限は 10 msec 未満であった。

PPK モデルにより予測した RPC01-3103 試験の日本人 UC 患者にオザニモド 0.92 mg を QD 投与した時の定常状態における CC112273 の Cmax の幾何平均値は 20400 pmol/L であり、“worst case scenario”における CC112273 及び CC1084037 の定常状態における Cmax の幾何平均値はそれぞれ 40800 pmol/L 及び 7874 pmol/L と推定され、わずかに C-QTc 解析において検討された CC112273 及び CC1084037 の濃度範囲を上回ったものの、Emax モデルで記述された C-QTc 関係を外挿しても、ΔΔQTcP の予測値の 95%CI 上限は 10 msec 未満であると考えられる。なお、RPC01-3103 試験の導入期＋維持期において 480 msec 超、ベースラインから 60 msec 超又は 30 msec 超の QTcF の延長を示した患者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 0%（0/65 例）、0%（0/65 例）又は 0%（0/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群で 3.0%（2/67 例）、3.0%（2/67 例）又は 7.5%（5/67 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 0%（0/64 例）、0%（0/64 例）又は 6.3%（4/64 例）であり、オザニモドの投与量に依存した明らかな QTcF の延長傾向は示唆されなかった。



Approved v2.0

**Figure 3.4.5-1:** **RPC01-1911 試験における Emax の 95%CI を用いたオザニモド投与後の CC112273 濃度と ΔΔQTcP との関係の予測**

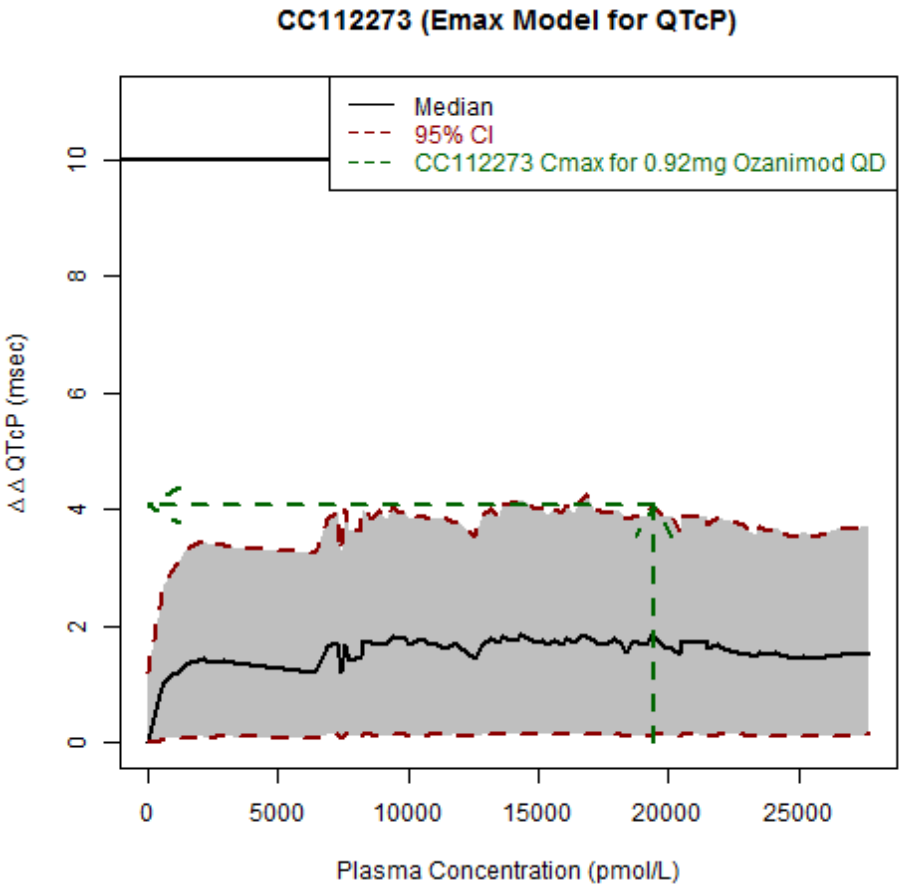



Source: RPC01-1911 CSR Appendix 16.2.9, Figure 20
Abbreviations: ΔΔQTcP = placebo-corrected change from baseline QTcP; Emax = maximum effect; QTcP = QT interval corrected using population-derived formula .



Approved v2.0

**Figure 3.4.5-2:** **RPC01-1914 試験における Emax の 95%CI を用いたオザニモド投与後の CC112273 濃度と ΔΔQTcP との関係の予測**

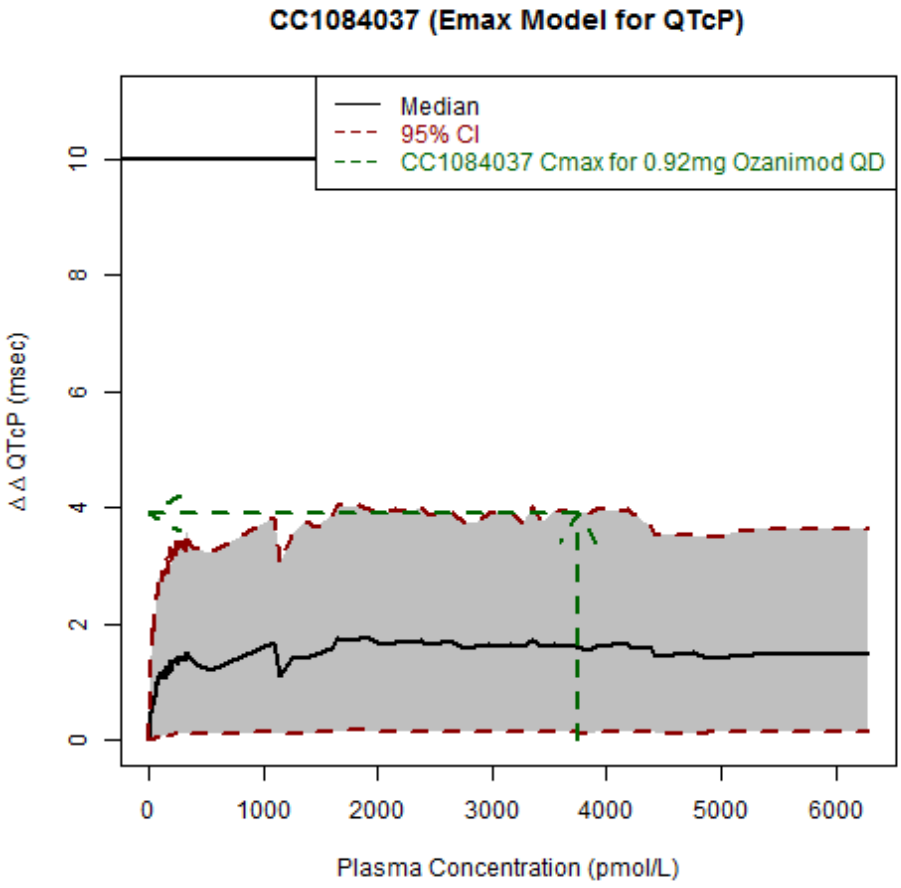



Source: RPC01-1914 CSR Appendix 16.2.9, Figure 17
Abbreviations: ΔΔQTcP = placebo-corrected change from baseline QTcP; CI = confidence interval; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; Emax = maximum effect; QD = once daily; QTcP = QT interval corrected using population-derived formula ; RMS = relapsing multiple sclerosis.
Note: Reference concentration is 19413 pmol/L, which is the Cmax,ss of CC112273 in RMS patients receiving ozanimod 0.92 mg QD treatment in Study RPC01-1001.



Approved v2.0

**Figure 3.4.5-3:** **RPC01-1914 試験における Emax の 95%CI を用いたオザニモド投与後の CC1084037 濃度と ΔΔQTcP との関係の予測**




Source: RPC01-1914 CSR Appendix 16.2.9, Figure 15
Abbreviations: ΔΔQTcP = placebo-corrected change from baseline QTcP; CI = confidence interval; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; Emax = maximum effect; QD = once daily; QTcP = QT interval corrected using population-derived formula .
Note: Reference concentration is 3747 pmol/L, which was approximated to be 0.193 * mean Cmax,ss value of CC112273 (19413 pmol/L) in Study RPC01-1001. The factor of 0.193 was a fitted slope of the Cmax values of CC112273 and CC1084037 on Day 28 in Study RPC01-1914.



Approved v2.0

## 3.5 用量設定の根拠及び治療域

オザニモドの UC 患者における用量設定の妥当性及び UC 患者におけるオザニモドの治療域を明らかにするため、オザニモド及び主要代謝物 CC112273 の PK、リンパ球数減少に関する PK/PD、用量反応関係、有効性及び安全性評価項目に対する E-R 関係を統合して評価した。

### 3.5.1 用量設定の根拠

臨床薬理試験及び PPK 解析の結果、オザニモド及び循環血中の主要な代謝物 CC112273 の PK は 0.46～0.92 mg の用量範囲で用量比例性を示した。海外 UC 患者を対象とした RPC01-202 試験及び日本人 UC 患者を対象とした RPC01-3103 試験では、treat-through デザインを用い、オザニモドの有効性及び安全性をそれぞれ 9 週間及び 12 週間の導入期とそれに続く維持期の結果に基づき検討した。海外 UC 患者及び日本人 UC 患者にオザニモド 0.46 mg を QD 投与したとき、事前に規定した導入期及び維持期の主要評価項目及び副次評価項目（臨床的改善、臨床的寛解及び内視鏡的改善）の結果はいずれもプラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群の間であり、用量反応関係が示された（モジュール 2.7.3.3）。RPC01-3103 試験の導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び臨床的寛解（定義 2）の E-R 解析において、オザニモドの投与は臨床的改善及び臨床的寛解に対する有意な共変量であった。また、導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び維持期の臨床的寛解（定義 2）の E-R 解析において、オザニモドを投与した被験者において CC112273 の曝露量増加に伴い有効性が高まる傾向を示した。

CC112273 の曝露量とリンパ球数の減少との関係を評価する PK/PD 解析では、日本人 UC 患者に 0.46 mg 及び 0.92 mg QD 投与したときのリンパ球数の減少率はそれぞれ 56.1%及び 63.4%となり、0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量でリンパ球数の減少がプラトーにほぼ達すると予測された（3.4.1 項）。この解析結果は RPC01-3103 試験での有効性に関する所見と一致し、オザニモド 0.92 mg が有効性の E-R 関係におけるプラトーに位置し、有効性を発揮するための十分かつ適切な投与量であると考えられた（3.4.2 項）。

UC 患者を対象とした臨床試験（RPC01-202 試験、RPC01-3101 試験及び RPC01-3103 試験）では、0.92 mg QD 投与の忍容性は良好であった。導入期及び維持期において、0.92 mg QD 投与では 0.46 mg QD 投与と比べて数値的に優れた有効性が認められ、試験全体を通じて全体的に頑健な有効性及び安全性プロファイルが示された。さらに、3.4.3 項の安全性 E-R 解析により、日本人 UC 患者にオザニモド 0.92 mg を QD 投与したときに想定される CC112273 の定常状態の AUC の範囲（内因性及び外因性要因に起因した曝露量の変動として、0.92 mg 投与群の中央値に対して最大 2 倍の上昇）において、導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）の ALT 又は AST 上昇の有害事象の発現リスクの明らかな上昇は認められず、「感染症および寄生虫症」SOC の有害事象の発現リスクと CC112273 の曝露量との明らかな関連は示唆されなかった。



Approved v2.0

以上のデータから、日本人を含む UC 患者に対するオザニモドによる UC 治療の至適用量は 0.92 mg であると考えられた。

### 3.5.2 治療域

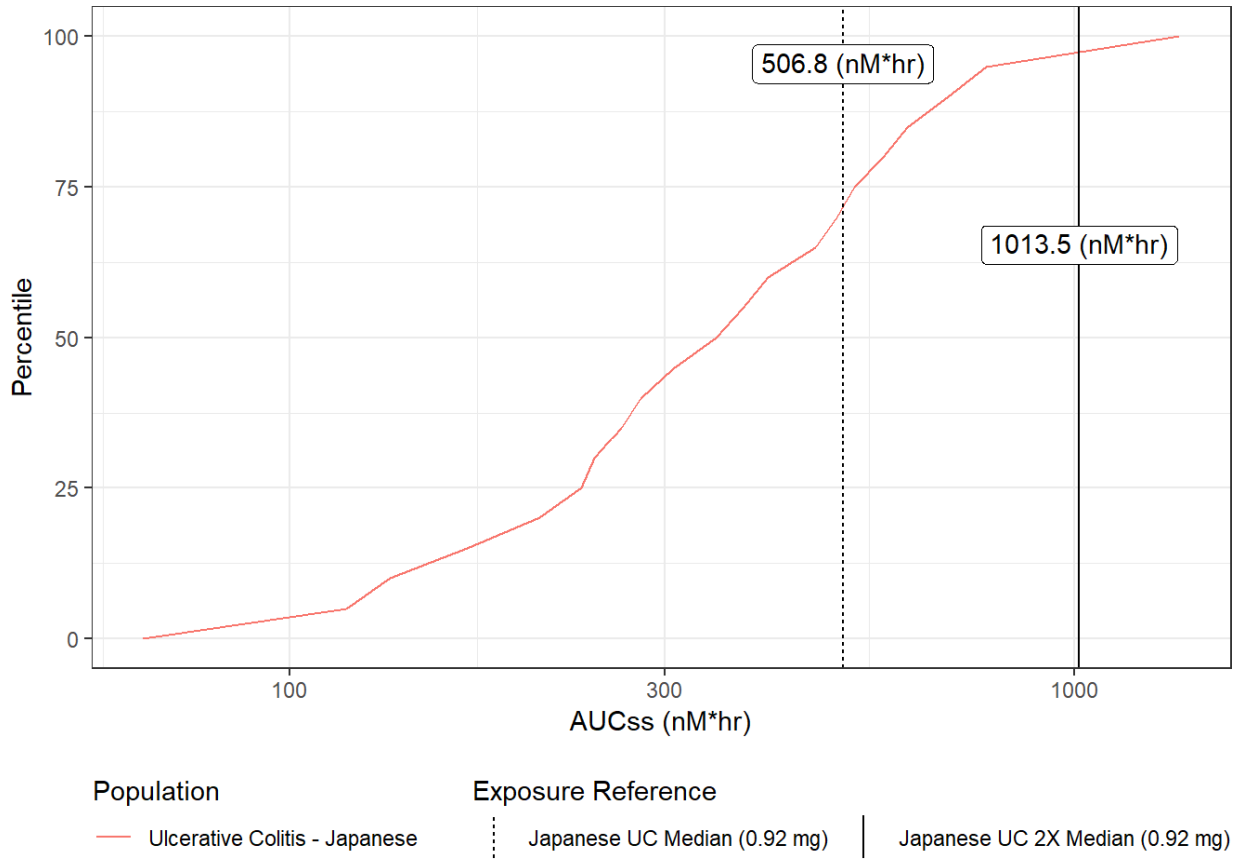
内因性及び外因性要因が CC112273 の曝露量に及ぼす影響、並びに内因性及び外因性要因による CC112273 の曝露量の変動が有効性及び安全性に及ぼす影響を考慮し、治療域について以下のように検討した。海外及び日本人 UC 患者を対象とした第 2 相試験（RPC01-202 試験）及び第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験）ではオザニモド 0.46 mg QD 投与と比べて 0.92 mg QD 投与で高い有効性が示された。RPC01-3103 試験の導入期（12 週時点）の臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び維持期（52 週時点）の臨床的寛解（定義 2）の E-R 解析においても、CC112273 の曝露量増加に伴い有効性が高まる傾向が示された。0.46 mg での CC112273 の曝露量と 0.92 mg での CC112273 の曝露量の差に対して、2 倍以上の CC112273 の曝露量の減少を示す因子は、臨床における有効性を低下させることが予想される。

治療域の上限について、これまでに、典型的な第 2 相又は第 3 相試験でオザニモドを 0.92 mg を超える用量で投与した試験は実施されていないため、日本人 UC 患者における CC112273 の曝露量に基づき評価した。曝露量の範囲は広く、大部分の日本人 UC 患者の定常状態における AUC は、日本人 UC 患者全体のオザニモド 0.92 mg QD 投与したときの曝露量（AUCss）の中央値である 506.8 nmol•h/L の 2 倍（1013.5 nmol•h/L）以下であった（Figure 3.5.2-1）。



Approved v2.0

**Figure 3.5.2-1:** **PPK 解析に基づく日本人潰瘍性大腸炎患者における CC112273 の予測曝露量の分布（RPC01-3103 試験）**




Source: Module 5.3.3.5-4, Figure 5.1.3.2-2
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; nM = nmol/L; PPK = population pharmacokinetics: UC = ulcerative colitis.
Note: Dashed vertical line represents the median AUCss for a Japanese UC subject given 0.92 mg, while the solid vertical line is 2X the median.

安全性に関する E-R モデルを用いて、オザニモドを 0.92 mg QD 投与したときの CC112273 の曝露量が日本人 UC 患者全体の中央値から 2 倍増加した場合の注目すべき有害事象の発現リスクを予測した（Figure 3.5.2-2 及び Figure 3.5.2-3）。3.4.3 項の安全性 E-R 解析において、導入期（12 週間）における ALT 又は AST 上昇の発現割合は、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の曝露量が日本人 UC 患者の中央値（508 nmol•h/L、安全性 E-R 解析データ）の 2 倍（1016 nmol•h/L）に増加すると女性及び男性でそれぞれ 0.8%（95%CI：0.1%、1.5%）から 1.9%（95%CI：0.0%、3.7%）及び 1.8%（95%CI：0.2%、3.3%）から 4.3%（95%CI：0.0%、8.3%）に増加する傾向が示唆された（3.4.3.1 項）。また、導入期及び維持期を合わせた投与 52 週時点までの ALT 又は AST 上昇の発現割合は、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における CC112273 の曝露量が日本人 UC 患者の



Approved v2.0

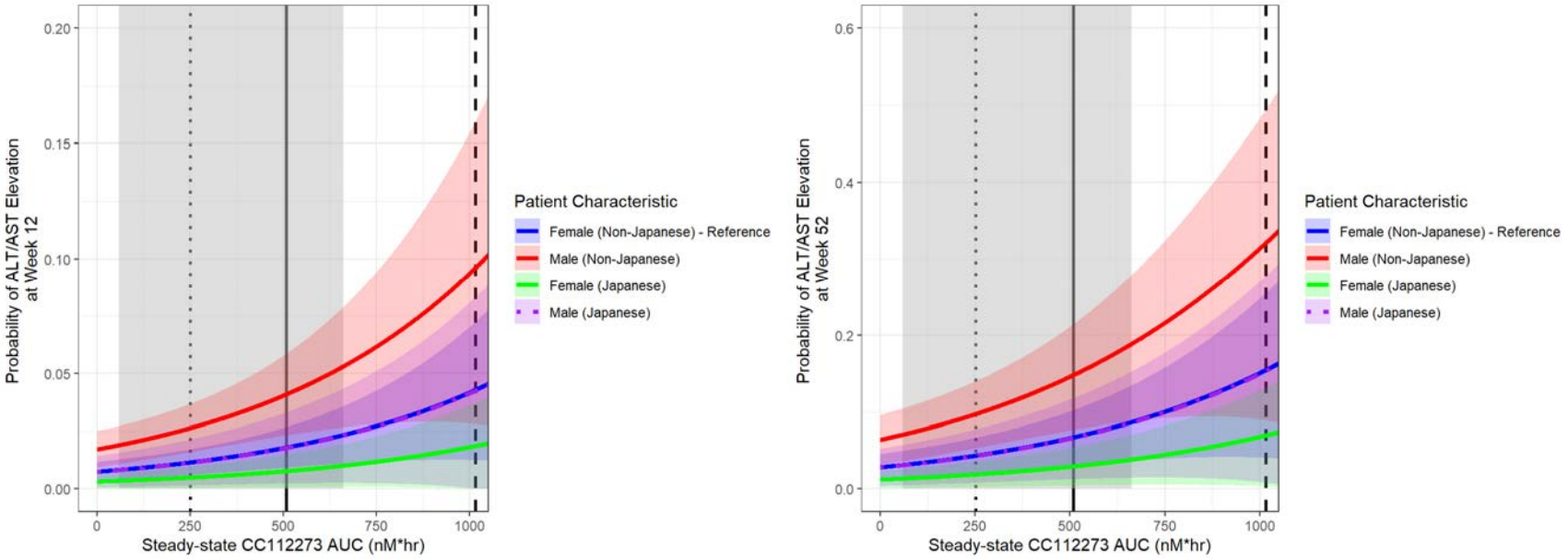
中央値（508 nmol•h/L、安全性 E-R 解析データ）の 2 倍（1016 nmol•h/L）に増加すると女性及び男性でそれぞれ 2.9%（95%CI：0.4%、5.4%）から 7.0%（95%CI：0.3%、13.2%）及び 6.7%（95%CI：1.3%、11.7%）から 15.3%（95%CI：0.8%、27.7%）に増加すると示唆された（3.4.3.1 項）。しかしながら、肝機能検査値の上昇が認められた場合、ほとんどが無症候性であり、投与継続中に回復し、重度の薬物性肝障害に至ることはなく、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量範囲では、ALT 又は AST 上昇の発現割合は非常に低かった。全体として、ALT 又は AST 上昇の発現割合は低く、オザニモド 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の曝露量範囲では、有害事象の発現リスクは低いと考えられる。なお、安全性 E-R 解析において、CC112273 の曝露量と導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）の感染症および寄生虫症の発現リスクとの明らかな関連は示唆されなかった（3.4.3.2 項）。

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



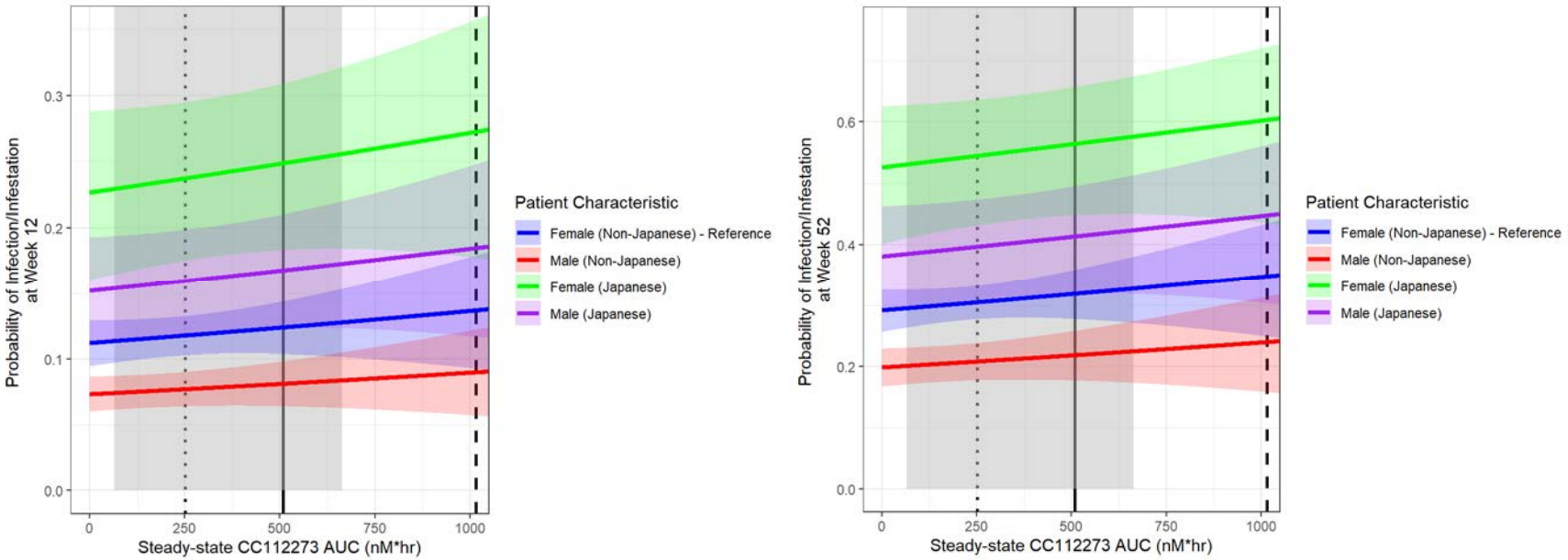
Approved v2.0

**Figure 3.5.2-2:** **最終 E-R モデルを用いた導入期（12 週間）（左）及び導入期＋維持期（計 52 週間）（右）の潰瘍性大腸炎患者における基準値上限の 3 倍以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇の発現確率の予測**




Source: Module 5.3.3.5-5, Figure 5.5.5-1 and Figure 5.5.5-2
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; AUC = area under the concentration-time curve; AUCss = AUC at steady state; CI = confidence interval; nM = nmol/L; QD = onece daily; UC = ulcerative colitis.
Notes: The shaded gray areas represent the 5th to 95th quantiles of model-predicted steady-state CC112273 exposure. The blue, red, green and purple lines represent the predicted probability of an ALT/AST elevation for female (non-Japanese), male (Non-Japanese), female (Japanese), and male (Japanese) UC patients, respectively, at Week 12 and Week 52 across the entire range of model-predicted steady-state CC112273 exposures from patients included in the analysis. The shaded areas represent the 95% CI for female and male patients, respectively. The black vertical lines represent median exposure in Japanese UC subject following an ozanimod 0.46 mg QD dose (dotted black line, AUCss of 250 nmol•h/L), an ozanimod 0.92 mg QD dose (solid black line, AUCss of 508 nmol•h/L), and 2 times the exposure following an ozanimod 0.92 mg QD dose (dashed black line, AUCss of 1016 nmol•h/L).

**Figure 3.5.2-3:** 最終 E-R モデルを用いた導入期（12 週間）（左）及び導入期＋維持期（計 52 週間）（右）の潰瘍性大腸炎患者における感染症および寄生虫症の発現確率の予測




Source: Module 5.3.3.5-5, Figure 5.6.3-1 and Figure 5.6.3-2

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUCss = AUC at steady state; CI = confidence interval; nM = nmol/L; QD = once daily; UC = ulcerative colitis.

Notes: The shaded gray areas represent the 5th to 95th quantiles of model-predicted steady-state CC112273 exposure. The blue, red, green and purple lines represent the predicted probability of an infection/infestation for female (non-Japanese), male (Non-Japanese), female (Japanese), and male (Japanese) UC patients, respectively, at Week 12 and Week 52 across the entire range of model-predicted steady-state CC112273 exposures from patients included in the analysis. The shaded areas represent the 95% CI. The black vertical lines represent median exposure in Japanese UC subject following an ozanimod 0.46 mg QD dose (dotted black line, AUCss of 250 nmol•h/L), an ozanimod 0.92 mg QD dose (solid black line, AUCss of 508 nmol•h/L), and 2 times the exposure following an ozanimod 0.92 mg QD dose (dashed black line, AUCss of 1016 nmol•h/L). Since the impact of smoking status was not statistically significant in the final model and the impacts of baseline body weight and corticosteroid use were limited, a reference individual was defined as a subject who was 37 years of age, a nonsmoker, and had a baseline body weight of 69 kg.

### 3.6 内因性要因の影響

オザニモド及び主要活性代謝物 CC112273 の PK に対する内因性要因の影響を評価した。CC112273 に対する内因性要因の影響はその相互変換代謝物であり、CC112273 と相関関係にある CC1084037 にも同様に当てはまるため、CC1084037 に関して別途評価することはしなかった。

#### 3.6.1 疾患

UC 患者、RMS 患者及び健康被験者間でオザニモド及び主要活性代謝物 CC112273 の血漿中曝露量を比較するため、オザニモド及び CC112273 の最終 PPK モデルによりオザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における AUC 及び Cmax を予測した（Table 3.6.1-1 及び Table 3.6.1-2、並びに Figure 3.6.1-1 及び Figure 3.6.1-2）。

UC 患者におけるオザニモド及び CC112273 の定常状態における曝露量（AUC）は RMS 患者と比較して同程度及び約 39%高く、さらに健康被験者と比較して定常状態におけるオザニモドの AUC は 19%高く、CC112273 の AUC は 3.5%高いことが示唆された。全体として、疾患（健康被験者、RMS 患者及び UC 患者）はオザニモド及び CC112273 の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

**Table 3.6.1-1: オザニモド 0.92 mg QD 投与時のオザニモドの予測曝露量**

| PK Parameter | Healthy Subjects N = 257 | Subjects with RMS N = 1,748 | Subjects with UC N = 1,095 |
|---|---|---|---|
| **AUCss (pg•h/mL)** | | | |
| Mean (SD) | 4,980 (1470) | 5820 (1290) | 5900 (1620) |
| Median [Min, Max] | 4,700 [1740, 11400] | 5710 [2380, 13200] | 5650 [2390, 12600] |
| **Cmax,ss (pg/mL)** | | | |
| Mean (SD) | 267 (73.3) | 319 (72.2) | 324 (89.1) |
| Median [Min, Max] | 262 [103, 578] | 312 [125, 718] | 310 [129, 670] |
| **Cavg,ss (pg/mL)** | | | |
| Mean (SD) | 207 (61.2) | 242 (53.8) | 246 (67.4) |
| Median [Min, Max] | 196 [72.3, 476] | 238 [99.3, 548] | 235 [99.6, 524] |

Source: Module 5.3.3.5-4, Table 5.2.3.1-2
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cavg,ss = observed time-average concentration at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; RMS = relapsing multiple sclerosis; SD = standard deviation; UC = ulcerative colitis.



Approved v2.0

**Table 3.6.1-2: オザニモド 0.92 mg QD 投与時の CC112273 の予測曝露量**

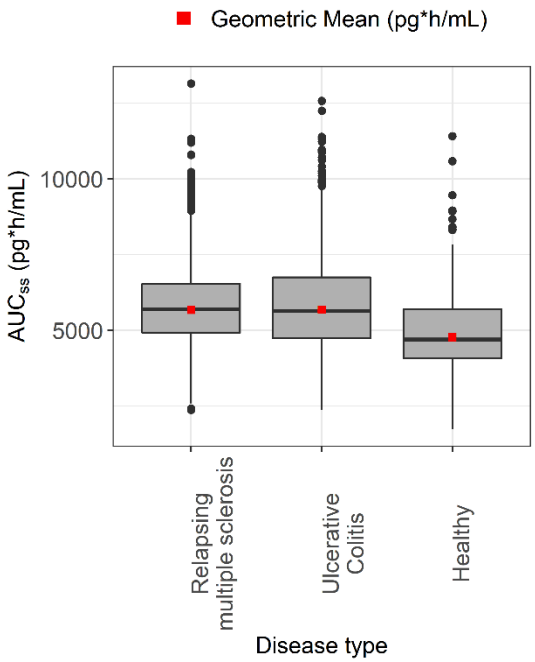
| PK Parameter | Healthy Subjects N = 259 | Subjects with RMS N = 1,768 | Subjects with UC N = 1,087 |
|---|---|---|---|
| **AUCss (nmol•h/L)** | | | |
| Mean (SD) | 308 (190) | 249 (184) | 332 (221) |
| Median [Min, Max] | 275 [23.8, 1500] | 203 [8.79, 1220] | 283 [10.2, 1490] |
| **Cmax,ss (nmol/L)** | | | |
| Mean (SD) | 13.0 (7.92) | 10.6 (7.69) | 14.1 (9.25) |
| Median [Min, Max] | 11.6 [1.19, 62.8] | 8.67 [0.499, 51.2] | 12.0 [0.621, 62.3] |
| **Cavg,ss (nmol/L)** | | | |
| Mean (SD) | 12.8 (7.92) | 10.4 (7.67) | 13.8 (9.22) |
| Median [Min, Max] | 11.5 [0.992, 62.6] | 8.46 [0.366, 50.9] | 11.8 [0.424, 62.1] |

Source: Module 5.3.3.5-4, Table 5.1.3.1-2
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cavg,ss = observed time-average concentration at steady state; Cmax,ss = maximum observed concentration at steady state; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; RMS = relapsing multiple sclerosis; SD = standard deviation; UC = ulcerative colitis.

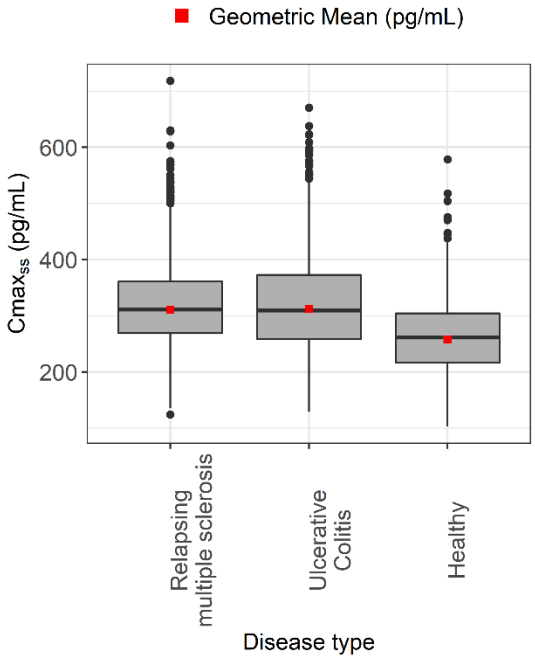


Approved v2.0

**Figure 3.6.1-1:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における疾患別のオザニモドの予測曝露量**




| Disease type | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| Relapsing multiple sclerosis | 1748 | 5680 | 22.2 |
| Ulcerative Colitis | 1098 | 5690 | 27.4 |
| Healthy | 257 | 4780 | 29.5 |



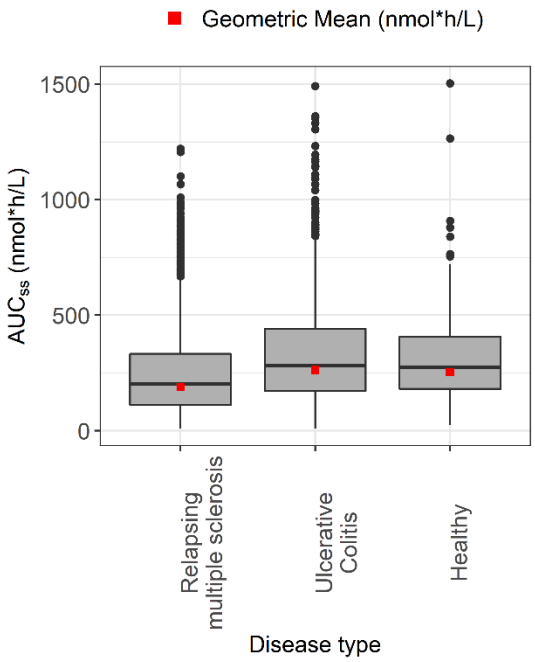

| Disease type | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| Relapsing multiple sclerosis | 1748 | 311 | 22.6 |
| Ulcerative Colitis | 1098 | 312 | 27.5 |
| Healthy | 257 | 258 | 27.4 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Figure 5.2.3.3-1
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily.

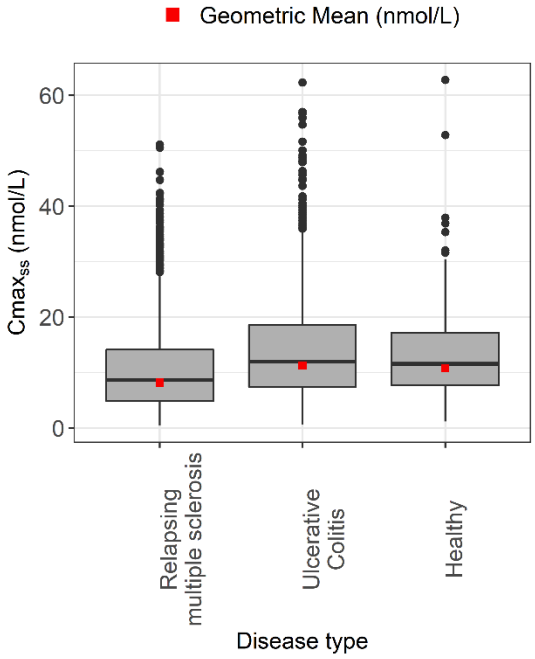


Approved v2.0

**Figure 3.6.1-2:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における疾患別の CC112273 の予測曝露量**




| Disease type | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| Relapsing multiple sclerosis | 1768 | 189 | 73.9 |
| Ulcerative Colitis | 1087 | 263 | 66.7 |
| Healthy | 259 | 254 | 61.8 |




| Disease type | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| Relapsing multiple sclerosis | 1768 | 8.2 | 72.3 |
| Ulcerative Colitis | 1087 | 11.3 | 65.7 |
| Healthy | 259 | 10.8 | 60.8 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Figure 5.1.3.3-1
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily.



Approved v2.0

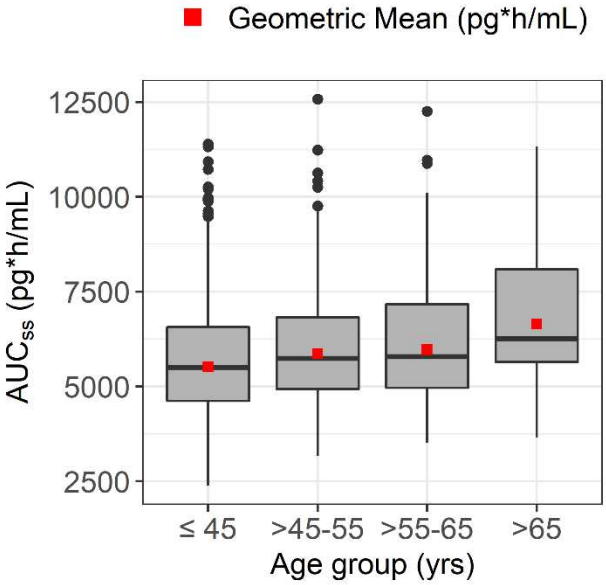
### 3.6.2 年齢の影響

最終 PPK モデルにより得られたオザニモド及び主要活性代謝物 CC112273 の予測曝露量を年齢別に要約し、比較した（Figure 3.6.2-1 及び Figure 3.6.2-2）。その結果、UC 患者において定常状態におけるオザニモドの曝露量（Cmax 及び AUC）は年齢とともに増加し、全体として 65 歳超の年齢区分で曝露量が最も高くなることが示唆された。CC112273 の曝露量も年齢と共に増加する傾向を示したものの、65 歳超の UC 患者の定常状態における CC112273 の Cmax 及び AUC は 45 歳超～65 歳以下の UC 患者と比較して同程度であり、その差はわずかであった（約 4%以下）。65 歳超の UC 患者の定常状態における CC112273 の Cmax 及び AUC は、45 歳以下の UC 患者と比較してそれぞれ約 24%及び約 25%高かったが、いずれも臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

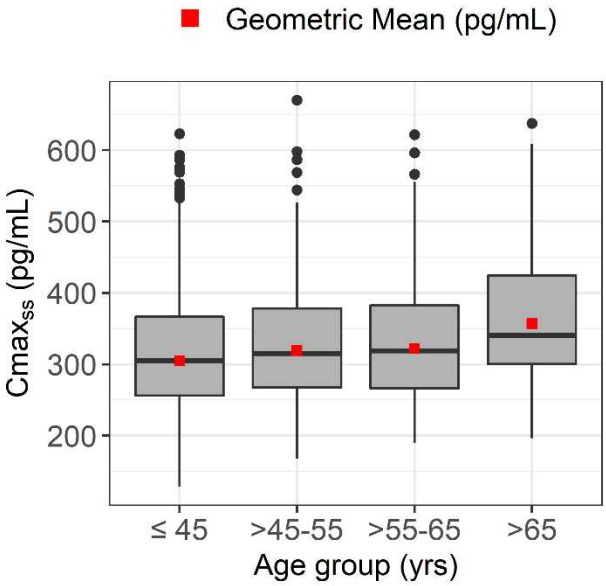


Approved v2.0

**Figure 3.6.2-1:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における年齢別のオザニモドの予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者）**




| Age group (yrs) | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| ≤ 45 | 676 | 5520 | 27.2 |
| >45-55 | 223 | 5860 | 27.3 |
| >55-65 | 158 | 5970 | 26.7 |
| >65 | 41 | 6640 | 26.1 |



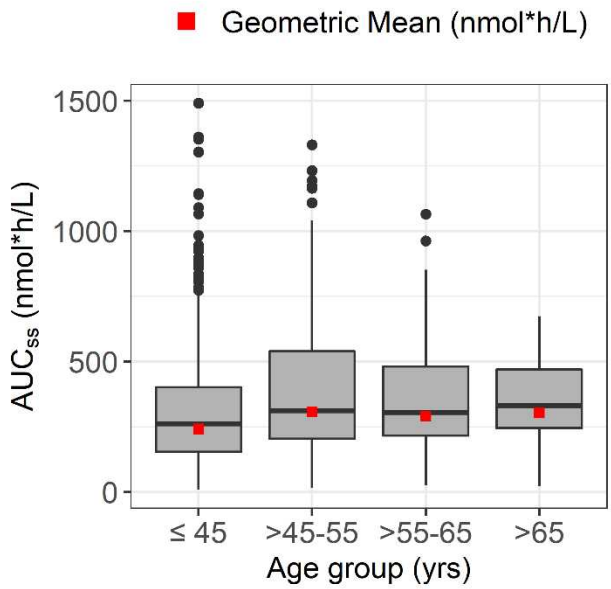

| Age group (yrs) | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| ≤ 45 | 676 | 305 | 27.5 |
| >45-55 | 223 | 319 | 27.4 |
| >55-65 | 158 | 322 | 26.6 |
| >65 | 41 | 357 | 27.1 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Appendix B Section 6.4
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily; yrs = years.

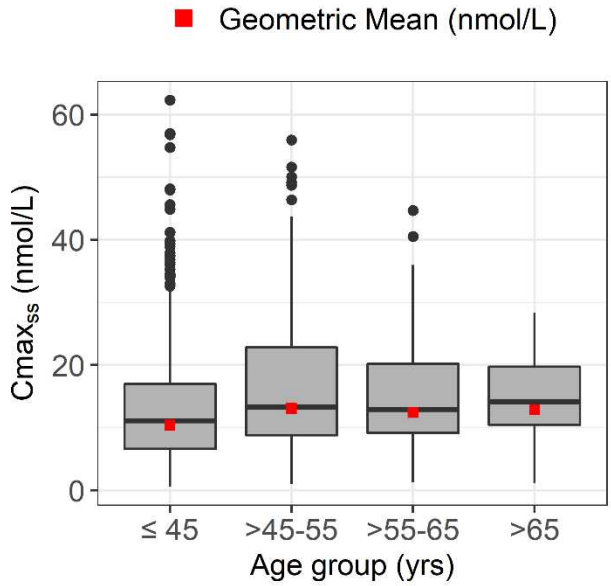


Approved v2.0

**Figure 3.6.2-2:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における年齢別の CC112273 の予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者）**




| Age group (yrs) | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| ≤ 45 | 670 | 242 | 69.9 |
| >45-55 | 218 | 308 | 65.2 |
| >55-65 | 156 | 291 | 57.7 |
| >65 | 43 | 303 | 44.5 |




| Age group (yrs) | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| ≤ 45 | 670 | 10.4 | 68.8 |
| >45-55 | 218 | 13.1 | 64.4 |
| >55-65 | 156 | 12.4 | 57.0 |
| >65 | 43 | 12.9 | 43.8 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Appendix A Section 6.11
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily; yrs = years.



Approved v2.0

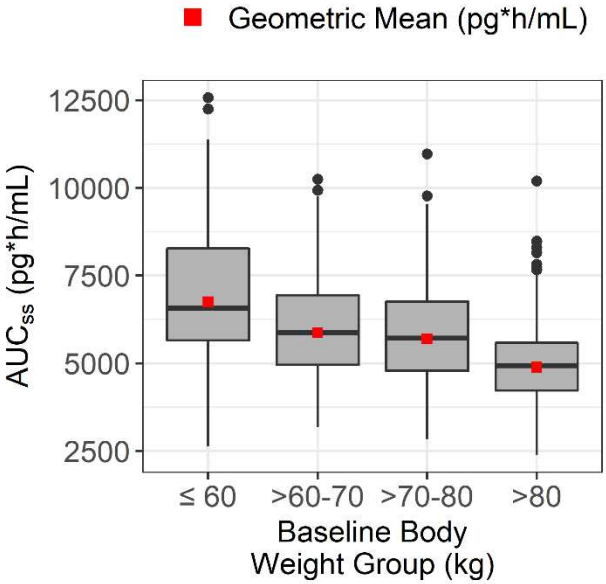
### 3.6.3 体重の影響

最終 PPK モデルにより得られたオザニモド及び主要活性代謝物 CC112273 の予測曝露量を体重別に要約し、比較した。その結果、定常状態におけるオザニモドの曝露量（Cmax 及び AUC）は体重の減少に伴ってやや増加し、体重 60 kg 以下の患者では 80 kg 超の患者に比べて AUC が 38%増加することが示唆された（Figure 3.6.3-1）。体重以外の共変量が変化しないとき、体重が 50 kg から 102 kg（本解析に含まれた被験者のそれぞれ 5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値に相当）に増加すると定常状態におけるオザニモドの AUC は 30%減少すると推定された。一方、CC112273 の予測曝露量に体重の違いによる差は認められなかった（Figure 3.6.3-2）。全体として、体重の違いはオザニモド及び CC112273 の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

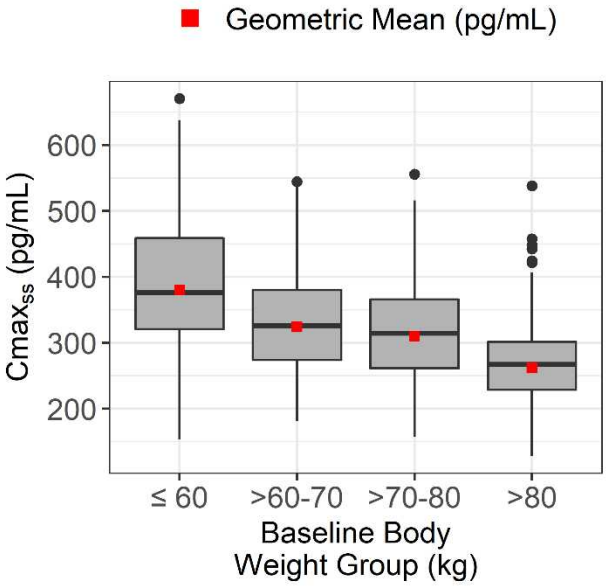


Approved v2.0

**Figure 3.6.3-1:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における体重別のオザニモドの予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者）**




| Baseline Body Weight Group (kg) | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| ≤ 60 | 265 | 6750 | 25.9 |
| >60-70 | 255 | 5870 | 24.9 |
| >70-80 | 233 | 5690 | 22.7 |
| >80 | 345 | 4890 | 22.3 |



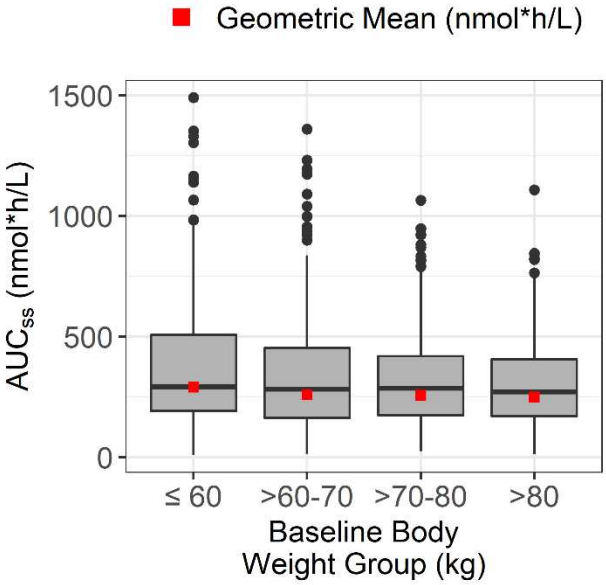

| Baseline Body Weight Group (kg) | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| ≤ 60 | 265 | 380 | 24.9 |
| >60-70 | 255 | 324 | 23.7 |
| >70-80 | 233 | 310 | 22.0 |
| >80 | 345 | 262 | 21.8 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Appendix B Section 6.5
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily.

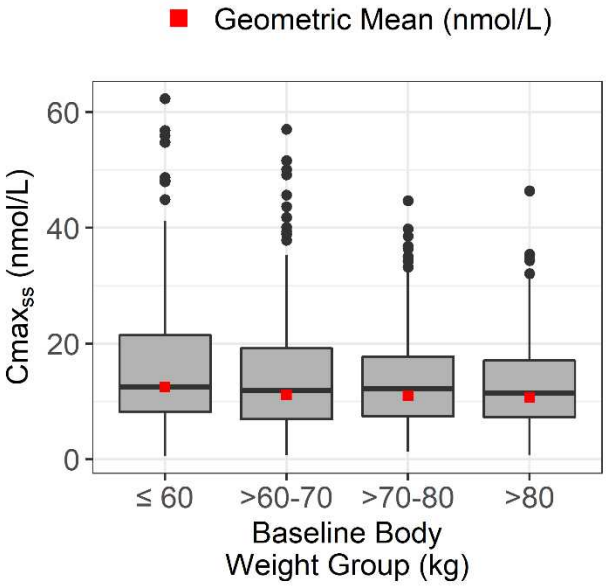


Approved v2.0

**Figure 3.6.3-2:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における体重別の CC112273 の予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者）**




| Baseline Body Weight Group (kg) | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| ≤ 60 | 269 | 290 | 70.1 |
| >60-70 | 253 | 259 | 71.4 |
| >70-80 | 232 | 257 | 62.6 |
| >80 | 333 | 250 | 58.6 |




| Baseline Body Weight Group (kg) | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| ≤ 60 | 269 | 12.5 | 68.9 |
| >60-70 | 253 | 11.1 | 70.3 |
| >70-80 | 232 | 11.0 | 61.6 |
| >80 | 333 | 10.7 | 57.8 |

Source: Module5.3.3.5-4, Appendix A Section 6.14
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily.



Approved v2.0

### 3.6.4 人種の影響

オザニモド及び CC112273 の PPK 解析において、共変量として人種を含めた。白人以外の被験者数が少ないため、すべての白人以外の被験者を 1 つの群に統合した。さらに、PK パラメータに及ぼす人種（日本人）の影響を評価するために、人種（日本人及び日本人以外）の影響を共変量として含めた。PPK 解析の結果から、オザニモドの CL/F は日本人以外と比較して日本人で約 27%低く、CL/F に対して人種（日本人）の有意な影響が認められた。CC112273 の CL/F に対して人種（白人以外）及び F1 に対して人種（日本人）の統計学的に有意な影響が認められた。特定の人種群の被験者数が少ないため詳細な共変量解析は実施できなかったが、パラメータの事後推定値を用いて算出した予測曝露量に基づき探索的解析を実施した。定常状態におけるオザニモドの Cmax 及び AUC はアジア人以外の UC 患者と比較して日本人 UC 患者で約 51%高く、日本人以外のアジア人 UC 患者で 36%～39%高かった（Figure 3.6.4-1）。また、定常状態における CC112273 の Cmax 及び AUC はアジア人以外の UC 患者と比較して日本人 UC 患者で 104%～105%高く、日本人以外のアジア人 UC 患者で 28%高かった。日本人 UC 患者の曝露量範囲はアジア人以外の UC 患者の曝露量範囲に含まれていた（Figure 3.6.4-3）。なお、日本人 UC 患者の定常状態における CC112273 の Cmax 及び AUC は UC 患者全体と比較して 81%～83%高い傾向が認められた。

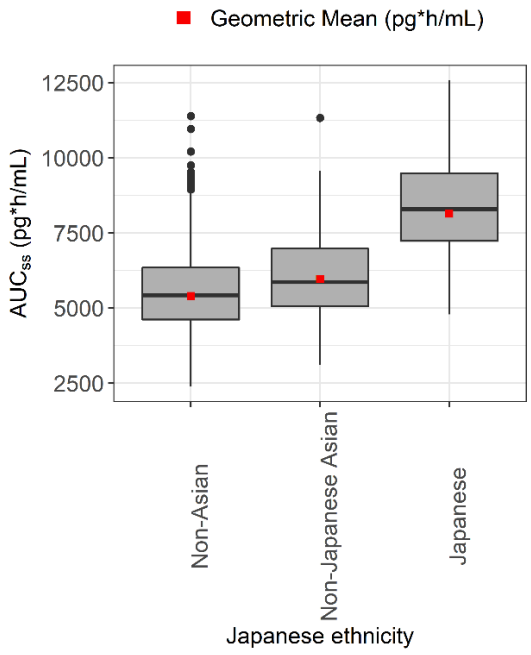
日本人 UC 患者の CC112273 の曝露量が日本人以外の UC 患者と比較して約 2 倍であったが、第 2 相及び第 3 相試験の結果から、0.92 mg が日本人及び日本人以外の UC 患者のいずれにおいても高い有効性を発揮し、安全性プロファイルも良好な至適用量であることが示された（3.5 項）。したがって、両集団の CC112273 の曝露量の差は推奨用量の変更を必要としない。

さらに、定常状態における CC112273 の Cmax 及び AUC は、UC 患者集団における白人と比較して白人以外（黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）の UC 患者で 17%～96%高く、群間で曝露量の分布は概ね重なっていた（Figure 3.6.4-2）。

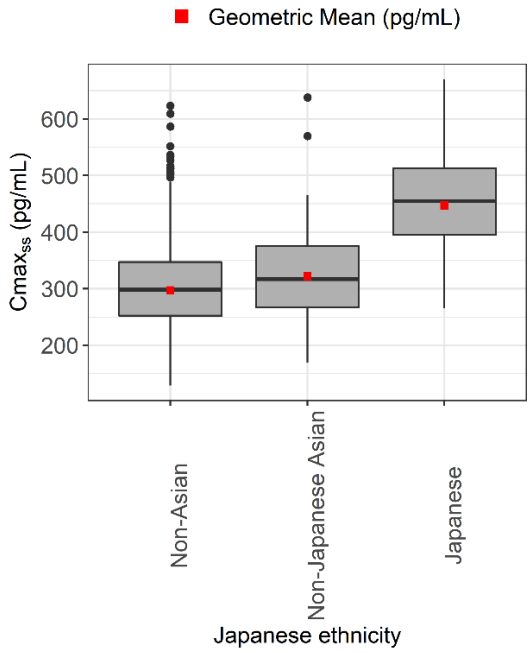


Approved v2.0

**Figure 3.6.4-1:** オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における民族別のオザニモドの予測曝露量（日本人、日本人以外のアジア人、又はアジア人以外；潰瘍性大腸炎患者）




| Japanese ethnicity | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| Non-Asian | 917 | 5400 | 23.7 |
| Non-Japanese Asian | 54 | 5970 | 26.2 |
| Japanese | 127 | 8140 | 18.8 |



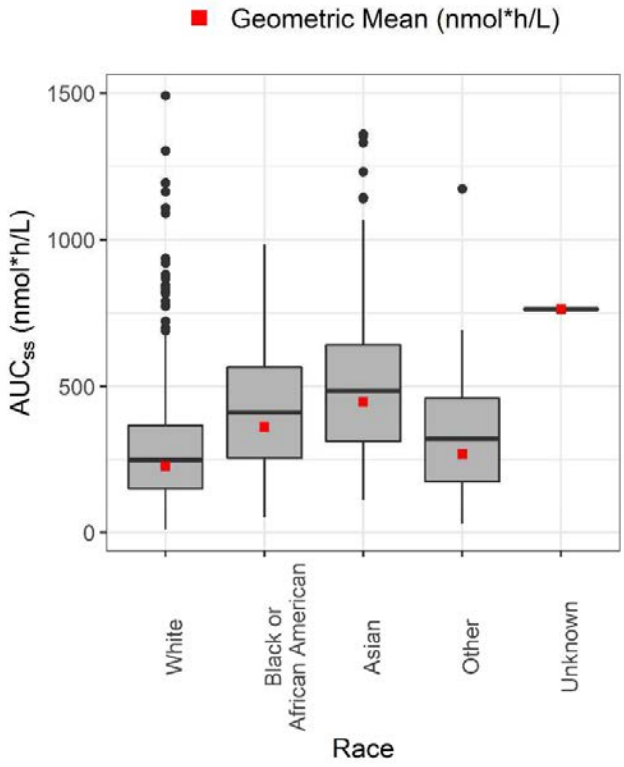

| Japanese ethnicity | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| Non-Asian | 917 | 297 | 24.1 |
| Non-Japanese Asian | 54 | 322 | 27.0 |
| Japanese | 127 | 447 | 18.1 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Figure 5.2.3.3-3
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily.

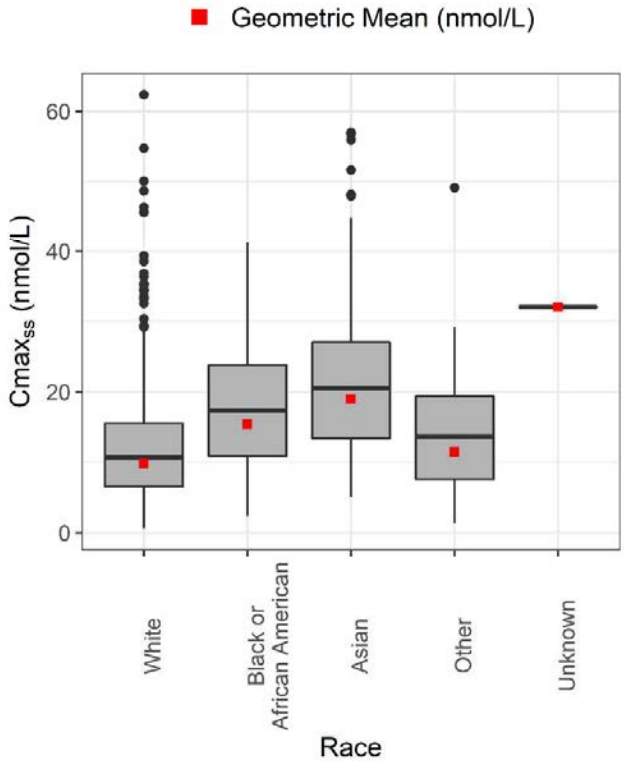


Approved v2.0

**Figure 3.6.4-2:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における人種別の CC112273 の予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者）**



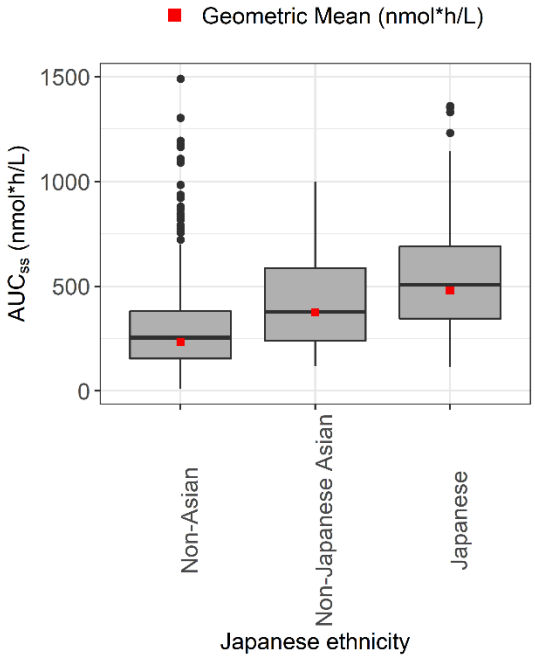

| Race | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| White | 844 | 229 | 64.9 |
| Black or African American | 27 | 363 | 50.0 |
| Asian | 197 | 448 | 50.5 |
| Other | 18 | 269 | 76.9 |
| Unknown | 1 | 764 | NA |



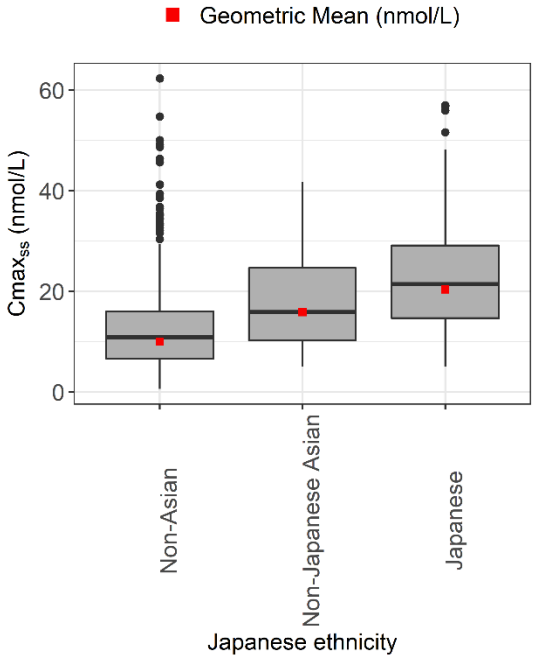

| Race | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| White | 844 | 9.86 | 63.7 |
| Black or African American | 27 | 15.40 | 49.4 |
| Asian | 197 | 19.00 | 49.9 |
| Other | 18 | 11.50 | 76.0 |
| Unknown | 1 | 32.10 | NA |

Source: Module 5.3.3.5-4, Appendix A Section 6.13
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily.

**Figure 3.6.4-3:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における民族別の CC112273 の予測曝露量（日本人、日本人以外のアジア人、又はアジア人以外；潰瘍性大腸炎患者）**




| Japanese ethnicity | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| Non-Asian | 890 | 234 | 65.3 |
| Non-Japanese Asian | 54 | 375 | 51.5 |
| Japanese | 143 | 480 | 48.9 |




| Japanese ethnicity | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| Non-Asian | 890 | 10.0 | 64.2 |
| Non-Japanese Asian | 54 | 15.9 | 50.9 |
| Japanese | 143 | 20.4 | 48.2 |



Approved v2.0

Source: Module 5.3.3.5-4, Figure 5.1.3.3-4
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily.

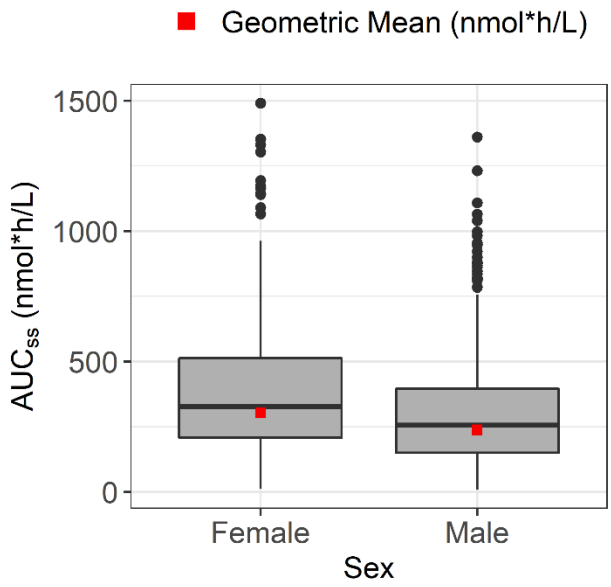
### 3.6.5 性別の影響

PPK 解析の結果、性別はオザニモドの PK に影響を及ぼさないが、CC112273 の PK パラメータにわずかな影響を及ぼすことが示された。パラメータの事後推定値を用いて算出した予測曝露量を比較したところ、女性 UC 患者では定常状態における CC112273 の AUC 及び Cmax が男性 UC 患者と比較して約 27%高いことが示された（Figure 3.6.5-1）。この差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

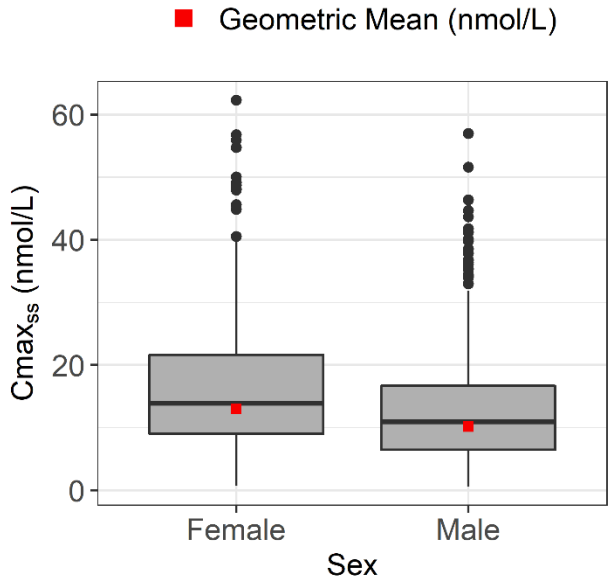


Approved v2.0

**Figure 3.6.5-1:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における性別ごとの CC112273 の予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者）**




| Sex | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| Female | 450 | 303 | 63.6 |
| Male | 637 | 238 | 67.1 |




| Sex | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| Female | 450 | 13.0 | 62.6 |
| Male | 637 | 10.2 | 66.1 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Appendix A Section 6.12
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily.



Approved v2.0

### 3.6.6 遺伝子多型

オザニモドの代謝には ADH 及び ALDH を含む複数の代謝経路が介在し、オザニモドの代謝全般で単一の酵素系が優位に働くことはない。ADH（ADH1B、ADH1C 等）及び ALDH（ALDH2 等）の遺伝子変異は、アジア人集団のアルコール代謝に影響することが知られている[14]。RPC01-1905 試験及び RPC01-1911 試験において、オザニモド及び RP101988 の PK に日本人被験者と白人被験者の間に臨床的に意味のある差は認められず、曝露量の被験者間変動（CV%）は小さく、さらに PK 外れ値は報告されず、オザニモドの全体的な体内動態に対する ADH/ALDH の遺伝子多型の影響は示唆されなかった。MAO-B、CYP2C8、CBR、AKR1C1/1C2、3β-HSD 及び 11β-HSD は、活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の生成及び／又は代謝に関与する。MAO-B、CBR、AKR 及び HSD の遺伝子多型は、薬物の PK 又は代謝活性に対して臨床的に意味のある影響を与えるという報告はない[15,16,17,18]。CBR、AKR1C1/1C2 又は 3β/11β-HSD の選択的阻害薬又は誘導薬は特定されていないことから[19]、CBR、AKR1C1/1C2 又は 3β/11β-HSD 活性の修飾による相互作用のリスクは低いと考えられる。CBR、AKR1C1/1C2 又は 3β/11β-HSD の活性に大きな変化が生じた場合、CC112273 及び CC1084037 の相対的バランスに影響するが、両活性代謝物総和の生成速度又は排泄速度には影響しないと考えられる。RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験の統合データにおいて、CC112273 及び CC1084037 の実測値の関係を検討したところ、CC1084037 と CC112273 の血漿中濃度には非常に高い相関（相関係数 0.97）が認められた。以上のことから、CBR、AKR 又は HSD の遺伝子多型は、CC112273 及び CC1084037 の相対的バランスに影響する可能性はあるが、オザニモド、主要活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 の総和の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。CYP2C8*3 は CYP2C8 で最も詳細に検討されている機能性遺伝子多型であり、白人で保有者が多く、対立遺伝子頻度は約 8%～9%と報告されている[20]。代謝活性に対する CYP2C8*3 の影響については、増強する、減弱する又は影響を与えないという相反する報告があり、一貫した知見は得られていない[20]。以上より、利用可能な文献データから、MAO-B、CYP2C8、CBR、AKR1C1/1C2、3β-HSD 及び 11β-HSD の遺伝子多型は CC112273 及び CC1084037 の PK を変化させないという予測が裏付けられる。

### 3.6.7 肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害（それぞれ Child Pugh 分類 A 又は B）を有する被験者を対象にオザニモド及び CC112273 の PK を評価し、肝機能が正常な被験者と比較した（RPC01-1904 試験及び RPC-1063-CP-004 試験）。

オザニモド 0.23 mg を単回経口投与したとき（RPC01-1904 試験）、軽度の慢性肝機能障害を有する被験者でのオザニモド及び CC112273 の総薬物（結合形＋非結合形）の AUC(0-T)は肝機能が正常な被験者と比べてそれぞれ約 11%及び 31%低かった。中等度の肝機能障害を有する被験者でのオザニモド及び CC112273 の総薬物の AUC(0-T)は肝機能が正常な被験者と比べてそれぞれ約 27%高く、約 33%低かった。また、オザニモド及び CC112273 の非結合形の割合はすべての群で同様であった。軽



Approved v2.0

度又は中等度の慢性肝機能障害（それぞれ Child Pugh スコア 5～6 又は 7～9）を有する被験者を対象に漸増反復投与時のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK を評価し、対応する肝機能正常被験者と比較した（RPC1063-CP-004 試験）。オザニモド 0.23 mg を 1～4 日目、0.46 mg を 5～7 日目、0.92 mg を 8 日目に QD 投与し、8 日目の投与後最長 64 日間にわたって PK 評価を行った。漸増投与期の 1、5 及び 8 日目に測定したところ、軽度又は中等度の慢性肝機能障害被験者と肝機能正常被験者との間で、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Cmax に意味のある差は認められなかった。8 日間投与後、軽度又は中等度の慢性肝機能障害を有する被験者での CC112273 及び CC1084037 の総曝露量は、肝機能正常被験者に比べて概して高かった。CC112273 及び CC1084037 の 8 日目以降の AUC(0-T)は、肝機能正常被験者に比べて軽度の慢性肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 98%及び 107%高く、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 38%及び 61%高かった。CC112273 及び CC1084037 の 8 日目の蛋白結合率で補正した非結合形の AUC(0-T)は肝機能正常被験者に比べて軽度の慢性肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 121%及び 130%高かった。軽度又は中等度の慢性肝機能障害を有する被験者と肝機能正常被験者との間で、8 日間の漸増投与後のオザニモドの AUC0-inf に差は認められなかった。蛋白結合率で補正したオザニモドの非結合形の AUC0-inf は肝機能正常被験者に比べて軽度の慢性肝機能障害を有する被験者で 25%、中等度の慢性肝機能障害を有する被験者で 18%高かった。軽度又は中等度の肝機能障害患者には肝機能が正常な患者と同程度の定常状態における CC112273 の曝露量となるよう、7 日間の漸増投与後、オザニモド 0.92 mg の 1 日 1 回投与から、投与間隔が 2 倍となる 2 日に 1 回の隔日投与へ用法（投与間隔）の調節を行うことが推奨される。

### 3.6.8 腎機能障害

末期腎不全を有する被験者を対象にオザニモド及び活性代謝物 CC112273 の曝露量に及ぼす腎機能障害の影響を評価した（RPC01-1906 試験）。オザニモド 0.23 mg を単回経口投与したとき、末期腎不全を有する被験者でのオザニモド及び CC112273 の曝露量（AUC(0-T)）は腎機能が正常な被験者に比べてそれぞれ約 27%高く、約 23%低く、腎機能障害はオザニモド及び CC112273 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。さらに、PPK 解析の結果からも、腎機能障害はオザニモド及び CC112273 の PK パラメータ又は曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

## 3.7 外因性要因の影響

オザニモド及び主要活性代謝物 CC112273 の PK に対する外因性要因の影響を評価した。CC112273 に対する外因性要因の影響はその相互変換代謝物である CC1084037 にも同様に当てはまるため、CC1084037 に関して別途評価することはしなかった。



Approved v2.0

### 3.7.1 食事の影響

食事（高脂肪食及び低脂肪食）によるオザニモド、RP101988 及び RP101075 の曝露量の変化は認められなかった（RPC01-1901 試験）。CC112273 及び CC1084037 に関するデータはないものの、食事は未変化体の吸収のみに影響を及ぼすことから（胃排出時間の遅延、胃腸 pH の変化、投与剤形との物理的又は化学的な相互作用等）、食事は当該代謝物の生成、分布及び消失に影響を及ぼさないと考えられた。以上より、食事の有無にかかわらずオザニモドを投与できることが裏付けられた。

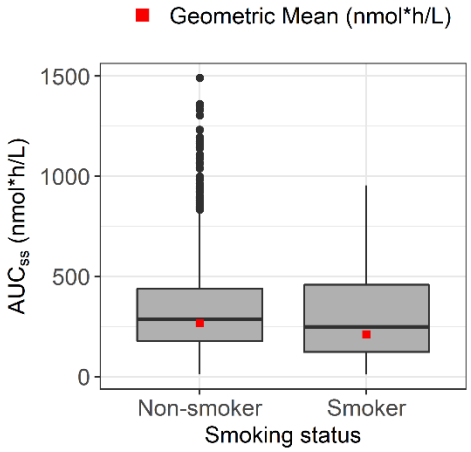
### 3.7.2 喫煙

PPK 解析の結果、喫煙はオザニモドの PK に対して有意な共変量ではなかったものの、CC112273 の CL/F に対して有意な共変量であった。PK パラメータの事後推定値を用いて算出した CC112273 の予測曝露量に対する喫煙の影響を評価したところ、UC 患者において喫煙は定常状態における CC112273 の AUC を 21%減少させることが示された（Figure 3.7.2-1）。喫煙者では MAO-B 活性が非喫煙者と比較して 14%～53%低いことが報告されており[21,22]、主に MAO-B により形成される CC112273 の曝露量が喫煙者において低かったことと一致する。

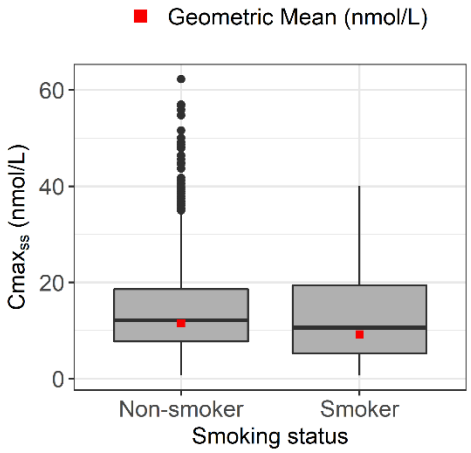


Approved v2.0

**Figure 3.7.2-1:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時の定常状態における喫煙状況別の CC112273 の予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者）**




| Smoking status | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| Non-smoker | 1009 | 267 | 65.9 |
| Smoker | 78 | 211 | 77.2 |




| Smoking status | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| Non-smoker | 1009 | 11.50 | 65.0 |
| Smoker | 78 | 9.17 | 76.1 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Figure 5.1.3.3-3
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily.

CC112273 の曝露量への影響に加えて、PK/PD モデルを用いてリンパ球数減少に及ぼす喫煙の影響を評価したところ、喫煙は CC112273 の EC50 を 27.7%低下させた（3.4.1 項）。リンパ球数減少に対する喫煙の影響をさらに評価するため、オザニモド 0.46 mg 又は 0.92 mg 投与時の UC 患者におけるモデルパラメータの事後推定値を用いて定常状態におけるリンパ球数を予測したところ、UC 患者におけるオザニモド 0.92 mg 投与時の定常状態におけるリンパ球数のベースラインからの減少率は、非喫煙者で 58.6%、喫煙者で 57.2%と同程度であることが示された（Table 3.7.2-1）。



Approved v2.0

**Table 3.7.2-1: オザニモド 0.46 mg QD 又は 0.92 mg QD 投与時の定常状態におけるリンパ球数のベースラインからの予測変化率（潰瘍性大腸炎患者）**

| | Nonsmoker (N = 952) | Smoker (N = 74) |
|---|---|---|
| **ALC change from baseline for ozanimod 0.46 mg QD (%)** | | |
| Mean (SD) | -48.0 (13.9) | -47.5 (15.7) |
| Median [Min, Max] | -48.5 [-92.6, -6.06] | -48.7 [-77.0, -6.41] |
| **ALC change from baseline for ozanimod 0.92 mg QD (%)** | | |
| Mean (SD) | -58.2 (13.7) | -56.6 (14.8) |
| Median [Min, Max] | -58.6 [-97.2, -11.2] | -57.2 [-84.6, -11.7] |
| Missing (%) | 1 (0.0%) | 0 (0%) |

Source: Module 5.3.3.5-4, Appendix C Section 4.5
Abbreviations: ALC = absolute lymphocyte count; Max = maximum; Min = minimum; N = sample size; QD = once daily; SD = standard deviation.

日本人 UC 患者を対象とした国内第 2/3 相試験（RPC01-3103 試験）における CC112273 の曝露量と主要評価項目である導入期の臨床的改善（完全 Mayo スコア）及び維持期の臨床的寛解（定義 2）との関係を評価する有効性 E-R 解析では、喫煙は統計学的に有意な共変量ではなかった。

以上の結果から、UC 患者において喫煙は定常状態における CC112273 の AUC を 21%減少させると考えられたが、喫煙により CC112273 の EC50 が低下するため、喫煙がリンパ球数減少に及ぼす影響はないと考えられた。そのため、喫煙は UC 患者における有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったと考えられた。これらの結果から、喫煙者においてもオザニモド 0.92 mg の臨床用量としての有効性は支持されると考えられた。

### 3.7.3 薬物相互作用

#### 3.7.3.1 併用薬がオザニモド及び活性代謝物の PK に及ぼす影響

##### 3.7.3.1.1 薬物代謝酵素の阻害薬／誘導薬がオザニモド及び活性代謝物の PK に及ぼす影響

CYP3A はオザニモドの代謝に関与する複数の代謝酵素の 1 つであり、CYP2C8 は CC112273 の代謝に直接関与する主要な酵素である。CYP3A あるいは CYP2C8 の阻害薬又は誘導薬がオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK に及ぼす影響を Table 3.7.3.1-1 に示す（RPC01-1902 試験及び RPC01-1912 試験）。

CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾールは、健康被験者におけるオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

また、CYP2C8 の阻害薬である gemfibrozil は健康被験者におけるオザニモドの曝露量（AUC0-inf）に影響を及ぼさなかったが、gemfibrozil の反復投与により CC112273 及び CC1084037 の曝露量



Approved v2.0

（AUC(0-T)）はそれぞれ約 47%及び 69%増加した。CC112273 及び CC1084037 の消失半減期が長いため、ノンコンパートメント解析において AUC0-inf の算出はできなかった。補足的な解析として、CC112273 の最終 PPK モデルにより得られた予測曝露量に対する gemfibrozil との併用の影響を評価したところ、gemfibrozil の併用投与により定常状態における CC112273 の AUC は約 54%増加すると予想され（Figure 3.7.3.1-1）、ノンコンパートメント解析により算出した曝露量（AUC(0-T)）の比較結果と近いものであった。3.5 項に示すように、曝露量の 2 倍未満の増加に伴う注目すべき有害事象の発現リスクの上昇の懸念は低いと考えられることから、gemfibrozil と併用投与したときの CC112273 の AUC の約 54%の増加はオザニモドの用量調整を必要としないと考えられる。

CYP3A の強い誘導薬であり CYP2C8 の中等度の誘導薬であるリファンピシンは、健康被験者におけるオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量をそれぞれ約 24%、60%及び 55%減少させた。リファンピシンが CC112273 及び CC1084037 の曝露量に及ぼす影響は主に CYP2C8 誘導作用によるものと考えられた。

以上の結果から、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の体内動態に対する CYP3A の寄与は総じて小さいが、CYP2C8 は CC112273 及びその直接相互変換代謝物である CC1084037 の体内動態における重要な代謝酵素の 1 つであることが示された。

**Table 3.7.3.1-1: 併用薬の存在下におけるオザニモド及び活性代謝物の PK パラメータの変化**

| Enzyme effect | Index modulator and dose | Ratio of GLSM (90% CI)[a] | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Ozanimod AUC0-inf | CC112273 AUC(0-T) | CC1084037 AUC(0-T) |
| CYP3A Inhibition | Itraconazole 200 mg QD | n = 11<br>1.062 (0.998, 1.130) | ND | ND |
| CYP3A Inhibition | Itraconazole 200 mg QD | n = 19<br>1.125 (0.970, 1.305) | n = 19<br>0.945 (0.811, 1.102) | n = 19<br>0.883 (0.755, 1.032) |
| CYP2C8 Inhibition | Gemfibrozil 600 mg BID | n = 19<br>0.972 (0.850, 1.111) | N = 19<br>1.470 (1.108, 1.950) | n = 19<br>1.687 (1.255, 2.270) |
| CYP2C8/3A Induction | Rifampin 600 mg QD | n = 16<br>0.754 (0.671, 0.849) | ND | ND |
| CYP2C8/3A Induction | Rifampin 600 mg QD | n = 19<br>0.758 (0.641, 0.897) | n = 19<br>0.402 (0.319, 0.506) | n = 19<br>0.446 (0.346, 0.577) |

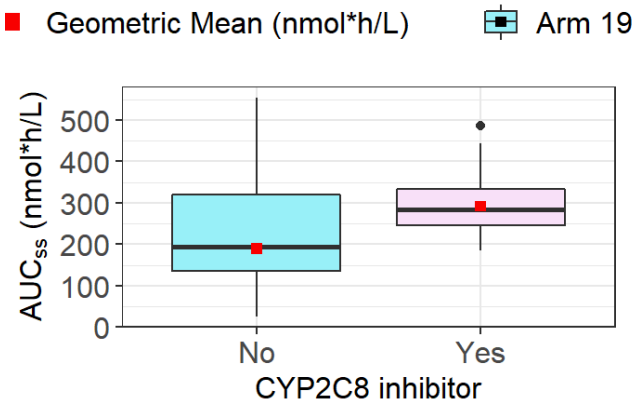
Source: RPC01-1902 CSR Table 9 and Table 17; RPC01-1912 CSR Table 8, Table 9, and Table 10
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC0-inf = AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC(0-T) = AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; BID = twice daily; GLSM = geometric least squares mean; ND = not determined; QD = once daily

[a] ozanimod + index modulator (test) vs. ozanimod alone (reference).

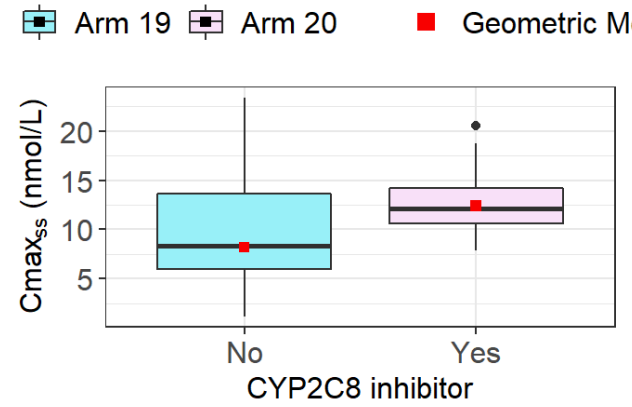


Approved v2.0

**Figure 3.7.3.1-1:** **RPC01-1912 試験における対照群と gemfibrozil 投与群における CC112273 の予測曝露量（健康被験者）**




| Arm | CYP2C8 inhibitor | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|---|
| 19 | No | 20 | 190 | 57.3 |
| 20 | Yes | 20 | 292 | 27.1 |




| Arm | CYP2C8 inhibitor | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|---|
| 19 | No | 20 | 8.18 | 56.2 |
| 20 | Yes | 20 | 12.40 | 26.6 |

Source: Module 5.3.3.5-4, Appendix A Section 6.10
Abbreviations: AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CYP = cytochrome P450; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects.

CC112273 は MAO-B により生成される。そのため、MAO-B 阻害薬（セレギリン、phenelzine 等）の併用投与は、CC112273 及びその直接的な相互変換代謝物である CC1084037 の曝露量を減少させる可能性がある。一方、MAO-B の阻害により微量活性代謝物 RP101075、RP101442 及び RP112289 の濃度が上昇し、CC112273、RP101075、RP101442 及び RP112289 の循環血中における存在比が変化する可能性がある。但し、RP101075、RP101442 及び RP112289 は微量代謝物であり、循環血中の総薬物関連曝露量に対して占める割合はそれぞれ約 1%、約 0.1%及び約 0.6%と非常に小さく、かついずれの微量代謝物も CC112273 と比較して循環血中からの消失半減期が短く速やかに全身循環から消失すると考えられることから、MAO-B 阻害薬の併用投与によってこれらの微量代謝物の曝露量は増加するものの、全活性代謝物の正味の総和は減少すると考えられる。したがって、MAO-B 阻害薬の併用投与によって循環血中のオザニモド及び活性代謝物を合わせた正味の総活性薬物曝露量が減少



Approved v2.0

し、その結果有効性が低下する可能性はあるものの安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。安全性の観点で臨床的に問題となる DDI を生じるリスクは小さいと考えられることから MAO-B 阻害薬との臨床 DDI 試験は実施していない。臨床 DDI 試験は実施していないことから、MAO-B 阻害薬とオザニモドの併用投与は推奨されない。

CBR、AKR1C1/1C2、3β-HSD 及び 11β-HSD は、CC112273 及び／又は CC1084037 の体内動態に関与する。CBR、AKR1C1/1C2、3β-HSD 及び 11β-HSD の臨床的な阻害薬又は誘導薬は特定されておらず[18,19]、これらの活性修飾による相互作用のリスクは低いと考えられる。

#### 3.7.3.1.2 薬物トランスポーター阻害薬がオザニモド及び活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の PK に及ぼす影響

In vitro データより、オザニモドは P-gp の基質であり、RP101988 は P-gp 及び BCRP の基質である可能性が示されている。CC112273 は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質ではなく、CC1084037 は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではない。

RPC01-1902 試験及び RPC01-1912 試験で、P-gp 及び CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾールを併用し P-gp 阻害作用の影響を評価したところ、イトラコナゾールはオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量（AUC）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（Table 3.7.3.1-2）。

**Table 3.7.3.1-2: P-gp 阻害薬の存在下におけるオザニモド及び活性代謝物の PK パラメータの変化**

| Study | Index P-gp inhibitor and dose | Ratio of GLSM (90% CI)[a] | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Ozanimod** AUC0-inf | **CC112273** AUC(0-T) | **CC1084037** AUC(0-T) | **RP101988** AUC(0-T) |
| RPC01-1902 | Itraconazole 200 mg QD | n = 11<br>1.062<br>(0.998, 1.130) | ND | ND | n = 15<br>0.958<br>(0.718, 1.279) |
| RPC01-1912 | Itraconazole 200 mg QD | n = 19<br>1.125<br>(0.970, 1.305) | n = 19<br>0.945<br>(0.811, 1.102) | n = 19<br>0.883<br>(0.755, 1.032) | n = 19<br>0.949<br>(0.828, 1.088) |

Source: RPC01-1902 CSR Table 24; RPC01-1912 CSR Table 9
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC0-inf = AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC(0-T) = AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; BID = twice daily; CI = confidence interval; GLSM = geometric least squares mean; ND = not determined; P-gp = P-glycoprotein; PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily

[a] ozanimod + index modulator (test) vs. ozanimod alone (reference).

RPC01-1903 試験及び RPC-1063-CP-001 試験で、P-gp 及び BCRP の強い阻害薬であるシクロスポリンを併用し BCRP 阻害作用の影響を評価したところ、シクロスポリンはオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量に影響を及ぼさなかった（Table 3.7.3.1-3）。シクロスポリンは RP101075（P-gp 及び BCRP の基質ではない）及び RP101988 の曝露量を 2 倍に増加させたが、いずれも曝露量として



Approved v2.0

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

**Table 3.7.3.1-3: BCRP 阻害薬の存在下におけるオザニモド及び活性代謝物の PK パラメータの変化**

| Study | Index BCRP inhibitor and dose | Ratio of GLSM (90% CI)[a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ozanimod AUC0-inf | CC112273 AUC(0-T) | CC1084037 AUC(0-T) | RP101988 AUC(0-T) | RP101075 AUC(0-T) |
| RPC01-1903 | Cyclosporine 600 mg single dose | n = 12<br>1.013<br>(0.950, 1.080) | ND | ND | n = 16<br>2.324<br>(2.011, 2.686) | n = 16<br>1.840<br>(1.474, 2.296) |
| RPC-1063-CP-001 | Cyclosporine 600 mg single dose | n = 13<br>1.193<br>(0.997, 1.427) | n = 19<br>1.020<br>(0.850, 1.223) | n = 18<br>1.109<br>(0.714, 1.724) | n = 19<br>1.751<br>(1.466, 2.093) | ND |

Source: RPC01-1903 CSR Table 7, Table 9 and Table 11; RPC-1063-CP-001 CSR Table 5
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC0-inf = AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC(0-T) = AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; BCRP = breast cancer resistance protein; CI = confidence interval; GLSM = geometric least squares mean; ND = not determined; PK = pharmacokinetic(s).

[a] ozanimod + index modulator (test) vs. ozanimod alone (reference).

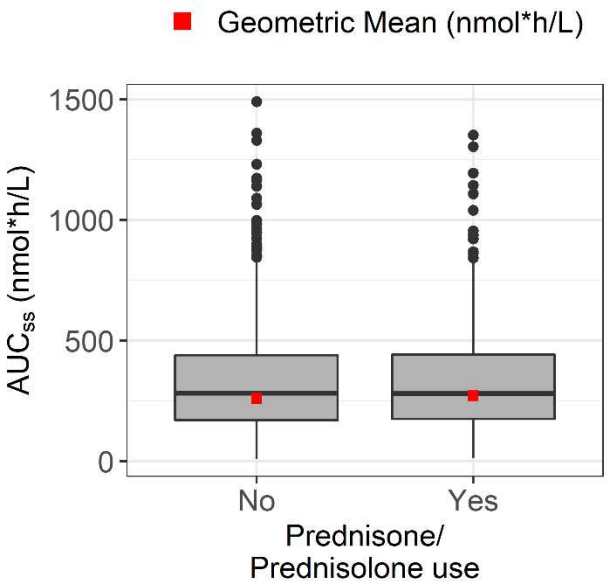
### 3.7.3.1.3 プレドニゾン及びプレドニゾロンがオザニモド及び CC112273 の PK に及ぼす影響

プレドニゾン及び活性代謝物であるプレドニゾロンは、RMS 及び UC 患者に一般的に投与される 2 種類のコルチコステロイドである。RPC01-3101 試験及び RPC01-3103 試験においてコルチコステロイドの併用は許容されており、導入期では、ベースライン時のコルチコステロイドの用量を一定に維持することとした。コルチコステロイドの漸減は、維持期に移行した被験者から開始することができた。十分に管理された併用投与期間のデータに基づき、PPK 解析によりプレドニゾン又はプレドニゾロンの併用が主要代謝物 CC112273 に及ぼす影響を評価した。DDI の評価には、最終 PPK モデルから得られた予測曝露量を用い、プレドニゾン又はプレドニゾロンを投与した被験者と対照群の曝露量を比較した（Figure 3.7.3.1-2）。

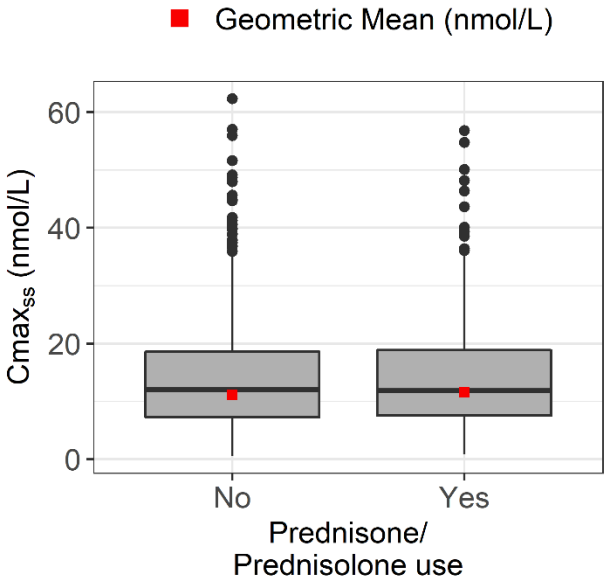


Approved v2.0

**Figure 3.7.3.1-2:** **オザニモド 0.92 mg QD 投与時のプレドニゾン又はプレドニゾロンの併用状況別での CC112273 の予測曝露量（潰瘍性大腸炎患者）**




| Prednisone/ Prednisolone use | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| No | 786 | 260 | 66.4 |
| Yes | 301 | 272 | 67.3 |




| Prednisone/ Prednisolone use | N | GM | %CV |
|---|---|---|---|
| No | 786 | 11.1 | 65.5 |
| Yes | 301 | 11.6 | 66.4 |

Source: Module5.3.3.5-4, Appendix A Section 6.17
Abbreviations :AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; Cmax,ss = maximum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily.

以上より、プレドニゾン又はプレドニゾロンの併用投与は CC112273 の曝露量に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。なお、有効性及び安全性の E-R 解析（3.4.2 項及び 3.4.3 項）においてコルチコステロイドの併用は有効性や安全性（有害事象の発現）に対して意味のある影響を示さず、オ



Approved v2.0

ザニモドはプレドニゾン又はプレドニゾロンを含むコルチコステロイドと併用可能であることが示された。

### 3.7.3.2 オザニモド及び活性代謝物が併用薬の PK に及ぼす影響

#### 3.7.3.2.1 オザニモド及び活性代謝物が CYP 酵素に及ぼす影響

In vitro データより、オザニモド及び代謝物（CC112273 及び CC1084037）は臨床用量に相当する濃度で CYP 酵素を阻害も誘導もしないことが示された（2.1.3 項及び 2.1.4 項）。したがって、オザニモドの併用投与が CYP を介した DDI を引き起こす可能性は低いと考えられた。

EE 及び NE は CYP3A、CYP2C19 及び CYP2C9 の基質となるが[23,24]、RPC01-1907 試験において、EE 及び NE を含有する経口避妊薬の PK に対するオザニモドの影響を評価したところ、オザニモドの反復投与（7 日間の漸増投与後、0.92 mg QD で 5 日間投与）は、EE 35 µg 及び NE 1 mg を含有する経口避妊薬の単回投与時の PK に影響を及ぼさなかった。オザニモドの投与期間は CC112273 及び CC1084037 が定常状態に達するには不十分であったが、in vitro データから、オザニモド及び代謝物（CC112273 及び CC1084037）は CYP を阻害又は誘導しないことが示されていたため、オザニモドの併用投与が EE 及び NE を含め、CYP を介した DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる。

#### 3.7.3.2.2 オザニモド及び代謝物が薬物トランスポーターに及ぼす影響

In vitro で薬物トランスポーターである P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対するオザニモド及び代謝物の影響を評価した結果、BCRP のみが CC112273 及び CC1084037 によって阻害され、IC50 はそれぞれ 25.2 nmol/L 及び 22.8 nmol/L であることが示された（XT178045 試験及び RPC1063-DMPK-2841 試験）。

医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（薬物相互作用ガイドライン、平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 6 号）によると、Igut/IC50 が 10 以上のとき、臨床で BCRP 基質との臨床 DDI 試験の実施を考慮することとされている。CC112273 は循環血中で生成される代謝物であることから、CYP 阻害の評価に用いた血漿中の非結合形の Cmax を Igut として用いたところ（Table 3.7.3.2-1）、CC112273 による BCRP 阻害の Igut/IC50 は 0.00476 であり、ガイドラインで設定されている閾値 10 を大幅に下回った。また、CC1084037 の IC50 及び血漿中蛋白結合率は CC112273 と同程度であり（RP-PK-025 試験、XT178045 試験、RPC1063-DMPK-2841 試験及び RPC1063-DMPK-2860 試験）、血漿中の CC1084037 濃度は CC112273 濃度より低い（RPC01-1912 試験及び RPC01-1914 試験）ことから、CC1084037 による BCRP 阻害の Igut/IC50 についても同様に、閾値である 10 未満になると予想される。なお、ヒトにおける胆汁中代謝物プロファイルのデータはないものの、ヒトの糞便中に CC112273 及び CC1084037 は検出されず腸内細菌叢で速やかに分解されると考えられることから、CC112273 及び CC1084037 は in vivo で BCRP を阻害する可能性は低いと考えられる。



Approved v2.0

**Table 3.7.3.2-1: CC112273 による BCRP 阻害の Igut/IC50**

| Dose Regimen | Cmax[a] (nM) | Fu (%)[b] | Igut = Cmax,u[c](nM) | IC50 (nM) | Igut/IC50 |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.92 mg QD | 12.0 | 1 | 0.120 | 25.2 | 0.00476 |

Sources: Module 5.3.3.5-4 Table 5.1.3.1-2, Report RP-PK-025, and Report XT178045
Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; Cmax,ss = maximum plasma concentration at steady state; Fu = fraction of unbound drug in plasma; IC50 = half maximal inhibitory concentration; I = unbound (free) plasma Cmax,ss; nM = nmol/L; PPK = population pharmacokinetics; QD = once daily; UC = ulcerative colitis.

[a] Median Cmax,ss for CC112273 0.92 mg QD in subjects with UC (Table 3.5.1-2; calculated by CC112273 PPK model).
[b] Unbound fraction is set as 1% because the protein binding ratio of CC112273 in plasma is 99% or higher
[c] Cmax,u = Cmax x Fu

### 3.7.3.3 オザニモド及び代謝物がモノアミンオキシダーゼに及ぼす影響

MAO-A は消化管における主要なアイソフォームとして交感神経刺激作用を有する tyramine の代謝に重要な役割を担っており、MAO-B が脳における主要なアイソフォームとしてセロトニン、ドーパミン及びその他のアミンを脱アミノ化していることが知られている[25]。In vitro データでは、CC112273 及び CC1084037 は、MAO-A（IC50 > 10000 nmol/L）に比べ 1000 倍を超える選択性で MAO-B（それぞれ IC50 = 5.72 nmol/L 及び 58 nmol/L）を阻害することが示された（RP-PK-026 試験及び RPC1063-DMPK-2859 試験）。

オザニモドの MAO 阻害の可能性を評価するため、以下の in vivo 及び臨床試験を実施した。

- セロトニン作動性モデルマウスを用いた試験において、CC112273 は 84 nmol/L［RPC01-1001 試験でオザニモド 0.92 mg を QD で 12 週間投与した RMS 患者での定常状態の CC112273 の Cmax（6977 pg/mL 又は 19.4 nmol/L）の平均値の約 4 倍］までの血漿中濃度で、正常マウスでセロトニン症候群の徴候を誘発せず、5-ヒドロキシトリプトファンにより誘発した軽度のセロトニン症候群モデルマウスで徴候を悪化させなかった（モジュール 2.6.2）。
- RPC01-1913 試験及び RPC-1063-CP-005 試験において、オザニモドの投与は、腸管及び肝臓の MAO-B 及び MAO-A の基質である経口 tyramine の全身曝露量に影響を及ぼさなかった。RPC-1063-CP-005 試験（2 回目の経口 tyramine との DDI 試験）において、経口 tyramine の昇圧反応に対するオザニモドの投与による相加的な血圧への作用は認められなかった。オザニモドを 1.84 mg の用量で QD 投与したとき、投与 72 日目のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Cmax の幾何平均値はそれぞれ 509 pg/mL（1.26 nmol/L）、10567 pg/mL（29.4 nmol/L）及び 2184 pg/mL（6.04 nmol/L）であった。AUC(0-24) の幾何平均値はそれぞれ 8341 pg•h/mL（20.6 nmol•h/L）、211507 pg•h/mL（589 nmol•h/L）及び 41868 pg•h/mL（116 nmol•h/L）であった。なお、RPC01-3103 試験の日本人 UC 患者にオザニモド 0.92 mg QD 投与したとき、定常状態のオザニモド及び CC112273 の Cmax の中央値はそれぞれ 455 pg/mL（1.13 nmol/L）及び 7730 pg/mL（21.5 nmol/L）、AUCss の中央値はそれぞれ 8290 pg•h/mL（20.5 nmol•h/L）及び 183000 pg•h/mL（508 nmol•h/L）であり、RPC-1063-CP-005 試験では日本人 UC 患者にオザニモド



Approved v2.0

0.92 mg QD 投与したときの定常状態でのオザニモド及び CC112273 の曝露レベル相当において MAO-B に対する相互作用を示さないことが確認された。

- RPC01-1914 試験では、健康被験者にオザニモドを 30 日間反復投与し、30 日目に pseudoephedrine60 mg と併用投与したとき、pseudoephedrine 誘発性昇圧反応（収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇）は増強されなかった。また、プラセボとの比較で、中枢性の MAO-B 活性のバイオマーカーである血小板の MAO-B 活性に対する阻害作用も認められなかった。
- 非結合形の CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度と MAO-B 阻害の in vitro での IC50 との関係を評価した。オザニモド 0.92 mg を QD 投与したときの CC112273 及び CC1084037 の定常状態における非結合形の Cmax はそれぞれ 0.120 nmol/L 及び 0.0232 nmol/L であり、Table 3.7.3.3-1 に示すように、MAO-B 阻害の IC50 に対するオザニモド 0.92 mg QD 投与時の非結合形の CC112273 及び CC1084037 の定常状態の Cmax の比は 0.02 及び 0.01 未満であり、RPC01-1914 試験において血小板の MAO-B 活性に対する阻害作用が認められなかったことと一致した。MAO-A 及び MAO-B の阻害薬であるテジゾリド及びリネゾリドについても、非結合形薬物の血漿中濃度と MAO 阻害の IC50 との関係が評価されており、MAO-B 阻害の IC50 に対する非結合形の定常状態の Cmax の比はテジゾリドでは 0.23 であったのに対し、リネゾリドでは 21.0 であった[26]。テジゾリドは治療用量での曝露量でアドレナリン作動薬及びセロトニン作動薬又は食物性 tyramine と in vivo で相互作用しないが[27]、リネゾリドについては、（pseudoephedrine 又はフェニルプロパノールアミンのいずれかによる）昇圧作用及び（セロトニン作動薬による）セロトニン症候群の自発報告が報告されている[28]。

これらの試験で得られた PK 及び PD の結果を Table 3.7.3.3-2 に要約する。オザニモドが MAO を阻害し、MAO-A 及び MAO-B の基質と相互作用を示す可能性を、小腸、全身循環又は中枢神経系での相互作用について様々な方法を用いて複数の臨床試験で評価した。いずれの場合も、オザニモドは MAO 活性又は MAO 基質に対して検出可能又は臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

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

**Table 3.7.3.3-1: 血漿中非結合形 CC112273 及び CC1084037 と in vitro MAO-B 阻害活性の関係**

| Parameter | CC112273 | CC1084037 |
|---|---|---|
| Median Cmax,ss at 0.92 mg QD (nM) | 12.0[a] | 2.32[b] |
| Protein binding (%)[c] | 99.1 | 99.3 |
| Fraction unbound (Fu, %)[d] | 1 | 1 |
| Median unbound Cmax,ss at 0.92 mg QD (nM)[e] | 0.120 | 0.0232 |
| In vitro IC50 for MAO-B inhibition (nM)[f] | 5.72 | 58 |



Approved v2.0

**Table 3.7.3.3-1: 血漿中非結合形 CC112273 及び CC1084037 と in vitro MAO-B 阻害活性の関係**

| Parameter | CC112273 | CC1084037 |
|---|---|---|
| R [1+Unbound Cmax,ss/IC50] | 1.0210 | 1.0004 |

Sources:

[a] Module 5.3.3.5-4 Table 5.1.3.1-2, Cmax,ss in subjects with UC (CC112273, calculated by CC112273 PPK model).
[b] CC1084037 Cmax,ss = CC112273 Cmax,ss * 0.193 (RPC01-1914 CSR)
[c] Report RP-PK-025 and Report RPC1063-DMPK-2860
[d] Unbound fraction is set as 1% because the protein binding ratio in plasma is 99% or higher.
[e] Unbound Cmax,ss = Cmax,ss * Fu
[f] Report RP-PK-026 and Report RPC1063-DMPK-2859

Abbreviations: Cmax,ss = maximum plasma concentration at steady state; CSR = clinical study report; Fu = fraction of unbound drug in plasma; IC50 = half maximal inhibitory concentration; MAO-B = monoamine oxidase B; nM = nmol/L; PPK = population pharmacokinetics; QD = once daily; UC = ulcerative colitis.



Approved v2.0

**Table 3.7.3.3-2: MAO 関連の相互作用を評価した第 1 相臨床試験結果の要約**

| Evaluation | MAO pathway | Study | Treatment | Key Results | | Finding |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pseudoephedrine Drug interaction: Mean Difference (90% CI) | Primarily CNS MAO-B | RPC01-1914 | Ozanimod 1.84 mg vs. Placebo | SBP | 0.86 (-1.81, 3.53) | No Effects on BP |
| | | | | DBP | 0.64 (-1.23, 2.51) | |
| Platelet MAO-B inhibition | Plasma MAO-B (platelets) | RPC01-1914 | Ozanimod 1.84 mg vs. Placebo | Platelet MAO-B activity (%) | -0.007 (-0.037, 0.022) | No platelet MAO-B inhibition in vivo |
| Oral tyramine sensitivity factor | Primarily intestinal MAO-A; some contribution of intestinal/plasma MAO-B | | | **TSF (Period 3 v. 1)** | **TSF GMR (90% CI)** | |
| | | RPC01-1913 | Placebo | 6.82 (345%) | | Ozanimod effect less than phenelzine, but otherwise not interpretable (due to placebo effect) |
| | | | Phenelzine | 7.77 (133%) | | |
| | | | Ozanimod 1.84 mg | 3.10 (190%) | | |
| | | RPC-1063-CP-005 | Placebo | 1.01 (30.2%) | | No statistically significant effect of ozanimod on TSF, vs small but statistically significant effect of rasagiline and significant positive effect of phenelzine |
| | | | Phenelzine | 5.426 (128.1%) | 5.51 (4.20, 7.24) | |
| | | | Rasagiline | 1.375 (53.9%) | 1.49 (1.13, 1.95) | |
| | | | Ozanimod 0.92 mg | 1.137 (47.9%) | 1.29 (0.98, 1.70) | |
| | | | Ozanimod 1.84 mg | 1.087 (27.1%) | 1.12 (0.86, 1.46) | |
| Oral tyramine plasma concentrations (ng/mL) | Primarily intestinal MAO-A; some contribution of intestinal/plasma MAO-B | | | **50 mg Tyramine** | **100 mg Tyramine** | |
| | | RPC01-1913 | Placebo | 1.46 | 4.47 | In both studies, ozanimod had no impact on tyramine concentrations compared to placebo. Phenelzine had consistently large impact on tyramine concentrations, while rasagiline had a smaller effect |
| | | | Phenelzine | 23.3 | 46.6 | |
| | | | Ozanimod 1.84 mg | 1.69 | 4.08 | |
| | | RPC-1063-CP-005 | Placebo | 1.62 | 7.01 | |
| | | | Phenelzine | 26.3 | 34.4 | |
| | | | Rasagiline | 7.81 | 24.5 | |
| | | | Ozanimod 0.92 mg | 2.13 | 6.85 | |
| | | | Ozanimod 1.84 mg | 1.32 | 8.43 | |

Sources: RPC01-1914 CSR; RPC01-1913 CSR; RPC-1063-CP-005 CSR



Approved v2.0

# 4 特別な試験

## 4.1 健康成人男女被験者に治療用量及び治療用量を上回る用量でオザニモドを反復投与したときの心再分極に対する影響を評価する第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ／陽性対照、並行群間、ネステッドクロスオーバー、QT/QTc 評価試験（RPC01-102 試験、モジュール 5.3.4.1-1）

### 4.1.1 目的

本試験の目的は、男女の健康被験者を対象としてオザニモドを治療用量（0.92 mg）又は治療用量を上回る用量（1.84 mg）で投与したときの補正 QT 間隔（QTc）延長の有無を、プラセボと比較して評価することであった。

### 4.1.2 方法

本試験は、男女の健康被験者を対象とした単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ及び陽性対照、並行群間、陽性対照とのネステッドクロスオーバー、TQT 試験であった。被験者を以下の 3 つの投与群のいずれかに 2:1:1 で無作為に割り付けた。

- 第 1 群：オザニモド
  オザニモドを QD 投与（1～14 日目、Table 4.1.2-1）、モキシフロキサシンのプラセボを単回投与（2 日目及び 17 日目）。
- 第 2a 群：プラセボ／モキシフロキサシン
  オザニモドのプラセボを QD 投与（1～14 日目）、モキシフロキサシンの実薬を 400 mg 単回投与（2 日目）、モキシフロキサシンのプラセボを単回投与（17 日目）。
- 第 2b 群：プラセボ／モキシフロキサシン
  オザニモドのプラセボを QD 投与（1～14 日目）、モキシフロキサシンのプラセボを単回投与（2 日目）、モキシフロキサシンの実薬を 400 mg 単回投与（17 日目）。

**Table 4.1.2-1: QT 評価試験におけるオザニモドの漸増投与レジメン**

| | Ozanimod Dose (mg) | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Day | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Dose (mg) | 0.23 | 0.23 | 0.23 | 0.23 | 0.46 | 0.46 | 0.46 | 0.92 | 0.92 | 0.92 | 1.84 | 1.84 | 1.84 | 1.84 |

Source: RPC01-102 CSR, Table 9-1

本試験には 124 例を組み入れ、その内訳はオザニモド群 62 例、統合したプラセボ群 62 例であった。第 2a 群及び第 2b 群は統合したプラセボ群として解析し、オザニモドの影響をプラセボ及び陽性対照のモキシフロキサシンと比較した。PK 解析では、PK 評価用血液検体を 2、10、14 及び 17 日目の投与前及び投与後 24 時間まで採取した。投与 14 日目に治療用量を上回る用量のオザニモドを投与したときには投与後 120 時間まで、追加の血液検体を採取した。すべての PK 評価用血液検体は、規定の PD 評価用 ECG 測定時点から 5 分以内に採取した。



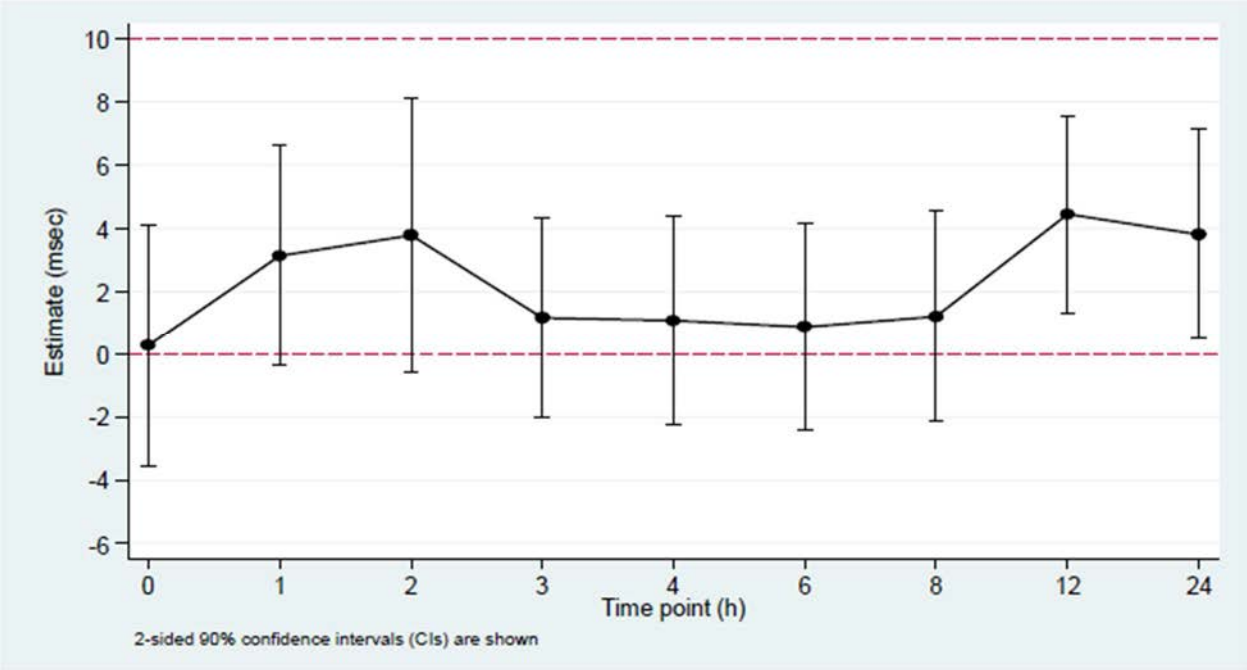
Approved v2.0

### 4.1.3 結果の要約

#### 4.1.3.1 QTcF 解析の心電図評価

本試験では、QTcF への影響を測定した結果、オザニモドが心再分極に重要な影響を及ぼす可能性は否定され、TQT 試験では陰性であると結論付けられた。プラセボと比較した QTcF の延長の 95%片側信頼限界の上限は、治療用量（0.92 mg、Figure 4.1.3.1-1）及び治療用量を上回る用量（1.84 mg、Figure 4.1.3.1-2）のいずれにおいても、各測定時点で 10 msec 未満であった。

**Figure 4.1.3.1-1: オザニモド 0.92 mg を投与したときの ΔΔQTcF（投与 10 日目）**

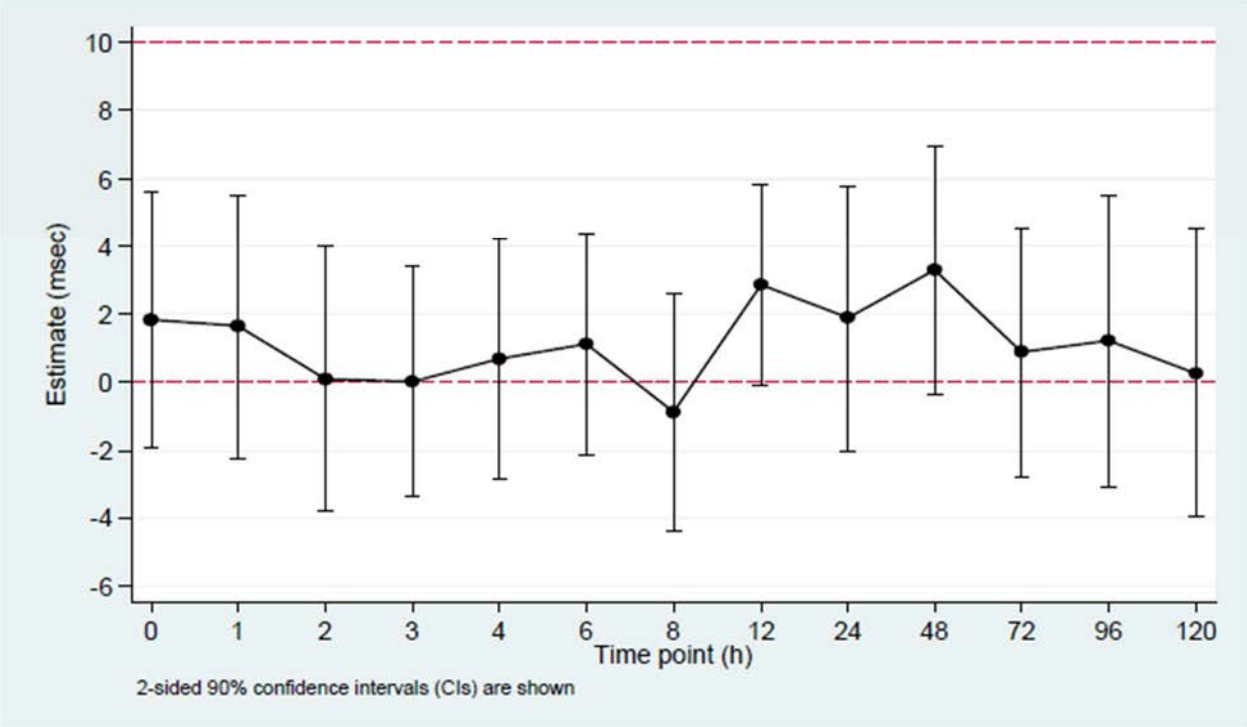



Source: RPC01-102 CSR Figure 11-10
Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; ΔΔQTcF = placebo-corrected change from baseline QTcF; h = hour(s); QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula.



Approved v2.0

**Figure 4.1.3.1-2:　　オザニモド 1.84 mg を投与したときの ΔΔQTcF（投与 14 日目）**




Source: RPC01-102 CSR Figure 11-11
Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; ΔΔQTcF = placebo-corrected change from baseline QTcF; h = hour(s); QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula.

モキシフロキサシン 400 mg の単回投与が QTcF に及ぼす影響をプラセボと比較した。モキシフロキサシンは投与後 24 時間を除く全ての時点で、QTcF を統計学的に有意に延長させた。ベースラインからの最大の延長は投与後 3 時間で認められ、投与後 2、3 及び 4 時間の時点で片側 95%CI の下限は 5 msec を上回った。モキシフロキサシン投与後 2 時間及び 3 時間の時点での QTcF の延長の平均値及びその 90%CI（下限は 7.4 msec、投与効果の推定値は 9.4 msec）は、分析感度について事前に定義した 5 msec の閾値を上回った。したがって、この結果から、陽性対照としてモキシフロキサシンを用いた本試験の分析感度が確認された。

### 4.1.3.2　　心拍数

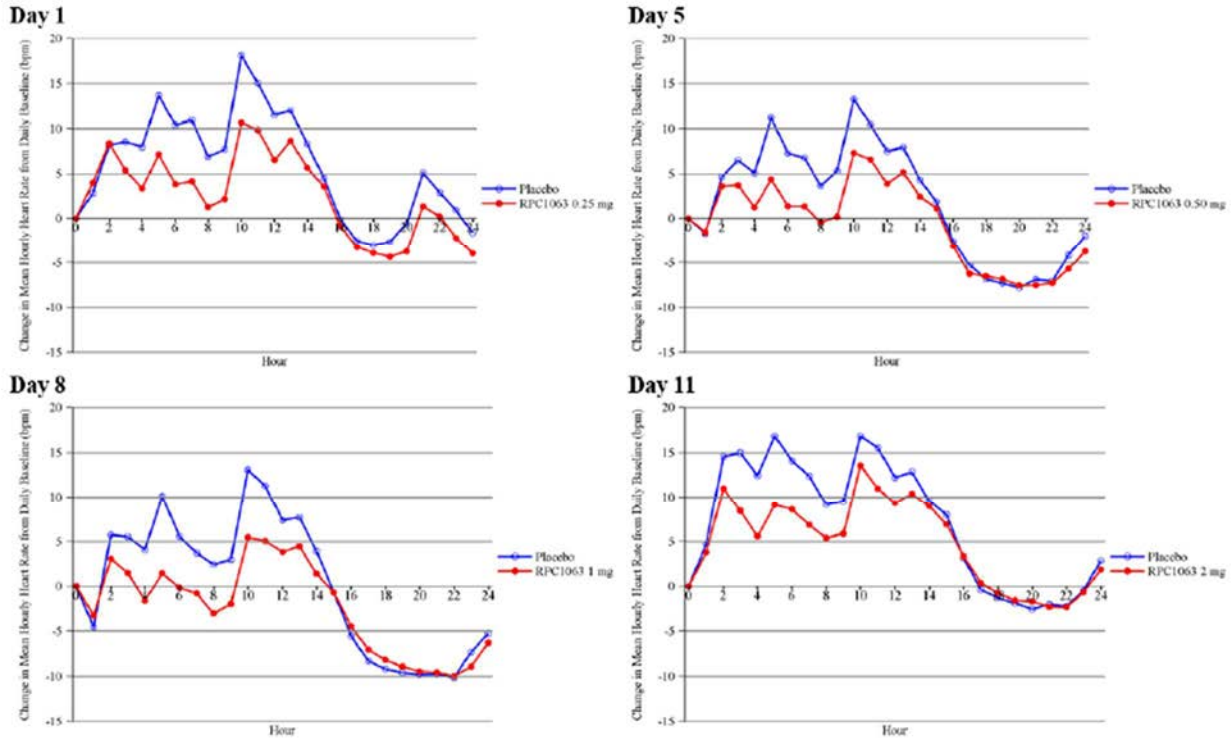
本試験の追加目的は、オザニモドの初回投与後及び漸増投与期間中の HR の変化を明らかにすることであった。本試験で用いた 0.23 mg から開始する漸増法では、1 日目及び被験者が次に高い用量に増量した日（5、8 及び 11 日目）の HR に対する影響が低減されると考えられた（Figure 4.1.3.2-1）。いずれの投与群でも HR の日内変動がみられ、日中は HR が上昇し、夜間は被験者が就寝中にベースライン値に回復した。オザニモドはプラセボと比較して日中の HR 上昇の程度を鈍化させたが、投



Approved v2.0

与前のベースラインと比較して HR 平均値の低下には至らなかった。また、臨床的に意味のある徐脈は認められず、両投与群における 1 日の HR の最低値は同程度であった（Figure 4.1.3.2-2）。

**Figure 4.1.3.2-1:　　1 時間あたりの平均心拍数のベースラインからの変化量**

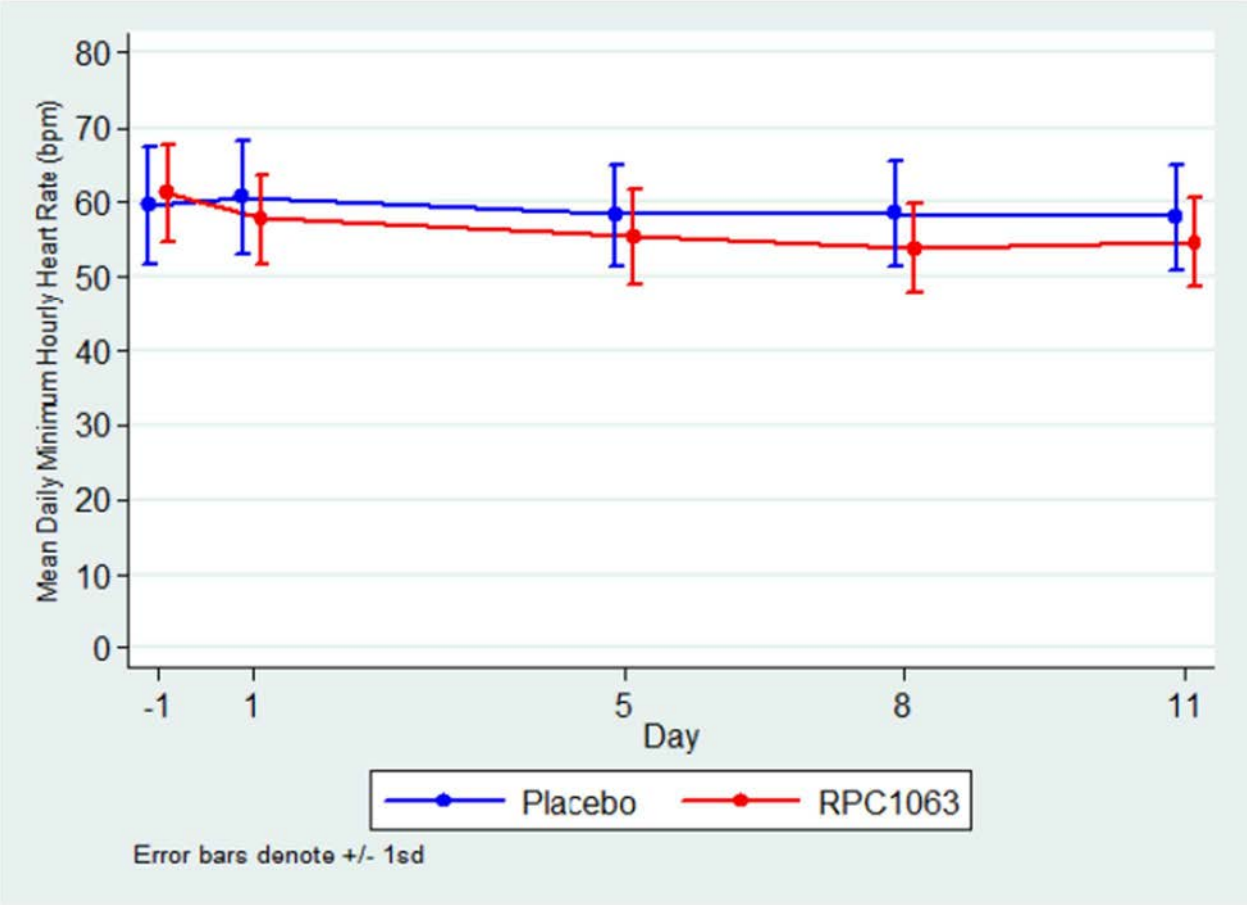



Source: RPC01-102 CSR Figure 11-18
Abbreviation: CSR = clinical study report; RPC1063 = ozanimod.



Approved v2.0

**Figure 4.1.3.2-2:** **1 時間あたりの心拍数最低値の平均値（±SD）（24 時間の最低値）**




Source: RPC01-102 CSR Figure 11-15
Abbreviations: bpm = beats per minute; CSR = clinical study report; SD = standard deviation; RPC1063 = ozanimod.



Approved v2.0

# 5 付録

なし



Approved v2.0

# 6 参考文献

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

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

[3] Sarah H, Jonathan Q. Tran, Harry Sourthworth, Collin M, et al. Effect of the sphingosine-1-phosphate receptor modulator ozanimod on leukocyte subtypes in relapsing MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e839.

[4] Jonathan Q. Tran, Jefferey P. Hartung, Robert J. Peach, Marcus F. Boehm, et al. Results From the First-in-Human Study With Ozanimod, a Novel, Selective Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator. The Journal of Clinical Pharmacology. 2017; 00(0): 1-9.

[5] Roffey SJ, Obach RS, Gedge JI, Smith DA. What is the objective of the mass balance study? A retrospective analysis of data in animal and human excretion studies employing radiolabeled drugs. Drug Metab Rev. 2007;39(1):17-43.

[6] Zollinger M, Gschwind HP, Jin Y, Sayer C, Zécri F, Hartmann S. Absorption and disposition of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in healthy volunteers: a case of xenobiotic biotransformation following endogenous metabolic pathways. Drug Metab Dispos. 2011;39(2):199-207.

[7] Gilenya® [Package Insert]. Stein, Switzerland: Novartis Pharma Stein AG; 2019. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022527s031lbl.pdf.

[8] Gilenya® [Summary of Product Characteristics]. West Sussex, UK: Novartis Europharm Limited; 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf.

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

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

[11] Azulfidine® [Package Insert]. Pfizer Inc; 2022. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/007073s133lbl.pdf.

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

[13] P. Brossard. M. Scherz, A. Halabi, H. Maatouk, et al. Multiple‐Dose Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ponesimod, an S1P1 Receptor Modulator: Favorable Impact of Dose Up‐Titration. The Journal of Clinical Pharmacology. 2014; 54 (2): 179–188.

[14] Peng GS, Yin SJ. Effect of the allelic variants of aldehyde dehydrogenase ALDH2*2 and alcohol dehydrogenase ADH1B*2 on blood acetaldehyde concentrations. Hum Genomics. 2009;3(2):121-7.

[15] G Agúndez JA, García-Martín E, Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ. Anti-Parkinson's disease drugs and pharmacogenetic considerations. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2013; 9(7):859-874.

[16] Lutz SZ, Peter A, Machicao F, Lamprinou A, Machann J, Schick F, et al. Genetic Variation in the 11β-hydroxysteroiddehydrogenase 1 Gene Determines NAFLD and Visceral Obesity. J Clin Endocrinol Metab, December 2016; 101(12):4743–4751.

[17] Alshogran OY. Pharmacogenetics of aldo-keto reductase 1C (AKR1C) enzymes. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2017; 13(10):1063-1073.

[18] Shi SM, Di L. The role of carbonyl reductase 1 in drug discovery and development. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2017; 13(8):859-870.

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

[20] Backman JT, Filppula AM, Niemi M, Neuvonen PJ. Role of Cytochrome P450 2C8 in Drug Metabolism and Interactions. Pharmacol Rev. 2016;68(1):168-241.

[21] Ivan B, Robert M. Anthenelli. Monoamine oxidases and tobacco smoking. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2001; 4: 33-42.

[22] Lawrence D. S, Jason G, Boris T. Relationships Between Effects of Smoking, Gender, and Alcohol Dependence on Platelet Monoamine Oxidase-B: Activity, Affinity Labeling, and Protein Measurements. ALCOHOLISM: CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH. 2002; 26(7): 1105–1113.

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

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

[25] Margherita Strolin B, Keith F. Tipton, Rhys W. Amine oxidases and monooxygenases in the in vivo metabolism of xenobiotic amines in humans: has the involvement of amine oxidases been neglected? Fundamental & Clinical Pharmacology. 2007; 21: 467–479.

[26] Flanagan S, Bartizal K, Minassian SL, Fang E, Prokocimer P. In vitro, in vivo, and clinical studies of tedizolid to assess the potential for peripheral or central monoamine oxidase interactions. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(7):3060-6.

[27] Sivextro® [Summary of Product Characteristics]. Hertfordshire, UK: Merck Sharp & Dohme Ltd; 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sivextro-epar-product-information_en.pdf.

[28] Zyvox [Summary of Product Characteristics]. Sandwich, UK: Pfizer, Ltd: 2017. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/2931/smpc.