Table of Contents

1 背景及び概観 10
1.1 試験デザイン 14
1.2 治験薬及び用法・用量 16
1.3 有効性評価項目 17
1.3.1 主要評価項目 19
1.3.2 副次評価項目及びその他の評価項目 20
1.4 統計解析 21
1.5 COVID-19 の影響 22
2 個々の試験結果の要約 23
3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
3.1 解析対象集団 23
3.1.1 被験者の内訳 23
3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 25
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 27
3.2.1 導入期 27
3.2.1.1 主要評価項目：臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合 27
3.2.1.2 副次評価項目 29
3.2.1.3 その他（探索的及び薬力学）の評価項目 33
3.2.2 維持期 34
3.2.2.1 副次評価項目 34
3.2.2.2 その他（探索的及び薬力学）の評価項目 38
3.3 部分集団での結果の比較 40
3.3.1 内因性及び外因性要因別の部分集団解析 40
3.3.2 有効性の持続の評価 43
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 45
4.1 臨床試験での用法・用量の設定根拠 45
4.2 本承認申請における推奨用法・用量の設定根拠 45
5 効果の持続、耐薬性 46
6 付録 47
7 参考文献 47

List of Tables

Table 1-1: 有効性評価に用いた臨床試験の概要 11
Table 1.3-1: Mayo スコア、臨床的寛解及び臨床的改善の定義［3103 試験］ 18
Table 3.1.1-1: 被験者の内訳［3103 試験（導入期）］ 23
Table 3.1.1-2: 被験者の内訳［3103 試験（維持期）］ 24

Approved v2.0

Table 3.1.2-1: 主な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性［3103 試験、ITT 集団］ 25
Table 3.2.1.1-1: 12 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 27
Table 3.2.1.2-1: 12 週時点で臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 29
Table 3.2.1.2-2: 12 週時点で臨床的寛解（定義 1）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 30
Table 3.2.1.2-3: 12 週時点で臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 30
Table 3.2.1.2-4: 12 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 31
Table 3.2.1.2-5: 12 週時点で粘膜治癒が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 31
Table 3.2.1.2-6: 9 週時点で臨床的改善（部分的 Mayo スコア）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 32
Table 3.2.1.3-1: 12 週時点で組織学的寛解が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 33
Table 3.2.2.1-1: 52 週時点で臨床的寛解（定義 1）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 34
Table 3.2.2.1-2: 52 週時点で臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 35
Table 3.2.2.1-3: 52 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 36
Table 3.2.2.1-4: 52 週時点で臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 36
Table 3.2.2.1-5: 52 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 37
Table 3.2.2.1-6: 52 週時点で粘膜治癒が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 38
Table 3.2.2.2-1: 52 週時点で組織学的寛解が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］ 39

Table 3.3.1-1: スクリーニング時のコルチコステロイド使用の有無別及び生物製剤治療歴の有無別の部分集団解析［3103 試験、ITT 集団］ 42

Table 3.3.2-1: 維持期へ移行した被験者における部分集団解析［3103 試験、ITT 集団］ 44

Approved v2.0

List of Figures

Figure 1.1-1: 試験デザインの概略［3103 試験］ 15

Figure 3.2.1.1-1: 12 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合（Bar Plot）［3103 試験、ITT 集団］ 28

Figure 3.2.2.2-1: 部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化量の経時的推移［3103 試験、ITT 集団］ 39

Figure 3.3.1-1: 主要評価項目［12 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合］のランダム化層別因子、被験者のベースラインの背景因子及び疾患特性因子に基づく部分集団解析（Forest Plot）［3103 試験、ITT 集団］ 41

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
3MSU	3-Month Safety Update	-
5-ASA	5-aminosalicylic acid	5-アミノサリチル酸
AESI	adverse event of special interest	注目すべき有害事象
ALC	absolute lymphocyte count	リンパ球絶対数
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AV	atrioventricular	房室
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BID	twice daily	1 日 2 回
BILI	bilirubin	ビリルビン
BL	baseline	ベースライン
BMI	body mass index	-
bpm	beats per minute	1 分間あたりの心拍数
CCRMS	Company Core Risk Management Strategy	企業中核リスク管理戦略
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CD	Crohn’s disease	クローン病
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
D	day	日
DAO	data as observed	-
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

Approved v2.0

略号	英語	日本語
DLCO	Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide	肺拡散能力
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	曝露期間で調整した発現率
EBER	Epstein-Barr virus-encoded small RNA	エプスタインバーウイルスにコードされた small RNA
ECG	electrocardiogram	心電図
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	重篤な薬物肝毒性の評価
EE	ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension	-
ER	extended release	-
EU	European Union	欧州連合
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HCl	hydrochloride	塩酸塩
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
hr	hour	時間
HR	heart rate	心拍数
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IFN	interferon	インターフェロン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
I_{Kr}	Rapidly activating delayed rectifier potassium channel	急速活性型遅延整流カリウムイオンチャネル
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
IP	Induction Period	導入期
IR	incidence rate	発現率
ISS	Integrated Summary of Safety	-

Approved v2.0

略号	英語	日本語
ITT	Intent(ion) to treat	-
JCV	John Cunningham virus	ジョン・カニンガムウイルス
LA	long acting	-
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LCL	Lower confidence limit	信頼区間の下限
LOCF	last observation carried forward	-
LPLV	last patient last visit	最後の被験者の最終来院
M or Mon	Month	月
max or Max	maximum	最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Mdn	median	中央値
MERP	Macular Edema Review Panel	黄斑浮腫評価委員会
min or Min	minimum	最小値
MP	Maintenance Period	維持期
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
NA	not available or not applicable	該当せず
NE	norethisterone	ノルエチステロン
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NRI	non-responder imputation	-
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OLE	Open-Label Extension	オープンラベル継続投与
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PO	orally or by mouth	経口
Pool F	-	統合解析 F
Pool G	-	統合解析 G
PP	per-protocol	-

Approved v2.0

略号	英語	日本語
PR 間隔	interval from the beginning of the P wave to the beginning of the QRS complex	P 波の開始点から QRS 群の開始点までの間隔
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	-
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PT	preferred term	基本語
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
ST	section between the end of the S wave and the beginning of the T wave	S 波の終点から T 波の開始点までの部分
QD	once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	-
QRS 間隔	interval between Q and S wave in the heart’s electrical cycle	心臓の 1 電気周期での Q 波の開始点と S 波の終点の間隔
QT 間隔	interval between Q and T wave in the heart’s electrical cycle	心臓の 1 電気周期での Q 波の開始点と T 波の終点の間隔
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected using Bazett’s formula	Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF	QTc interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia の式で補正した QT 間隔
RBS	rectal bleeding subscore	直腸出血サブスコア
RMP	Risk management plan	リスク管理計画
RMS	Relapsing multiple sclerosis	再発性多発性硬化症
RR 間隔	interval between two consecutive R waves	連続する R 波の頂点から次の R 波の頂点までの間隔
S1P	sphingosine 1-phosphate	スフィンゴシン-1-リン酸
$S1P_1$	sphingosine 1-phosphate 1 receptor	スフィンゴシン-1-リン酸 1 受容体
$S1P_5$	sphingosine 1-phosphate 5 receptor	スフィンゴシン-1-リン酸 5 受容体
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	-
SD	standard deviation	標準偏差
SDEI	Sponsor-designated event of interest	治験依頼者指定の注目すべき事象

Approved v2.0

略号	英語	日本語
SE	standard error	標準誤差
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
SFS	stool frequency subscore	排便回数サブスコア
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SY	subject-years	人年
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TQT	thorough QT/QTc	QT/QTc 評価
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UCL	upper confidence limit	信頼区間の上限
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VZV	varicella-zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス
WBC	white blood cell	白血球
W or Wk	Week	週
WPW 症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群

Approved v2.0

1 背景及び概観

中等症から重症の潰瘍性大腸炎を申請効能効果としたオザニモドの本製造販売承認申請では、以下に示す国内試験 1 試験を評価資料、海外試験 2 試験を参考資料として、日本人 UC 患者に対するオザニモド経口投与の有効性を評価した（Table 1-1）。

RPC01-3103 試験（以下 3103 試験）は、日本人の中等症又は重症の活動性 UC 患者を対象としてオザニモドを経口投与したときの有効性及び長期安全性を評価する国内第 2/3 相試験である。日本人の中等症から重症の UC 患者に対するオザニモドの有効性評価には本試験を評価資料として用いることとし、本概要では主に本試験の有効性結果を提示した。なお、本試験では導入期（12 週間）及び導入期＋維持期（計 52 週間）における有効性を評価しており、最後の被験者が投与 52 週の来院を完了した時点で得られた結果を記載した。

RPC01-202 試験（以下 202 試験）は、中等症又は重症の活動性 UC 患者を対象としてオザニモドによる寛解導入療法の臨床的有効性及び安全性を評価した海外第 2 相試験である。また、RPC01-3101 試験（以下 3101 試験）は、同じく中等症又は重症の活動性 UC 患者を対象としてオザニモドによる寛解導入療法及び寛解維持療法の有効性及び安全性を評価した海外第 3 相試験である。両試験ともに海外で実施され、日本人被験者は含まれていない。両海外試験の結果を参照データとして提示するため、参考資料として本概要に含めた。

本項では、3103 試験、202 試験及び 3101 試験の概要を記載する。各試験の詳細は、【モジュール 2.7.6】及び各試験の CSR［RPC01-3103 CSR（以下 3103 CSR）, section 2-3；RPC01-202 CSR（以下 202 CSR）, section 8-9；RPC01-3101 CSR（以下 3101 CSR）, section 8-9］を参照のこと。

Approved v2.0

Table 1-1:　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 M.5 番号	対象患者	試験デザイン	用法・用量 [a]	主な有効性 評価項目	有効性解析 対象被験者数	試験の 状況
国内第 2/3 相 RPC01-3103 M.5.3.5.1-1 （評価資料）	中等症又は重症の活動性 UC 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 <u>導入期（12 週間）</u> オザニモド 0.92 mg 群、0.46 mg 群又はプラセボ群に 1:1:1 の比率でランダム化 <u>維持期（40 週間 [b]）</u> 導入期完了時に臨床的改善が認められた被験者は維持期へ移行し、治験実施施設、治験担当医師及び被験者に対する盲検性を維持して導入期と同じ維持用量を継続 <u>OLE 期</u> 導入期完了時点で臨床的改善が認められなかった被験者、維持期への移行後に疾患が再燃した被験者及び維持期を完了して臨床的改善を維持する被験者は OLE 期に移行可	<u>導入期</u> 7 日間の用量漸増投与： • 1～4 日目：オザニモド 0.23 mg 又はプラセボ、QD PO • 5～7 日目：オザニモド 0.46 mg 又はプラセボ、QD PO 8 日目～：オザニモド 0.46 mg、0.92 mg 又はプラセボ、QD PO <u>維持期</u> 導入期と同じ用量 <u>OLE 期</u> 7 日間の用量漸増投与：導入期と同じ 8 日目～：オザニモド 0.92 mg、QD PO	<u>主要評価項目</u> 12 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合 <u>副次評価項目</u> 12 週時点で臨床的寛解（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合 52 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合 52 週時点で臨床的寛解（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合	0.92 mg：65 例 0.46 mg：68 例 プラセボ：65 例 <u>維持期へ移行した被験者数</u> 0.92 mg：40 例 0.46 mg：37 例 プラセボ：20 例	実施中 （データカットオフ日：最後の被験者の投与 52 週の来院完了時：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

Approved v2.0

Table 1-1:　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 M.5 番号	対象患者	試験デザイン	用法・用量 [a]	主な有効性 評価項目	有効性解析 対象被験者数	試験の 状況
海外第 2 相 RPC01-202 M.5.3.5.1-2 （参考資料）	中等症又は重症の活動性 UC 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 導入期（9 週間） オザニモド 0.92 mg 群、0.46 mg 群又はプラセボ群に 1:1:1 の比率でランダム化 維持期（24 週間） 導入期完了時に臨床的改善が認められた被験者は維持期へ移行し、盲検下で導入期と同じ維持用量を継続 OLE 期 導入期完了時に臨床的改善が認められなかった被験者、維持期への移行後に疾患が再燃した被験者及び維持期を完了した被験者は OLE 期に移行可	導入期 7 日間の用量漸増投与： • 1～4 日目：オザニモド 0.23 mg 又はプラセボ、QD PO • 5～7 日目：オザニモド 0.46 mg 又はプラセボ、QD PO 8 日目～：オザニモド 0.46 mg、0.92 mg 又はプラセボ、QD PO 維持期 導入期と同じ用量 OLE 期 7 日間の用量漸増投与：導入期と同じ 8 日目～：オザニモド 0.92 mg、QD PO	主要評価項目 9 週時点で臨床的寛解（4 項目による Mayo スコア）が認められた被験者の割合 副次評価項目 9 週時点で臨床的改善（4 項目による Mayo スコア）が認められた被験者の割合 33 週時点で臨床的寛解（4 項目による Mayo スコア）が認められた被験者の割合 33 週時点で臨床的改善（4 項目による Mayo スコア）が認められた被験者の割合	導入期＋維持期（計 33 週間） 0.92 mg：67 例 0.46 mg：65 例 プラセボ：65 例	完了 （LPLV 日：2015 年 3 月 10 日）

Approved v2.0

Table 1-1:　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 M.5 番号	対象患者	試験デザイン	用法・用量 [a]	主な有効性 評価項目	有効性解析 対象被験者数	試験の 状況
海外第 3 相 RPC01-3101 M.5.3.5.1-3 （参考資料）	中等症又は重症の活動性 UC 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 導入期（10 週間） コホート 1：オザニモド群又はプラセボ群に 2:1 の比率でランダム化 コホート 2：オザニモド単群 維持期（42 週間） 導入期完了時に臨床的改善が認められた被験者は維持期へ移行し、導入期にオザニモドの投与を受けた被験者は盲検下でオザニモド群又はプラセボ群に 1:1 の比率で再ランダム化。導入期にプラセボの投与を受けた被験者は盲検下でプラセボの投与を継続 導入期完了時に臨床的改善が認められなかった被験者、維持期への移行後に疾患が再燃した被験者及び維持期を完了した被験者は OLE 試験（RPC01-3102 試験）に参加可	導入期 7 日間の用量漸増投与： • 1～4 日目：オザニモド 0.23 mg 又はプラセボ、QD PO • 5～7 日目：オザニモド 0.46 mg 又はプラセボ、QD PO 8 日目～：オザニモド 0.92 mg 又はプラセボ、QD PO 維持期 オザニモド 0.92 mg 又はプラセボ、QD PO	主要評価項目 10 週時点で臨床的寛解（3 項目による Mayo スコア）が認められた被験者の割合 52 週時点で臨床的寛解（3 項目による Mayo スコア）が認められた被験者の割合 副次評価項目 10 週時点で臨床的改善（3 項目による Mayo スコア）が認められた被験者の割合 52 週時点で臨床的改善（3 項目による Mayo スコア）が認められた被験者の割合	導入期 [コホート 1] オザニモド：429 例 プラセボ：216 例 [コホート 2] オザニモド：367 例 導入期＋維持期（計 52 週間） オザニモド-オザニモド：230 例 オザニモド-プラセボ：227 例 プラセボ：69 例	完了 （LPLV 日：2020 年 3 月 27 日）

[a] オザニモド 0.23 mg 及び 0.46 mg 及び 0.92 mg は、それぞれオザニモド塩酸塩 0.25 mg、0.5 mg 及び 1 mg に相当する。
[b] 治験実施計画書改訂 3 版までは維持期は 52 週間であった。治験実施計画書改訂 3 版までに 22 例が 52 週に到達していた。
LPLV = last patient last visit; OLE = Open-Label Extension; PO = orally or by mouth; QD = once daily; UC = Ulcerative colitis.

Approved v2.0

1.1 試験デザイン

国内第 2/3 相試験（3103 試験）

3103 試験は、18～75 歳の日本人の中等症又は重症の活動性 UC 患者を対象としてオザニモドを経口投与したときの有効性及び長期安全性を評価する、国内第 2/3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、導入期（12 週間）、維持期（40 週間）及び OLE 期で構成された。

主要目的は、「オザニモド 2 用量（0.46 mg QD 及び 0.92 mg QD）の有効性における用量反応性を評価し、オザニモドのプラセボと比較した有効性を 12 週時点の臨床的改善によって検証すること」であった。

有効性及び QOL に関する主な副次及び探索的目的は以下のとおりであった。

- 12 週時点における臨床的寛解によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 12 週時点における内視鏡的改善の達成によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 12 週時点における粘膜治癒の達成によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- オザニモドの QOL 改善効果を、EQ-5D のベースラインから 12 週時点までの変化を用いてプラセボとの比較により評価する。
- 52 週時点における臨床的改善によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 52 週時点における臨床的寛解によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 52 週時点における内視鏡的改善の達成によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 52 週時点における粘膜治癒の達成によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- オザニモドの有効性の探索的評価項目を評価する。

対象患者は、治験薬初回投与の 3 ヵ月以上前に UC と診断され、UC が活動期（Mayo スコアが 6～12 ポイントで、内視鏡所見サブスコアが 2 ポイント以上、直腸出血スコアが 1 ポイント以上、かつ排便回数スコアが 1 ポイント以上の場合と定義）であり、5-ASA 又はコルチコステロイドによる治療歴を有する患者とした。また、生物製剤治療歴あり／なしの両方の患者を組み入れた（ありの患者の割合は約 30%を上限とした）。

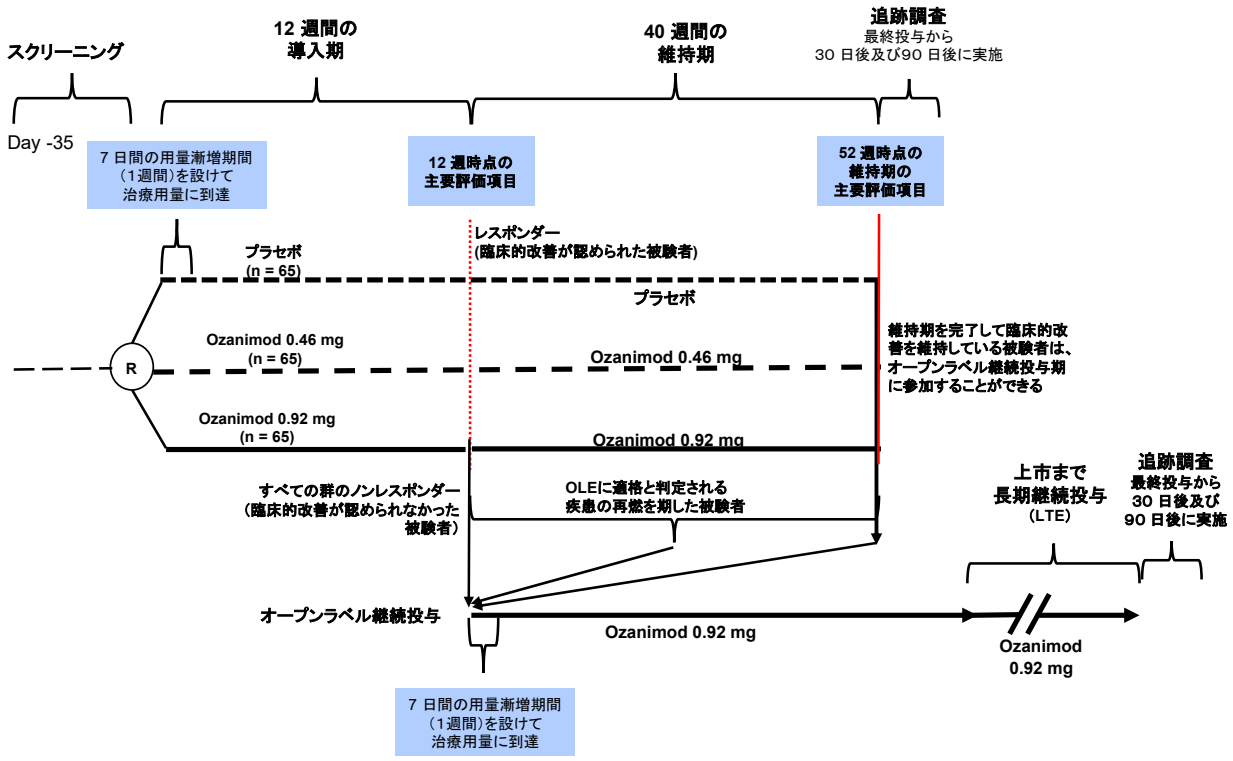
試験デザインの概略を Figure 1.1-1 に示す。本試験は、導入期（12 週間：投与開始 7 日間の漸増投与期間を含む）、維持期（40 週間）及び任意参加の OLE 期の 3 期で構成された。導入期では、スクリーニング時のコルチコステロイド使用（あり／なし）及び生物製剤治療歴（あり／なし）を割付因子として用い、オザニモド 0.92 mg 群、0.46 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1 の比率でランダムに被験者を割り付けた。

導入期を完了し、導入期の 12 週時点で臨床的改善が認められた被験者は、40 週間の維持期へ移行した。維持期では、導入期と同じ治療を継続した。52 週時点の解析結果が得られるまで、治験実施施設、治験担当医師及び被験者に対して盲検性を維持した。

Approved v2.0

12 週時点でノンレスポンダーと判定された被験者、維持期への移行後に疾患が再燃した被験者及び維持期を完了して臨床的改善を維持する被験者は、OLE 期に移行することができた。OLE 期では、すべての被験者にオザニモド 0.92 mg を投与した。

Figure 1.1-1: **試験デザインの概略［3103 試験］**



LTE = long-term extension; OLE = Open-label Extension.

海外第 2 相試験（202 試験）

202 試験は、18～75 歳の男女の中等症又は重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象としてオザニモドによる寛解導入療法の臨床的有効性及び安全性を評価する、海外第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。

対象患者は 3103 試験とほぼ同様であった。本試験は導入期（9 週間：投与開始 7 日間の漸増投与期間を含む）、維持期（24 週間）及び任意参加の OLE 期で構成された。導入期では、被験者をオザニモド 0.46 mg 群、オザニモド 0.92 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1 の比率でランダム化して治験薬を投与した。導入期を完了し、導入期の 9 週時点で臨床的改善が認められた被験者は維持期へ移行した。維持期では、盲検下で導入期と同じ維持用量を継続した。9 週時点で臨床的改善が認められなかった被験者、維持期への移行後に疾患が再燃した被験者及び維持期を完了した被験者は、OLE 期に移行することができた。OLE 期では、すべての被験者にオザニモド 0.92 mg を投与した。

Approved v2.0

海外第 3 相試験（3101 試験）

3101 試験は、18～75 歳の男女の中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象としてオザニモドによる寛解導入療法及び寛解維持療法の有効性及び安全性を評価する、海外第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。

対象患者は 3103 試験とほぼ同様であった。本試験は導入期（10 週間：投与開始 7 日間の漸増投与期間を含む）及び維持期（42 週間）で構成された。導入期のコホート 1 では被験者をオザニモド 0.92 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 2:1 の比率でランダム化して治験薬を投与し、コホート 2 ではすべての被験者にオザニモド 0.92 mg を投与した。導入期を完了し、導入期の 10 週時点で臨床的改善が認められたコホート 1 及びコホート 2 の被験者は維持期へ移行した。維持期では、導入期にオザニモドの投与を受けた被験者は盲検下でオザニモド 0.92 mg 群又はプラセボ群に 1:1 の比率で再ランダム化した。導入期を完了し、導入期の 10 週時点で臨床的改善が認められたプラセボ群の被験者は維持期でも盲検下でプラセボの投与を継続した。10 週時点で臨床的改善が認められなかった被験者、維持期への移行後に疾患が再燃した被験者及び維持期を完了した被験者は、OLE 試験（RPC01-3102 試験）に参加することができた。3102 試験では、すべての被験者にオザニモド 0.92 mg を投与した。また、導入期又は維持期において試験を中止した被験者、導入期を完了した後に維持期又は 3102 試験のいずれにも参加しなかった被験者、もしくは維持期完了後に 3102 試験に参加しなかった被験者は、最終投与から 90 日間の安全性追跡調査期間に移行した。

1.2 治験薬及び用法・用量

国内第 2/3 相試験（3103 試験）

3103 試験では、3 つの投与群の用法・用量は以下のとおりであった。

- オザニモド 0.46 mg 群：1 日 1 回経口投与。7 日間の漸増投与期間［1～4 日目：0.23 mg/day（0.23 mg カプセルを 1 カプセル）及び 5～7 日目：0.46 mg/day（0.23 mg カプセルを 2 カプセル）］を設けた後、8 日目以降は 0.46 mg/day（0.46 mg カプセルを 1 カプセル）を投与した。
- オザニモド 0.92 mg 群：1 日 1 回経口投与。7 日間の漸増投与期間［1～4 日目：0.23 mg/day（0.23 mg カプセルを 1 カプセル）及び 5～7 日目：0.46 mg/day（0.23 mg カプセルを 2 カプセル）］を設けた後、8 日目以降は 0.92 mg/day（0.92 mg カプセルを 1 カプセル）を投与した。
- プラセボ群：1～7 日目の漸増投与期間（各用量段階に対応するプラセボ）を設けて 1 日 1 回経口投与した。

治験薬の投与は、食事の有無に関係なく、PK 用血液検体採取がある来院日を除き、毎日ほぼ同じ時刻に行うこととした。用量調節基準は設定しなかった。そのため、治験薬に不耐容を示す被験者は、試験を中止することとした。

Approved v2.0

対照薬の設定根拠

3103 試験では、国内で治験を実施するにあたり、プラセボと比較した有効性を示すことが重要と考え、対照薬としてプラセボを用い、ランダム化二重盲検デザインを採用した。

3103 試験での用法・用量の設定根拠

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

3103 試験での漸増投与法の選択

S1P 受容体調節薬は、投与開始後に一過性かつ用量依存的な徐脈性不整脈を引き起こすことが示されている。オザニモドは選択的 $S1P_1$ 及び $S1P_5$ 調節薬である。健康成人を対象とした海外第 1 相試験（RPCS001 試験）では、オザニモドを 0.92 mg 以上の用量で単回投与した群で心拍数の低下が認められた。また、用量漸増投与したコホートでは、初回投与時の心拍数低下を最小限とすることが明らかとなった。そのため、オザニモドの第 2 相及び第 3 相試験では、オザニモドの用量を 1 週間かけて 0.23 mg から 2 段階で漸増する投与法を採用した。再発性多発性硬化症（RMS）を対象とした海外第 2 相試験（RPC01-201A 試験）及び 202 試験では、試験開始当初、1 日目、5 日目、及び 8 日目に心臓モニタリングを実施し、初期に登録された被験者での心臓モニタリングを詳細に分析することを計画した。その結果、臨床的に重要な心拍数低下や心伝導異常は認められなかったため、その後の治験実施計画書を改訂し、以降に登録する被験者での 5 日目及び 8 日目の心臓モニタリングは原則的に不要とした。RMS を対象とした第 3 相試験（RPC01-301 試験）及び RPC01-201B 試験では、全被験者で初回投与後 6 時間モニタリングが実施された。これらの結果を分析したところ、臨床的に重要な心拍数低下や心伝導異常は認められなかった。以上のように、用量漸増投与により初回投与時の心拍数低下を最小限とすることが明らかとなったことから、3103 試験でも本漸増投与法を採用した。

1.3 有効性評価項目

3103 試験、202 試験及び 3101 試験では、主な有効性評価に Mayo スコアを用いた。Mayo スコアは、活動性 UC の臨床症状などをスコア化し、その病勢を総合的に判定する指標である。

Approved v2.0

Mayo スコアは以下の 4 つのサブスコアで構成される[1]：

- 直腸出血

  0 = 血液はみられない
  1 = 排便回数の半数以下で少量の血液がみられる
  2 = ほとんどの排便時にはっきりした血液がみられる
  3 = ほぼ血液である
- 排便回数

  0 =この被験者の UC の罹患前又は寛解時の正常な排便回数と同程度
  1 = 正常な排便回数より 1 日 1～2 回多い
  2 = 正常な排便回数より 1 日 3～4 回多い
  3 = 正常な排便回数より 1 日 5 回以上多い
- 内視鏡検査

  0 = 正常又は非活動性所見
  1 = 軽症（発赤、血管透見像の減少、脆弱性なし）
  2 = 中等症（著明な発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん）
  3 = 重症（自然出血、潰瘍）
- 医師による全般的評価 [a]

  0 = 正常
  1 = 軽症
  2 = 中等症
  3 = 重症

[a] 医師による全般的評価は、他の 3 サブスコア、被験者が日誌に記録した腹部不快感及び全般的健康状態に対する印象、並びにその他の所見（身体所見、全身状態等）を参考にする。

国内第 2/3 相試験（3103 試験）

これまでの臨床評価では、Mayo スコアはコンポーネントの違いによる複数の定義が用いられてきた。3103 試験では、結果の頑健性を担保するため、完全 Mayo スコア、9 ポイント Mayo スコア及び部分的 Mayo スコアの 3 つの指標を用いて臨床的寛解（clinical remission）及び臨床的改善（clinical response）を評価した。これらの定義を Table 1.3-1 に示す。

Table 1.3-1: Mayo スコア、臨床的寛解及び臨床的改善の定義［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。

Approved v2.0

評価項目	定義
部分的 Mayo スコア	直腸出血サブスコア、排便回数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。部分的 Mayo スコアの範囲は 0～9 ポイント。
臨床的寛解	定義 1：完全 Mayo スコアが 2 ポイント以下で、かつ各サブスコアがすべて 1 ポイント以下の場合。 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。
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。
臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）	9 ポイント Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上かつ 35%以上低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから 1 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。
臨床的改善（部分的 Mayo スコア）	部分的 Mayo スコアがベースラインから 2 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。

1.3.1 主要評価項目

国内第 2/3 相試験（3103 試験）

3103 試験では、主要評価項目として以下を設定した。

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

Mayo スコアは、臨床疾患活動性を評価する標準的な手法であり、UC の評価として妥当性が確認されている再現性及び応答性の高い方法で、臨床試験に広く使用されている。活動性 UC 患者に対する最大の治療目的は寛解とその持続であり、治療効果として臨床的寛解を評価することは非常に重要である。ただし、中等症から重症の UC 患者にとっては、寛解に至らずとも炎症の抑制や症状に一定の効果が認められ、臨床的改善が得られることも大きな臨床的意義がある。そのため、本試験では主要評価項目として Mayo スコアによる臨床的改善を評価し、それとともに副次評価項目として Mayo スコアによる臨床寛解を評価することとした。

また、主要評価の時期について、UC 治療では治療薬の投与期間が長くなるにつれてその効果も高くなる傾向がある。実際に 202 試験の結果から、9 週以降も投与を継続することにより 32 週時点で新たに臨床的寛解を示した患者が認められた。また、20 週及び 32 週時点で完全 Mayo スコア及び部分的 Mayo スコアのベースラインからの改善が高くなったことから、9 週以降も投与を継続することで臨床的改善及び臨床的寛解を示す被験者の割合が増加することが示唆された。したがって、本試験では対照群としてプラセボを設定している倫理的観点にも配慮し、主要評価時期を 12 週時点とした。

Approved v2.0

海外第 2 相試験（202 試験）

202 試験では、主要評価項目として以下を設定した。

- 臨床的寛解が認められた被験者の割合（9 週時点）

臨床的寛解の定義は、4 項目による Mayo スコア（3103 試験の完全 Mayo スコアと同じ）及び部分的 Mayo スコアに基づき、スコアが 2 ポイント以下で、かつ各サブスコアがすべて 1 ポイント以下の場合とした。

海外第 3 相試験（3101 試験）

3101 試験では、主要評価項目として以下を設定した。

- 臨床的寛解が認められた被験者の割合（10 週及び 52 週時点）

臨床的寛解の定義は、3 項目による Mayo スコア（3103 試験の 9 ポイント Mayo スコアと同じ）に基づき、直腸出血サブスコアが 0 ポイント、排便回数サブスコアが 1 ポイント以下（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（脆弱性なし）の場合とした。

1.3.2 副次評価項目及びその他の評価項目

国内第 2/3 相試験（3103 試験）

3103 試験では、有効性に関する主な副次評価項目及びその他（探索的及び薬力学）の評価項目として以下を設定した。

<u>主な副次評価項目</u>

- 臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合（52 週時点）
- 臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）が認められた被験者の割合（12 週及び 52 週時点）
- 臨床的寛解（定義 1）が認められた被験者の割合（12 週及び 52 週時点）
- 臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合（12 週及び 52 週時点）
- 内視鏡的改善（内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下の場合と定義）が認められた被験者の割合（12 週及び 52 週時点）
- 粘膜治癒（内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下で、かつ Geboes index スコアが 2.0 未満の場合と定義）が認められた被験者の割合（12 週及び 52 週時点）
- 臨床的改善（部分的 Mayo スコア）が認められた被験者の割合（9 週時点）
- EQ-5D のベースラインからの変化量（12 週時点）
- ステロイドフリー寛解（期間の長さは問わない）が認められた被験者の割合（52 週時点）

<u>主なその他（探索的及び薬力学）の評価項目</u>

- 完全 Mayo スコア、9 ポイント Mayo スコア及び部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化量（12 週及び 52 週時点）

Approved v2.0

- 組織学的寛解（Geboes index スコアが 2.0 未満の場合と定義）が認められた被験者の割合（12 週及び 52 週時点）
- 仕事の生産性（12 週及び 16～52 週時点）
- 便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量（52 週時点まで）

海外第 2 相試験（202 試験）

202 試験では、主な副次評価項目として以下を設定した。

- 臨床的改善が認められた被験者の割合（9 週及び 33 週時点）
- Mayo スコアのベースラインからの変化量（9 週及び 33 週時点）
- 粘膜治癒（内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下の場合と定義）が認められた被験者の割合（9 週及び 33 週時点）
- 臨床的寛解が認められた被験者の割合（33 週時点）

臨床的改善の定義は、4 項目による 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 ポイント以下の場合とした。

また、202 試験で評価した「臨床的改善（部分的 Mayo スコア）が認められた被験者の割合」を 3103 試験の 9 週時点の結果と比較した。

海外第 3 相試験（3101 試験）

3101 試験では、主な副次評価項目として以下を設定した。

- 臨床的改善が認められた被験者の割合（10 週及び 52 週時点）
- 内視鏡的改善［内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下（脆弱性なし）の場合と定義］が認められた被験者の割合（10 週及び 52 週時点）
- 粘膜治癒［内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下（脆弱性なし）で、かつ Geboes スコアが 2.0 未満（上皮陰窩及び粘膜固有層内に好中球なし、好酸球増加なし、陰窩破壊なし、かつびらん、潰瘍及び肉芽組織なし）の場合と定義］が認められた被験者の割合（10 週及び 52 週時点）

臨床的改善の定義は、3 項目による Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上かつ 35%以上低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから 1 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とした。

1.4 統計解析

3103 試験では、有効性の統計解析は以下の解析対象集団に基づき実施した。

- ITT：主要な有効性解析対象集団であり、ランダム化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者で構成される。実際に投与された治験薬（用量）にかかわらず、ランダム化された投与群に従って解析した。
- PP：ITT 集団のうち治験実施計画書を遵守したすべての被験者で構成される。PP 集団を対象として、主要評価項目及び主な副次評価項目の感度解析を実施した。

Approved v2.0

ランダム化予定被験者数は 195 例とした。12 週時点で臨床的改善が認められる被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群、0.46 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ約 60%、55%及び 32%と想定された。これらの仮定に基づき、両側 χ^2 検定による 2 標本仮説検定を $\alpha = 0.05$、検出力 90%で行う場合、オザニモド 0.92 mg 群とプラセボ群との間に 28 パーセントポイント以上の差が検出できる被験者数は 1 群あたり 65 例となり、3 つの投与群に 1:1:1 の比率でランダム化するため計 195 例とした。

主要評価項目である「12 週時点で臨床的改善（Mayo スコア）が認められた被験者の割合」の主解析は、スクリーニング時のコルチコステロイド使用（あり／なし）及び生物製剤治療歴（あり／なし）で層別化した CMH 検定を用いて実施した。オザニモドの各群とプラセボ群との対比較は実施したが、オザニモドの群間での比較は実施しなかった。解析結果は、臨床的改善が認められた被験者の例数、割合、割合の加重差、オッズ比とその 95% CI 及び p 値で表した。他の 2 値変数の有効性評価項目についても、主要評価項目と同じ手法で解析した。

2 値変数の評価項目で主たる欠測値の取扱い法は NRI とし、規定時点よりも前に治験を中止した被験者及び事前に規定した治療の不成功基準に該当した被験者を、当該時点でノンレスポンダーとした。

用量反応効果の傾向は、記述統計量を用いて解析した。

主要評価項目の主解析では、多重性を調整するため、まず両側有意水準 $\alpha = 0.05$ でオザニモド 0.92 mg 群とプラセボ群の比較検定を実施し、統計的に有意（$p \leq 0.05$）であった場合にのみ、0.46 mg 群とプラセボ群の比較検定を実施することとした。

主要評価項目について、ランダム化層別因子、被験者のベースラインの背景因子及び疾患特性因子に基づく部分集団解析を実施し、各部分集団間の治療効果の一貫性を評価した。また、事後解析として、維持期へ移行した被験者を対象とした 52 週時点の有効性の部分集団解析を実施し、有効性の持続を評価した。

202 試験及び 3101 試験の解析手法は、各試験の CSR（202 CSR, section 9.7；3101 CSR, section 9.7）を参照のこと。

1.5 COVID-19 の影響

3103 試験の実施中に、世界的な COVID-19 パンデミックが発生した。申請者は、この公衆衛生上の緊急事態に対応し、進行中の全ての臨床試験に適用できるガイダンスを作成した。このガイダンスには、患者及び職員の安全性、治験来院のリモートでの実施、患者向け治験資材、ICH/GCP の遵守、臨床試験のリスク管理、COVID-19 に関連する治験実施計画書の逸脱、及び治験期間中に COVID-19 を発現した患者の安全性報告などを含めた。

Approved v2.0

3103 試験では、投与 16 週時点で COVID-19 の影響により試験を中止したプラセボ群の 1 例（被験者番号：1543002）（3101 CSR, section 4.7）を除き、COVID-19 が原因で投与 12 週、投与 52 週及び早期終了の来院が未実施となった被験者はおらず、有効性評価への影響は限定的であった。

2 個々の試験結果の要約

日本人 UC 患者を対象とした 3103 試験の有効性結果は、3 項で詳述する。その他の有効性結果は、【モジュール 2.7.6】及び各試験の CSR（3103 CSR, section 7；202 CSR, section 11；3101 CSR, section 11）を参照のこと。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項は、主に日本人 UC 患者を対象とした 3103 試験で得られた結果に基づき記載する。有効性結果は、導入期（12 週時点）及び維持期（52 週時点）の時期別に提示する。

また、参考として 3103 試験と海外試験の結果を比較するため、海外試験の結果の一部［3103 試験の評価項目と同じ時点及び同様の定義で評価した、202 試験における 9 週時点の臨床的改善（部分的 Mayo スコア）及び 3101 試験における 52 週時点の臨床的寛解の結果］を該当する項に提示する。

3.1 解析対象集団

3.1.1 被験者の内訳

3103 試験の導入期での被験者の内訳を Table 3.1.1-1 に示す。

計 198 例がランダム化されて治験薬の投与を受け、全例が ITT 集団に含まれた（オザニモド 0.92 mg 群：65 例、0.46 mg 群：68 例、プラセボ群：65 例）。また、ITT 集団のうち 191 例が PP 集団に含まれた（オザニモド 0.92 mg 群：62 例、0.46 mg 群：64 例、プラセボ群：65 例）。

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

Table 3.1.1-1: 被験者の内訳［3103 試験（導入期）］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Number of Subjects Randomized	65 (100)	68 (100)	65 (100)
Analysis Population			
Included in the Intent-to-Treat Population	65 (100)	68 (100)	65 (100)
Included in the Per Protocol Population	65 (100)	64 (94.1)	62 (95.4)
Number of Subjects			
Who Completed IP	59 (90.8)	59 (86.8)	58 (89.2)
Who treatment discontinued IP	6 (9.2)	9 (13.2)	7 (10.8)

Approved v2.0

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Primary Reason for Study Treatment Discontinuation			
Adverse event	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (3.1)
Withdrawal by subject	0	1 (1.5)	2 (3.1)
Lack of Efficacy	3 (4.6)	4 (5.9)	1 (1.5)
Disease Relapse	1 (1.5)	0	0
Transition to Commercially Available Treatment	1 (1.5)	0	1 (1.5)
Failure to Meet Continuation Criteria	0	1 (1.5)	0
Other	0	1 (1.5)	1 (1.5)

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

3103 試験の維持期での被験者の内訳を Table 3.1.1-2 に示す。

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

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

Table 3.1.1-2: 被験者の内訳［3103 試験（維持期）］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Number of Subjects[a]			
Who entered MP	20 (30.8)	37 (54.4)	40 (61.5)
Who Completed MP	12 (18.5)	30 (44.1)[b]	35 (53.8)
Who treatment discontinued MP	8 (12.3)	6 (8.8)	5 (7.7)
Primary Reason for Study Treatment Discontinuation			
Adverse event	0	1 (1.5)	2 (3.1)

Approved v2.0

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Withdrawal by subject	2 (3.1)	0	0
Lack of Efficacy	1 (1.5)	0	0
Disease Relapse	5 (7.7)	4 (5.9)	3 (4.6)
Transition to Commercially Available Treatment	0	1 (1.5)	0

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

3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

3103 試験では、主な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は投与群間で同様であった（Table 3.1.2-1）。性別は男性の割合が約 64%、年齢の中央値は約 43 歳、大部分の被験者が 65 歳未満、体重の中央値は約 62 kg であった。スクリーニング時にコルチコステロイド使用ありの被験者の割合は約 23%、生物製剤治療歴ありの被験者の割合は約 21%であった。

その他の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性の詳細は、3103 CSR, section 5.3 を参照のこと。

3103 試験の導入期では、投与群を通じて大部分の被験者が併用薬剤として 5-ASA の投与を受けた（メサラジンを併用した被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 89.2%、0.46 mg 群で 79.4%、プラセボ群で 90.8%：3103 CSR, Table 14.1.10A）。また、約 25%の被験者が併用薬剤としてコルチコステロイドの投与を受けた（プレドニゾロンを併用した被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 23.1%、0.46 mg 群で 23.5%、プラセボ群で 27.7%）。

その他の併用療法の詳細は、3103 CSR, section 6.5 を参照のこと。

治験薬の曝露状況は、3103 CSR, section 6.1-6.4 を参照のこと。

Table 3.1.2-1: 主な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性［3103 試験、ITT 集団］

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

Approved v2.0

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Age Category (years), n (%)			
< 65	62 (95.4)	66 (97.1)	61 (93.8)
≥ 65	3 (4.6)	2 (2.9)	4 (6.2)
Weight (kg)			
Mean (SD)	62.47 (11.396)	62.67 (11.844)	62.83 (11.471)
Median (Min, Max)	62.70 (36.3, 91.5)	60.15 (41.8, 103.4)	62.40 (44.4, 90.9)
Actual Stratification Factor, n (%)			
Corticosteroid use at screening			
Yes	15 (23.1)	15 (22.1)	16 (24.6)
No	50 (76.9)	53 (77.9)	49 (75.4)
Prior biologic agents use, n (%)			
Yes	14 (21.5)	15 (22.1)	13 (20.0)
No	51 (78.5)	53 (77.9)	52 (80.0)
Years since UC Symptom Onset			
Mean (SD)	9.5 (7.77)	7.6 (8.24)	7.9 (8.08)
Median (Min, Max)	8.0 (0, 27)	4.4 (0, 47)	5.3 (0, 41)
Extent of disease, n (%)			
Left-side colitis	27 (41.5)	37 (54.4)	26 (40.0)
Extensive colitis	38 (58.5)	31 (45.6)	39 (60.0)
Tobacco history, n (%)			
never smoked	38 (58.5)	30 (44.1)	34 (52.3)
past smoker	17 (26.2)	24 (35.3)	20 (30.8)
current smoker	10 (15.4)	14 (20.6)	11 (16.9)
Complete Mayo Score at Baseline			
Mean (SD)	8.5 (1.11)	8.4 (1.35)	8.3 (1.49)
Median (Min, Max)	9.0 (6, 11)	8.0 (6, 11)	8.0 (6, 11)
9-point Mayo Score at Baseline			
Mean (SD)	6.4 (1.03)	6.4 (1.18)	6.3 (1.37)
Median (Min, Max)	7.0 (4, 8)	6.0 (4, 9)	6.0 (4, 9)
Partial Mayo Score at Baseline			
Mean (SD)	5.8 (0.93)	5.7 (1.19)	5.7 (1.20)
Median (Min, Max)	6.0 (4, 8)	6.0 (3, 8)	6.0 (3, 8)
Geboes continuous index score at Baseline			
Mean (SD)	9.2 (4.29)	9.7 (3.76)	9.3 (3.73)

Approved v2.0

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

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

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 導入期

本項では、3103 試験の導入期（12 週時点）の主な有効性評価項目の結果を提示する。また、一部の結果について、海外試験の結果と比較した。

3.2.1.1 主要評価項目：臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合

12 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群（61.5%）でプラセボ群（32.3%）と比べて統計的に有意に高かった（層別 CMH 検定、p = 0.0006）（Table 3.2.1.1-1 及び Figure 3.2.1.1-1）。オザニモド 0.46 mg 群（52.9%）でも同様に、プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p = 0.0158）。また、オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ 0.301 及び 0.206 であり、オザニモド 0.92 mg の方が 0.46 mg よりも大きかった。

Table 3.2.1.1-1: 12 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects in Clinical Response[a]	21 (32.3%)	36 (52.9%)	40 (61.5%)

Approved v2.0

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Odds Ratio (95% CI)[b]		2.432 (1.182, 5.006)	3.630 (1.724, 7.643)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.206 (0.044, 0.367)	0.301 (0.140, 0.462)
p-value[b]		0.0158	0.0006

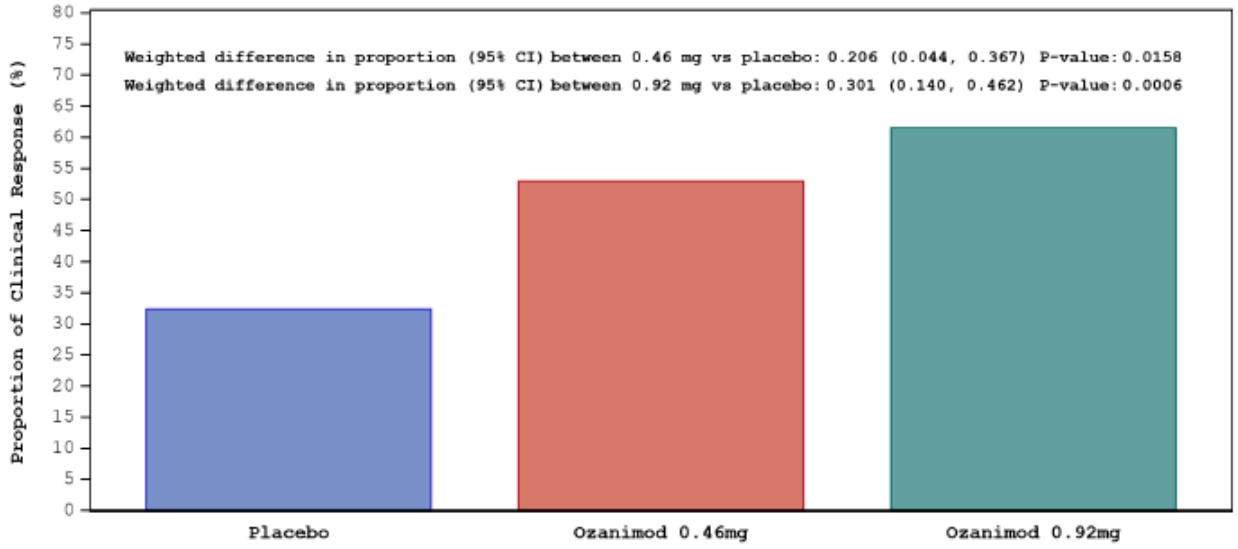
Note: Nonresponder imputation approach is used for handling of missing data.

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

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

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RBS = Rectal bleeding subscore.
Source: 3103 CSR Table 14.2.1.1.1A.

Figure 3.2.1.1-1: 12 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合（Bar Plot）［3103 試験、ITT 集団］



Nonresponder imputation approach is used for handling of missing data. Clinical response is defined as:
A reduction from Baseline in the Complete Mayo score of >= 3 points and >= 30%, and a reduction from Baseline in the RBS of >= 1 point or an absolute RBS of <= 1 point. Treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no).
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RBS = Rectal bleeding subscore.
Source: 3103 CSR Figure 14.2.1.1A.

感度分析

主要評価項目の感度解析として、PP 集団を対象とした解析を実施した。

Approved v2.0

12 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群（62.9%）でプラセボ群（32.3%）と比べて高かった（層別 CMH 検定、p = 0.0005）（3103 CSR, Table 14.2.1.1.1B）。オザニモド 0.46 mg 群（54.7%）でも同様に、プラセボ群と比べて高かった（p = 0.0108）。また、オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ 0.312 及び 0.220 であり、オザニモド 0.92 mg の方が 0.46 mg よりも大きかった。

この結果は主解析の結果と一貫しており、データの頑健性を支持するものであった。

3.2.1.2 副次評価項目

3.2.1.2.1 臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）が認められた被験者の割合

12 週時点で臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg群（58.5%）でプラセボ群（20.0%）と比べて高かった（層別CMH検定、p<0.0001）（Table 3.2.1.2-1）。オザニモド 0.46 mg 群（48.5%）でも同様に、プラセボ群と比べて高かった（p = 0.0006）。また、オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ 0.393 及び 0.284 であり、オザニモド 0.92 mg の方が 0.46 mg よりも大きかった。

Table 3.2.1.2-1: 12 週時点で臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects in Clinical Response[a]	13 (20.0%)	33 (48.5%)	38 (58.5%)
Odds Ratio (95% CI)[b]		3.805 (1.744, 8.305)	6.068 (2.708, 13.595)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.284 (0.131, 0.437)	0.393 (0.241, 0.546)
p-value[b]		0.0006	<0.0001

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

[a] Clinical response is defined as: A reduction from Baseline in the 9-point Mayo score of >= 2 points and >= 35%, and a reduction from Baseline in the RBS of >= 1 point or an absolute RBS of <= 1 point.

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

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RBS = Rectal bleeding subscore.
Source: 3103 CSR Table 14.2.1.1.2A.

3.2.1.2.2 臨床的寛解が認められた被験者の割合

臨床的寛解（定義 1）が認められた被験者の割合

12 週時点で臨床的寛解（定義 1）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群（16.9%）でプラセボ群（1.5%）と比べて高かった（層別 CMH 検定、p = 0.0029）（Table 3.2.1.2-2）。オザニモド 0.46 mg 群（13.2%）でも同様に、プラセボ群と比べて高かった（p = 0.0118）。また、オザニモド

Approved v2.0

0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ 0.151 及び 0.116 であり、オザニモド 0.92 mg の方が 0.46 mg よりも大きかった。

Table 3.2.1.2-2: 12 週時点で臨床的寛解（定義 1）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects in Clinical Remission[a]	1 (1.5%)	9 (13.2%)	11 (16.9%)
Odds Ratio (95% CI)[b]		9.696 (1.199, 78.421)	13.397 (1.641, 109.403)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.116 (0.030, 0.202)	0.151 (0.056, 0.246)
p-value[b]		0.0118	0.0029

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

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

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

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
Source: 3103 CSR Table 14.2.2.1.1A.

臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合

12 週時点で臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群（24.6%）でプラセボ群（1.5%）と比べて高かった（層別 CMH 検定、p = 0.0002）（Table 3.2.1.2-3）。オザニモド 0.46 mg 群（17.6%）でも同様に、プラセボ群と比べて高かった（p = 0.0021）。また、オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ 0.224 及び 0.160 であり、オザニモド 0.92 mg の方が 0.46 mg よりも大きかった。

Table 3.2.1.2-3: 12 週時点で臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects in Clinical Remission[a]	1 (1.5%)	12 (17.6%)	16 (24.6%)
Odds Ratio (95% CI)[b]		11.618 (1.543, 87.465)	18.350 (2.322, 145.037)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.160 (0.063, 0.256)	0.224 (0.115, 0.333)
p-value[b]		0.0021	0.0002

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

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

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

Approved v2.0

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RBS = Rectal bleeding subscore; SFS = Stool frequency subscore.
Source: 3103 CSR Table 14.2.2.1.2A.

3.2.1.2.3 内視鏡的改善が認められた被験者の割合

12 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 29.2%、0.46 mg 群で 27.9%、プラセボ群で 7.7%であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高かった（Table 3.2.1.2-4）。

Table 3.2.1.2-4: 12 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects with Endoscopic Improvement[a]	5 (7.7%)	19 (27.9%)	19 (29.2%)
Odds Ratio (95% CI)[b]		4.504 (1.567, 12.949)	4.501 (1.590, 12.742)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.202 (0.076, 0.328)	0.211 (0.080, 0.341)
p-value[b]		0.0027	0.0023

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

[a] Endoscopic improvement is defined as: Endoscopy subscore of <= 1 point.
[b] Odds ratio (active/placebo), treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no).

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
Source: 3103 CSR Table 14.2.3.1A.

3.2.1.2.4 粘膜治癒が認められた被験者の割合

12 週時点で粘膜治癒が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 7.7%、0.46 mg 群で 5.9%、プラセボ群で 1.5%であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高かった（Table 3.2.1.2-5）。

Table 3.2.1.2-5: 12 週時点で粘膜治癒が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

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

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

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

Approved v2.0

[b] Odds ratio (active/placebo), treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no).
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
Source: 3103 CSR Table 14.2.4.1A.

3.2.1.2.5 臨床的改善（部分的 Mayo スコア）が認められた被験者の割合

9 週時点で臨床的改善（部分的 Mayo スコア）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群（66.2%）でプラセボ群（41.5%）と比べて高かった（層別 CMH 検定、p = 0.0033）（Table 3.2.1.2-6）。オザニモド 0.46 mg 群（55.9%）でもプラセボ群と比べて高かった（p = 0.0944）。また、オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ 0.253 及び 0.143 であり、オザニモド 0.92 mg の方が 0.46 mg よりも大きかった。

Table 3.2.1.2-6: 9 週時点で臨床的改善（部分的 Mayo スコア）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects in Clinical Response[a]	27 (41.5%)	38 (55.9%)	43 (66.2%)
Odds Ratio (95% CI)[b]		1.828 (0.904, 3.696)	3.056 (1.443, 6.474)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.143 (-0.021, 0.308)	0.253 (0.092, 0.414)
p-value[b]		0.0944	0.0033

Note: Nonresponder imputation approach is used for handling of missing data.
[a] Clinical response is defined as: A reduction from Baseline in the partial Mayo score of >= 2 points and >= 30%, and a reduction from Baseline in the RBS of >= 1 point or an absolute RBS of <= 1 point.
[b] Odds ratio (active/placebo), treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no).
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RBS = Rectal bleeding subscore.
Source: 3103 CSR Table 14.2.1.1.3A.

海外試験結果との比較

3103 試験の「9 週時点で臨床的改善（部分的 Mayo スコア）が認められた被験者の割合」の結果について、海外試験（202 試験）の「9 週時点で臨床的改善（部分的 Mayo スコア）が認められた被験者の割合（定義は 1.3.1 項参照）」の結果と比較した。

202 試験の ITT 集団に含まれた被験者は、計 197 例（オザニモド 0.92 mg 群：67 例、0.46 mg 群：65 例、プラセボ群：65 例）であった。9 週時点で臨床的改善（部分的 Mayo スコア）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群（61.2%）でプラセボ群（43.1%）と比べて高かった（LOCF 法、層別 CMH 検定、p = 0.0281）（202 CSR, Table 14.2.12.2B）。オザニモド 0.46 mg 群（52.3%）でもプラセボ群と比べて高かった（p = 0.3079）。また、オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群

Approved v2.0

との群間差の推定値はそれぞれ 0.190 及び 0.090 であり、オザニモド 0.92 mg の方が 0.46 mg よりも大きかった。

3103 試験及び 202 試験の結果は概ね同様であり、オザニモド 0.92 mg 及び 0.46 mg の有効性について日本人及び海外 UC 患者の間で大きな差は認められなかった。

3.2.1.2.6 EQ-5D のベースラインからの変化量

12 週時点での EQ-5D のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、オザニモド 0.92 mg 群で 0.0596、0.46 mg 群で 0.0790、プラセボ群で 0.0196 であり、いずれの群でも増加が認められた。オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ 0.0400（95% CI: -0.0044, 0.0844）及び 0.0594（95% CI: 0.0169, 0.1019）であり、EQ-5D の増加量はオザニモド両群でプラセボと比較して大きかった（3103 CSR, Table 14.2.7.1A）。

3.2.1.3 その他（探索的及び薬力学）の評価項目

3.2.1.3.1 部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化量

12 週時点での部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は、オザニモド 0.92 mg 群で-3.0（0.25）、0.46 mg 群で-2.7（0.25）、プラセボ群で-1.4（0.26）であり、いずれの群でも低下が認められた。オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ-1.6（95% CI: -2.3, -0.9）及び-1.4（95% CI: -2.1, -0.7）であり、部分的 Mayo スコアの低下量はオザニモド両群でプラセボと比較して大きかった（3103 CSR, Table 14.2.5.3A）。

3.2.1.3.2 組織学的寛解が認められた被験者の割合

12 週時点で組織学的寛解が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 13.8%、0.46 mg 群で 11.8%、プラセボ群で 1.5%であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高かった（Table 3.2.1.3-1）。

Table 3.2.1.3-1: 12 週時点で組織学的寛解が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects in Histologic Remission[a]	1 (1.5%)	8 (11.8%)	9 (13.8%)
Odds Ratio (95% CI)[b]		7.818 (0.982, 62.268)	10.839 (1.258, 93.405)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.103 (0.019, 0.186)	0.127 (0.037, 0.217)
p-value[b]		0.0183	0.0071

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

[a] Histologic remission is defined as: Geboes index score < 2.0.

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

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

Approved v2.0

Source: 3103 CSR Table 14.2.6.1A.

3.2.1.3.3 仕事の生産性

過去 7 日間に UC が仕事の生産性に影響したスコアの中央値は、オザニモド 0.92 mg 群、0.46 mg 群及びプラセボ群でベースラインではそれぞれ 4.0、3.0 及び 3.0、12 週時点ではそれぞれ 1.0、2.0 及び 3.0 であり、オザニモド両群でベースラインから 12 週までにスコアの改善が認められた（3103 CSR, Table 14.2.9A）。

3.2.1.3.4 便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量

腸管の炎症マーカーである便中カルプロテクチンについて、12 週時点でのベースラインからの変化量の中央値はオザニモド 0.92 mg 群で-494.20 µg/g、0.46 mg 群で-567.00 µg/g、プラセボ群で-28.40 µg/g であり、その低下量はオザニモド両群でプラセボと比較して大きかった（3103 CSR, Table 14.2.11A）。

3.2.2 維持期

本項では、3103 試験の維持期（52 週時点）の主な有効性評価項目の結果を提示する。また、一部の結果について、海外試験の結果と比較した。

3.2.2.1 副次評価項目

3.2.2.1.1 臨床的寛解が認められた被験者の割合

臨床的寛解（定義 1）が認められた被験者の割合

52 週時点で臨床的寛解（定義 1）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群（32.3%）でプラセボ群（7.7%）と比べて高かった（層別 CMH 検定、p = 0.0004）（Table 3.2.2.1-1）。オザニモド 0.46 mg 群（17.6%）でも同様に、プラセボ群と比べて高かった（p = 0.0882）。また、オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ 0.247 及び 0.099 であった。

Table 3.2.2.1-1: 52 週時点で臨床的寛解（定義 1）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects in Clinical Remission[a]	5 (7.7%)	12 (17.6%)	21 (32.3%)
Odds Ratio (95% CI)[b]		2.601 (0.849, 7.962)	6.151 (2.082, 18.171)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.099 (-0.012, 0.209)	0.247 (0.118, 0.377)
p-value[b]		0.0882	0.0004

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

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

Approved v2.0

[b] Odds ratio (active/placebo), treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no).
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
Source: 3103 CSR Table 14.2.2.1.1.1A.

臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合

52 週時点で臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群（29.2%）でプラセボ群（7.7%）と比べて高かった（層別 CMH 検定、p = 0.0019）（Table 3.2.2.1-2）。オザニモド 0.46 mg 群（17.6%）でも同様に、プラセボ群と比べて高かった（p = 0.0883）。また、オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ 0.214 及び 0.098 であった。

Table 3.2.2.1-2: 52 週時点で臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects in Clinical Remission[a]	5 (7.7%)	12 (17.6%)	19 (29.2%)
Odds Ratio (95% CI)[b]		2.628 (0.852, 8.106)	4.835 (1.677, 13.938)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.098 (-0.012, 0.207)	0.214 (0.085, 0.343)
p-value[b]		0.0883	0.0019

Note: Nonresponder imputation approach is used for handling of missing data.
[a] Clinical remission (Definition 2) is defined as: RBS = 0 and SFS <= 1 (and a decrease of >= 1 point from the Baseline SFS) and Endoscopy subscore <= 1.
[b] Odds ratio (active/placebo), treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no).
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RBS = Rectal bleeding subscore; SFS = Stool frequency subscore.
Source: 3103 CSR Table 14.2.2.1.1.2A.

海外試験結果との比較

海外試験（3101）試験の主要評価項目である「52 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合（定義は 1.3.1 項参照）」の結果を示す。

3101 試験の維持期の ITT 集団に含まれた被験者は、10 週間の導入期でオザニモド 0.92 mg を投与されて臨床的改善が認められた計 526 例［オザニモド-オザニモド群：230 例、オザニモド-プラセボ群：227 例、プラセボ群：69 例］であり、維持期でオザニモド 0.92mg 群又はプラセボ群に 1:1 の比率で再ランダム化され、42 週投与された。維持期の主要評価項目である 52 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合は、オザニモド-オザニモド群（37.0%）でオザニモド-プラセボ群（18.5%）と比べて統計的に有意に高かった（層別 CMH 検定、p < 0.0001）。

上記の 3101 試験の 52 週時点の結果と 3103 試験の 52 週時点で臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合は直接比較できないが、両試験でオザニモド 0.92 mg 群の有効性が認められた。

Approved v2.0

3.2.2.1.2 臨床的改善が認められた被験者の割合

臨床的改善（完全 MAYO スコア）が認められた被験者の割合

52 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群（49.2%）でプラセボ群（16.9%）と比べて高かった（層別 CMH 検定、p = 0.0001）（Table 3.2.2.1-3）。オザニモド 0.46 mg 群（47.1%）でも同様に、プラセボ群と比べて高かった（p = 0.0002）。また、オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ 0.322 及び 0.300 であった。

Table 3.2.2.1-3: 52 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

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

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

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

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

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RBS = Rectal bleeding subscore.
Source: 3103 CSR Table 14.2.1.1.1.1A.

臨床的改善（9 ポイント MAYO スコア）が認められた被験者の割合

52 週時点で臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群（49.2%）でプラセボ群（15.4%）と比べて高かった（層別 CMH 検定、p <0.0001）（Table 3.2.2.1-4）。オザニモド 0.46 mg 群（45.6%）でも同様に、プラセボ群と比べて高かった（p = 0.0002）。また、オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ 0.340 及び 0.301 であった。

Table 3.2.2.1-4: 52 週時点で臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects in Clinical Response[a]	10 (15.4%)	31 (45.6%)	32 (49.2%)
Odds Ratio (95% CI)[b]		4.681 (2.030, 10.792)	5.550 (2.376, 12.961)

Approved v2.0

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.301 (0.154, 0.447)	0.340 (0.191, 0.489)
p-value[b]		0.0002	<0.0001

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

[a] Clinical response is defined as: A reduction from Baseline in the 9-point Mayo score of >= 2 points and >= 35%, and a reduction from Baseline in the RBS of >= 1 point or an absolute RBS of <= 1 point.

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

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RBS = Rectal bleeding subscore.
Source: 3103 CSR Table 14.2.1.1.1.2A.

3.2.2.1.3 内視鏡的改善が認められた被験者の割合

52 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 35.4%、0.46 mg 群で 25.0%、プラセボ群で 9.2%であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高かった（Table 3.2.2.1-5）。

Table 3.2.2.1-5: 52 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects with Endoscopic Improvement[a]	6 (9.2%)	17 (25.0%)	23 (35.4%)
Odds Ratio (95% CI)[b]		3.342 (1.207, 9.256)	5.458 (2.015, 14.785)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.156 (0.033, 0.280)	0.261 (0.125, 0.397)
p-value[b]		0.0172	0.0004

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

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

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

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
Source: 3103 CSR Table 14.2.3.1.1A.

3.2.2.1.4 粘膜治癒が認められた被験者の割合

52 週時点で粘膜治癒が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 18.5%、0.46 mg 群で 11.8%、プラセボ群で 4.6%であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高かった（Table 3.2.2.1-6）。

Approved v2.0

Table 3.2.2.1-6: 52 週時点で粘膜治癒が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects with Mucosal Healing[a]	3 (4.6%)	8 (11.8%)	12 (18.5%)
Odds Ratio (95% CI)[b]		2.842 (0.707, 11.418)	4.650 (1.235, 17.508)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.072 (-0.019, 0.163)	0.137 (0.030, 0.245)
p-value[b]		0.1305	0.0158

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

[a] Mucosal Healing is defined as: Endoscopy subscore of <= 1 point and a Geboes index score < 2.0.
[b] Odds ratio (active/placebo), treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no).
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
Source: 3103 CSR Table 14.2.4.1.1A.

3.2.2.1.5 ステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合

52 週時点でステロイドフリー寛解（期間の長さは問わない）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 28.6%（7 例中 2 例）、0.46 mg 群で 25.0%（4 例中 1 例）、プラセボ群で 0%（3 例中 0 例）であった（3103 CSR, Table 14.2.2.2A）。

3.2.2.2 その他（探索的及び薬力学）の評価項目

3.2.2.2.1 部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化量

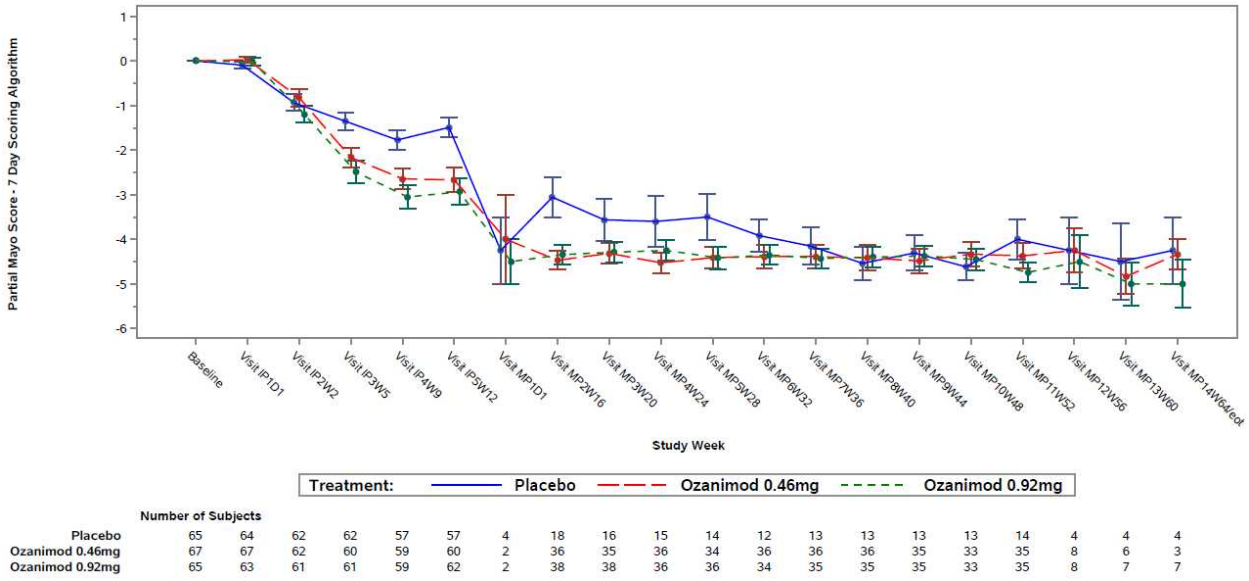
52 週時点での部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は、オザニモド 0.92 mg 群で-4.7（0.23）、0.46 mg 群で-4.4（0.23）、プラセボ群で-4.0（0.37）であり、いずれの群でも低下が認められた。オザニモド 0.92 mg 群及び 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値はそれぞれ-0.7（95% CI: -1.6, 0.2）及び-0.3（95% CI: -1.2, 0.5）であり、部分的 Mayo スコアの低下量はオザニモド両群でプラセボと比較して大きかった（3103 CSR, Table 14.2.5.3A）。

部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化量の経時的推移を Figure 3.2.2.2-1 に示す。

導入期では、オザニモド両群で投与開始直後（2 週時点）から部分的 Mayo スコアの低下が認められ、12 週時点までに最大効果に達した。また、その効果は用量依存的であると考えられた。維持期では、12 週時点で臨床的改善が認められた被験者において、オザニモド両群での部分的 Mayo スコアの低下は維持されていた。

Approved v2.0

Figure 3.2.2.2-1: **部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化量の経時的推移［3103 試験、ITT 集団］**



IP=Induction Period. MP=Maintenance Period. D=Day. W=Week.
Source: 3103 CSR Figure 14.2.1.4.2.

3.2.2.2.2 組織学的寛解が認められた被験者の割合

52 週時点で組織学的寛解が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 24.6%、0.46 mg 群で 17.6%、プラセボ群で 4.6%であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高かった（Table 3.2.2.2-1）。

Table 3.2.2.2-1: **52 週時点で組織学的寛解が認められた被験者の割合［3103 試験、ITT 集団］**

	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects in Histologic Remission[a]	3 (4.6%)	12 (17.6%)	16 (24.6%)
Odds Ratio (95% CI)[b]		4.528 (1.204, 17.036)	6.771 (1.842, 24.890)
Difference in proportions (95% CI)[b]		0.130 (0.027, 0.234)	0.198 (0.082, 0.314)
p-value[b]		0.0176	0.0016

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

[a] Histologic remission is defined as: Geboes index score < 2.0.
[b] Odds ratio (active/placebo), treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo groups are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no).

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
Source: 3103 CSR Table 14.2.6.2A.

Approved v2.0

3.2.2.2.3 仕事の生産性

過去 7 日間に UC が仕事の生産性に影響したスコアの中央値は、オザニモド 0.92 mg 群、0.46 mg 群及びプラセボ群で 16 週時点ではそれぞれ 1.0、1.0 及び 2.5、52 週時点ではそれぞれ 1.0、1.0 及び 1.0 であり、オザニモド両群で維持期を通じてスコアの改善が維持された（3103 CSR, Table 14.2.9A）。

3.2.2.2.4 便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量

腸管の炎症マーカーである便中カルプロテクチンについて、52 週時点でのベースラインからの変化量の中央値はオザニモド 0.92 mg 群で-638.30 µg/g、0.46 mg 群で-1168.50 µg/g、プラセボ群で-986.00 µg/g であった（3103 CSR, Table 14.2.11A）。

3.3 部分集団での結果の比較

3.3.1 内因性及び外因性要因別の部分集団解析

3103 試験では、主要評価項目［12 週時点で臨床的改善（Mayo スコア）が認められた被験者の割合］についてランダム化層別因子、被験者のベースラインの背景因子及び疾患特性因子に基づく部分集団解析を実施した（Figure 3.3.1-1 及び 3103 CSR, Table 14.2.1.2.1A）。

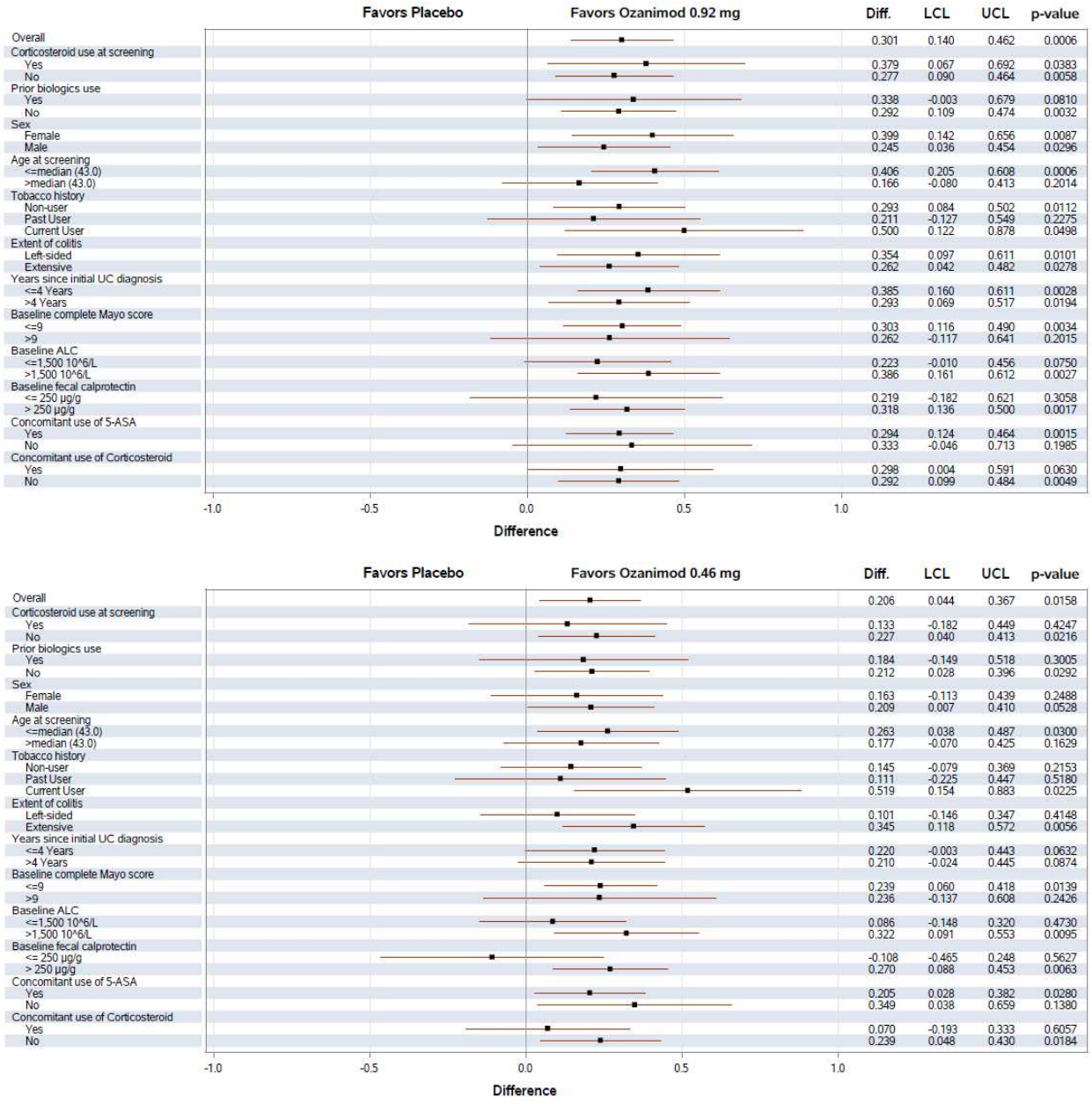
すべての部分集団においてオザニモド 0.92 mg 群でプラセボ群と比べて高い治療効果が認められ、全体集団の結果と一貫していた。また、一部の部分集団（ベースライン便中カルプロテクチン<= 250 µg/g）を除いて、オザニモド 0.46 mg 群のプラセボ群と比べた高い治療効果も認められた。大部分の部分集団で、プラセボ群と比較した治療効果はオザニモド 0.92 mg 群の方が 0.46 mg 群よりも数値的に高く、全体集団の結果と同様であった。

主要評価項目について、スクリーニング時のコルチコステロイド使用の有無別及び生物製剤治療歴の有無別の部分集団解析の結果を Table 3.3.1-1 に示す。いずれの部分集団においても、オザニモド両群でプラセボ群と比べて良好な結果であり、かつプラセボ群との群間差の推定値はオザニモド 0.92 mg 群の方が 0.46 mg 群よりも数値的に大きかった。

その他の部分集団解析の結果の詳細は、3103 CSR, section 7.5 を参照のこと。

Approved v2.0

Figure 3.3.1-1: **主要評価項目［12 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合］のランダム化層別因子、被験者のベースラインの背景因子及び疾患特性因子に基づく部分集団解析（Forest Plot）［3103 試験、ITT 集団］**



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

Approved v2.0

Table 3.3.1-1: スクリーニング時のコルチコステロイド使用の有無別及び生物製剤治療歴の有無別の部分集団解析［3103 試験、ITT 集団］

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

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

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

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

Approved v2.0

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

3.3.2 有効性の持続の評価

国内第 2/3 相試験（3103 試験）では、維持期（52 週時点）でもオザニモド 0.92 mg 及び 0.46 mg のプラセボと比較した高い治療効果が認められた。52 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 49.2%（65 例中 32 例）、0.46 mg 群で 47.1%（68 例中 32 例）、プラセボ群で 16.9%（65 例中 11 例）であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高かった（3.2.2.1.2 項）。臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）についても同様の結果であった。また、52 週時点で臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群で 29.2%（65 例中 19 例）、0.46 mg 群で 17.6%（68 例中 12 例）、プラセボ群で 7.7%（65 例中 5 例）であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高く、さらにオザニモド 0.92 mg 群で 0.46 mg 群と比べて高かった（3.2.2.1.1 項）。臨床的寛解（定義 1）についても同様の結果であった。さらに、52 週時点で内視鏡的改善及び粘膜治癒が認められた被験者の割合は、それぞれオザニモド両群でプラセボ群と比べて高く、さらにオザニモド 0.92 mg 群で 0.46 mg 群と比べて高かった（3.2.2.1.3 項及び 3.2.2.1.4 項）。

オザニモドの有効性の持続についてさらに評価するため、3103 試験では事後解析として維持期へ移行した被験者計 97 例（オザニモド 0.92 mg 群：40 例、0.46 mg 群：37 例、プラセボ群：20 例）を対象とした 52 週時点の臨床的改善及び臨床的寛解について解析した（Table 3.3.2-1）。52 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合はオザニモド 0.92 mg 群で 80.0%（40 例中 32 例）、0.46 mg 群で 86.5%（37 例中 32 例）、プラセボ群で 55.0%（20 例中 11 例）であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高く、その有効性が維持された。臨床的改善（9 ポイント Mayo スコア）についても同様の結果であった。また、52 週時点で臨床的寛解（定義 2）が認められた被験者の割合はオザニモド 0.92 mg 群で 47.5%（40 例中 19 例）、0.46 mg 群で 32.4%（37 例中 12 例）、プラセボ群で 25.0%（20 例中 5 例）であり、オザニモド両群でプラセボ群と比べて高く、さらにオザニモド 0.92 mg 群で 0.46 mg 群と比べて高かった。臨床的寛解（定義 1）についても同様の結果であった。

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

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

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

Approved v2.0

鏡的改善及び粘膜治癒の結果から、オザニモド 0.92 mg の長期投与により 0.46 mg と比べて高い治療効果が得られた。

Table 3.3.2-1: 維持期へ移行した被験者における部分集団解析［3103 試験、ITT 集団］

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

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

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

[b] Clinical response is defined as: A reduction from Baseline in the 9-point Mayo score of >= 2 points and >= 35%, and a reduction from Baseline in the RBS of >= 1 point or an absolute RBS of <= 1 point.

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

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

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

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

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

Approved v2.0

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 臨床試験での用法・用量の設定根拠

日本人の中等症又は重症の活動性 UC 患者を対象とした国内第 2/3 相試験（3103 試験）では、オザニモドの用法及び用量は以下のとおりとした。

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

3103 試験で用いたオザニモドの用量及び漸増投与法の設定根拠は、1.2 項を参照のこと。

4.2 本承認申請における推奨用法・用量の設定根拠

本製造販売承認申請では、オザニモドの用法及び用量（案）を以下のように設定した。

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

3103 試験での有効性及び安全性の結果に基づく用法及び用量の評価

3103 試験の導入期（12 週時点）では、主要評価項目［12 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコア）が認められた被験者の割合］が達成された［オザニモド 0.92 mg 群（61.5%） vs プラセボ群（32.3%）（層別 CMH 検定、p = 0.0006）、オザニモド 0.46 mg 群（52.9%） vs プラセボ群（32.3%）（p = 0.0158）］（3.2.1.1 項）。導入期のその他の有効性評価項目についても主要評価項目と同様の結果が得られ（3.2.1.2 項及び 3.2.1.3 項）、オザニモド 0.92 mg 及び 0.46 mg の 12 週間投与により、プラセボと比べて臨床的改善、臨床的寛解、内視鏡的改善及び粘膜治癒を指標とした治療効果が認められた。これらの治療効果は用量依存的であり、オザニモド 0.92 mg の方が 0.46 mg よりも高かった。主要評価項目についてのランダム化層別因子、被験者のベースラインの背景因子及び疾患特性因子に基づく部分集団解析の結果から、スクリーニング時のコルチコステロイド使用の有無別及び生物製剤治療歴の有無別を含むすべての部分集団で、オザニモド 0.92 mg の投与によりプラセボと比べて一貫して高い治療効果が得られることが示された（3.3.1 項）。また、一部の部分集団（ベースライン便中カルプロテクチン<= 250 µg/g）を除いて、オザニモド 0.46 mg 群のプラセボ群と比べた高い治療効果も認められた。大部分の部分集団で、プラセボ群と比較した治療効果はオザニモド 0.92 mg 群の方が 0.46 mg 群よりも数値的に高く、全体集団の結果と同様であった。以上の有効性結果から、日本人の中等症又は重症の活動性 UC 患者に対してオザニモド 0.92 mg 投与により 0.46 mg と比べて高い治療効果が得られることが示された。

オザニモド 0.92 mg 及び 0.46 mg のプラセボと比較した高い治療効果は、維持期（52 週時点）でも認められた（3.2.2 項）。また、52 週時点の臨床的寛解、内視鏡的改善及び粘膜治癒の結果から、オザニモド 0.92 mg の長期投与により 0.46 mg と比べて高い治療効果が得られた。さらに、維持期へ移行

Approved v2.0

した被験者を対象とした臨床的改善及び臨床的寛解についての事後解析の結果及び維持期における部分的 Mayo スコアの変化量の推移からも、レスポンダーにおけるオザニモド 0.92 mg の治療効果は長期にわたり持続することが示された（3.3.2 項）。このことは、海外第 3 相試験（3101 試験）でオザニモド 0.92 mg の 52 週時点での維持効果が認められたことからも支持された。

3103 試験では、オザニモド 0.92 mg 及び 0.46 mg ともに高い忍容性が認められた【モジュール 2.5、5.12 項】。また、オザニモドの用量依存的な安全性の懸念も認められなかった。S1P 受容体作動薬の投与初期に発現することが知られている心拍数低下などの心臓への影響について、投与開始 7 日間の漸増投与期間を設けることにより、徐脈及びそれに関連する心疾患関連の懸念は認められなかった。3103 試験で確認されたオザニモドの安全性プロファイルは海外臨床試験での安全性プロファイルと同様であり、日本人 UC 患者における新たな安全性の懸念は認められなかった。

曝露-反応解析に基づく用法及び用量の評価

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

臨床推奨用法及び用量の結論

3103 試験の有効性及び安全性の結果から、日本人の中等症又は重症の活動性 UC 患者に対するオザニモド 0.92 mg の経口投与により、臨床的及び内視鏡学的に高い治療効果が得られ、かつその治療効果は長期にわたり持続し、さらに安全性プロファイルは良好であることが示されたため、オザニモドの臨床推奨用量は 0.92 mg とすることが妥当と考えられた。曝露-反応解析の結果からも、オザニモド 0.92 mg の 1 日 1 回投与が UC 患者における治療の至適用量であることが支持された。また、心疾患関連の有害事象のリスクを低減するため、投与開始 7 日間（0.23 mg を 4 日間、0.46 mg を 3 日間）の漸増投与期間を設定することが妥当と考えられた。以上に基づき、上記の用法及び用量（案）を設定した。

5 効果の持続、耐薬性

3103 試験では、維持期（52 週時点）でもオザニモド 0.92 mg 及び 0.46 mg のプラセボと比較した高い治療効果が認められた（3.2.2 項）。また、維持期へ移行した被験者を対象とした事後解析の結果及び部分的 Mayo スコアの変化量の推移からも、レスポンダーにおけるオザニモド 0.92 mg の治療効果は長期にわたり持続することが示された（3.3.2 項）。このことは、海外第 3 相試験（3101 試験）でオザニモド 0.92 mg の 52 週時点での維持効果が認められたことからも支持された。

Approved v2.0

3103 試験の導入期＋維持期（計 52 週間）では、オザニモド 0.92 mg 及び 0.46 mg の全般的な安全性プロファイルはプラセボと同様であり、高い忍容性が認められた【モジュール 2.5、5.12 項】。また、オザニモドの用量依存的な安全性の懸念も認められなかった。投与群を通じて、有害事象が理由で投与を中止した被験者は少数であった。投与中止後の有害事象の評価において、離脱症状は認められなかった【モジュール 2.5、5.10 項】。

以上より、オザニモド 0.92 mg の 52 週投与による治療効果の持続が認められ、かつ長期安全性について特筆すべき懸念はないことから、その長期的な臨床的ベネフィットが示された。

6 付録

該当なし。

7 参考文献

[1] Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med. 1987;317(26):1625-9.

Approved v2.0