Table of Contents

1 医薬品への曝露 17
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 17
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 17
1.1.2 安全性の評価方法 22
1.1.2.1 有害事象 22
1.1.2.2 注目すべき事象 23
1.1.2.3 臨床検査値 25
1.1.2.4 バイタルサイン及び心電図 25
1.1.2.5 身体所見 26
1.1.2.6 心臓にリスクを有する被験者での心臓モニタリング 26
1.2 全体的な曝露状況 27
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 30
2 有害事象 31
2.1 有害事象の解析 31
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 35
2.1.1.1 主な有害事象 35
2.1.1.2 治験薬と関連のある有害事象 46
2.1.1.3 重症度別の有害事象 58
2.1.1.4 曝露期間別の有害事象 62
2.1.1.5 長期投与により発現した有害事象 70
2.1.2 死亡 71
2.1.3 その他の重篤な有害事象 72
2.1.4 その他の重要な有害事象 79
2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 79
2.1.4.2 治験薬の投与中断に至った有害事象 85
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 86
2.1.5.1 心臓への影響 94
2.1.5.2 起立性低血圧関連事象 140
2.1.5.3 黄斑浮腫 142
2.1.5.4 悪性腫瘍 143
2.1.5.5 感染症 144
2.1.5.6 肺への影響 151
2.1.5.7 肝臓への影響 154
2.1.5.8 可逆性後白質脳症症候群 181
2.2 個別有害事象の文章による説明 182
3 臨床検査値の評価 182
3.1 血液学的検査 182

Approved v2.0

3.1.1 リンパ球 182
3.1.1.1 臨床検査値の経時的変化 182
3.1.1.2 臨床検査値の被験者ごとの変化 188
3.1.1.3 臨床検査値異常 190
3.1.1.4 リンパ球の回復 194
3.1.2 その他の血液学的検査項目 196
3.1.2.1 臨床検査値の経時的変化 196
3.1.2.2 臨床検査値の被験者ごとの変化 198
3.1.2.3 臨床検査値異常 199
3.2 血液生化学検査 203
3.2.1 臨床検査値の経時的変化 203
3.2.2 臨床検査値の被験者ごとの変化 204
3.2.3 臨床検査値異常 206
3.3 その他の臨床検査 206
3.3.1 臨床検査値の経時的変化 206
3.3.2 臨床検査値の被験者ごとの変化 207
3.3.3 臨床検査値異常 207
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 207
4.1 バイタルサイン 207
4.1.1 バイタルサインの経時的変化 207
4.1.2 バイタルサインの異常 208
4.1.3 その他の臨床試験（RPC01-102 試験及び RPC01-1914 試験） 208
4.2 身体所見 209
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 209
5.1 内因性要因 210
5.1.1 年齢 210
5.1.2 性別 211
5.1.3 人種 212
5.1.4 BMI 212
5.1.5 ベースラインでのリンパ球絶対数 213
5.2 外因性要因 214
5.2.1 地域 214
5.2.2 喫煙状況 214
5.2.3 スクリーニング時点でのステロイドの使用 215
5.2.4 抗 TNF 抗体製剤の使用歴 216
5.2.5 潰瘍性大腸炎診断からの経過年数 217
5.3 薬物相互作用 217
5.3.1 薬物間相互作用試験 218
5.3.1.1 イトラコナゾール及び rifampin との薬物相互作用試験（RPC01-1902 試験） 218

5.3.1.2 シクロスポリンとの薬物相互作用試験（RPC01-1903 試験） 218
5.3.1.3 経口避妊薬との薬物相互作用試験（RPC01-1907 試験） 219
5.3.1.4 プロプラノロール及びジルチアゼムとの薬物相互作用試験（RPC01-1908 試験） 219
5.3.1.5 CYP2C8 又は CYP3A の調節薬との薬物相互作用試験（RPC01-1912 試験） 220
5.3.1.6 Pseudoephedrine との薬物相互作用試験（RPC01-1914 試験） 220
5.3.2 食事の影響試験（RPC01-1901 試験） 221
5.4 妊娠及び授乳時の使用 221
5.5 過量投与 222
5.6 薬物乱用 224
5.7 離脱症状及び反跳現象 224
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 224
6 市販後データ 225
6.1 投与された患者数の推計 225
6.2 PBRER の概要及び CCDS の改訂 225
7 付録 228
8 参考文献 243

Approved v2.0

List of Tables

Table 1.1.1-1: 臨床的安全性を評価した臨床試験の一覧 18
Table 1.1.1-2: 海外臨床試験での安全性統合データの概要 21
Table 1.2-1: 曝露状況（RPC01-3103 試験、安全性解析対象集団） 28
Table 1.2-2: 海外臨床試験での安全性データの曝露状況（安全性解析対象集団） 29
Table 2.1-1: 安全性の要約（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 31
Table 2.1-2: 安全性の要約（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 32
Table 2.1-3: 安全性の要約（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 33
Table 2.1-4: 安全性の要約（Pool F、安全性解析対象集団） 34
Table 2.1-5: 安全性の要約（Pool G、安全性解析対象集団） 34
Table 2.1.1.1-1: いずれかの投与群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 39
Table 2.1.1.1-2: いずれかの投与群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 41
Table 2.1.1.1-3: いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた有害事象の PT 別の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool F、安全性解析対象集団） 44
Table 2.1.1.1-4: いずれかの群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団） 45
Table 2.1.1.2-1: 治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 48
Table 2.1.1.2-2: 治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 51
Table 2.1.1.2-3: 治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 54

Approved v2.0

Table 2.1.1.3-1: 重症度が重度の有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 59

Table 2.1.1.3-2: 重症度が重度の有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 59

Table 2.1.1.3-3: 重症度が重度の有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 60

Table 2.1.1.4-1: 導入期＋維持期での各曝露期間で新規に発現した主な（オザニモド 0.46 mg 群の被験者の 3%以上）有害事象の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期オザニモド 0.46 mg 群、安全性解析対象集団） 62

Table 2.1.1.4-2: 導入期＋維持期での各曝露期間で新規に発現した主な（オザニモド 0.92 mg 群の被験者の 3%以上）有害事象の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期オザニモド 0.92 mg 群、安全性解析対象集団） 63

Table 2.1.1.4-3: OLE 期での約 3 ヵ月ごとの曝露期間で新規に発現した主な（OLE 期でオザニモド 0.92 mg 投与を受けた全被験者の 3%以上）有害事象の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期でオザニモド 0.92 mg 投与を受けた全被験者、OLE 期安全性解析対象集団） 64

Table 2.1.1.4-4: 治験薬投与期間中の各曝露期間で新規に発現した主な（オザニモド 0.92 mg 群の被験者の 3%以上）有害事象の発現割合（0～3 ヵ月の期間から 21～24 ヵ月の期間まで）（Pool G、安全性解析対象集団） 66

Table 2.1.1.4-5: 治験薬投与期間中の各曝露期間で新規に発現した主な（オザニモド 0.92 mg 群の被験者の 3%以上）有害事象の発現割合（24～27 ヵ月の期間から 45～48 ヵ月の期間まで）（Pool G、安全性解析対象集団） 68

Table 2.1.1.5-1: 導入期＋維持期又は OLE 期でオザニモド 0.92 mg 投与を受けた被験者で発現した主な（3%以上）有害事象の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期又は OLE 期でオザニモド 0.92 mg 投与を受けた被験者） 70

Table 2.1.3-1: 重篤な有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 75

Table 2.1.3-2: 重篤な有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 76

Table 2.1.3-3: 重篤な有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 77

Table 2.1.4.1-1: 治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 81

Table 2.1.4.1-2: 治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 82

Table 2.1.4.1-3: 治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 83

Table 2.1.5-1: 注目すべき有害事象のカテゴリー別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 87

Table 2.1.5-2: 注目すべき有害事象のカテゴリー別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 87

Table 2.1.5-3: 注目すべき有害事象のカテゴリー別の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 89

Table 2.1.5-4: SDEI の発現割合（Pool F、安全性解析対象集団） 90

Table 2.1.5-5: SDEI の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団） 91

Table 2.1.5-6: SDEI の 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団） 93

Table 2.1.5.1-1: 1 日目から 30 日目までに発現した「心臓障害」及び「血管障害」SOC の有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合（Pool F、安全性解析対象集団） 97

Table 2.1.5.1-2: 心臓への影響関連の SDEI の発現割合（Pool F、安全性解析対象集団） 98

Table 2.1.5.1-3: 投与 12 ヵ月までに発現した「心臓障害」及び「血管障害」SOC の有害事象の SOC 及び PT 別の期間別の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団） 100

Table 2.1.5.1-4: 投与 12 ヵ月から投与 36 ヵ月までに発現した「心臓障害」及び「血管障害」SOC の有害事象の SOC 及び PT 別の期間別の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団） 102

Table 2.1.5.1-5: 心臓への影響関連の SDEI の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団） 104

Table 2.1.5.1-6: 1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者でのバイタルサインの仰臥位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 105

Table 2.1.5.1-7: 1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者でのバイタルサインの立位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 107

Table 2.1.5.1-8: 1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者での投与 6 時間目までの仰臥位及び立位脈拍数の最低値のカテゴリーごとの分布（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 108

Table 2.1.5.1-9: 仰臥位及び立位脈拍数の導入期での最低値の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 109

Table 2.1.5.1-10: OLE 期 1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者でのバイタルサインの仰臥位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 112

Table 2.1.5.1-11: OLE 期 1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者でのバイタルサインの立位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 113

Table 2.1.5.1-12: 1 日目の投与 6 時間までの毎時のバイタルサインの脈拍数の最低値の分布（RPC01-202 試験、安全性解析対象集団） 115

Table 2.1.5.1-13: 1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者での投与 6 時間目の心電図で測定した心拍数、QT 間隔及び QTcF の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 118

Table 2.1.5.1-14: 1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者での投与 6 時間目の心電図検査値異常（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 119

Table 2.1.5.1-15: 導入期のいずれかの時点で認められた心電図検査値異常（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 120

Table 2.1.5.1-16: 導入期＋維持期のいずれかの時点で認められた心電図検査値異常（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 121

Table 2.1.5.1-17: 1 日目の投与 6 時間までのホルター心電図で測定した 1 時間ごとの平均心拍数の最低値の分布（RPC01-202 試験、安全性解析対象集団） 123

Table 2.1.5.1-18: 1 日目の投与 6 時間までの脈拍数の最低値の分布（RPC01-301 試験及び RPC01-201B 試験） 127

Table 2.1.5.1-19: 心臓モニタリング延長の要約（RPC01-3101 試験、導入期、安全性解析対象集団） 128

Table 2.1.5.1-20: 高血圧関連の有害事象の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団） 131

Table 2.1.5.1-21: 仰臥位収縮期血圧の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 132

Table 2.1.5.1-22: 仰臥位拡張期血圧の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 134

Table 2.1.5.1-23: 座位又は仰臥位収縮期血圧及び座位又は仰臥位拡張期血圧のベースラインでの値とベースラインからの変化（Pool F、安全性解析対象集団） 137

Table 2.1.5.1-24: 座位又は仰臥位収縮期血圧及び座位又は仰臥位拡張期血圧のベースラインでの値とベースラインからの変化（Pool G、安全性解析対象集団） 138

Table 2.1.5.2-1: 低血圧グループ 1 SDEI の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団） 141

Table 2.1.5.4-1: 悪性腫瘍（SDEI）の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団） 144

Table 2.1.5.7-1: 肝障害に関連する有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 154

Table 2.1.5.7-2: 肝障害に関連する有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 156

Table 2.1.5.7-3: 肝障害に関連する有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期、安全性解析対象集団） 157

Table 2.1.5.7-4: 肝臓関連の有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合（Pool F、安全性解析対象集団） 158

Table 2.1.5.7-5: 肝臓への影響関連の SDEI の発現割合（Pool F、安全性解析対象集団） 159

Table 2.1.5.7-6: 肝臓関連の有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団） 161

Table 2.1.5.7-7: 肝臓への影響関連の SDEI の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団） 162

Table 2.1.5.7-8: 肝機能検査値の導入期での最高値の実測値とベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 165

Table 2.1.5.7-9: 肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 167

Table 2.1.5.7-10: 肝機能検査値の導入期＋維持期での最高値の実測値とベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 168

Table 2.1.5.7-11: 肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 170

Table 2.1.5.7-12: 肝機能検査値の OLE 期での最高値の実測値とベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 172

Table 2.1.5.7-13: 肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 174

Table 2.1.5.7-14: 肝機能検査値のベースラインでの値とベースラインからの変化（Pool F、安全性解析対象集団） 176

Table 2.1.5.7-15: 治験薬投与後の肝機能検査値の最大の上昇（Pool F、安全性解析対象集団） 177

Table 2.1.5.7-16: 肝機能検査値のベースラインでの値とベースラインからの最大の変化（Pool G、安全性解析対象集団） 179

Table 2.1.5.7-17: 治験薬投与後の肝機能検査値の最大の上昇（Pool G、安全性解析対象集団） 180

Table 3.1.1.1-1: 導入期の各時点でのリンパ球絶対数及びベースラインからの変化率（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 183

Table 3.1.1.2-1: リンパ球絶対数がベースラインで正常値であった被験者の導入期＋維持期の各時点でのリンパ球絶対数のシフト（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 188

Table 3.1.1.3-1: 投与開始後のいずれかの時点でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 190

Table 3.1.1.3-2: 投与開始後のいずれかの時点でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 191

Table 3.1.1.3-3: 投与開始後のいずれかの時点でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 192

Table 3.1.1.3-4: 各時点でのリンパ球絶対数異常の要約（Pool F、安全性解析対象集団） 193

Table 3.1.1.3-5: リンパ球絶対数の最小値及び治験薬投与期間中の最終評価時での値の要約（Pool G、安全性解析対象集団） 194

Table 3.1.2.3-1: 好中球絶対数及び総白血球数に異常が認められた被験者（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団） 200

Table 3.1.2.3-2: 好中球絶対数及び総白血球数に異常が認められた被験者（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 200

Table 3.1.2.3-3: 好中球絶対数及び総白血球数に異常が認められた被験者（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 201

Table 3.2.2-1: 主な肝機能検査値がベースラインで正常値であった被験者の導入期及び導入期＋維持期の最終評価時での肝機能検査値のシフト（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 204

Table 5.2.3-1: スクリーニング時のコルチコステロイドの使用の有無別の主な（10%以上）器官別大分類の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団） 215

Table 5.4-1: 妊娠の転帰（オザニモド投与を受けた全被験者、安全性解析対象集団） 222

Table 7-1: いずれかの投与群（導入期で割り付けられた投与群）で 2%以上の被験者に認められた有害事象の PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団） 228

Table 7-2: 死亡した被験者の一覧（RPC01-3103 試験、安全性解析対象集団） 232

Table 7-3: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（RPC01-3103 試験、安全性解析対象集団） 233

Table 7-4: 日和見感染症として分類した MedDRA 基本語 236

Approved v2.0

List of Figures

Figure 2.1.5.1-1: バイタルサインの仰臥位脈拍数のベースラインからの変化量の推移（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 110

Figure 2.1.5.1-2: バイタルサインの立位脈拍数のベースラインからの変化量の推移（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 111

Figure 2.1.5.1-3: 投与 1 日目での脈拍数及び投与前ベースラインからの変化量（RPC01-202 試験、安全性解析対象集団） 115

Figure 2.1.5.1-4: 投与 1 日目での脈拍数と治験薬投与前からの変化（RPC01-3101 試験、安全性解析対象集団） 117

Figure 2.1.5.1-5: 投与 1 日目でのホルター心電図で測定した心拍数及び投与前ベースラインからの変化量（RPC01-202 試験、安全性解析対象集団） 122

Figure 2.1.5.7-1: 対応する ALT 及び総ビリルビンのベースライン後の最大値の eDISH プロット（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 171

Figure 2.1.5.7-2: 対応する AST 及び総ビリルビンのベースライン後の最大値の eDISH プロット（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 172

Figure 3.1.1.1-1: 導入期＋維持期の各時点でのリンパ球絶対数及びベースラインからの変化率（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団） 185

Figure 3.1.1.1-2: 各時点でのリンパ球絶対数の平均値（SE）（Pool F、安全性解析対象集団） 186

Figure 3.1.1.1-3: 各時点でのリンパ球絶対数の平均値（SE）（Pool G、安全性解析対象集団） 187

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	チトクローム 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	ethiny lestradiol	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	-
ITT	Intent(ion) to treat	-

Approved v2.0

略号	英語	日本語
JCV	John Cunningham virus	ジョン・カニンガムウイルス
LA	long acting	-
LCL	lower confidence limit	信頼区間の下限
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LOCF	last observation carried forward	-
LPLV	last patient last visit	最後の被験者の最終来院
M or Mon	Month	月
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	-
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

Approved v2.0

略号	英語	日本語
PT	preferred term	基本語
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
QD	once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	-
QRS 間隔	interval between Q and S wave in the heart's electrical cycle	心臓の 1 電気周期での Q 波の開始点と S 波の終点の間隔
QT 間隔	interval between Q and T wave in the heart's electrical cycle	心臓の 1 電気周期での Q 波の開始点と T 波の終点の間隔
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected using Bazett's formula	Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF	QTc interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia の式で補正した QT 間隔
RBS	rectal bleeding subscore	直腸出血サブスコア
RMP	Risk management plan	リスク管理計画
RMS	Relapsing multiple sclerosis	再発性多発性硬化症
RR 間隔	interval between two consecutive R waves	連続する R 波の頂点から次の R 波の頂点までの間隔
S1P	sphingosine 1-phosphate	スフィンゴシン 1-リン酸
$S1P_1$	sphingosine 1-phosphate 1 receptor	スフィンゴシン 1-リン酸受容体 1
$S1P_5$	sphingosine 1-phosphate 5 receptor	スフィンゴシン 1-リン酸受容体 5
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	-
SD	standard deviation	標準偏差
SDEI	Sponsor-designated event of interest	治験依頼者指定の注目すべき事象
SE	standard error	標準誤差
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
SFS	stool frequency subscore	排便回数サブスコア
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
ST	section between the end of the S wave and the beginning of the T wave	S 波の終点から T 波の開始点までの部分
SY	subject-years	人年
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

Approved v2.0

略号	英語	日本語
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 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

臨床試験

本概要では、中等症又は重症の UC 患者を対象としてオザニモドを経口投与したときの安全性を示した。オザニモドの臨床的安全性の評価には、評価資料として、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 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である RPC01-3103 試験（3103 試験）を用いた。3103 試験での安全性の評価には、導入期及び維持期の結果及び OLE 期の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフでの結果を用いた。また、海外第 1 相単施設ランダム化二重盲検プラセボ／実薬対照 TQT 試験である RPC01-102 試験（102 試験）及び pseudoephedrine 併用時の心血管系への影響を評価した海外第 1 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である RPC01-1914 試験（1914 試験）の結果も簡潔に示した。

3103 試験及び 102 試験の概要を Table 1.1.1-1 に示す。3103 試験の試験デザイン及び結果は【モジュール 2.7.3、1.1 項】並びに RPC01-3103 試験の CSR（以下、3103 CSR）及び【モジュール 2.7.6】に示す。102 試験及び 1914 試験のデザイン及び結果は、それぞれ【モジュール 2.7.2、4.1 項】及び【モジュール 2.7.2、2.2 項】及び各試験の【モジュール 2.7.6】に示し、詳細は各試験の CSR（以下、102 CSR、1914 CSR）に示す。

Approved v2.0

Table 1.1.1-1:　臨床的安全性を評価した臨床試験の一覧

試験の種類 試験番号	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性解析 対象者数
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 UC 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 導入期（12 週間）： 導入期を完了し、かつ臨床的改善が認められた患者は維持期に移行 維持期（40 週間 [a]）： 導入期で臨床的改善が得られた患者に導入期と同じ投与を更に 40 週間継続 OLE 期： 導入期で臨床的改善が得られなかった患者、維持期で再発した患者、又は維持期を完了した患者は OLE 期に移行可	導入期（12 週間）： 7 日間の用量漸増投与： • 1～4 日目：オザニモド 0.23 mg 又はプラセボ、QD PO • 5～7 日目：オザニモド 0.46 mg 又はプラセボ、QD PO 8 日目以降：オザニモド 0.46 mg、オザニモド 0.92 mg、又はプラセボ、QD PO、割り付けられた投与を 11 週間継続 維持期（40 週間 [a]）： 導入期と同じ投与を更に 40 週間継続 OLE 期： 7 日間の用量漸増投与： • 1～4 日目：オザニモド 0.23 mg、QD PO • 5～7 日目：オザニモド 0.46 mg、QD PO 8 日目以降：オザニモド 0.92 mg、QD PO	導入期＋維持期：198 OLE 期：168
海外第 1 相 RPC01-102 M.5.3.4.1-1 （評価資料）	健康成人	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ／実薬対照、並行群間、ネステッドクロスオーバー、QT/QTc 評価（TQT）	漸増用量（0.23～1.84 mg/day）の 14 日間反復投与 • グループ 1： オザニモド QD（1～14 日目）、モキシフロキサシンのプラセボ（2 及び 17 日目） • グループ 2a：オザニモドのプラセボ QD（1～14 日目）、モキシフロキサシン 400 mg（2 日目）、モキシフロキサシンのプラセボ（17 日目） • グループ 2b：オザニモドのプラセボ QD（1～14 日目）、モキシフロキサシンのプラセボ（2 日目）、モキシフロキサシン 400 mg（17 日目）	124

Table 1.1.1-1:　　臨床的安全性を評価した臨床試験の一覧

試験の種類 試験番号	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性解析 対象者数
海外第 1 相 RPC01-1914 M.5.3.3.4-8 （評価資料）	健康成人	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験	• 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 • 8～10 日目：オザニモド 0.92 mg 又はプラセボ、QD PO • 11～29 日目：オザニモド 1.84 mg 又はプラセボ、QD PO • 30 日目：オザニモド 1.84 mg 又はプラセボを pseudoephedrine 60 mg と併用、PO	54

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

Approved v2.0

海外臨床試験での安全性データ

3103 試験で得られた日本人の安全性プロファイルを、外国人を対象とした試験で得られた安全性プロファイルと比較するため、参考資料としてオザニモド 0.92 mg を UC 患者に投与した海外臨床試験での安全性統合データである Pool F（導入期の安全性の統合データ）及び Pool G（長期投与の安全性の統合データ）を本概要に示した。安全性データには、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データ（ISS、データカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）と、UC を効能・効果とする米国での承認申請後に提出された 3-Month Safety Update（3MSU ISS、データカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）がある。Pool F のデータの提示には ISS を用いた。Pool G のデータの提示には主に 3MSU ISS を用い、3MSU ISS で解析されていないデータについては適宜 ISS を用いた。Pool F は海外第 2 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である RPC01-202 試験（202 試験）及び海外第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である RPC01-3101 試験（3101 試験）の導入期コホート 1 でプラセボ又はオザニモド 0.92 mg を投与された被験者で構成された。Pool G は、202 試験、3101 試験、又は海外第 3 相オープンラベル継続投与試験である RPC01-3102 試験（3102 試験）で導入期、維持期又は OLE 期にプラセボ又はオザニモド 0.92 mg を投与された被験者で構成された。Pool F は 3103 試験で導入期を完了した被験者から得られたデータとの比較に、Pool G は 3103 試験で導入期＋維持期のデータとの比較に用いた。202 試験及び 3101 試験は、対象疾患、用法用量などが 3103 試験と同様の試験であった。海外臨床試験での安全性統合データの概要を Table 1.1.1-2 に示す。併合解析の結果がないデータについては、適宜 202 試験及び 3101 試験の結果も個別に引用する。Pool F 及び Pool G に含まれた 202 試験、3101 試験、及び 3102 試験は参考資料であり、これらの試験デザイン及び結果は各試験の CSR（以下、202 CSR、3101 CSR、3102 CSR）及びモジュール 2.7.6 に示す。なお、Pool F 及び Pool G のデータカットオフ日以降に得られた重要な安全性データも本項に適宜含める。

Approved v2.0

Table 1.1.1-2: 海外臨床試験での安全性統合データの概要

Pool	Pool を構成する試験及び投与期間	Pool を構成する被験者
F	UC 患者を対象に並行群間比較した試験 • RPC01-202 試験導入期： 9 週間 QD 投与（1 週間の漸増投与含む） • RPC01-3101 試験導入期コホート 1[a]： 10 週間 QD 投与（1 週間の漸増投与含む）	プラセボ（N = 281）： • RPC01-202 試験導入期（N = 65） • RPC01-3101 試験導入期コホート 1[a]（N = 216） オザニモド 0.92 mg（N = 496）： • RPC01-202 試験導入期（N = 67） • RPC01-3101 試験導入期コホート 1[a]（N = 429）
G	UC 患者を対象とした全試験 • RPC01-202 試験 – 導入期： 9 週間 QD 投与（1 週間の漸増投与含む） – 維持期：24 週間 QD 投与 – OLE 期 • RPC01-3101 試験 – 導入期コホート 1[a]： 10 週間 QD 投与（1 週間の漸増投与含む） – 導入期コホート 2[b]： 10 週間 QD 投与（1 週間の漸増投与含む） – 再ランダム化した維持期[c]： 42 週間 QD 投与 • RPC01-3102 試験： オープンラベル継続投与	プラセボ（N = 508）： • RPC01-202 試験（N = 65） • RPC01-3101 試験 – 導入期コホート 1[a]（N = 216） – 導入期オザニモド 0.92 mg から維持期プラセボに再ランダム化[c]（N = 227） オザニモド 0.92 mg（N = 1158）： • RPC01-202 試験導入期＋維持期（N = 67） • RPC01-202 試験 OLE 期［N = 111（プラセボ群 55 例＋オザニモド 0.46 mg 群 56 例）］ • RPC01-3101 試験 – 導入期コホート 1[a]（N = 429） – 導入期コホート 2[b]（N = 367） • RPC01-3102 試験［N = 184（RPC01-3101 試験でプラセボ投与を受け RPC01-3102 試験でオザニモド 0.92 mg を受けた被験者）］

[a] オザニモド 0.92 mg 又はプラセボに 2:1 でランダム化。
[b] オザニモド 0.92 mg をオープンラベルで投与。
[c] 導入期コホート 1 及び 2 のレスポンダーをオザニモド 0.92 mg 又はプラセボに 1:1 で再ランダム化。

1.1.2 安全性の評価方法

RPC01-3103 試験

本概要では 3103 試験の導入期及び維持期での安全性を評価した。また、長期投与の安全性を検討するため、データカットオフ時点での OLE 期に移行した被験者での安全性を評価した。

導入期（投与 0 週～12 週）

導入期で治験薬を投与された全被験者（安全性解析対象集団）を対象に、投与開始から投与 12 週時点までの安全性を評価した。導入期の安全性の解析対象として含まれた被験者数は、プラセボ群 65 例、オザニモド 0.46 mg 群 68 例、オザニモド 0.92 mg 群 65 例であった。

導入期＋維持期（投与 0 週～52 週）

導入期＋維持期で治験薬を投与された全被験者（安全性解析対象集団）を対象に安全性を評価した。なお、一部の被験者で最長 64 週までの投与を受けたデータを含む。導入期＋維持期の安全性の解析対象として含まれた被験者数は、導入期と同じであった。

OLE 期（データカットオフ時点日での安全性データ）

OLE 期で治験薬を投与された全被験者（OLE 期安全性解析対象集団）を対象に、OLE 期投与開始からデータカットオフ時点までの有害事象の発現状況を評価した。OLE 期の安全性の解析対象として含まれた被験者数 168 例（導入期でランダム化された投与群別の内訳：プラセボ群 56 例、オザニモド 0.46 mg 群 56 例、オザニモド 0.92 mg 群 56 例）であった。

海外臨床試験での安全性データ

海外での安全性データである Pool F 及び Pool G を構成する試験及び被験者を Table 1.1.1-2 に示す。

1.1.2.1 有害事象

RPC01-3103 試験

有害事象の発現頻度は、有害事象の発現例数及び発現割合（%）を SOC 及び PT 別に示した。また、曝露期間が各被験者で異なっていても発現頻度を適切に比較できるように、曝露期間で調整した有害事象の発現率（100 人年あたり）も示した。発現率（100 人年あたり）は、当該の事象が発現した被験者の数を治験薬投与開始から事象の初回発現までの総投与期間［治験薬曝露期間（年）］で除算した値に 100 を乗算したものと定義した。

有害事象は MedDRA（バージョン 26.0）を用いてコード化した。有害事象は同意取得時から治験薬の最終投与 90 日以内に発現した事象を含めた。有害事象の評価には、評価期間中に認められた有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、AESI（1.1.2.2 項を参照）を用いた。重篤な有害事象は、有害事象のうち、死に至るもの、生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害／機能不全

Approved v2.0

に陥るもの、先天異常・先天的欠損を来すもの、医学的に重要な事象に該当するものと定義した。有害事象の重症度は、軽度、中等度、重度に分類した（重篤性の判断は重症度とは異なる）。有害事象の治験薬との因果関係を「関連なし（疑いなし）」又は「関連あり（疑いあり）」のいずれかで判定した。有害事象の転帰を記録した。

オザニモドの主な薬理作用としてリンパ球絶対数低下が予想された。リンパ球絶対数低下は、通常、臨床症状を伴わない限り有害事象として報告する必要はないが、リンパ球絶対数低下が確認された場合、治験実施計画書の規定に従いリンパ球絶対数低下を有害事象として報告する判断は治験担当医師に委ねられていた。

海外臨床試験での安全性データ

海外臨床試験での安全性データの有害事象の発現頻度は、有害事象の発現例数及び発現割合（%）を SOC 及び PT 別に示した。また、曝露期間で調整した有害事象の発現率（1000 人年あたり）も示した。有害事象は MedDRA を用いてコード化した。使用した MedDRA のバージョンは、22.1 であった。

有害事象の評価には、有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験依頼者指定の注目すべき事象である SDEI を用いた（1.1.2.2 項を参照）。重篤性及び重症度の定義は、3103 試験で用いたものと同様であった。治験薬との因果関係は「関連なし」、「関連ないらしい」、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、「関連あり」に分類し、後者の 3 つを「治験薬と関連あり」とした。

1.1.2.2 注目すべき事象

RPC01-3103 試験

CCRMS では、重要な特定されたリスクとして PML を含む重篤な日和見感染症及び黄斑浮腫が、重要な潜在的リスクとして症候性徐脈、重度の肝障害、悪性腫瘍、PRES、妊婦における胚・胎児毒性が設定された。3103 試験では、CCRMS を踏まえて $S1P_1$ の調節に関連する可能性がある有害事象を AESI として安全性評価に用いた。具体的には、心臓への影響［臨床的に重大な徐脈、心伝導異常（第二度以上の房室ブロック）］、肺への影響、肝臓への影響、黄斑浮腫、悪性腫瘍、重篤な感染症及び日和見感染症、PML、PRES、並びに、起立性低血圧に関連する事象が含まれた。なお、妊婦及び授乳婦は、オザニモドの臨床開発プログラム全体を通じて、試験参加の対象外とされていた（5.4 項を参照）。AESI の定義を以下に示す。AESI の設定根拠は【モジュール 2.5、5.1.2 項】に示す。

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

S1P 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ある。

Approved v2.0

治験開始時は全被験者を対象に、治験実施計画書改訂 3 版以降は心臓にリスクのある被験者を対象に、治験実施医療機関で治験薬の初回投与時に厳格な 6 時間の心臓モニタリングを実施した。心臓にリスクのある被験者の定義、及び心臓モニタリングの詳細は 1.1.2.6 項に示す。

臨床的に重大な徐脈（症候性、HR が 45 未満、又は治療を必要とする）、又は第二度若しくは第三度の房室ブロックを AESI として報告することとした。

S1P 受容体調節薬による作用により血管収縮が生じ、これにより軽度の血圧増加が生じることがある[1]ため、高血圧事象を確認した。

心臓への影響（起立性低血圧に関連する事象）

S1P 受容体調節薬で誘発された徐脈の続発症として低血圧の徴候及び症状が引き起こされることがあるため、浮動性めまい、頭部ふらふら感、失神、痙攣発作などを AESI として報告することとした。

肺への影響

オザニモドの非臨床所見及び非選択的 S1P 受容体調節薬の臨床使用経験に基づき、治験薬投与中止に至った呼吸関連事象、重度の呼吸器疾患、COPD、肺線維症などを AESI として報告することとした。なお、重篤な肺感染については「重篤な感染症」の AESI として報告することとした。

肝臓への影響

S1P 受容体調節薬の投与により肝酵素上昇が認められている。得られた検査結果が以下のいずれかに該当し、かつ治験薬投与以外の理由で説明できない場合、いかなる時点でも治験薬の投与を永続的に中止し、肝臓関連の AESI として報告することとした。

- ALT 又は AST が ULN の 8 倍超
- ALT 又は AST が ULN の 5 倍超、かつ 2 週間以内に実施した再検査でも同様であった場合
- ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超又は INR が 1.5 超の場合
- ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、かつ疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛、右上腹部圧痛、発熱、発疹、又は好酸球増加症（5%超）を呈した場合

黄斑浮腫

S1P 受容体調節薬の臨床試験で黄斑浮腫が認められているため、眼科医により確定された黄斑浮腫を AESI として報告することとした。

悪性腫瘍

オザニモドは免疫調節薬であるため、悪性腫瘍（皮膚悪性腫瘍を含める）を AESI として報告することとした。

Approved v2.0

重篤な感染症又は日和見感染症（進行性多巣性白質脳症を除く）

オザニモド投与により末梢循環血中のリンパ球が減少するため、結核、重篤な細菌感染症、全身性真菌感染症、ウイルス感染症［ヘルペス感染症（帯状疱疹及び単純ヘルペスを含める）など］、及び原虫感染症を、AESI として報告することとした。

進行性多巣性白質脳症

オザニモドを含む MS 治療薬を投与した患者で JCV による脳の日和見感染である PML が認められているため、PML を AESI として報告することとした。

可逆性後白質脳症症候群

オザニモドの過去の臨床試験で PRES が認められているため、PRES を AESI として報告することとした。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F 及び Pool G では、臨床データベース内の各カテゴリーに関連する有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン、心電図評価などによる SDEI を用いて安全性を評価した。SDEI 評価に用いたカテゴリーは、徐脈、高血圧、起立性低血圧、黄斑浮腫、悪性腫瘍、重篤な感染症、日和見感染症、肺への影響、肝臓への影響、PRES であった。SDEI カテゴリーの定義の詳細は、M5.3.5.4-1 UC ISS SAP Appendix 1 に示す。

1.1.2.3 臨床検査値

RPC01-3103 試験

臨床検査として、血液学的検査（赤血球数、総白血球数と分画、血小板数、Hb、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度）、血液生化学検査（血中尿素窒素、アルブミン、ALP、クレアチニン、ALT、AST、GGT、総ビリルビン、抱合ビリルビン、CRP）、及び尿検査（WBC、比重、ビリルビン、潜血、グルコース、ケトン体、pH、タンパク質、ウロビリノーゲン）を行った。

海外臨床試験での安全性データ

血液学的検査及び血液生化学検査には 3103 試験と同様の検査項目が含まれた。尿検査には比重、pH、ウロビリノーゲンが含まれた。

1.1.2.4 バイタルサイン及び心電図

RPC01-3103 試験

バイタルサインでは、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数を仰臥位及び立位で測定した。心電図（安静状態）では、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QTcB、QTcF、QT 間隔、及び RR 間隔を評価した。すべての被験者で治験薬の投与前にバイタルサイン及び心電図を記録した。試験開始時点では

全被験者で、治験実施計画書改訂第 3 版以降は 1.1.2.6 項に示す心臓リスクを有する被験者で、投与後 1、2、3、4、5、及び 6 時間にバイタルサインを記録し、投与 6 時間後に 2 回目の心電図を測定した。

海外臨床試験での安全性データ

バイタルサインでは脈拍数及び血圧を、心電図では PR 間隔、QRS 間隔、QTcB、QTcF、QT 間隔、RR 間隔、心拍数を評価した。

1.1.2.5 身体所見

RPC01-3103 試験

身体所見の評価として、胸部、頭頸部、腹部、神経系、皮膚、及び四肢の診察に加えて、視覚症状（被験者からの霧視又は視力低下の訴え等）の有無の確認を行った。

1.1.2.6 心臓にリスクを有する被験者での心臓モニタリング

RPC01-3103 試験

オザニモドの初回投与時に一過性の心拍数低下が見られる可能性があるため、試験開始時は全被験者で、治験実施計画書改訂第 3 版以降は以下に該当する被験者で、初回投与後 6 時間の心臓モニタリングを実施した。

- 安静時脈拍数
  - 治験実施計画書改訂第 3 版：1 日目の投与前の脈拍数が 55 bpm 未満の場合
  - 治験実施計画書改訂第 4 版以降：スクリーニング時及び 1 日目の投与前の再測定での脈拍数が 55～59 bpm の場合
- 第二度房室ブロック（モービッツ 1 型）
- 心筋梗塞又は心不全の既往歴（スクリーニングの 6 ヵ月より以前）

以下の心疾患の既往歴又は合併症を有する患者は、事前に循環器医により治験参加が適格であると判断された場合、6 時間モニタリングを実施した。

- 虚血性心疾患、心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧の既往歴（スクリーニングの 6 ヵ月より以前）、再発性の失神又は症候性徐脈の既往歴がある者
- 第二度房室ブロック（モービッツ 2 型）、第三度房室ブロック、洞不全症候群又は洞房ブロックを有し、装着したペースメーカーが機能している者
- 徐脈を惹起する可能性がある薬剤を使用している者

上記に該当する被験者は心臓関連の有害事象の発現リスクが高いと考えられることから、治験薬の初回投与後又は 14 日を超える投与中断後の治験薬の投与再開後に、徐脈などの調律異常の徴候をモニタリングした。投与前及び投与後の心電図、投与前及び投与後 6 時間まで 1 時間ごとに測定したバイタルサインを、心臓モニタリング延長基準に該当するか否かの判定に用いた。

以下のいずれかの基準に該当する場合、当該所見が回復するまで心臓モニタリングを延長した。

Approved v2.0

- 投与 6 時間後の脈拍数が 45 bpm 未満であった場合。
- 投与 6 時間後の脈拍数が投与後の最低値であり、その他の時点よりも低い場合（心臓に対する最大の薬理作用がまだ生じていないことが示唆される）。ただし、投与 6 時間後の脈拍数がベースライン以上である場合や投与 6 時間より前のいずれかの値と等しい場合を除く。
- 投与 6 時間後の心電図で第二度以上の房室ブロックが新たに認められた場合。
- 投与 6 時間後の心電図で QTcF 延長（500 msec 以上）が認められた場合（治験実施計画書改訂第 2 版までは、男性で 450 msec 超、女性で 470 msec 超）。

なお、以下に該当する心臓リスクのある患者は試験参加の除外対象とした。

- 心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、症候性徐脈、入院を必要とする非代償性心不全、NYHA クラス III/IV の心不全、又は未治療かつ重症の睡眠時無呼吸を最近（スクリーニング前 6 ヵ月以内に）発生した者
- 第二度房室ブロック（モービッツ 2 型）、第三度房室ブロック、洞不全症候群又は洞房ブロックを有し、ペースメーカーを装着していない者
- QTcF 延長が認められる者（男性では 450 msec 超、女性では 470 msec 超）
- スクリーニング時のバイタルサインで安静時脈拍数が 55 bpm 未満である者

治験薬投与後に症候性徐脈が生じた場合は、適切な管理を開始し、心電図モニタリングを継続して症状が回復するまで観察を継続する。症候性徐脈に対して薬物療法を必要とした場合は、医療機関で終夜継続心電図モニタリングを実施し、翌日の投与後も初回と同じモニタリングを実施する計画であったが、該当する被験者はいなかった。

なお、3103 試験では、治験開始時から治験実施計画書改訂第 2 版までは、全被験者で 6 時間モニタリングを実施していた。詳細は 2.1.5.1.1.4 項に示す。

海外臨床試験での安全性データ

202 試験及び 3101 試験では、全被験者を対象に 1 日目の投与後 6 時間の心臓モニタリングを実施し、心拍数低下と QT 延長の有無を確認した。1 日目及び各来院時の心臓モニタリングでは、バイタルサインの脈拍数と血圧を評価し、心電図の各パラメータで心電図所見の新規発現又は悪化の有無を確認した。詳細は 2.1.5.1.1.4 項に示す。

1.2 全体的な曝露状況

RPC01-3103 試験

3103 試験での治験薬の曝露状況を Table 1.2-1 に示す。

導入期＋維持期

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

Approved v2.0

OLE 期

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

Table 1.2-1: 曝露状況（RPC01-3103 試験、安全性解析対象集団）

	Placebo	Ozanimod 0.46 mg	Ozanimod 0.92 mg
Induction Period (N)	**65**	**68**	**65**
Number of subjects (n)	65	68	65
Mean (SD) duration of exposure (years)	0.237 ± 0.0576	0.234 ± 0.0658	0.238 ± 0.0551
Median (min, max) duration of exposure (years)	0.249 (0.01, 0.28)	0.251 (0.01, 0.29)	0.249 (0.01, 0.28)
Number of subjects exposed at least 1 dose (n)	65	68	65
Mean (SD) total amount of exposure (mg)	-	37.849 ± 11.3511	74.156 ± 19.2843
Median (min, max) total amount of exposure (mg)	-	40.940 (1.38, 45.54)	79.580 (0.69, 87.63)
Induction Period + Maintenance Period (N)	**65**	**68**	**65**
Number of subjects (n)	65	68	65
Mean (SD) duration of exposure (years)	0.429 ±0.3628	0.676 ±0.4502	0.721 ±0.4431
Median (min, max) duration of exposure (years)	0.257 (0.01, 1.32)	0.990 (0.01, 1.30)	1.032 (0.01, 1.37)
Number of subjects exposed at least 1 dose (n)	65	68	65
Mean (SD) total amount of exposure (mg)	-	111.036 ±75.2634	231.511 ±147.6552
Median (min, max) total amount of exposure (mg)	-	152.260 (1.38, 217.12)	303.600 (0.69, 456.78)
OLE Period[a,b] (N)	**56**	**56**	**56**
Number of subjects (n)	56	56	53
Mean (SD) duration of exposure (years)	1.403 ±0.8729	1.051 ±0.8011	1.133 ±0.9473
Median (min, max) duration of exposure (years)	1.210 (0.16, 3.75)	0.945 (0.03, 3.55)	1.008 (0.00, 3.78)
Number of subjects exposed at least 1 dose (n)	56	56	52
Mean (SD) total amount of exposure (mg)	441.161 ±283.1617	337.915 ±266.2259	366.045 ±309.2687
Median (min, max) total amount of exposure (mg)	370.760 (44.62, 1256.26)	312.340 (4.83, 1185.42)	335.340 (12.42, 1264.54)

Note: Duration of exposure is calculated as [(date of last dose – date of first dose) + 1]/365.25.

[a] Safety population in Open-label Extension Period

Approved v2.0

[b] "Placebo", "Ozanimod 0.46 mg", and "Ozanimod 0.92 mg" indicate treatment groups that subjects were randomized to at Day 1.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.1.11A, Table 14.1.11B, Table 14.1.11C

3103 試験を実施中に COVID-19 パンデミックが発生した。データカットオフ時点で 59 例が COVID-19 に感染し（内訳は投与期別に導入期 5 例、維持期 13 例、OLE 期 41 例）、22 例が治験薬を中断した。来院に影響があったのは 17 例であった（内訳は投与期別に導入期 3 例、維持期 8 例、OLE 期 6 例）。1 例（維持期）は施設を訪問できず治験薬が不足し服用できず、その後被験者本人の希望により治験中止となった。8 例（導入期 2 例、維持期 4 例、OLE 期 2 例）は施設を訪問できず治験薬が不足し服用できない日があったが、その後速やかに施設を訪問し治験薬投与を再開した。8 例（導入期 1 例、維持期 3 例、OLE 期 4 例）は来院の延期があったが治験薬の服用を継続した。また、治験薬投与の再開は、被験者の安全性に影響しないと判断されたうえで行われていた（3103 CSR Listing 16.2.2.3）。以上から、COVID-19 パンデミックが本試験の安全性の結果の解釈に与える影響はほとんどないと考えられた。COVID-19 関連事象の結果は 2.1.5.5.4 項に示す。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F 及び Pool G での治験薬の曝露状況を Table 1.2-2 に示す。

Pool F では曝露量はプラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群との間で同程度であった。Pool G では曝露期間はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で約 4 倍長かったが、これは Pool G に OLE 期でのオザニモド投与が含まれることによる。

Table 1.2-2: 海外臨床試験での安全性データの曝露状況（安全性解析対象集団）

	Placebo	Ozanimod 0.92 mg
Pool F[a] (N)	281	496
Mean (SD) duration of exposure (weeks)[b]	10.01 (2.101)	10.25 (1.764)
Total subject-years of exposure[c]	53.9230	97.4700
Pool G[d] (N)	508	1158
Mean (SD) duration of exposure (months)[b]	5.785 (3.8564)	22.087 (18.6943)
Total subject-years of exposure[c]	242.8216	2108.2159

[a] Includes controlled safety data from RPC01-202 Induction Period and RPC01-3101 Cohort 1 Induction Period.
[b] Duration of exposure (weeks) = (date of last dose – date of first dose + 1)/7. Duration of exposure (months) = (date of last dose – date of first dose + 1)/(number of days in one month). Number of days in 1 month may be defined differently in each study.
[c] Subject-years of exposure is calculated as [(date of last dose – date of first dose) + 1]/365.25.
[d] Includes comprised controlled and uncontrolled data from UC Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102. A total of 227 subjects who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period are also included in the total count of the "Placebo" group for Pool G displays.

Approved v2.0

Source: ISS Table 3.F.1, 3MSU ISS Table 3.G

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

RPC01-3103 試験

3103 試験の ITT 集団での主な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は【モジュール 2.7.3、Table 3.2.1.1-1】に示す。

年齢及び性別の分布は、UC の一般患者集団と同様であった。平均年齢は、プラセボ群、オザニモド 0.46 mg 群、及び 0.92 mg 群で、それぞれ 42.5 歳、43.9 歳、及び 41.4 歳であった（以下同順）。男性の割合は、60.0%、67.6%、及び 63.1%であった。体重の平均値は、62.47 kg、62.67 kg、及び 62.83 kg であった。

1 つ以上の既往歴を有していた被験者の割合は 93.8%、82.4%、及び 90.8%であった。主な（いずれかの投与群で割合が 20%以上）既往歴の SOC は「胃腸障害」（43.1%、32.4%、及び 36.9%）、「免疫系障害」（23.1%、25.0%、及び 26.2%）、「皮膚および皮下組織障害」（24.6%、23.5%、及び 24.6%）、「神経系障害」（21.5%、22.1%、及び 29.2%）、「代謝および栄養障害」（26.2%、23.5%、及び 16.9%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（18.5%、23.5%、及び 24.6%）、「感染症および寄生虫症」（15.4%、14.7%、及び 21.5%）、及び「筋骨格系および結合組織障害」（10.8%、11.8%、及び 21.5%）であった（3103 CSR Table 14.1.7A）。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

年齢及び性別の分布は、UC の一般患者集団と同様であった。平均年齢は、プラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群で、それぞれ 41.9 歳及び 41.4 歳であった（以下同順）。男性の割合は 63.3%及び 59.1%であり、白人の割合は 90.0%及び 87.1%、アジア人の割合は 6.8%及び 7.9%であった。全体として、被験者の 26.0%及び 31.3%が EU からの参加者であり、体重の平均値は両投与群ともに 74.8 kg であった（ISS Table 2.F.1）。

全体として、Pool F では大部分の被験者が 1 つ以上の既往歴を有していた（プラセボ群：78.6%、オザニモド 0.92 mg 群：79.6%）（ISS Table 5.F.1）。Pool F での主な（オザニモド 0.92 mg 群で割合が 20%以上）既往歴の SOC は「胃腸障害」（40.5%）、「血液およびリンパ系障害」（23.2%）［主に貧血（17.9%）］、及び「感染症および寄生虫症」（20.0%）であった。

Pool G

Pool G でのベースラインの人口統計学的特性はプラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群でおおむね同様であった。平均年齢は、プラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群で、それぞれ 42.4 歳及び 41.6 歳であった（以下同順）。男性の割合は 59.1%及び 59.4%であり、白人の割合は 89.6%及び 89.5%、アジア人

Approved v2.0

の割合は 6.1%及び 5.9%であった。全体として、被験者の 28.7%及び 34.5%は EU からの参加者であり、体重の平均値は 75.1 kg 及び 75.0 kg であった（3MSU ISS Table 2.G）。

Pool F と同様、Pool G で報告された病歴は、UC 患者集団及び既知の併存疾患と一致しており、投与群間でバランスがとれていた。Pool G で認められた主な併存疾患（オザニモド投与を受けた被験者で発現割合が 20%以上）は「胃腸障害」（35.6%）、「血液およびリンパ系障害」（23.0%）であった（3MSU ISS Table 5.G）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

RPC01-3103 試験

導入期

導入期での安全性の要約を Table 2.1-1 に示す。

有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった［プラセボ群 55.4%（36/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 58.8%（40/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 58.5%（38/65 例）、以下同順］。死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で若干高かった［それぞれ 3.1%（2/65 例）、5.9%（4/68 例）、6.2%（4/65 例）］。重篤な有害事象のうち、治験薬と関連ありと判断されたものは、プラセボ群及びオザニモド 0.46 mg 群でそれぞれ 1 例のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった［それぞれ 3.1%（2/65 例）、4.4%（3/68 例）、4.6%（3/65 例）］。全体として有害事象の種類や発現割合にオザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群との間で大きな違いはなかった。リンパ球絶対数の減少に伴う治験薬の投与中断又は投与中止については 3.1.1.2 項で述べる。

Table 2.1-1: 安全性の要約（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

Subjects with at Least 1, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
TEAE	36 (55.4)	40 (58.8)	38 (58.5)	78 (58.6)
Related TEAE	9 (13.8)	10 (14.7)	15 (23.1)	25 (18.8)
Severe TEAE	2 (3.1)	4 (5.9)	1 (1.5)	5 (3.8)
Serious TEAE	2 (3.1)	4 (5.9)	4 (6.2)	8 (6.0)
Related serious TEAE	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.8)
TEAE leading to drug interruption	1 (1.5)	3 (4.4)	1 (1.5)	4 (3.0)
Related TEAE leading to drug interruption	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
TEAE leading to study drug withdrawal	2 (3.1)	3 (4.4)	3 (4.6)	6 (4.5)
Related TEAE leading to study drug withdrawal	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.6)	4 (3.0)

Approved v2.0

Table 2.1-1: 安全性の要約（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

Subjects with at Least 1, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
TEAE leading to death	0	0	0	0

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any event with an onset date on or after the first dose date, or any ongoing event on the first dose date that worsens in severity on or after the first dose date, and until 90 days following the last dose of treatment with the study drug. At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.1A

導入期＋維持期

導入期＋維持期での安全性の要約を Table 2.1-2 に示す。

有害事象の発現割合はプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群でわずかに高かった［プラセボ群 66.2%（43/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 75.0%（51/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 78.5%（51/65 例）、以下同順］。死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象の発現割合は、3.1%（2/65 例）、7.4%（5/68 例）、7.7%（5/65 例）であった。維持期で発現した重篤な有害事象は、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群でそれぞれ 1 例のみであった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、3.1%（2/65 例）、5.9%（4/68 例）、6.2%（4/65 例）であった。維持期で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群でそれぞれ 1 例のみであった。全体として有害事象の種類や発現割合にオザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群との間で大きな違いはなかった。また、維持期に新たに発現した有害事象や発現割合に特筆すべき懸念は認められなかった。

Table 2.1-2: 安全性の要約（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Subjects with at Least 1, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
TEAE	43 (66.2)	51 (75.0)	51 (78.5)	102 (76.7)
Related TEAE	9 (13.8)	14 (20.6)	21 (32.3)	35 (26.3)
Severe TEAE	2 (3.1)	5 (7.4)	1 (1.5)	6 (4.5)
Serious TEAE	2 (3.1)	5 (7.4)	5 (7.7)	10 (7.5)
Related serious TEAE	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.8)
TEAE leading to drug interruption	2 (3.1)	5 (7.4)	6 (9.2)	11 (8.3)
Related TEAE leading to drug interruption	0	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (3.0)
TEAE leading to study drug withdrawal	2 (3.1)	4 (5.9)	4 (6.2)	8 (6.0)
Related TEAE leading to study drug withdrawal	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.2)	5 (3.8)

Approved v2.0

Table 2.1-2: 安全性の要約（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Subjects with at Least 1, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
TEAE leading to death	0	0	0	0

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any event with an onset date on or after the first dose date, or any ongoing event on the first dose date that worsens in severity on or after the first dose date, and until 90 days following the last dose of treatment with the study drug. At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.1B

OLE 期

OLE 期での安全性の要約を Table 2.1-3 に示す。

有害事象の発現割合は、OLE 期全体で 81.5%（137/168 例）であった。導入期で割り付けられた投与群別では、プラセボ群 94.6%（53/56 例）、オザニモド 0.46 mg 群 73.2%（41/56 例）、オザニモド 0.92 mg 群 76.8%（43/56 例）であった。OLE 期の追跡調査期間中に 1 例が死亡した（治験薬最終投与後 90 日以降）。OLE 期全体での重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 7.1%（12 例）及び 5.4%（9 例）であった。OLE 期に特筆すべき安全性の懸念は認められなかった。

Table 2.1-3: 安全性の要約（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

Subjects with at Least 1, n (%)	Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
TEAE	53 (94.6)	41 (73.2)	43 (76.8)	137 (81.5)
Related TEAE	20 (35.7)	17 (30.4)	15 (26.8)	52 (31.0)
Severe TEAE	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.4)	6 (3.6)
Serious TEAE	3 (5.4)	2 (3.6)	7 (12.5)	12 (7.1)
Related serious TEAE	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
TEAE leading to drug interruption	12 (21.4)	10 (17.9)	10 (17.9)	32 (19.0)
Related TEAE leading to drug interruption	8 (14.3)	5 (8.9)	5 (8.9)	18 (10.7)
TEAE leading to study drug withdrawal	5 (8.9)	1 (1.8)	3 (5.4)	9 (5.4)
Related TEAE leading to study drug withdrawal	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (3.6)	5 (3.0)
TEAE leading to death[c]	0	0	0	0

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any event with an onset date on or after the first dose date, or any ongoing event on the first dose date that worsens in severity on or after the first dose date, and until 90

Approved v2.0

days following the last dose of treatment with the study drug. At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.

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

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

[c] One subject (3103-1221002) died due to complete suicide over 90 days after the last study drug administration during the follow-up period of the Open-label Extension Period. The SAP prespecified that AEs that began or worsened on or after the start of the first study drug through 90 days after the last dose of study would be analyzed, and therefore, the event is not included in this "TEAE leading to death" row.

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.1C

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

有害事象の全体的な発現状況は両群間で類似していた。重症度が重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び試験中止に至った有害事象の発現割合は低く（4%未満）、投与群間で同程度であった（Table 2.1-4）。

Table 2.1-4: 安全性の要約（Pool F、安全性解析対象集団）

Subjects with at Least 1, n (%)	Placebo (N=281)	Ozanimod 0.92 mg (N=496)
TEAE	102 (36.3)	188 (37.9)
Severe TEAE	6 (2.1)	15 (3.0)
Serious TEAE	11 (3.9)	19 (3.8)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	8 (2.8)	15 (3.0)
TEAE leading to study withdrawal	8 (2.8)	13 (2.6)
Death	0	0

Source: ISS Table 8.F.1.

Pool G

長期投与では 3 例の死亡が報告された（詳細は 2.1.2 項に示す）。重篤な有害事象の発現割合は比較的低く、プラセボ群で 6.9%、オザニモド 0.92 mg 群で 14.0%であった（Table 2.1-5）。ほとんどの重篤な有害事象は 1 例でのみ発現した（3MSU ISS Table 14.G）。

Table 2.1-5: 安全性の要約（Pool G、安全性解析対象集団）

Subjects with at Least 1, n (%)	Placebo (N=508)	Ozanimod 0.92 mg (N=1158)
TEAE	207 (40.7)	820 (70.8)
Severe TEAE	18 (3.5)	118 (10.2)

Approved v2.0

Table 2.1-5:　　安全性の要約（Pool G、安全性解析対象集団）

Subjects with at Least 1, n (%)	Placebo (N=508)	Ozanimod 0.92 mg (N=1158)
Serious TEAE	35 (6.9)	162 (14.0)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	17 (3.3)	89 (7.7)
TEAE leading to study withdrawal	16 (3.1)	76 (6.6)
Death	0	3 (0.3)

Source: 3MSU ISS Table 8.G.

2.1.1　　比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1　　主な有害事象

RPC01-3103 試験

導入期

導入期にいずれかの投与群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び発現率（100 人年あたり）を Table 2.1.1.1-1 に示す。また、導入期に発現した有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合を 3103 CSR Table 14.3.1.2A 並びに【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 23】及び【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 26】に示す。

いずれかの投与群で比較的よく見られた（10%以上）SOC は、「胃腸障害」［プラセボ群 10.8%（7/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 26.5%（18/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 18.5%（12/65 例）、以下同順］、「感染症および寄生虫症」［20.0%（13 例）、13.2%（9 例）、12.3%（8 例）］、「神経系障害」［9.2%（6 例）、8.8%（6 例）、12.3%（8 例）］、「筋骨格系および結合組織障害」［13.8%（9 例）、8.8%（6 例）、10.8%（7 例）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［7.7%（5 例）、14.7%（10 例）、7.7%（5 例）］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［3.1%（2 例）、10.3%（7 例）、4.6%（3 例）］であった。

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

発現割合がプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群又は 0.92 mg 群で 2%以上高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎［プラセボ群 1.5%（1/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 5.9%（4/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 6.2%（4/65 例）、以下同順］、関節痛［1.5%（1 例）、2.9%（2 例）、4.6%（3 例）］、発熱［3.1%（2 例）、8.8%（6 例）、3.1%（2 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［発

Approved v2.0

現なし、1.5%（1 例）、3.1%（2 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、口腔咽頭不快感、創傷［それぞれ、発現なし、発現なし、3.1%（2 例）］、齲歯［1.5%（1 例）、4.4%（3 例）、発現なし］、肝機能検査値上昇［発現なし、2.9%（2 例）、1.5%（1 例）］、消化不良、口内炎、鼻前庭炎、肝酵素上昇、鼻出血、高血圧［それぞれ、発現なし、2.9%（2 例）、発現なし］であった（3103 CSR Table 14.3.1.6A）。

導入期＋維持期

導入期＋維持期にいずれかの投与群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び発現率（100 人年あたり）を Table 2.1.1.1-2 に示す。また、導入期＋維持期に発現した有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合を 3103 CSR Table 14.3.1.2B 並びに【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 24】及び【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 27】に示す。

いずれかの投与群で比較的よく見られた（10%以上）SOC は、「感染症および寄生虫症」［プラセボ群 32.3%（21/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 30.9%（21/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 32.3%（21/65 例）、以下同順］、「胃腸障害」［13.8%（9 例）、42.6%（29 例）、32.3%（21 例）］、「筋骨格系および結合組織障害」［16.9%（11 例）、19.1%（13 例）、16.9%（11 例）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［10.8%（7 例）、23.5%（16 例）、16.9%（11 例）］、「神経系障害」［10.8%（7 例）、17.6%（12 例）、21.5%（14 例）］、「皮膚および皮下組織障害」［10.8%（7 例）、11.8%（8 例）、13.8%（9 例）］、「臨床検査」［3.1%（2 例）、14.7%（10 例）、13.8%（9 例）］、「傷害、中毒および処置合併症」［6.2%（4 例）、10.3%（7 例）、10.8%（7 例）］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［3.1%（2 例）、14.7%（10 例）、7.7%（5 例）］であった。

いずれかの投与群で比較的よく見られた（5%以上）PT 別の有害事象は、上咽頭炎［プラセボ群 9.2%（6/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 14.7%（10/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 13.8%（9/65 例）、以下同順］、発熱［4.6%（3 例）、16.2%（11 例）、10.8%（7 例）］、頭痛［6.2%（4 例）、11.8%（8 例）、9.2%（6 例）］、背部痛［7.7%（5 例）、7.4%（5 例）、9.2%（6 例）］、COVID-19［4.6%（3 例）、5.9%（4 例）、7.7%（5 例）］、関節痛［3.1%（2 例）、5.9%（4 例）、6.2%（4 例）］、潰瘍性大腸炎［1.5%（1 例）、5.9%（4 例）、6.2%（4 例）］、腹痛［1.5%（1 例）、5.9%（4 例）、3.1%（2 例）］、齲歯［3.1%（2 例）、7.4%（5 例）、発現なし］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［発現なし、7.4%（5 例）、3.1%（2 例）］であった。これらの有害事象のうち、導入期のオザニモド 0.46 mg 群又は 0.92 mg 群と比べて 100 人年あたりの発現率が 5 以上多かった有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（100 人年あたりの発現率：導入期オザニモド 0.46 mg 群 6.36、導入期オザニモド 0.92 mg 群 6.53、導入期＋維持期オザニモド 0.46 mg 群 11.40、導入期＋維持期オザニモド 0.92 mg 群 4.38）のみであった。以上のように、有害事象の発現率に特筆すべき増加は認められなかった。

Approved v2.0

発現例数がプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群又は 0.92 mg 群で 3 例以上多かった有害事象は、上咽頭炎［9.2%（6 例）、14.7%（10 例）、13.8%（9 例）］、発熱［4.6%（3 例）、16.2%（11 例）、10.8%（7 例）］、頭痛［6.2%（4 例）、11.8%（8 例）、9.2%（6 例）］、潰瘍性大腸炎［1.5%（1 例）、5.9%（4 例）、6.2%（4 例）］、腹痛［1.5%（1 例）、5.9%（4 例）、3.1%（2 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［発現なし、7.4%（5 例）、3.1%（2 例）］、齲歯［3.1%（2 例）、7.4%（5 例）、発現なし］、便秘［発現なし、1.5%（1 例）、4.6%（3 例）］、回転性めまい［発現なし、発現なし、4.6%（3 例）］、口内炎［発現なし、4.4%（3 例）、発現なし］であった（3103 CSR Table 14.3.1.6B）。

OLE 期

OLE 期にいずれかの投与群（導入期で割り付けられた投与群）で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び発現率（100 人年あたり）を Table 7-1 に示す。また、OLE 期に発現した有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合を 3103 CSR Table 14.3.1.2C 並びに【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 25】及び【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 28】に示す。

OLE 期全体で比較的よく見られた（10%以上）SOC は、「感染症および寄生虫症」［48.8%（82/168 例）］、「胃腸障害」［25.6%（43 例）］、「筋骨格系および結合組織障害」［18.5%（31 例）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［17.3%（29 例）］、「神経系障害」［17.3%（29 例）］、「血液およびリンパ系障害」［14.3%（24 例）］、「臨床検査」［11.3%（19 例）］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［11.3%（19 例）］、「肝胆道系障害」［11.3%（19 例）］、「皮膚および皮下組織障害」［11.3%（19 例）］であった。

OLE 期全体で比較的よく見られた（5%以上）PT 別の有害事象は、COVID-19［22.0%（37/168 例）］、上咽頭炎［20.2%（34 例）］、発熱［13.1%（22 例）］、リンパ球減少症［10.7%（18 例）］、頭痛［10.1%（17 例）］、肝機能異常［5.4%（9 例）］、関節痛［5.4%（9 例）］、咳嗽［5.4%（9 例）］であった。OLE で初めてオザニモド投与を受けた被験者で発現した有害事象は、導入期＋維持期でオザニモド投与を受けた被験者で発現した有害事象と同様であった。これらの有害事象のうち、導入期のオザニモド 0.92 mg 群と比べて発現率が 10 以上高かった有害事象は、上咽頭炎（100 人年あたりの発現率：導入期オザニモド 0.92 mg 群 34.09、OLE 期 62.89、以下同順）、発熱（13.10、59.59）、COVID-19（6.52、50.56）、リンパ球減少症（0.00、46.51）、頭痛（27.35、39.29）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（6.53、20.40）、肝機能異常（13.24、24.15）、咳嗽（6.50、20.40）、齲歯（0.00、14.97）、口腔咽頭痛（0.00、14.71）、高血圧（0.00、14.66）、痔核（0.00、12.97）、季節性アレルギー（0.00、12.53）、咽頭炎（0.00、11.77）、口内炎（0.00、10.72）、歯周炎（0.00、10.61）、口腔ヘルペス（0.00、10.46）、そう痒症（0.00、10.45）、腹痛（0.00、10.33）であった。導入期でプラセボ群に割り付けられた被験者は、OLE 期で初めてオザニモド 0.92 mg 投与を受けたが、これらの被験者で発現した有害事象は、導入期＋維持期でオザニモド

Approved v2.0

投与を受けた被験者で発現した有害事象と同様であった。その他に有害事象の発現率に特筆すべき増加は認められなかった。

Table 2.1.1.1-1: **いずれかの投与群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）**

	Placebo (N = 65) SY = 15.43		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 15.88		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 15.44		Ozanimod Total (N = 133) SY = 31.33	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**
Subjects with at least 1 TEAE	36 (55.4)	359.85	40 (58.8)	408.1	38 (58.5)	381.3	78 (58.6)	394.59
上咽頭炎	4 (6.2)	26.93	5 (7.4)	32.83	5 (7.7)	34.09	10 (7.5)	33.45
潰瘍性大腸炎	1 (1.5)	6.48	4 (5.9)	25.22	4 (6.2)	26.20	8 (6.0)	25.70
頭痛	4 (6.2)	27.14	4 (5.9)	26.50	4 (6.2)	27.35	8 (6.0)	26.92
関節痛	1 (1.5)	6.55	2 (2.9)	12.75	3 (4.6)	20.25	5 (3.8)	16.39
背部痛	5 (7.7)	34.09	2 (2.9)	12.64	3 (4.6)	19.96	5 (3.8)	16.21
発熱	2 (3.1)	13.31	6 (8.8)	38.62	2 (3.1)	13.10	8 (6.0)	25.97
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	1 (1.5)	6.31	2 (3.1)	13.01	3 (2.3)	9.61
倦怠感	1 (1.5)	6.45	1 (1.5)	6.39	2 (3.1)	13.04	3 (2.3)	9.68
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	12.96	2 (1.5)	6.39
肝機能異常	1 (1.5)	6.55	0	0.00	2 (3.1)	13.24	2 (1.5)	6.45
口腔咽頭不快感	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	13.30	2 (1.5)	6.47
創傷	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	13.11	2 (1.5)	6.42
上腹部痛	1 (1.5)	6.54	2 (2.9)	12.87	1 (1.5)	6.49	3 (2.3)	9.69
COVID-19	2 (3.1)	13.16	2 (2.9)	12.82	1 (1.5)	6.52	3 (2.3)	9.69
肝機能検査値上昇	0	0.00	2 (2.9)	12.78	1 (1.5)	6.48	3 (2.3)	9.66
発疹	1 (1.5)	6.57	2 (2.9)	12.77	1 (1.5)	6.49	3 (2.3)	9.66
末梢性浮腫	2 (3.1)	13.24	0	0.00	1 (1.5)	6.56	1 (0.8)	3.21

Approved v2.0

Table 2.1.1.1-1: **いずれかの投与群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）**

	Placebo (N = 65) SY = 15.43		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 15.88		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 15.44		Ozanimod Total (N = 133) SY = 31.33	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**
齲歯	1 (1.5)	6.42	3 (4.4)	19.52	0	0.00	3 (2.3)	9.74
腹痛	1 (1.5)	6.53	2 (2.9)	12.82	0	0.00	2 (1.5)	6.44
消化不良	0	0.00	2 (2.9)	12.73	0	0.00	2 (1.5)	6.42
鼻出血	0	0.00	2 (2.9)	12.65	0	0.00	2 (1.5)	6.40
肝酵素上昇	0	0.00	2 (2.9)	12.64	0	0.00	2 (1.5)	6.40
高血圧	0	0.00	2 (2.9)	12.73	0	0.00	2 (1.5)	6.42
鼻前庭炎	0	0.00	2 (2.9)	12.67	0	0.00	2 (1.5)	6.41
口腔咽頭痛	1 (1.5)	6.50	2 (2.9)	12.95	0	0.00	2 (1.5)	6.47
口内炎	0	0.00	2 (2.9)	12.79	0	0.00	2 (1.5)	6.43
免疫反応	3 (4.6)	19.99	1 (1.5)	6.39	0	0.00	1 (0.8)	3.22

Note: Preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.8A, Table 14.3.1.4A

Approved v2.0

Table 2.1.1.1-2: いずれかの投与群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 65) SY = 27.90		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 45.19		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 46.85		Ozanimod Total (N = 133) SY = 92.04	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**
Subjects with at least 1 TEAE	43 (66.2)	369.55	51 (75.0)	336.42	51 (78.5)	324.81	102 (76.7)	330.51
上咽頭炎	6 (9.2)	23.18	10 (14.7)	25.47	9 (13.8)	21.70	19 (14.3)	23.53
発熱	3 (4.6)	11.04	11 (16.2)	26.45	7 (10.8)	16.12	18 (13.5)	21.17
頭痛	4 (6.2)	15.40	8 (11.8)	20.02	6 (9.2)	13.61	14 (10.5)	16.66
背部痛	5 (7.7)	18.97	5 (7.4)	11.58	6 (9.2)	14.08	11 (8.3)	12.82
COVID-19	3 (4.6)	10.89	4 (5.9)	9.20	5 (7.7)	11.31	9 (6.8)	10.26
関節痛	2 (3.1)	7.47	4 (5.9)	9.15	4 (6.2)	9.11	8 (6.0)	9.13
潰瘍性大腸炎	1 (1.5)	3.58	4 (5.9)	8.86	4 (6.2)	8.96	8 (6.0)	8.91
悪心	1 (1.5)	3.61	2 (2.9)	4.50	3 (4.6)	6.72	5 (3.8)	5.61
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	3.60	1 (1.5)	2.25	3 (4.6)	6.43	4 (3.0)	4.39
便秘	0	0.00	1 (1.5)	2.22	3 (4.6)	6.71	4 (3.0)	4.45
不眠症	1 (1.5)	3.59	1 (1.5)	2.26	3 (4.6)	6.50	4 (3.0)	4.42
倦怠感	1 (1.5)	3.57	1 (1.5)	2.27	3 (4.6)	6.65	4 (3.0)	4.48
肝機能異常	1 (1.5)	3.71	0	0.00	3 (4.6)	6.58	3 (2.3)	3.31
回転性めまい	0	0.00	0	0.00	3 (4.6)	6.75	3 (2.3)	3.35
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.00	5 (7.4)	11.40	2 (3.1)	4.38	7 (5.3)	7.82
腹痛	1 (1.5)	3.63	4 (5.9)	9.13	2 (3.1)	4.36	6 (4.5)	6.69
肝機能検査値上昇	0	0.00	2 (2.9)	4.63	2 (3.1)	4.39	4 (3.0)	4.50

Approved v2.0

Table 2.1.1.1-2: **いずれかの投与群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）**

	Placebo (N = 65) SY = 27.90		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 45.19		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 46.85		Ozanimod Total (N = 133) SY = 92.04	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**
歯周病	0	0.00	2 (2.9)	4.53	2 (3.1)	4.40	4 (3.0)	4.46
発疹	1 (1.5)	3.71	2 (2.9)	4.53	2 (3.1)	4.44	4 (3.0)	4.48
創傷	0	0.00	2 (2.9)	4.55	2 (3.1)	4.46	4 (3.0)	4.50
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	1 (1.5)	2.24	2 (3.1)	4.27	3 (2.3)	3.28
挫傷	0	0.00	1 (1.5)	2.23	2 (3.1)	4.30	3 (2.3)	3.28
下痢	0	0.00	1 (1.5)	2.26	2 (3.1)	4.40	3 (2.3)	3.35
帯状疱疹	1 (1.5)	3.62	1 (1.5)	2.22	2 (3.1)	4.40	3 (2.3)	3.31
SARS-CoV-2 検査陽性	1 (1.5)	3.59	1 (1.5)	2.23	2 (3.1)	4.28	3 (2.3)	3.27
咳嗽	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	4.28	2 (1.5)	2.18
浮動性めまい	2 (3.1)	7.26	0	0.00	2 (3.1)	4.31	2 (1.5)	2.18
高眼圧症	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	4.42	2 (1.5)	2.21
末梢性浮腫	3 (4.6)	10.90	0	0.00	2 (3.1)	4.37	2 (1.5)	2.20
口腔咽頭不快感	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	4.46	2 (1.5)	2.22
起立性低血圧	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	4.39	2 (1.5)	2.20
口腔咽頭痛	1 (1.5)	3.59	3 (4.4)	6.92	1 (1.5)	2.14	4 (3.0)	4.44
上腹部痛	1 (1.5)	3.60	2 (2.9)	4.54	1 (1.5)	2.17	3 (2.3)	3.33
口腔ヘルペス	0	0.00	2 (2.9)	4.50	1 (1.5)	2.14	3 (2.3)	3.29
齲歯	2 (3.1)	7.28	5 (7.4)	11.98	0	0.00	5 (3.8)	5.64

Approved v2.0

Table 2.1.1.1-2: **いずれかの投与群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）**

	Placebo (N = 65) SY = 27.90		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 45.19		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 46.85		Ozanimod Total (N = 133) SY = 92.04	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**
口内炎	0	0.00	3 (4.4)	6.90	0	0.00	3 (2.3)	3.32
動物咬傷	0	0.00	2 (2.9)	4.58	0	0.00	2 (1.5)	2.21
膀胱炎	0	0.00	2 (2.9)	4.45	0	0.00	2 (1.5)	2.18
消化不良	0	0.00	2 (2.9)	4.54	0	0.00	2 (1.5)	2.20
鼻出血	0	0.00	2 (2.9)	4.51	0	0.00	2 (1.5)	2.19
胃腸炎	2 (3.1)	7.54	2 (2.9)	4.49	0	0.00	2 (1.5)	2.19
肝酵素上昇	0	0.00	2 (2.9)	4.43	0	0.00	2 (1.5)	2.17
高血圧	0	0.00	2 (2.9)	4.44	0	0.00	2 (1.5)	2.18
大腸ポリープ	0	0.00	2 (2.9)	4.45	0	0.00	2 (1.5)	2.18
鼻前庭炎	0	0.00	2 (2.9)	4.52	0	0.00	2 (1.5)	2.19
非心臓性胸痛	0	0.00	2 (2.9)	4.50	0	0.00	2 (1.5)	2.19
四肢痛	1 (1.5)	3.59	2 (2.9)	4.51	0	0.00	2 (1.5)	2.19
麦粒腫	2 (3.1)	7.44	1 (1.5)	2.24	0	0.00	1 (0.8)	1.09
免疫反応	3 (4.6)	11.58	1 (1.5)	2.27	0	0.00	1 (0.8)	1.10

Note: Preferred terms were coded using the MedDRA (Version26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.8B, Table 14.3.1.4B

Approved v2.0

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

オザニモド 0.92 mg 群で認められた主な（2%以上）有害事象は貧血、頭痛、上咽頭炎、悪心、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び関節痛であった（Table 2.1.1.1-3）。

Table 2.1.1.1-3: いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた有害事象の PT 別の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool F、安全性解析対象集団）

	Placebo (N=281) SY =57.3		Ozanimod 0.92 mg (N=496) SY = 101.4	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/ 1000 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 1000 SY**
Subjects with at least 1 TEAE	102 (36.3)	2266.1	188 (37.9)	2514.2
貧血	16 (5.7)	286.9	18 (3.6)	182.2
頭痛	7 (2.5)	123.7	15 (3.0)	151.2
上咽頭炎	3 (1.1)	52.5	15 (3.0)	150.4
悪心	5 (1.8)	88.2	14 (2.8)	141.1
発熱	3 (1.1)	52.8	14 (2.8)	140.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	12 (2.4)	119.5
関節痛	3 (1.1)	52.5	12 (2.4)	120.1
潰瘍性大腸炎	8 (2.8)	143.1	8 (1.6)	79.7

Source: ISS Table 12.F.1, ISS Table 13.F.1

Pool G

Pool G のオザニモド 0.92 mg 群で認められた主な（4%以上）有害事象はリンパ球減少症、貧血、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、頭痛、関節痛、潰瘍性大腸炎、上気道感染、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び高血圧であった（Table 2.1.1.1-4）。このうち、プラセボ群と比較してオザニモド 0.92 mg 群で発現割合が高かった（4%以上の差）有害事象は、リンパ球減少症（プラセボ群発現なし、オザニモド 0.92 mg 群 10.3%、以下同順）、上咽頭炎（2.0%、7.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.4%、6.6%）、リンパ球数減少（発現なし、6.5%）、頭痛（1.6%、6.1%）、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（0.2%、4.6%）であった。

UC 患者にオザニモドを長期投与したときの有害事象を分析するため、Pool F 及び Pool G でオザニモド 0.92 mg の投与を受けた被験者に認められた主な（2%以上）有害事象の発現割合及び曝露期間で調整した有害事象の発現率（1000 人年あたり）を比較した。

Approved v2.0

オザニモド 0.92 mg 群では、Pool F と比較して Pool G で曝露期間が長く、曝露期間で調整した全有害事象の発現率が低かった（それぞれ 2514.2 及び 904.3）（Table 2.1.1.1-3、Table 2.1.1.1-4）。主な有害事象のうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、関節痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、悪心、及び背部痛などの発現率はオザニモドの曝露期間の延長に伴い低下した。オザニモドの曝露期間の延長に伴う新たな有害事象のパターンは認められなかった。曝露期間で調整した有害事象の発現率から、長期投与による蓄積毒性は示唆されなかった。

Table 2.1.1.1-4: いずれかの群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団）

	Placebo (N=508) SY = 249.2		Ozanimod 0.92 mg (N=1158) SY = 2196.4	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/ 1000 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 1000 SY**
Subjects with at least 1 TEAE	207 (40.7)	1120.7	820 (70.8)	904.3
リンパ球減少症	0	0.0	119 (10.3)	58.4
貧血	21 (4.1)	85.3	91 (7.9)	43.9
上咽頭炎	10 (2.0)	40.7	87 (7.5)	42.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	8.1	77 (6.6)	37.4
リンパ球数減少	0	0.0	75 (6.5)	35.8
頭痛	8 (1.6)	32.5	71 (6.1)	34.0
関節痛	12 (2.4)	48.9	64 (5.5)	30.6
潰瘍性大腸炎	21 (4.1)	85.0	61 (5.3)	28.3
上気道感染	11 (2.2)	45.0	61 (5.3)	28.9
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	4.0	53 (4.6)	25.3
高血圧	5 (1.0)	20.2	51 (4.4)	24.0
悪心	8 (1.6)	32.3	45 (3.9)	21.1
背部痛	6 (1.2)	24.3	38 (3.3)	17.8
咳嗽	7 (1.4)	28.2	37 (3.2)	17.3
発熱	5 (1.0)	20.2	37 (3.2)	17.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	4.0	36 (3.1)	16.9
白血球減少症	0	0.0	30 (2.6)	14.0
気管支炎	3 (0.6)	12.1	29 (2.5)	13.5
下痢	3 (0.6)	12.1	28 (2.4)	13.1
帯状疱疹	2 (0.4)	8.1	28 (2.4)	13.0
嘔吐	5 (1.0)	20.2	26 (2.2)	12.0

Approved v2.0

Table 2.1.1.1-4: **いずれかの群で認められた主な（2%以上）有害事象の PT 別の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団）**

	Placebo (N=508) SY = 249.2		Ozanimod 0.92 mg (N=1158) SY = 2196.4	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/ 1000 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 1000 SY**
腹痛	6 (1.2)	24.2	25 (2.2)	11.6
副鼻腔炎	2 (0.4)	8.0	24 (2.1)	11.1
末梢性浮腫	2 (0.4)	8.0	24 (2.1)	11.1
インフルエンザ	8 (1.6)	32.4	23 (2.0)	10.6

Source: 3MSU ISS Table 8.1.G, 3MSU ISS Table 12.G

2.1.1.2 治験薬と関連のある有害事象

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に発現した治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、プラセボ群 13.8%（9/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 14.7%（10/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 23.1%（15/65 例）（以下同順）であった（Table 2.1.1.2-1）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、1.5%（1 例）、3.1%（2 例）］、肝機能検査値上昇［発現なし、2.9%（2 例）、1.5%（1 例）］、肝機能異常［1.5%（1 例）、発現なし、3.1%（2 例）］、頭痛［3.1%（2 例）、発現なし、1.5%（1 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、発現なし、3.1%（2 例）］であった。

導入期＋維持期

導入期＋維持期に発現した治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、プラセボ群 13.8%（9/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 20.6%（14/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 32.3%（21/65 例）（以下同順）であった（Table 2.1.1.2-2）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［発現なし、5.9%（4 例）、3.1%（2 例）］、頭痛［3.1%（2 例）、2.9%（2 例）、1.5%（1 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、1.5%（1 例）、4.6%（3 例）］、肝機能検査値上昇［発現なし、2.9%（2 例）、3.1%（2 例）］、帯状疱疹［発現なし、1.5%（1 例）、3.1%（2 例）］、肝機能異常［1.5%（1 例）、発現なし、3.1%（2 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、1.5%（1 例）、3.1%（2 例）］、回転性めまい［発現なし、発現なし、3.1%（2 例）］であった。これらの治験薬と関連のある有害事象のうち、導入期のオザニモド 0.46 mg 群又は 0.92 mg 群と比べて発現率が 5 以上高かっ

Approved v2.0

た治験薬と関連のある有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（100 人年あたりの発現率：導入期オザニモド 0.46 mg 群 0.00、導入期オザニモド 0.92 mg 群 6.53、導入期＋維持期オザニモド 0.46 mg 群 9.09、導入期＋維持期オザニモド 0.92 mg 群 4.38）であった。以上のように、治験薬と関連のある有害事象の発現率に特筆すべき増加は認められなかった。

OLE 期

OLE 期全体で発現した治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、31.0%（52/168 例）であった（Table 2.1.1.2-3）。OLE 期全体で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、リンパ球減少症［10.7%（18 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4.2%（7 例）］、肝機能異常［2.4%（4 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［2.4%（4 例）］、高血圧［2.4%（4 例）］、頭痛［1.8%（3 例）］、発熱［1.8%（3 例）］、帯状疱疹［1.8%（3 例）］、白血球減少症［1.2%（2 例）］、徐脈［1.2%（2 例）］、好中球減少症［1.2%（2 例）］、肝酵素上昇［1.2%（2 例）］、リンパ球数減少［1.2%（2 例）］、COVID-19［1.2%（2 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［1.2%（2 例）］であった。これらの治験薬と関連のある有害事象のうち、導入期のオザニモド 0.92 mg 群と比べて発現率が 10 以上高かった有害事象は、リンパ球減少症（100 人年あたりの発現率：導入期オザニモド 0.92 mg 群 0.00、OLE 期全体 46.51、以下同順）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（6.53、18.16）であった。7 例に発現したγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は、いずれも軽度かつ非重篤であった。その他に、導入期のオザニモド 0.92 mg 群と比べて、治験薬と関連のある有害事象の発現率に特筆すべき差異は認められなかった。以上から、OLE 期では曝露期間が導入期よりも長いにもかかわらず、有害事象の発現状況は導入期と大きく異ならないことが示された。

Approved v2.0

Table 2.1.1.2-1: 治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 65) SY = 15.43		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 15.88		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 15.44		Ozanimod Total (N = 133) SY = 31.33	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
Subjects with at least 1 Related TEAE	9 (13.8)	64.65	10 (14.7)	68.17	15 (23.1)	111.86	25 (18.8)	89.03
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	6.51	2 (2.9)	12.85	1 (1.5)	6.48	3 (2.3)	9.68
帯状疱疹	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.48	1 (0.8)	3.19
上咽頭炎	0	0.00	1 (1.5)	6.37	0	0.00	1 (0.8)	3.21
歯周炎	0	0.00	1 (1.5)	6.35	0	0.00	1 (0.8)	3.21
扁桃炎	1 (1.5)	6.51	0	0.00	0	0.00	0	0.00
血液およびリンパ系障害	0	0.00	1 (1.5)	6.30	0	0.00	1 (0.8)	3.19
白血球減少症	0	0.00	1 (1.5)	6.30	0	0.00	1 (0.8)	3.19
神経系障害	3 (4.6)	20.42	2 (2.9)	12.85	2 (3.1)	13.37	4 (3.0)	13.11
傾眠	0	0.00	1 (1.5)	6.40	1 (1.5)	6.58	2 (1.5)	6.49
頭痛	2 (3.1)	13.38	0	0.00	1 (1.5)	6.58	1 (0.8)	3.22
体位性めまい	0	0.00	1 (1.5)	6.32	0	0.00	1 (0.8)	3.20
浮動性めまい	1 (1.5)	6.59	0	0.00	0	0.00	0	0.00
耳および迷路障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.57	1 (0.8)	3.22
回転性めまい	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.57	1 (0.8)	3.22
心臓障害	1 (1.5)	6.49	1 (1.5)	6.40	1 (1.5)	6.58	2 (1.5)	6.49
洞性徐脈	1 (1.5)	6.49	0	0.00	1 (1.5)	6.58	1 (0.8)	3.22
洞性不整脈	0	0.00	1 (1.5)	6.40	0	0.00	1 (0.8)	3.22

Approved v2.0

Table 2.1.1.2-1: 治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 65) SY = 15.43		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 15.88		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 15.44		Ozanimod Total (N = 133) SY = 31.33	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	6.51	1 (1.5)	6.37	1 (1.5)	6.57	2 (1.5)	6.47
口腔咽頭不快感	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.57	1 (0.8)	3.21
口腔咽頭痛	0	0.00	1 (1.5)	6.37	0	0.00	1 (0.8)	3.21
間質性肺疾患	1 (1.5)	6.51	0	0.00	0	0.00	0	0.00
胃腸障害	0	0.00	2 (2.9)	12.64	1 (1.5)	6.57	3 (2.3)	9.66
腹部不快感	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.57	1 (0.8)	3.21
潰瘍性大腸炎	0	0.00	1 (1.5)	6.30	0	0.00	1 (0.8)	3.19
口内炎	0	0.00	1 (1.5)	6.32	0	0.00	1 (0.8)	3.20
肝胆道系障害	1 (1.5)	6.55	0	0.00	3 (4.6)	19.88	3 (2.3)	9.69
肝機能異常	1 (1.5)	6.55	0	0.00	2 (3.1)	13.24	2 (1.5)	6.45
薬物性肝障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.48	1 (0.8)	3.19
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	6.60	0	0.00	0	0.00	0	0.00
蕁麻疹	1 (1.5)	6.60	0	0.00	0	0.00	0	0.00
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	6.56	0	0.00	1 (1.5)	6.59	1 (0.8)	3.22
関節痛	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.59	1 (0.8)	3.22
関節炎	1 (1.5)	6.56	0	0.00	0	0.00	0	0.00
腎および尿路障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.52	1 (0.8)	3.20
尿路結石	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.52	1 (0.8)	3.20

Table 2.1.1.2-1: **治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）**

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 65) SY = 15.43		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 15.88		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 15.44		Ozanimod Total (N = 133) SY = 31.33	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	6.56	1 (1.5)	6.31	1 (1.5)	6.48	2 (1.5)	6.39
倦怠感	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.48	1 (0.8)	3.19
発熱	0	0.00	1 (1.5)	6.31	0	0.00	1 (0.8)	3.19
末梢性浮腫	1 (1.5)	6.56	0	0.00	0	0.00	0	0.00
臨床検査	0	0.00	3 (4.4)	19.21	4 (6.2)	26.27	7 (5.3)	22.70
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	1 (1.5)	6.31	2 (3.1)	13.01	3 (2.3)	9.61
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	12.96	2 (1.5)	6.39
肝機能検査値上昇	0	0.00	2 (2.9)	12.78	1 (1.5)	6.48	3 (2.3)	9.66
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.53	1 (0.8)	3.20

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.10A, Table 14.3.1.4.1A

Approved v2.0

Table 2.1.1.2-2: 治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 65) SY = 27.90		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 45.19		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 46.85		Ozanimod Total (N = 133) SY = 92.04	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
Subjects with at least 1 Related TEAE	9 (13.8)	36.61	14 (20.6)	37.99	21 (32.3)	56.62	35 (26.3)	47.33
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	3.59	4 (5.9)	9.37	2 (3.1)	4.40	6 (4.5)	6.81
帯状疱疹	0	0.00	1 (1.5)	2.22	2 (3.1)	4.40	3 (2.3)	3.31
歯肉炎	0	0.00	1 (1.5)	2.24	0	0.00	1 (0.8)	1.09
上咽頭炎	0	0.00	1 (1.5)	2.26	0	0.00	1 (0.8)	1.10
歯周炎	0	0.00	1 (1.5)	2.26	0	0.00	1 (0.8)	1.10
扁桃炎	1 (1.5)	3.59	0	0.00	0	0.00	0	0.00
血液およびリンパ系障害	0	0.00	2 (2.9)	4.48	1 (1.5)	2.16	3 (2.3)	3.30
リンパ球減少症	0	0.00	1 (1.5)	2.24	1 (1.5)	2.16	2 (1.5)	2.20
白血球減少症	0	0.00	1 (1.5)	2.21	0	0.00	1 (0.8)	1.09
神経系障害	3 (4.6)	11.48	4 (5.9)	9.23	2 (3.1)	4.31	6 (4.5)	6.69
頭痛	2 (3.1)	7.58	2 (2.9)	4.58	1 (1.5)	2.15	3 (2.3)	3.32
傾眠	0	0.00	1 (1.5)	2.23	1 (1.5)	2.15	2 (1.5)	2.19
体位性めまい	0	0.00	1 (1.5)	2.22	0	0.00	1 (0.8)	1.09
浮動性めまい	1 (1.5)	3.62	0	0.00	0	0.00	0	0.00
眼障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.14	1 (0.8)	1.09
黄斑浮腫	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.14	1 (0.8)	1.09
耳および迷路障害	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	4.39	2 (1.5)	2.20

Approved v2.0

Table 2.1.1.2-2: 治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 65) SY = 27.90		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 45.19		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 46.85		Ozanimod Total (N = 133) SY = 92.04	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
回転性めまい	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	4.39	2 (1.5)	2.20
心臓障害	1 (1.5)	3.59	1 (1.5)	2.28	1 (1.5)	2.15	2 (1.5)	2.21
洞性徐脈	1 (1.5)	3.59	0	0.00	1 (1.5)	2.15	1 (0.8)	1.09
洞性不整脈	0	0.00	1 (1.5)	2.28	0	0.00	1 (0.8)	1.10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	3.59	1 (1.5)	2.26	1 (1.5)	2.18	2 (1.5)	2.22
口腔咽頭不快感	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.18	1 (0.8)	1.10
口腔咽頭痛	0	0.00	1 (1.5)	2.26	0	0.00	1 (0.8)	1.10
間質性肺疾患	1 (1.5)	3.59	0	0.00	0	0.00	0	0.00
胃腸障害	0	0.00	3 (4.4)	6.75	1 (1.5)	2.18	4 (3.0)	4.43
腹部不快感	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.18	1 (0.8)	1.10
潰瘍性大腸炎	0	0.00	1 (1.5)	2.21	0	0.00	1 (0.8)	1.09
悪心	0	0.00	1 (1.5)	2.25	0	0.00	1 (0.8)	1.09
口内炎	0	0.00	1 (1.5)	2.22	0	0.00	1 (0.8)	1.09
肝胆道系障害	1 (1.5)	3.71	0	0.00	3 (4.6)	6.57	3 (2.3)	3.30
肝機能異常	1 (1.5)	3.71	0	0.00	2 (3.1)	4.37	2 (1.5)	2.20
薬物性肝障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.14	1 (0.8)	1.09
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	3.62	1 (1.5)	2.24	1 (1.5)	2.17	2 (1.5)	2.20
爪甲剥離症	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.15	1 (0.8)	1.09

Approved v2.0

Table 2.1.1.2-2: 治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 65) SY = 27.90		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 45.19		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 46.85		Ozanimod Total (N = 133) SY = 92.04	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
発疹	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.17	1 (0.8)	1.10
円形脱毛症	0	0.00	1 (1.5)	2.24	0	0.00	1 (0.8)	1.09
蕁麻疹	1 (1.5)	3.62	0	0.00	0	0.00	0	0.00
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	3.61	0	0.00	1 (1.5)	2.20	1 (0.8)	1.10
関節痛	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.20	1 (0.8)	1.10
関節炎	1 (1.5)	3.61	0	0.00	0	0.00	0	0.00
腎および尿路障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.14	1 (0.8)	1.09
尿路結石	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.14	1 (0.8)	1.09
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	3.61	1 (1.5)	2.21	1 (1.5)	2.13	2 (1.5)	2.17
倦怠感	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.13	1 (0.8)	1.09
発熱	0	0.00	1 (1.5)	2.21	0	0.00	1 (0.8)	1.09
末梢性浮腫	1 (1.5)	3.61	0	0.00	0	0.00	0	0.00
臨床検査	0	0.00	6 (8.8)	14.54	6 (9.2)	13.55	12 (9.0)	14.03
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	1 (1.5)	2.25	3 (4.6)	6.43	4 (3.0)	4.39
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.00	4 (5.9)	9.09	2 (3.1)	4.38	6 (4.5)	6.69
肝機能検査値上昇	0	0.00	2 (2.9)	4.63	2 (3.1)	4.39	4 (3.0)	4.50
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	1 (1.5)	2.24	2 (3.1)	4.27	3 (2.3)	3.28
体重増加	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.18	1 (0.8)	1.10

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.

Approved v2.0

Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.10B, Table 14.3.1.4.1B

Table 2.1.1.2-3: 治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 56) SY = 14.28		Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56) SY = 14.70		Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56) SY = 8.34		Total[b] (N = 168) SY = 37.32	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
Subjects with at least 1 Related TEAE	20 (35.7)	136.90	17 (30.4)	121.58	15 (26.8)	239.98	52 (31.0)	149.25
感染症および寄生虫症	3 (5.4)	20.31	5 (8.9)	36.98	0	0.00	8 (4.8)	21.84
帯状疱疹	1 (1.8)	6.92	2 (3.6)	13.39	0	0.00	3 (1.8)	7.95
COVID-19	1 (1.8)	7.05	1 (1.8)	6.53	0	0.00	2 (1.2)	5.29
感染性腸炎	0	0.00	1 (1.8)	7.93	0	0.00	1 (0.6)	2.84
口腔ヘルペス	0	0.00	1 (1.8)	6.78	0	0.00	1 (0.6)	2.68
レンサ球菌感染	1 (1.8)	6.79	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.65
上気道感染	1 (1.8)	6.55	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.61
尿路感染	1 (1.8)	6.80	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.65
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8)	6.80	0	0.00	1 (1.8)	12.04	2 (1.2)	5.30
リンパ増殖性障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	12.04	1 (0.6)	2.68
シュワン細胞腫	1 (1.8)	6.80	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.65
血液およびリンパ系障害	9 (16.1)	61.09	5 (8.9)	31.68	5 (8.9)	68.84	19 (11.3)	50.30
リンパ球減少症	9 (16.1)	58.85	4 (7.1)	24.78	5 (8.9)	68.84	18 (10.7)	46.51
白血球減少症	1 (1.8)	7.34	1 (1.8)	6.98	0	0.00	2 (1.2)	5.51

Approved v2.0

Table 2.1.1.2-3: 治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 56) SY = 14.28		Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56) SY = 14.70		Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56) SY = 8.34		Total[b] (N = 168) SY = 37.32	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
好中球減少症	1 (1.8)	7.05	1 (1.8)	6.66	0	0.00	2 (1.2)	5.33
内分泌障害	1 (1.8)	6.72	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.64
甲状腺腫瘤	1 (1.8)	6.72	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.64
神経系障害	3 (5.4)	21.67	1 (1.8)	7.46	1 (1.8)	10.44	5 (3.0)	13.58
ヘルペス後神経痛	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	10.44	1 (0.6)	2.59
頭痛	2 (3.6)	13.70	1 (1.8)	7.46	0	0.00	3 (1.8)	8.25
浮動性めまい	1 (1.8)	7.39	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.73
眼障害	1 (1.8)	7.00	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.68
霧視	1 (1.8)	7.00	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.68
心臓障害	1 (1.8)	7.19	1 (1.8)	6.81	2 (3.6)	23.97	4 (2.4)	10.83
徐脈	1 (1.8)	7.19	0	0.00	1 (1.8)	11.99	2 (1.2)	5.41
洞性徐脈	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	11.98	1 (0.6)	2.68
動悸	0	0.00	1 (1.8)	6.81	0	0.00	1 (0.6)	2.68
血管障害	4 (7.1)	21.81	0	0.00	0	0.00	4 (2.4)	9.67
高血圧	4 (7.1)	21.81	0	0.00	0	0.00	4 (2.4)	9.67
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	6.83	1 (1.8)	6.39	0	0.00	2 (1.2)	5.18
咳嗽	0	0.00	1 (1.8)	6.39	0	0.00	1 (0.6)	2.61
咳喘息	1 (1.8)	6.83	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.65

Approved v2.0

Table 2.1.1.2-3: **治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）**

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 56) SY = 14.28		Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56) SY = 14.70		Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56) SY = 8.34		Total[b] (N = 168) SY = 37.32	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
肝胆道系障害	2 (3.6)	13.93	1 (1.8)	7.07	3 (5.4)	38.97	6 (3.6)	16.57
肝機能異常	1 (1.8)	6.95	1 (1.8)	7.07	2 (3.6)	24.02	4 (2.4)	10.86
肝障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	12.96	1 (0.6)	2.73
肝不全	1 (1.8)	7.01	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.68
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	7.07	2 (3.6)	17.74	0	0.00	3 (1.8)	8.89
脱毛症	0	0.00	1 (1.8)	7.95	0	0.00	1 (0.6)	2.84
円形脱毛症	0	0.00	1 (1.8)	7.25	0	0.00	1 (0.6)	2.75
紅斑	0	0.00	1 (1.8)	8.22	0	0.00	1 (0.6)	2.87
そう痒症	1 (1.8)	7.07	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.69
筋骨格系および結合組織障害	0	0.00	2 (3.6)	16.36	1 (1.8)	11.88	3 (1.8)	8.59
筋肉痛	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	11.88	1 (0.6)	2.67
関節痛	0	0.00	1 (1.8)	8.17	0	0.00	1 (0.6)	2.87
筋力低下	0	0.00	1 (1.8)	6.81	0	0.00	1 (0.6)	2.68
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.6)	13.63	0	0.00	3 (5.4)	36.91	5 (3.0)	13.33
発熱	1 (1.8)	7.32	0	0.00	2 (3.6)	24.64	3 (1.8)	8.22
口渇	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	11.97	1 (0.6)	2.68
異物感	1 (1.8)	6.54	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.61
臨床検査	6 (10.7)	40.61	5 (8.9)	30.11	3 (5.4)	39.37	14 (8.3)	35.90

Approved v2.0

Table 2.1.1.2-3: **治験薬と関連のある有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）**

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 56) SY = 14.28		Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56) SY = 14.70		Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56) SY = 8.34		Total[b] (N = 168) SY = 37.32	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (5.4)	20.83	3 (5.4)	19.16	1 (1.8)	11.78	7 (4.2)	18.16
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	7.19	2 (3.6)	12.52	1 (1.8)	11.27	4 (2.4)	10.32
白血球百分率数異常	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	13.53	1 (0.6)	2.75
リンパ球数減少	1 (1.8)	6.86	0	0.00	1 (1.8)	11.87	2 (1.2)	5.31
好中球数減少	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	11.87	1 (0.6)	2.67
白血球数減少	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	11.87	1 (0.6)	2.67
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	7.19	1 (1.8)	6.42	0	0.00	2 (1.2)	5.29
血中尿素増加	0	0.00	1 (1.8)	6.56	0	0.00	1 (0.6)	2.64
肝酵素上昇	1 (1.8)	6.93	1 (1.8)	6.77	0	0.00	2 (1.2)	5.33
肝機能検査値上昇	1 (1.8)	7.04	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.68

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.

[a] "Placebo", "Ozanimod 0.46 mg", and "Ozanimod 0.92 mg" indicate treatment groups that subjects were randomized to at Day 1.
[b] "Total" indicates the total of subjects who received ozanimod 0.92 mg during Open-label Extension Period, regardless of the treatment groups that the subjects were randomized to at Day 1.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.10C, Table 14.3.1.4.1C

Approved v2.0

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.8%（19/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 10.9%（54/496 例）（以下同順）であった。いずれかの投与群で認められた治験薬と関連のある主な（0.5%以上）有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、1.4%（7 例）］、頭痛［1.1%（3 例）、1.2%（6 例）］、浮動性めまい［0.7%（2 例）、1.0%（5 例）］、悪心［発現なし、1.0%（5 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、1.0%（5 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［発現なし、0.8%（4 例）］、発熱［発現なし、0.8%（4 例）］、関節痛［0.7%（2 例）、0.6%（3 例）］、及び潰瘍性大腸炎［0.7%（2 例）、発現なし］であった（ISS Table 18.F.1）。

Pool G

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.3%（32/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群 30.1%（349/1158 例）（以下同順）であった。いずれかの投与群で認められた治験薬と関連のある主な（0.5%以上）有害事象は、リンパ球減少症［発現なし、8.7%（101 例）］、リンパ球数減少［発現なし、5.2%（60 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.4%（2 例）、3.5%（41 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［発現なし、2.8%（33 例）］、白血球減少症［発現なし、2.3%（27 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［0.2%（1 例）、2.0%（23 例）］、悪心［0.2%（1 例）、1.5%（17 例）］、頭痛［0.6%（3 例）、1.4%（16 例）］、帯状疱疹［発現なし、1.1%（13 例）］、上咽頭炎［0.2%（1 例）、1.1%（13 例）］、好中球減少症［発現なし、0.9%（10 例）］、関節痛［0.4%（2 例）、0.9%（10 例）］、白血球数減少［発現なし、0.9%（10 例）］、上気道感染［0.2%（1 例）、0.6%（7 例）］、肝機能検査値上昇［発現なし、0.6%（7 例）］、浮動性めまい［0.4%（2 例）、0.5%（6 例）］、高血圧［発現なし、0.5%（6 例）］、発熱［発現なし、0.5%（6 例）］、肝酵素上昇［発現なし、0.5%（6 例）］、及び潰瘍性大腸炎［0.6%（3 例）、0.3%（3 例）］であった（3MSU ISS Table 18.G）。

2.1.1.3 重症度別の有害事象

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に発現した重症度が重度の有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 5.9%（4/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 1.5%（1/65 例）（以下同順）であった（Table 2.1.1.3-1）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重症度が重度の有害事象は、潰瘍性大腸炎［1.5%（1 例）、4.4%（3 例）、1.5%（1 例）］のみであった。

Approved v2.0

Table 2.1.1.3-1: 重症度が重度の有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Subjects with at least 1 Severe TEAE	2 (3.1)	4 (5.9)	1 (1.5)	5 (3.8)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
白血球減少症	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (1.5)	0	0	0
胃腸障害	1 (1.5)	3 (4.4)	1 (1.5)	4 (3.0)
潰瘍性大腸炎	1 (1.5)	3 (4.4)	1 (1.5)	4 (3.0)

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.12A

導入期＋維持期

導入期＋維持期に発現した重症度が重度の有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 7.4%（5/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 1.5%（1/65 例）（以下同順）であった（Table 2.1.1.3-2）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重症度が重度の有害事象は、潰瘍性大腸炎［1.5%（1 例）、4.4%（3 例）、1.5%（1 例）］のみであった。

Table 2.1.1.3-2: 重症度が重度の有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Subjects with at least 1 Severe TEAE	2 (3.1)	5 (7.4)	1 (1.5)	6 (4.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
白血球減少症	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
神経系障害	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
片麻痺	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (1.5)	0	0	0
胃腸障害	1 (1.5)	3 (4.4)	1 (1.5)	4 (3.0)
潰瘍性大腸炎	1 (1.5)	3 (4.4)	1 (1.5)	4 (3.0)

Approved v2.0

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.12B

OLE 期

OLE 期全体で発現した重症度が重度の有害事象の発現割合は、3.6%（6/168 例）であった（Table 2.1.1.3-3）。OLE 期全体で 2 例以上に認められた重症度が重度の有害事象はなかった。

Table 2.1.1.3-3: 重症度が重度の有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
Subjects with at least 1 Severe TEAE	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.4)	6 (3.6)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
腹膜膿瘍	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (1.2)
リンパ増殖性障害	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
精巣癌	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
凝固因子異常	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
貧血	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
脱水	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
血管障害	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
動脈解離	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
胃腸障害	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
尿路結石	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (1.2)
倦怠感	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
穿刺部位疼痛	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
発熱	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

Approved v2.0

Table 2.1.1.3-3: 重症度が重度の有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
臨床検査	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
処置後出血	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
創合併症	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.

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

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

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.12C

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool F

重症度が重度の有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低かった［プラセボ群 2.1%（6/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 3.0%（15/496 例）］（ISS Table 17.F.1）。Pool F で発現した重度の有害事象の大部分は UC の典型的な症状であり、ほとんどが「胃腸障害」、「神経系障害」、「血液およびリンパ系障害」の SOC に該当するものであった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重度の有害事象は、潰瘍性大腸炎（悪化／再燃）、頭痛、及び貧血のみであった。

Pool G

重症度が重度の有害事象の発現割合はプラセボ群で 3.5%（18/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 10.2%（118/1158 例）であった。Pool G で発現した主な有害事象のうち、いずれかの投与群で発現した重症度が重度の主な（1%以上）有害事象は潰瘍性大腸炎［1.6%（8 例）、2.3%（27 例）］のみであった（3MSU ISS Table 16.G）。

Approved v2.0

2.1.1.4 曝露期間別の有害事象

RPC01-3103 試験

導入期＋維持期

オザニモド 0.46 mg 群及びオザニモド 0.92 mg 群での主な有害事象（各投与群の被験者の 3%以上で報告された PT）の新規発現を曝露期間別（0～12 週目の期間から 52 週目以降の期間まで）に Table 2.1.1.4-1 及び Table 2.1.1.4-2 に要約する。なお、36～52 週目の期間はこれより前の期間と比べて 4 週間長いため発現割合がわずかに高い可能性があること、曝露期間が長いほど各期間に含まれる例数が減少するため各期間の間での発現割合の比較は慎重に解釈すべきであることに注意が必要である。

オザニモド 0.46 mg 群、オザニモド 0.92 mg 群ともに、有害事象の発現割合は 0 週～12 週目で最も高く、時間経過とともに減少する傾向が見られた。0 週～12 週目、12～24 週目、24 週～36 週目、36 週～52 週目の有害事象の発現割合は、オザニモド 0.46 mg 群で 58.8%（40/68 例）、28.8%（17/59 例）、41.7%（15/36 例）、47.2%（17/36 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 58.5%（38/65 例）、28.8%（17/59 例）、35.9%（14/39 例）、58.3%（21/36 例）であった。時間経過とともに被験者数が減少するため解釈に注意が必要であるが、PT 別の有害事象の発現はオザニモド 0.46 mg 群、オザニモド 0.92 mg 群ともにおおむね時間経過とともに減少する傾向が見られた（52 週目以降の期間を除く）。

Table 2.1.1.4-1: 導入期＋維持期での各曝露期間で新規に発現した主な（オザニモド 0.46 mg 群の被験者の 3%以上）有害事象の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期オザニモド 0.46 mg 群、安全性解析対象集団）

	Ozanimod 0.46 mg				
Preferred Term	**0-12 Wk (N = 68) n (%)**	**12-24 Wk (N = 59) n (%)**	**24-36 Wk (N = 36) n (%)**	**36-52 Wk (N = 36) n (%)**	**Beyond 52 Wk (N = 34) n (%)**
Subjects with ≥1 TEAE	40 (58.8)	17 (28.8)	15 (41.7)	17 (47.2)	12 (35.3)
発熱	6 (8.8)	1 (1.7)	1 (2.8)	1 (2.8)	2 (5.9)
上咽頭炎	5 (7.4)	2 (3.4)	0	1 (2.8)	3 (8.8)
頭痛	4 (5.9)	3 (5.1)	1 (2.8)	3 (8.3)	0
潰瘍性大腸炎	4 (5.9)	0	0	0	0
齲歯	3 (4.4)	1 (1.7)	1 (2.8)	0	0
腹痛	2 (2.9)	0	2 (5.6)	0	0
背部痛	2 (2.9)	0	1 (2.8)	2 (5.6)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	0	1 (2.8)	2 (5.6)	1 (2.9)

Note: Preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.3B2

Approved v2.0

Table 2.1.1.4-2: **導入期＋維持期での各曝露期間で新規に発現した主な（オザニモド 0.92 mg 群の被験者の 3%以上）有害事象の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期オザニモド 0.92 mg 群、安全性解析対象集団）**

	Ozanimod 0.92 mg				
Preferred Term	**0-12 Wk (N = 65) n (%)**	**12-24 Wk (N = 59) n (%)**	**24-36 Wk (N = 39) n (%)**	**36-52 Wk (N = 36) n (%)**	**Beyond 52 Wk (N = 35) n (%)**
Subjects with ≥1 TEAE	38 (58.5)	17 (28.8)	14 (35.9)	21 (58.3)	8 (22.9)
上咽頭炎	5 (7.7)	0	0	3 (8.3)	1 (2.9)
頭痛	4 (6.2)	1 (1.7)	2 (5.1)	1 (2.8)	1 (2.9)
潰瘍性大腸炎	4 (6.2)	0	0	0	0
関節痛	3 (4.6)	0	1 (2.6)	2 (5.6)	0
背部痛	3 (4.6)	3 (5.1)	0	0	0
口腔咽頭不快感	2 (3.1)	0	0	0	0
肝機能異常	2 (3.1)	0	0	1 (2.8)	0
倦怠感	2 (3.1)	1 (1.7)	0	0	0
発熱	2 (3.1)	3 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.6)	2 (5.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.1)	0	0	1 (2.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.1)	0	0	0	0
創傷	2 (3.1)	0	0	0	0
COVID-19	1 (1.5)	2 (3.4)	0	2 (5.6)	0
回転性めまい	1 (1.5)	1 (1.7)	2 (5.1)	1 (2.8)	0
腹痛	0	0	2 (5.1)	0	0
SARS-CoV-2 検査陽性	0	0	0	0	2 (5.7)

Note: Preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.3B3

OLE 期

OLE 期全体での主な有害事象（被験者の 3%以上で報告された PT）の新規発現を曝露期間別（0～12 週目の期間から 52 週目以降の期間まで）に Table 2.1.1.4-3 に要約する。この要約の解釈にあたり、

Approved v2.0

導入期＋維持期の項で述べた点に加えて、OLE 期の曝露期間の最大値が 3.78 年である（1.2 項参照）点にも注意が必要である。

有害事象の発現割合は 0 週～12 週目で最も高く、時間経過とともに減少する傾向が見られた。0 週～12 週目、12～24 週目、24 週～36 週目、36 週～52 週目の有害事象の発現割合は、49.4%（83/168 例）、45.0%（67/149 例）、41.5%（54/130 例）、41.4%（48/116 例）であった。なお、集計上は 52 週目以降の期間で発現割合が高かったが、これは 52 週以前の各集計期間が 12～16 週と限定的であったことに起因すると考えられた。時間経過とともに被験者数が減少するため解釈に注意が必要であるが、PT 別の有害事象の発現は、COVID-19 及びそれに伴う有害事象を除いて、おおむね時間経過とともに減少する傾向が見られた（52 週目以降の期間を除く）。

Table 2.1.1.4-3: OLE 期での約 3 ヵ月ごとの曝露期間で新規に発現した主な（OLE 期でオザニモド 0.92 mg 投与を受けた全被験者の 3%以上）有害事象の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期でオザニモド 0.92 mg 投与を受けた全被験者、OLE 期安全性解析対象集団）

	Total[a]				
Preferred Term	**0-12 Wk (N = 168) n (%)**	**12-24 Wk (N = 149) n (%)**	**24-36 Wk (N = 130) n (%)**	**36-52 Wk (N = 116) n (%)**	**Beyond 52 Wk (N = 85) n (%)**
Subjects with ≥1 TEAE	83 (49.4)	67 (45.0)	54 (41.5)	48 (41.4)	56 (65.9)
リンパ球減少症	11 (6.5)	2 (1.3)	2 (1.5)	2 (1.7)	2 (2.4)
発熱	11 (6.5)	7 (4.7)	2 (1.5)	4 (3.4)	2 (2.4)
COVID-19	6 (3.6)	3 (2.0)	5 (3.8)	5 (4.3)	18 (21.2)
上咽頭炎	6 (3.6)	7 (4.7)	9 (6.9)	9 (7.8)	14 (16.5)
頭痛	6 (3.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.9)	7 (8.2)
関節痛	2 (1.2)	6 (4.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	0
背部痛	2 (1.2)	2 (1.3)	3 (2.3)	0	3 (3.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	5 (3.4)	2 (1.5)	1 (0.9)	0
口腔咽頭痛	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	4 (3.4)	0
齲歯	1 (0.6)	2 (1.3)	0	4 (3.4)	1 (1.2)
下痢	1 (0.6)	0	0	0	3 (3.5)
咳嗽	0	3 (2.0)	0	2 (1.7)	4 (4.7)
高血圧	0	2 (1.3)	0	1 (0.9)	3 (3.5)

Note: Preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.

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

Approved v2.0

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.3C4

海外臨床試験での安全性データ

Pool G

Pool G での主な有害事象（オザニモド 0.92 mg 群の被験者の 3%以上で報告された PT）の新規発現を曝露期間別に Table 2.1.1.4-4（0～3 ヵ月の期間から 21～24 ヵ月の期間まで）及び Table 2.1.1.4-5（25～27 ヵ月の期間から 45～48 ヵ月の期間まで）に要約する。オザニモド 0.92 mg 群で有害事象を発現した被験者の割合は、0～3 ヵ月の期間で 39.6%と最も高く、45～48 ヵ月の期間で 14.5%に低下した。有害事象の新たな発現パターン、有害事象の発現割合の増加、オザニモドの曝露期間の延長に伴う特有の有害事象は認められなかった。また、長期の蓄積毒性を示す有害事象は認められなかった。

Approved v2.0

Table 2.1.1.4-4: 治験薬投与期間中の各曝露期間で新規に発現した主な（オザニモド 0.92 mg 群の被験者の 3%以上）有害事象の発現割合（0～3 ヵ月の期間から 21～24 ヵ月の期間まで）（Pool G、安全性解析対象集団）

	Ozanimod 0.92 mg (N=1158)							
Preferred Term[a]	**0-3 Mon (N = 1158)[b] n (%)**	**3-6 Mon (N = 1043)[b] n (%)**	**6-9 Mon (N = 937)[b] n (%)**	**9-12 Mon (N = 865)[b] n (%)**	**12-15 Mon (N = 784)[b] n (%)**	**15-18 Mon (N = 716)[b] n (%)**	**18-21 Mon (N = 641)[b] n (%)**	**21-24 Mon (N = 544)[b] n (%)**
Subjects with ≥1 TEAE	458 (39.6)	343 (32.9)	214 (22.8)	159 (18.4)	187 (23.9)	138 (19.3)	103 (16.1)	87 (16.0)
リンパ球減少症	12 (1.0)	50 (4.8)	11 (1.2)	10 (1.2)	21 (2.7)	13 (1.8)	8 (1.2)	3 (0.6)
貧血	51 (4.4)	13 (1.2)	8 (0.9)	4 (0.5)	9 (1.1)	3 (0.4)	2 (0.3)	0
上咽頭炎	32 (2.8)	20 (1.9)	15 (1.6)	6 (0.7)	8 (1.0)	9 (1.3)	6 (0.9)	5 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (2.2)	14 (1.3)	16 (1.7)	9 (1.0)	9 (1.1)	11 (1.5)	6 (0.9)	2 (0.4)
リンパ球数減少	8 (0.7)	25 (2.4)	5 (0.5)	4 (0.5)	15 (1.9)	8 (1.1)	1 (0.2)	4 (0.7)
頭痛	36 (3.1)	14 (1.3)	7 (0.7)	3 (0.3)	4 (0.5)	3 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.6)
関節痛	21 (1.8)	19 (1.8)	7 (0.7)	5 (0.6)	9 (1.1)	2 (0.3)	5 (0.8)	3 (0.6)
潰瘍性大腸炎	21 (1.8)	11 (1.1)	7 (0.7)	3 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.9)
上気道感染	18 (1.6)	9 (0.9)	11 (1.2)	6 (0.7)	7 (0.9)	8 (1.1)	4 (0.6)	2 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (1.2)	12 (1.2)	8 (0.9)	6 (0.7)	5 (0.6)	5 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
高血圧	14 (1.2)	10 (1.0)	6 (0.6)	1 (0.1)	4 (0.5)	7 (1.0)	2 (0.3)	5 (0.9)
悪心	19 (1.6)	9 (0.9)	4 (0.4)	4 (0.5)	2 (0.3)	4 (0.6)	0	1 (0.2)
背部痛	13 (1.1)	6 (0.6)	5 (0.5)	4 (0.5)	4 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)
咳嗽	4 (0.3)	7 (0.7)	8 (0.9)	4 (0.5)	4 (0.5)	4 (0.6)	3 (0.5)	3 (0.6)
発熱	18 (1.6)	6 (0.6)	3 (0.3)	4 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.3)	0	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.8)	6 (0.6)	5 (0.5)	5 (0.6)	1 (0.1)	5 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.4)

[a] Coded using MedDRA, version 22.1.
[b] N = number of subjects on study during the time interval.
Note: Subjects are counted at most once per preferred term for multiple occurrences.
Note: Most frequently reported TEAEs with ozanimod are those that were reported in ≥ 3% of subjects in any treatment group (3MSU ISS Table 8.1.G).
Note: Preferred terms are sorted by order of decreasing frequency in the ozanimod 1 mg treatment group.
Note: Each subject is counted once in the numerator of a subject incidence for each applicable specific TEAE in each interval where an event started. The denominator of a subject incidence is the number of subjects with time on study duration ≥ the lower bound of the particular interval.
Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
Source: 3MSU ISS Table 21.1.G

Approved v2.0

Table 2.1.1.4-5: **治験薬投与期間中の各曝露期間で新規に発現した主な（オザニモド 0.92 mg 群の被験者の 3%以上）有害事象の発現割合（24～27 ヵ月の期間から 45～48 ヵ月の期間まで）（Pool G、安全性解析対象集団）**

	Ozanimod 0.92 mg (N=1158)							
Preferred Term[a]	**24-27 Mon (N = 452)[b] n (%)**	**27-30 Mon (N = 368)[b] n (%)**	**30-33 Mon (N = 298)[b] n (%)**	**33-36 Mon (N = 245)[b] n (%)**	**36-39 Mon (N = 209)[b] n (%)**	**39-42 Mon (N = 178)[b] n (%)**	**42-45 Mon (N = 155)[b] n (%)**	**45-48 Mon (N = 131)[b] n (%)**
Subjects with ≥1 TEAE	63 (13.9)	42 (11.4)	53 (17.8)	33 (13.5)	34 (16.3)	19 (10.7)	15 (9.7)	19 (14.5)
リンパ球減少症	4 (0.9)	4 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.8)	3 (1.4)	1 (0.6)	0	2 (1.5)
貧血	5 (1.1)	2 (0.5)	3 (1.0)	1 (0.4)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.5)
上咽頭炎	2 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.9)	2 (0.5)	3 (1.0)	1 (0.4)	2 (1.0)	1 (0.6)	0	1 (0.8)
リンパ球数減少	3 (0.7)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.4)	3 (1.4)	1 (0.6)	0	1 (0.8)
頭痛	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
潰瘍性大腸炎	2 (0.4)	1 (0.3)	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	0
上気道感染	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.7)	0	2 (1.0)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.9)	1 (0.3)	5 (1.7)	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)
高血圧	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0	1 (0.6)	0
悪心	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
背部痛	1 (0.2)	0	2 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	0
咳嗽	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
発熱	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	2 (1.5)

[a] Coded using MedDRA, version 22.1.
[b] N = number of subjects on study during the time interval.
Note: Subjects are counted at most once per preferred term for multiple occurrences.
Note: Most frequently reported TEAEs with ozanimod are those that were reported in ≥ 3% of subjects in any treatment group (3MSU ISS Table 8.1.G).
Note: Preferred terms are sorted by order of decreasing frequency in the ozanimod 1 mg treatment group.
Note: Each subject is counted once in the numerator of a subject incidence for each applicable specific TEAE in each interval where an event started. The denominator of a subject incidence is the number of subjects with time on study duration ≥ the lower bound of the particular interval.
Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
Source: 3MSU ISS Table 21.1.G

Approved v2.0

2.1.1.5 長期投与により発現した有害事象

オザニモド 0.92 mg の投与を導入期＋維持期又は OLE 期で少なくとも 1 回以上受けた 177 例の被験者での有害事象の発現状況を Table 2.1.1.5-1 に示す。この集計には、プラセボ群に割り付けられ OLE 期に移行した 56 例、オザニモド 0.46 mg 群に割り付けられ OLE 期に移行した 56 例、オザニモド 0.92 mg 群に割り付けられた全 65 例（内訳：導入期を完了後に OLE 期に移行した 18 例、維持期で再発し OLE 期に移行した 3 例、維持期を完了後に OLE 期に移行した 35 例、導入期又は維持期で投与中止となり OLE 期に移行しなかった 9 例）が含まれた。

比較的よく見られた（10%以上）SOC は、「感染症および寄生虫症」［52.0%（92/177 例）］、「胃腸障害」［30.5%（54 例）］、「神経系障害」［23.2%（41 例）］、「筋骨格系および結合組織障害」［21.5%（38 例）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［20.9%（37 例）］、「臨床検査」［15.3%（27 例）］、「皮膚および皮下組織障害」［14.7%（26 例）］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［13.6%（24 例）］、「血液およびリンパ系障害」［13.6%（24 例）］、「肝胆道系障害」［11.9%（21 例）］であった（M5.3.5.3-1 Table 14.3.1.22）。

比較的よく見られた（5%以上）PT 別の有害事象は、COVID-19［23.7%（42/177 例）］、上咽頭炎［23.2%（41 例）］、発熱［15.3%（27 例）］、頭痛［12.4%（22 例）］、リンパ球減少症［10.2%（18 例）］、背部痛［7.9%（14 例）］、関節痛［7.3%（13 例）］咳嗽［6.2%（11 例）］、肝機能異常［5.6%（10 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［5.1%（9 例）］であった。

長期投与により発現した有害事象の発現パターンは、2.1.1.1 項で示した主な有害事象と同様であった。

Table 2.1.1.5-1: 導入期＋維持期又は OLE 期でオザニモド 0.92 mg 投与を受けた被験者で発現した主な（3%以上）有害事象の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期又は OLE 期でオザニモド 0.92 mg 投与を受けた被験者）

	Subjects who took Ozanimod 0.92mg (N=177)
Preferred Term[a]	**n (%)**
Subjects With ≥ 1 TEAE[b]	154 (87.0)
COVID-19	42 (23.7)
上咽頭炎	41 (23.2)
発熱	27 (15.3)
頭痛	22 (12.4)
リンパ球減少症	18 (10.2)
背部痛	14 (7.9)
関節痛	13 (7.3)

Approved v2.0

Table 2.1.1.5-1: 導入期＋維持期又は OLE 期でオザニモド 0.92 mg 投与を受けた被験者で発現した主な（3%以上）有害事象の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期又は OLE 期でオザニモド 0.92 mg 投与を受けた被験者）

	Subjects who took Ozanimod 0.92mg (N=177)
Preferred Term[a]	**n (%)**
咳嗽	11 (6.2)
肝機能異常	10 (5.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (5.1)
潰瘍性大腸炎	8 (4.5)
口腔咽頭痛	7 (4.0)
帯状疱疹	7 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (4.0)
便秘	7 (4.0)
齲歯	6 (3.4)
悪心	6 (3.4)
腹痛	6 (3.4)
上腹部痛	6 (3.4)
高血圧	6 (3.4)
不眠症	6 (3.4)
倦怠感	6 (3.4)

[a] Coded using MedDRA, version 26.0.
[b] A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: Modified from Module 5.3.5.3-1 RPC01-3103 ad-hoc analysis Table 14.3.1.22

2.1.2 死亡

RPC01-3103 試験

死亡した被験者の一覧を Table 7-2 に示す。

3103 試験のデータカットオフ時点で、OLE 期の追跡調査期間中に 1 例が死亡した（被験者番号 3103-[redacted]、下記参照）（3103 CSR Section 8.3）。治験薬最終投与から 90 日が経過していたため、この被験者の死亡は既定により集計されなかった。

- 被験者番号 3103-[redacted] は 2[redacted] 歳男性の UC 患者であり、導入期＋維持期にオザニモド 0.92 mg の投与を 52 週間受け、OLE 期にオザニモド 0.92 mg の投与を約 36 週間受けた後、667 日目（OLE 期 281 日目）に治験薬投与が中止された。治験薬最終投与は 666 日目であった。OLE 期の治験薬

Approved v2.0

最終投与 90 日後の追跡調査来院予定日の前日（764 日目［OLE 期 378 日目］）に被験者は自殺既遂により死亡した（治験薬最終投与後 98 日目）。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

海外臨床試験での安全性データ

UC 患者を対象としたオザニモドの臨床開発プログラム全体で 3 例の死亡が報告されている。

- 被験者番号 202-[redacted] は 4[redacted] 歳女性の UC 患者であり、202 試験でオザニモド 0.46 mg を約 32 週間投与し、202 試験 OLE 期にオザニモド 0.92 mg を約 863 日間投与した後、腺癌のため治験薬の投与を中止した。830 日目のリンパ球絶対数は 0.5×10^9/L 未満であった。OLE 期 911 日目に被験者は粘液性腺癌［胃、膵臓、胆道又は子宮内膜（腸型）に由来する］により死亡した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断された。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと判断した。
- 被験者番号 3101-[redacted] は、6[redacted] 歳男性の UC 患者で、既往歴として虚血性心筋症、右脚ブロック、COPD、長期の喫煙（40 年以上）及び 2 型糖尿病があり、メサラジンによる前治療を受けていた。3101 試験では、被験者はオザニモド 0.92 mg を約 6 週間投与され、重度の疲労及び全般的な健康状態不良のため 43 日目（早期中止来院）に試験を早期中止した。45 日目に被験者は急性呼吸窮迫症候群及びインフルエンザ性肺炎のため入院し、その後 59 日目に死亡した。いずれも死に至る事象であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと判断した。死亡はインフルエンザの地域的流行中に発生した。
- 被験者番号 3102-[redacted] は 5[redacted] 歳男性（3101 試験のオザニモド 0.92 mg-オザニモド 0.92 mg 群）で、心筋炎及び高血圧の既往歴があり、OLE 期（3102 試験）184 日目に突然死した（PT として突然死と報告された）。この事象の目撃者はいなかった。OLE 期の併用薬として、リシノプリル、カルベジロール、メサラジン及びプレガバリンを使用した。145 日目に最後の血圧が記録され、正常範囲内（116/74 mmHg）であり、ベースライン値（117/68 mmHg）と同程度であった。OLE 期 1 日目の心電図では、洞調律、心房性期外収縮、及び心室内伝導遅延（非特異的）が認められたが、T 波形態は正常であった。OLE 期 173 日目の心エコー像で、軽度の左室拡張、軽度の全般的収縮機能低下、駆出率 49%、正常な壁厚、弛緩障害、正常な右室容積及び機能、軽度の左心房拡張、境界域の右心房拡大、軽度の僧帽弁逆流を伴う僧帽弁逸脱、極めて軽度の三尖弁逆流、正常な肺動脈圧、大動脈弁異常なし、正常な大動脈、及び正常な心膜が認められた。OLE 期 184 日目に、被験者が路上で倒れているところを発見され、応答がなく、医療機関に到着した時点で死亡が確認されたと報告された。死因は不明であった。剖検は実施されなかった。本被験者は 3101 試験及び 3102 試験で合計約 19 ヵ月間にわたってオザニモドの投与を受けた。治験担当医師は、本事象を治験薬と関連ないらしいと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

RPC01-3103 試験

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を Table 7-3 に示す。

Approved v2.0

導入期

導入期に発現した重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 5.9%（4/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 6.2%（4/65 例）（以下同順）であった（Table 2.1.3-1）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎［1.5%（1 例）、5.9%（4 例）、4.6%（3 例）］のみであった。双極性障害は双極性障害の既往歴を有する被験者で発現したものであった。本被験者では、治験薬投与開始時点で双極性障害が継続しており、治験中止後 57 日目に双極性障害が悪化して入院した。間質性肺疾患については、2.1.5.6 項で議論する。

導入期＋維持期

導入期＋維持期に発現した重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 7.4%（5/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 7.7%（5/65 例）であった（Table 2.1.3-2）。維持期で新たに発現した重篤な有害事象は、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例に発現した片麻痺（被験者番号 3103-[redacted]、下記参照）、及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した COVID-19 であった。

- 被験者番号 3103-[redacted] は 5[redacted] 歳女性（割付け時オザニモド 0.46 mg 群）で、438 日目（維持期 347 日目）に左上下肢の麻痺を伴う重篤で重症度が重度の片麻痺を発現し、入院した。頭部 MRI では脳梗塞を疑う所見はなく、頸髄の梗塞が疑われた。脳出血は認められなかった。片麻痺は治験薬と関連なしと判断された。本事象により治験薬の投与が中止された。本事象は治験完了後に回復が確認された（3103 CSR Table 14.3.3 Safety Narrative）。

OLE 期

OLE 期全体で発現した重篤な有害事象の発現割合は、7.1%（12/168 例）であった（Table 2.1.3-3）。4 例（2.4%）に発現した潰瘍性大腸炎及び 2 例（1.2%）に発現した虫垂炎を除いて、いずれも 1 例にのみ発現した事象であった。このうち、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、1 例に発現したリンパ増殖性障害（被験者番号 3103-[redacted]、下記参照）であった。その他に、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、1 例に発現した精巣癌（被験者番号 3103-[redacted]、下記参照）であった。治験薬投与が中断された重篤な有害事象は、1 例に発現した動脈解離（被験者番号 3103-[redacted]、下記参照）であった。

- 被験者番号 3103-[redacted] は 4[redacted] 歳女性（割付け時オザニモド 0.92 mg 群→導入期完了後 OLE 期に移行）で、453 日目（OLE 期 362 日目）に大腸内視鏡検査及び生検により重篤で重症度が重度のリンパ増殖性障害が認められた。被験者から得られたリンパ増殖性病変から、他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患（DLBCL 型）が示唆された。生検試料は EBER 陽性であった。467 日目に造影 CT で粘膜増強を伴う直腸壁肥厚が認められ、リンパ増殖性病変が疑われた。510 日目に回腸造瘻術を伴う結腸全摘術が施行された。540 日目にドレーンを留置して退院した。リンパ増殖性障害は治験薬と関連ありと判断された。本事象により治験薬の投与が中止された。本事象の転帰は軽快と報告された（3103 CSR Table 14.3.3 Safety Narrative）。

Approved v2.0

- 被験者番号 3103-[redacted] は 5[redacted] 歳男性（割付け時プラセボ群→維持期完了後 OLE 期に移行）であった。オザニモド投与開始後約 22 ヵ月後に、重篤で重症度が重度の右精巣癌のため入院した。1191 日目（OLE 期 740 日目）に右側精巣摘出術が施行された。精巣癌は治験薬と関連なしと判断された。本事象により治験薬の投与が中止された。本事象の転帰は回復と報告された。本事象は AESI と判断された（3103 CSR Table 14.3.3 Safety Narrative）。
- 被験者番号 3103-[redacted] は 4[redacted] 歳男性（割付け時オザニモド 0.46 mg 群→導入期完了後 OLE 期に移行）であった。224 日目（OLE 期 135 日目）に嘔吐及び下痢を伴う臍周囲の不快感があり、胃腸炎と診断され帰宅した。しかし、嘔吐と下痢が続き、再来院時の腹部 CT で上腸間膜動脈解離（重篤で重症度が重度）が認められたため入院した。225 日目に軽度の呼吸窮迫が認められ、酸素補充が開始された。その後、発熱、腹痛、悪心などの症状が継続した。232 日目に腹部 CT で空腸及びトライツ靭帯付近の血流がわずかに不十分であることが確認されたが、明らかな壊死は認められなかった。233 日目に血液培養検査の結果は陰性で、腹痛及び悪心はなく、酸素吸入は中止された。253 日目に治験薬の投与を再開し、退院した。動脈解離には、脂肪肝、脂質異常症、過去の喫煙歴などの要因が寄与していた。動脈解離は治験薬と関連なしと判断された。動脈解離により治験薬投与が中断された。本事象の転帰は軽快と報告された（3103 CSR Table 14.3.3 Safety Narrative）。

Approved v2.0

Table 2.1.3-1: 重篤な有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 65) SY = 15.43		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 15.88		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 15.44		Ozanimod Total (N = 133) SY = 31.33	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
Subjects with at least 1 Serious TEAE	2 (3.1)	13.02	4 (5.9)	25.22	4 (6.2)	26.14	8 (6.0)	25.67
精神障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.40	1 (0.8)	3.17
双極性障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.40	1 (0.8)	3.17
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	6.51	0	0.00	0	0.00	0	0.00
間質性肺疾患	1 (1.5)	6.51	0	0.00	0	0.00	0	0.00
胃腸障害	1 (1.5)	6.48	4 (5.9)	25.22	3 (4.6)	19.83	7 (5.3)	22.58
潰瘍性大腸炎	1 (1.5)	6.48	4 (5.9)	25.22	3 (4.6)	19.83	7 (5.3)	22.58

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.4.2A, Table 14.3.1.15A

Approved v2.0

Table 2.1.3-2: 重篤な有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 65) SY = 27.90		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 45.19		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 46.85		Ozanimod Total (N = 133) SY = 92.04	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
Subjects with at least 1 Serious TEAE	2 (3.1)	7.19	5 (7.4)	11.08	5 (7.7)	11.24	10 (7.5)	11.16
感染症および寄生虫症	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.14	1 (0.8)	1.09
COVID-19	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.14	1 (0.8)	1.09
精神障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.13	1 (0.8)	1.08
双極性障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.13	1 (0.8)	1.08
神経系障害	0	0.00	1 (1.5)	2.22	0	0.00	1 (0.8)	1.09
片麻痺	0	0.00	1 (1.5)	2.22	0	0.00	1 (0.8)	1.09
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	3.59	0	0.00	0	0.00	0	0.00
間質性肺疾患	1 (1.5)	3.59	0	0.00	0	0.00	0	0.00
胃腸障害	1 (1.5)	3.58	4 (5.9)	8.86	3 (4.6)	6.74	7 (5.3)	7.80
潰瘍性大腸炎	1 (1.5)	3.58	4 (5.9)	8.86	3 (4.6)	6.74	7 (5.3)	7.80

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.4.2B, Table 14.3.1.15B

Approved v2.0

Table 2.1.3-3: 重篤な有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 56) SY =14.28		Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56) SY = 14.70		Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56) SY = 8.34		Total[b] (N = 168) SY = 37.32	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
Subjects with at least 1 Serious TEAE	3 (5.4)	21.03	2 (3.6)	14.46	7 (12.5)	62.60	12 (7.1)	30.55
感染症および寄生虫症	0	0.00	1 (1.8)	7.43	2 (3.6)	20.61	3 (1.8)	8.01
虫垂炎	0	0.00	1 (1.8)	7.43	1 (1.8)	11.62	2 (1.2)	5.50
蜂巣炎	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	9.37	1 (0.6)	2.52
感染性腸炎	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	10.59	1 (0.6)	2.60
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8)	7.16	0	0.00	1 (1.8)	12.04	2 (1.2)	5.41
リンパ増殖性障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	12.04	1 (0.6)	2.68
精巣癌	1 (1.8)	7.16	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.70
血管障害	0	0.00	1 (1.8)	6.64	0	0.00	1 (0.6)	2.65
動脈解離	0	0.00	1 (1.8)	6.64	0	0.00	1 (0.6)	2.65
胃腸障害	1 (1.8)	6.98	1 (1.8)	6.73	2 (3.6)	23.64	4 (2.4)	10.63
潰瘍性大腸炎	1 (1.8)	6.98	1 (1.8)	6.73	2 (3.6)	23.64	4 (2.4)	10.63
筋骨格系および結合組織障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	10.54	1 (0.6)	2.60
骨壊死	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	10.54	1 (0.6)	2.60
腎および尿路障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	11.64	1 (0.6)	2.66
尿路結石	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	11.64	1 (0.6)	2.66
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	6.87	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.66
発熱	1 (1.8)	6.87	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.66

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.

Approved v2.0

Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.

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

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

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.4.2C, Table 14.3.1.15C

Approved v2.0

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

Pool F で 2 例以上に発現した重篤な有害事象の要約を ISS Table 14.F.1 に示す。重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く 4.0%未満であった。重篤な有害事象のほとんどは 1 例でのみ報告された。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎（悪化／再燃）及び貧血のみであった。

Pool G

プラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群の曝露量それぞれ 249.2 人年及び 2196.4 人年であった（3MSU ISS Table 12.G）。Pool G での重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ群で 6.9%（35/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 14.0%（162/1158 例）（以下同順）であった（3MSU ISS Table 14.G）。重篤な有害事象のほとんどは 1 例でのみ報告された。

両投与群で最も多く報告された重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であった［3.3%（17 例）、3.9%（45 例）］。いずれかの投与群で 3 例以上に発現したその他の重篤な有害事象は、貧血［発現なし、0.9%（11 例）］、虫垂炎［0.2%（1 例）、0.5%（6 例）］、肺炎［発現なし、0.4%（5 例）］、虚血性脳卒中［発現なし、0.3%（4 例）］、コロナウイルス感染［発現なし、0.3%（3 例）］、溶血性貧血［発現なし、0.3%（3 例）］、及び腹痛［発現なし、0.3%（3 例）］であった（3MSU ISS Table 14.G）。治験薬の投与中止に至った重篤な貧血はオザニモド 0.92 mg 群の 0.4%（5 例）に報告された（3MSU ISS Table 15.G）。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

RPC01-3103 試験

導入期

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

オザニモド 0.92 mg 群の 2 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が同時に発現した。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断され、重症度は軽度から中等度であった。両被験者で治験薬投与が中止された。このうち 1 例は治験実施計画書の規定に基づく治験薬投与の中止であった。いずれも転帰は回復と報告された。

Approved v2.0

間質性肺疾患については、2.1.5.6 項で議論する。オザニモド 0.92 mg 群で発現した薬物性肝障害については、2.1.5.7 項で議論する。

導入期＋維持期

導入期＋維持期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 5.9%（4/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 6.2%（4/65 例）であった（Table 2.1.4.1-2）。

維持期で新たに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例に発現した片麻痺（2.1.3 項参照）、及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した黄斑浮腫（2.1.5.3 項参照）であった。

OLE 期

OLE 期全体で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、5.4%（9/168 例）であった（Table 2.1.4.1-3）。いずれも 1 例にのみ発現した事象であった。このうち、重篤であったものはリンパ増殖性障害のみであった。本事象は、重症度が重度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬投与が中止された（詳細は 2.1.3 項参照）。その他の事象はいずれも非重篤であり、重症度が軽度から中等度であった。治験薬と関連ありと判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は、リンパ増殖性障害以外に、肝不全、肝機能検査値上昇、リンパ球減少症及び肝機能異常であった。肝機能異常が発現した被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 3103-[redacted] は 4[redacted] 歳男性（割付け時オザニモド 0.92 mg 群）で、144 日目（OLE 期 57 日目）に非重篤で重症度が軽度の肝機能異常と診断された。臨床検査でアラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼの増加が認められた。肝機能異常は治験薬と関連ありと判断された。本事象は AESI の基準に該当しなかったが、治験薬の投与は中止された。本事象に対する治療は実施されず、転帰は軽快であった（3103 CSR Table 14.3.3 Safety Narrative）。

Approved v2.0

Table 2.1.4.1-1: 治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 65) SY = 15.43		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 15.88		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 15.44		Ozanimod Total (N = 133) SY = 31.33	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
Subjects with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	2 (3.1)	13.02	3 (4.4)	18.94	3 (4.6)	19.54	6 (4.5)	19.24
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	6.51	0	0.00	0	0.00	0	0.00
間質性肺疾患	1 (1.5)	6.51	0	0.00	0	0.00	0	0.00
胃腸障害	1 (1.5)	6.48	2 (2.9)	12.61	0	0.00	2 (1.5)	6.39
潰瘍性大腸炎	1 (1.5)	6.48	2 (2.9)	12.61	0	0.00	2 (1.5)	6.39
肝胆道系障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.48	1 (0.8)	3.19
薬物性肝障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	6.48	1 (0.8)	3.19
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.00	1 (1.5)	6.31	0	0.00	1 (0.8)	3.19
発熱	0	0.00	1 (1.5)	6.31	0	0.00	1 (0.8)	3.19
臨床検査	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	13.01	2 (1.5)	6.40
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	13.01	2 (1.5)	6.40
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	12.96	2 (1.5)	6.39

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.4.4A, Table 14.3.1.13A

Approved v2.0

Table 2.1.4.1-2: 治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 65) SY = 27.90		Ozanimod 0.46 mg (N = 68) SY = 45.19		Ozanimod 0.92 mg (N = 65) SY = 46.85		Ozanimod Total (N = 133) SY = 92.04	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
Subjects with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	2 (3.1)	7.19	4 (5.9)	8.87	4 (6.2)	8.57	8 (6.0)	8.72
神経系障害	0	0.00	1 (1.5)	2.22	0	0.00	1 (0.8)	1.09
片麻痺	0	0.00	1 (1.5)	2.22	0	0.00	1 (0.8)	1.09
眼障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.14	1 (0.8)	1.09
黄斑浮腫	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.14	1 (0.8)	1.09
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	3.59	0	0.00	0	0.00	0	0.00
間質性肺疾患	1 (1.5)	3.59	0	0.00	0	0.00	0	0.00
胃腸障害	1 (1.5)	3.58	2 (2.9)	4.43	0	0.00	2 (1.5)	2.17
潰瘍性大腸炎	1 (1.5)	3.58	2 (2.9)	4.43	0	0.00	2 (1.5)	2.17
肝胆道系障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.14	1 (0.8)	1.09
薬物性肝障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.5)	2.14	1 (0.8)	1.09
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.00	1 (1.5)	2.21	0	0.00	1 (0.8)	1.09
発熱	0	0.00	1 (1.5)	2.21	0	0.00	1 (0.8)	1.09
臨床検査	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	4.28	2 (1.5)	2.17
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	4.28	2 (1.5)	2.17
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	0	0.00	2 (3.1)	4.27	2 (1.5)	2.17

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.4.4B, Table 14.3.1.13B

Approved v2.0

Table 2.1.4.1-3: 治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 56) SY = 14.28		Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56) SY = 14.70		Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56) SY = 8.34		Total[b] (N = 168) SY = 37.32	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
Subjects with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	5 (8.9)	36.37	1 (1.8)	6.86	3 (5.4)	39.40	9 (5.4)	25.04
感染症および寄生虫症	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	12.01	1 (0.6)	2.68
感染性腸炎	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	12.01	1 (0.6)	2.68
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8)	7.16	0	0.00	1 (1.8)	12.04	2 (1.2)	5.41
リンパ増殖性障害	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	12.04	1 (0.6)	2.68
精巣癌	1 (1.8)	7.16	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.70
血液およびリンパ系障害	0	0.00	1 (1.8)	6.86	0	0.00	1 (0.6)	2.69
リンパ球減少症	0	0.00	1 (1.8)	6.86	0	0.00	1 (0.6)	2.69
肝胆道系障害	1 (1.8)	7.01	0	0.00	1 (1.8)	13.04	2 (1.2)	5.46
肝機能異常	0	0.00	0	0.00	1 (1.8)	13.04	1 (0.6)	2.73
肝不全	1 (1.8)	7.01	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.68
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	7.01	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.68
子宮頚部上皮異形成	1 (1.8)	7.01	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.68
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	7.05	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.69
胸部不快感	1 (1.8)	7.05	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.69
臨床検査	1 (1.8)	7.04	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.68

Approved v2.0

Table 2.1.4.1-3: 治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC 別及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 56) SY = 14.28		Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56) SY = 14.70		Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56) SY = 8.34		Total[b] (N = 168) SY = 37.32	
	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY	n (%)	EAIR/ 100 SY
肝機能検査値上昇	1 (1.8)	7.04	0	0.00	0	0.00	1 (0.6)	2.68

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.

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

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

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.4.4C, Table 14.3.1.13C

Approved v2.0

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

全体として、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、Pool F のいずれの投与群でも低く、プラセボ群で 2.8%（8/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 3.0%（15/496 例）（以下同順）であった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象のうち、全体で 2 例以上に発現したものは、潰瘍性大腸炎［1.8%（5 例）、0.8%（4 例）］のみであった（ISS Table 15.F.1）。

Pool G

全体として、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群で 3.3%（17/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 8.0%（93/1158 例）（以下同順）であった。Pool G で発現した治験薬の投与中止又は試験中止に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現）は、潰瘍性大腸炎［2.0%（10 例）、2.0%（23 例）］のみであり、いずれかの投与群で 3 例以上の被験者に発現したその他のものは、貧血［発現なし、0.4%（5 例）］、リンパ球減少症［発現なし、0.4%（5 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、0.3%（4 例）］、溶血性貧血［発現なし、0.3%（3 例）］、帯状疱疹［発現なし、0.3%（3 例）］、及び黄斑浮腫［発現なし、0.3%（3 例）］であった（3MSU ISS Table 15.G）。

2.1.4.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.5%（1/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 4.4%（3/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 1.5%（1/65 例）（以下同順）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は、COVID-19［1.5%（1 例）、2.9%（2 例）、発現なし］のみであった（3103 CSR Table 14.3.1.17A）。

導入期＋維持期

導入期＋維持期に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 7.4%（5/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 9.2%（6/65 例）（以下同順）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は、COVID-19［1.5%（1 例）、4.4%（3 例）、1.5%（1 例）］及び SARS-CoV-2 検査陽性［1.5%（1 例）、発現なし、3.1%（2 例）］のみであった（3103 CSR Table 14.3.1.17B）。維持期で新たに発現した治験薬の投与中断に至った有害事象は、プラセボ群の SARS-CoV-2 検査陽性（1 例）、オザニモド 0.46 mg 群のリンパ球減少症（1 例）、及びオザニモド 0.92 mg 群の SARS-CoV-2 検査陽性（2 例）、COVID-19、コロナウイルス感染、及びリンパ球減少症（それぞれ、1 例）であった（3103 CSR Table 14.3.1.17B）。

Approved v2.0

OLE 期

OLE 期全体で発現した治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、19.0%（32/168 例）であった。2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は、COVID-19［6.0%（10 例）］、リンパ球減少症［5.4%（9 例）］、コロナウイルス感染［1.8%（3 例）］、帯状疱疹［1.2%（2 例）］、白血球減少症［1.2%（2 例）］、リンパ球数減少［1.2%（2 例）］であった（3103 CSR Table 14.3.1.17C）。

海外臨床試験での安全性データ

海外臨床試験での安全性データでは、治験薬の投与中断に至った有害事象又は治験薬の投与延期に至った有害事象を発現した被験者を合わせて集計した。

Pool F

全体として、治験薬の投与中断又は投与延期に至った有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低かった［プラセボ群 2.1%（6/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 1.2%（6/496 例）］。治験薬の投与中断又は投与延期に至った主な（全体で 2 例以上に発現）有害事象は、上気道感染及び発熱（それぞれ、プラセボ群 1 例、オザニモド 0.92 mg 群 1 例）のみであった（ISS Table 23.F.1）。

Pool G

全体として、治験薬の投与中断又は投与延期に至った有害事象の発現割合はプラセボ群で 2.8%（14/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 7.9%（92/1158 例）であった。Pool G で発現した治験薬の投与中止又は試験中止に至った主な有害事象のうち、いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した重症度が重度の有害事象はリンパ球減少症［プラセボ群発現なし、オザニモド 0.92 mg 群 1.3%（15 例）、以下同順］及びリンパ球数減少［発現なし、1.3%（15 例）］であった（3MSU ISS Table 23.G）。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に発現した AESI の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 1.5%（1/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 3.1%（2/65 例）であった（Table 2.1.5-1）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた AESI はなかった。

Approved v2.0

Table 2.1.5-1: 注目すべき有害事象のカテゴリー別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

AESI Category, n (%) System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Subjects with at least 1 AESI	**2 (3.1)**	**1 (1.5)**	**2 (3.1)**	**3 (2.3)**
Bradycardia	**0**	**0**	**0**	**0**
Orthostatic hypotension	**0**	**0**	**0**	**0**
Macular edema	**0**	**0**	**0**	**0**
Malignancies	**0**	**0**	**0**	**0**
Serious or opportunistic infections	**1 (1.5)**	**1 (1.5)**	**1 (1.5)**	**2 (1.5)**
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
帯状疱疹	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Pulmonary effects	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**0**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (1.5)	0	0	0
Hepatic effects	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**1 (0.8)**
肝胆道系障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
薬物性肝障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	**0**	**0**	**0**	**0**

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.14A

導入期＋維持期

導入期＋維持期の AESI の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 4.4%（3/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 7.7%（5/65 例）であった（Table 2.1.5-2）。

Table 2.1.5-2: 注目すべき有害事象のカテゴリー別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

AESI Category, n (%) System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Subjects with at least 1 AESI	**2 (3.1)**	**3 (4.4)**	**5 (7.7)**	**8 (6.0)**
Bradycardia	**0**	**0**	**0**	**0**

Approved v2.0

Table 2.1.5-2: 注目すべき有害事象のカテゴリー別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

AESI Category, n (%) System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Orthostatic hypotension	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**1 (0.8)**
血管障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
起立性低血圧	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Macular edema	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**1 (0.8)**
眼障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
黄斑浮腫	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Malignancies	**0**	**0**	**0**	**0**
Serious or opportunistic infections	**1 (1.5)**	**3 (4.4)**	**2 (3.1)**	**5 (3.8)**
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	3 (4.4)	2 (3.1)	5 (3.8)
帯状疱疹	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口腔ヘルペス	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Pulmonary effects	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**0**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (1.5)	0	0	0
Hepatic effects	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**1 (0.8)**
肝胆道系障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
薬物性肝障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	**0**	**0**	**0**	**0**

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.14B

OLE 期

OLE 期全体の AESI の発現割合は、6.0%（10/168 例）であった（Table 2.1.5-3）。

Approved v2.0

Table 2.1.5-3: 注目すべき有害事象のカテゴリー別の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

AESI Category System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
Subjects with at least 1 AESI	**4 (7.1)**	**2 (3.6)**	**4 (7.1)**	**10 (6.0)**
Bradycardia	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
心臓障害	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
徐脈	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
Malignancies	**1 (1.8)**	**0**	**1 (1.8)**	**2 (1.2)**
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (1.2)
リンパ増殖性障害	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
精巣癌	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
Serious or opportunistic infections	**1 (1.8)**	**2 (3.6)**	**3 (5.4)**	**6 (3.6)**
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)	6 (3.6)
帯状疱疹	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	5 (3.0)
蜂巣炎	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
感染性腸炎	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
Pulmonary effects	**0**	**0**	**0**	**0**
Hepatic effects	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
肝胆道系障害	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
肝不全	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	**0**	**0**	**0**	**0**

Note: System organ classes and preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.

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

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

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.14C

海外臨床試験での安全性データ

Pool F 及び Pool G での SDEI の発現割合をそれぞれ Table 2.1.5-4 及び Table 2.1.5-5 に示す。また、Pool G での SDEI の発現率（1000 人年あたり）を Table 2.1.5-6 に示す。

Approved v2.0

Pool F 及び Pool G のいずれでも、肝臓への影響関連の SDEI の発現割合はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった。感染症関連の SDEI の発現割合は Pool G ではプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かったが、Pool F では同程度であった。ただし、Pool G でプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で発現率（1000 人年あたり）が顕著に高かった SDEI は肝臓への影響関連の SDEI のみであった。

Table 2.1.5-4: SDEI の発現割合（Pool F、安全性解析対象集団）

Subjects experiencing at least 1:[a]	Placebo (N=281) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N=496) n (%)
Infection	**30 (10.7)**	**49 (9.9)**
Serious infection	1 (0.4)	4 (0.8)
Opportunistic infection[b]	0	3 (0.6)
Malignancy	**0**	**1 (0.2)**
Cutaneous malignancy[c]	0	1 (0.2)
Noncutaneous malignancy[d]	0	0
Cardiac	**2 (0.7)**	**4 (0.8)**
Heart rate < 45 bpm	1 (0.4)	1 (0.2)
Bradycardia adverse events	0	2 (0.4)
Atrioventricular block events of second-degree, third-degree, or complete block	0	0
ECG finding of second-degree type 2 or third-block	0	0
QT prolongation events	1 (0.4)	1 (0.2)
Pulmonary	**0**	**2 (0.4)**
FEV_1 or FVC < 50% predicted	0	1 (0.2)
Selected adverse events related to pulmonary	0	1 (0.2)
Macular edema (as adjudicated by MERP)	**0**	**0**
Hepatic	**3 (1.1)**	**24 (4.8)**
Hepatic Labs	1 (0.4)	4 (0.8)
ALT or AST > 5 x ULN on consecutive tests	1 (0.4)	2 (0.4)
Single, unconfirmed elevation of ALT > 8 x ULN	0	2 (0.4)
Single, unconfirmed elevation of ALT > 3 x ULN and bilirubin > 2 x ULN	0	0
Single, unconfirmed elevation of ALT > 3 x ULN with adverse events related to hepatic	0	2 (0.4)
Hepatic adverse events – sub-SMQ[e]	2 (0.7)	23 (4.6)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	**0**	**0**
Progressive multifocal leukoencephalopathy	**0**	**0**

Approved v2.0

Table 2.1.5-4: SDEI の発現割合（Pool F、安全性解析対象集団）

Subjects experiencing at least 1:[a]	Placebo (N=281) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N=496) n (%)
Hypotension Group 1[f]	**3 (1.1)**	**8 (1.6)**

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; AV = atrioventricular; ECG = electrocardiogram; FEV_1 = forced expiratory volume in one second; FVC = forced vital capacity; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MERP = Macular Edema Review Panel; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event; ULN = upper limit of normal.

[a] Subjects were counted at most once for multiple occurrences.
[b] A list of preferred terms classified as opportunistic infections is provided in Table 7-4.
[c] Nonmelanoma skin cancer.
[d] Excluding basal cell and squamous cell skin cancers (non-melanoma skin cancer).
[e] Reported TEAEs included alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, gamma-glutamyltransferase increased, hepatic enzyme increased, hyperbilirubinemia, hypoalbuminemia, jaundice, liver function test increased, and transaminases increased (ISS Table 30.7.1.1.1.F.1).
[f] Hypotension Group 1 comprises adverse event terms (ie, hypotension, dizziness, presyncope, syncope, orthostatic hypotension, blood pressure decreased, and loss of consciousness) that are potentially indicative of hypotension.

Note: Sponsor-designated events of interest and the corresponding search strategies are defined in the ISS SAP Appendix 1.
Note: Pool F Induction Period includes Studies RPC01-202 (Induction Period) and RPC01-3101 (Cohort 1 Induction Period).
Source: ISS Table 30.1.1.F.1.

Table 2.1.5-5: SDEI の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団）

Subjects experiencing at least 1:[a]	Placebo (N=508) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N=1158) n (%)
Infection	**71 (14.0)**	**355 (30.7)**
Serious infection	7 (1.4)	28 (2.4)
Opportunistic infection[b]	2 (0.4)	31 (2.7)
Malignancy	**2 (0.4)**	**14 (1.2)**
Cutaneous malignancy[c]	0	7 (0.6)
Noncutaneous malignancy[d]	2 (0.4)	7 (0.6)
Cardiac	**3 (0.6)**	**13 (1.1)**
Heart rate < 45 bpm	1 (0.2)	3 (0.3)
Bradycardia adverse events	0	7 (0.6)
Atrioventricular block events of second-degree, third-degree, or complete block	0	0
ECG finding of second-degree type 2 or third-block	0	0
QT prolongation events	2 (0.4)	4 (0.3)
Pulmonary	**1 (0.2)**	**12 (1.0)**

Approved v2.0

Table 2.1.5-5: SDEI の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団）

Subjects experiencing at least 1:[a]	Placebo (N=508) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N=1158) n (%)
FEV_1 or FVC < 50% predicted	1 (0.2)	4 (0.3)
Selected adverse events related to pulmonary	0	9 (0.8)
Macular edema (as adjudicated by MERP)	**0**	**7 (0.6)**
Hepatic	**10 (2.0)**	**163 (14.1)**
Hepatic Labs	1 (0.2)	15 (1.3)
ALT or AST > 5 x ULN on consecutive tests	1 (0.2)	7 (0.6)
Single, unconfirmed elevation of ALT > 8 x ULN	0	10 (0.9)
Single, unconfirmed elevation of ALT > 3 x ULN and bilirubin > 2 x ULN	0	1 (< 0.1)
Single, unconfirmed elevation of ALT > 3 x ULN with adverse events related to hepatic	0	2 (0.2)
Hepatic adverse events – sub-SMQ[e]	9 (1.8)	162 (14.0)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	**0**	**0**
Progressive multifocal leukoencephalopathy	**0**	**0**
Hypotension Group 1[f]	**3 (0.6)**	**25 (2.2)**

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; AV = atrioventricular; ECG = electrocardiogram; FEV_1 = forced expiratory volume in one second; FVC = forced vital capacity; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MERP = Macular Edema Review Panel; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event; ULN = upper limit of normal.

[a] Subjects were counted at most once for multiple occurrences per treatment group.
[b] A list of preferred terms classified as opportunistic infections is provided in Table 7-4.
[c] Nonmelanoma skin cancer.
[d] Excluding basal cell and squamous cell skin cancers (non-melanoma skin cancer).
[e] Reported TEAEs included alanine aminotransferase increased, ascites, aspartate aminotransferase increased, bilirubin conjugated increased, blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased, cholestasis, drug-induced liver injury, gamma-glutamyltransferase increased, hemangioma of liver, hepatic enzyme increased, hepatic steatosis, hepatitis, hepatobiliary disease, hyperbilirubinemia, hypertransaminasemia, hypoalbuminemia, jaundice, liver disorder, liver function test abnormal, liver function test increased, non-alcoholic steatohepatitis, and transaminases increased (3MSU ISS Table 30.7.1.1.1.G).
[f] Hypotension Group 1 comprises adverse event terms (ie, hypotension, dizziness, presyncope, syncope, orthostatic hypotension, blood pressure decreased, and loss of consciousness) that are potentially indicative of hypotension.

Note: Sponsor-designated events of interest and the corresponding search strategies are defined in the ISS SAP Appendix 1.
Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
Note: A total of 227 subjects, who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, were included in the total count of the 'Placebo' group.
Note: Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups.
Source: 3MSU ISS Table 30.1.1.G.

Approved v2.0

Table 2.1.5-6: SDEI の 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団）

Subjects experiencing at least 1:[a]	Placebo (N=508) SY = 249.2[b] IR[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=1158) SY = 2196.4[b] IR[c]
Infection	314.3	214.8
Malignancy	8.1	6.4
Cardiac[d]		
Bradycardia	8.1	6.9
Cardiac conduction abnormalities	0	0
QT prolongation events	8.1	1.8
Pulmonary	4.0	5.5
Macular edema (as adjudicated by MERP)	0	3.2
Hepatic	40.4	84.4
Hypotension Group 1[e]	12.1	11.6

IR = incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MERP = Macular Edema Review Panel.

[a] Subjects were counted at most once for multiple occurrences per treatment group.

[b] Total subject-years equals the sum of the number of years on study contributed by each subject from time of first dose per treatment group in the pool to last date on study per treatment group in the pool. The algorithm for the last date on study is dependent on subject disposition and whether subject enrolled into an extension study.

[c] Incidence rate per 1000 subject-years is calculated as number of subjects / SY x 1000 for specific SOC category or PT subcategory. Subject-years for each category/subcategory: for a subject in a particular category/subcategory per treatment group in the pool, the time on study is calculated based on the date the subject first has a TEAE within the category/subcategory per treatment group in the pool (date of first TEAE per treatment group in the pool- first dose date of study drug per treatment group in the pool + 1)/365.25; for subjects who did not have a TEAE in the category/subcategory per treatment group in the pool, the time on study is the study duration (last date on study - first dose date of study drug per treatment group in the pool + 1)/365.25.

[d] Because the subcategories of Cardiac (bradycardia, cardiac conduction abnormalities, and QT prolongation events) are clinically distinct events from each other, IRs only for the subcategories were provided and an overall Cardiac IR was not calculated.

[e] Hypotension Group 1 comprises adverse event terms (ie, hypotension, dizziness, presyncope, syncope, orthostatic hypotension, blood pressure decreased, and loss of consciousness) that are potentially indicative of hypotension.

Note: Sponsor-designated events of interest and the corresponding search strategies are defined in the ISS SAP Appendix 1.

Note: Coded using MedDRA version 22.1.

Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.

Note: A total of 227 subjects, who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, were included in the total count of the ‘Placebo’ group.

Note: Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups.

Source: 3MSU ISS Table 12.G, 3MSU ISS Table 30.1.1.G, 3MSU ISS Table 30.1.4.G.

Approved v2.0

2.1.5.1 心臓への影響

2.1.5.1.1 徐脈及び心伝導異常、並びに心臓障害及び血管障害

2.1.5.1.1.1 有害事象

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に発現した「心臓障害」SOC に該当する有害事象のうち徐脈及び心伝導異常に関連する PT 別の有害事象は、右脚ブロック［プラセボ群発現なし（0/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群発現なし（0/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 1.5%（1/65 例）、以下同順］、洞性徐脈［1.5%（1 例）、発現なし、1.5%（1 例）］、洞性不整脈［発現なし、1.5%（1 例）、発現なし］であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 23】）。AESI として報告された事象はなかった（Table 2.1.5-1）。

導入期＋維持期

維持期では「心臓障害」SOC に該当する有害事象のうち徐脈及び心伝導異常に関連する PT 別の有害事象は新たに発現しなかった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 24】、Table 2.1.5-2）。

OLE 期

OLE 期全体で発現した「心臓障害」SOC に該当する有害事象のうち徐脈及び心伝導異常に関連する PT 別の有害事象は、徐脈［1.2%（2/168 例）］、洞性徐脈［0.6%（1 例）］、動悸［0.6%（1 例）］であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 25】）。このうち 1 例（被験者番号 3103-[redacted]、下記参照）で発現した徐脈が AESI として報告された。

- 被験者番号 3103-[redacted] は 4[redacted] 歳男性（割付け時プラセボ→導入期完了後 OLE 期に移行）で、心室性期外収縮及び心室性頻脈の既往歴があり、併用薬としてビソプロロールフマル酸塩が投与されていた。92 日目（OLE 期 1 日目）に OLE 期でオザニモドの初回投与を受け、6 時間モニタリングを実施した。97 日目（OLE 期 6 日目）にもやもや感を発現したが、これは激しい活動と飲酒が原因と推測された。99 日目（OLE 期 8 日目）に来院し、バイタルサインを測定したところ、脈拍数が仰臥位で 43 bpm、立位で 47 bpm であった。QT 延長はなかった。本事象は、徐脈の AESI として報告され、非重篤で重症度が中等度であった。100 日目（OLE 期 9 日目）に治験薬投与が中断された。113 日目（OLE 期 22 日目）にオザニモド 0.23 mg で治験薬投与が再開された。通常の漸増スケジュールを変更し、オザニモド 0.23 mg を 7 日間投与し、再開後 8 日目である 120 日目（OLE 期 29 日目）に 0.46 mg に増量して 6 時間モニタリングを実施した。投与 6 時間後の脈拍数が最低値（51 bpm）であったため、投与 7 時間後までモニタリングを延長した。再開後 15 日目である 127 日目（OLE 期 36 日目）に 0.92 mg に増量して投与 6 時間モニタリングを実施した。徐脈は治験薬と関連ありと判断された。本事象の転帰は回復と報告された（3103 CSR Table 14.3.3 Safety Narrative）。

Approved v2.0

海外臨床試験での安全性データ

Pool F 及び 3101 試験コホート 2

投与開始直後に発現した有害事象

Pool F では、1 日目に「心臓障害」SOC に該当する有害事象が各投与群で 1 例［徐脈が 3101 試験コホート 1 オザニモド 0.92 mg 群の 1 例（0.2%）に、心室性期外収縮が 3101 試験プラセボ群の 1 例（0.4%）に発現］、「血管障害」SOC に該当する有害事象がオザニモド 0.92 mg 群で 1 例（高血圧クリーゼ）に認められた（ISS Table 25.1.F.1）。また、3101 試験コホート 2（オープンラベルでのオザニモド投与）では、1 日目に症状を伴う徐脈が 1 例に認められた（PRC01-3101 CSR Listing 16.2.7.1）。オザニモド投与を受けた被験者のうち徐脈又は高血圧クリーゼが報告された被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 3101-[redacted] は 7[redacted] 歳男性であり、オザニモド投与にランダム化された。関連する病歴や併用薬はなかった。1 日目に非重篤な有害事象として徐脈が発現した。ベースラインの心拍数は 76 bpm であった。オザニモド 0.23 mg の初回投与後 6 時間の観察期間中の心拍数の最低値は投与後 5 時間の 46 bpm であり、投与後 6 時間には 48 bpm に増加したものの、モニタリングを延長した。試験組入れ前の心電図所見は、左脚前枝ブロック、左軸偏位、心拍数 60～80 bpm であった。投与後 6 時間の心電図所見は、平低 T 波、左脚前枝ブロック、左軸偏位（-30°～-90°）、PR 間隔 179 msec、心拍数 49 bpm であった。投与後 8 時間の心電図所見は、PR 間隔 201 msec、心拍数 45 bpm（記録された心拍数の最低値）であり、正常な T 波形態であった。投与後 9 時間の心電図所見は、PR 間隔 196 msec、心拍数 49 bpm であり、正常な T 波形態であった。本事象に対する治療は不要であり、また、治験薬を中断することなく継続した。本事象は 7 日目（規定外来院）に回復し、心拍数は 58 bpm であった。治験担当医師は本事象を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。
- 被験者番号 3101-[redacted] は 3[redacted] 歳男性であり、コホート 2 に組み入れられた。関連する病歴及び併用薬はなかった。初回投与後、頭痛、悪心及び頭部ふらふら感が発現し、同日に回復した。心拍数の最低値は投与後 2 時間の 43 bpm であり、投与後 5 時間後までにベースライン値を上回る値（57 bpm）に回復した（投与前の心拍数は 56 bpm）。これらの事象に対する治療は不要であり、また、モニタリングの延長も不要であった。投与後 6 時間の心電図所見は正常であった。
- 被験者番号 3101-[redacted] は 3[redacted] 歳男性であり、オザニモド投与にランダム化された。病歴として継続中の高血圧があったが、前治療及び併用療法として降圧薬の記録はなかった。1 日目に非重篤な有害事象として高血圧クリーゼが発現し、同日に回復した。1 日目のベースライン時の血圧は 138/100 mmHg であった。用量漸増期間中の心臓モニタリングで認められた血圧の最高値は、投与後 3 時間の 151/98 mmHg であった。投与後 6 時間の血圧は 129/94 mmHg であった。被験者は経口エナラプリル 5 mg の単回投与を受けた。その他の症状の報告はなく、治験薬を中断することなく継続した。治験担当医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

Approved v2.0

1 日目から 30 日目までに発現した有害事象

Pool F の 1～30 日目に認められた「心臓障害」SOC に該当する有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった［プラセボ群で 1.1%（3/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 0.8%（4/496 例）（うち 2 例は徐脈）］。1～30 日目に「血管障害」SOC に該当する有害事象がオザニモド 0.92 mg 群の 4 例（0.8%）で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。オザニモド 0.92 mg 群で 2 例以上に発現した有害事象はほてり［2 例（0.4%）］のみであった（Table 2.1.5.1-1）。

徐脈が報告されたオザニモド 0.92 mg 群の 2 例のうち、1 例では 1 日目に発現し（上述の被験者番号 3101-[redacted]）、1 例では 2 日目に発現した（後述）。また、コホート 2（オープンラベル）の導入期の 2 例で徐脈が報告された（PRC01-3101 CSR Listing 16.2.7.1）。

- 被験者番号 3101-[redacted] はオザニモド群の 2[redacted] 歳男性であり、非重篤な有害事象として徐脈が発現した。スクリーニング時の心電図所見は正常であり、心拍数は 68 bpm であった。1 日目の初回投与時モニタリングでの心拍数は 59～63 bpm であった。投与前の心電図で第一度房室ブロック及び左室肥大が認められた。投与後 6 時間では左室肥大のみが認められた。5 週目の来院時、被験者は 2 日目に徐脈が発現したと報告した。心拍数の報告はなかった。本事象に対する治療は実施されず、本事象は 8 日目に回復したと判断された。被験者は 35 日目まで治験薬の投与を継続したが、UC の悪化により投与を中止した。早期中止来院時（35 日目）の所見は、心拍数 68 bpm であり、心電図で非特異的心室内伝導遅延が認められた。30 日後の安全性追跡調査来院時の心拍数は 80 bpm であった。治験担当医師は、本事象を治験薬と多分関連ありと判断した。
- 被験者番号 3101-[redacted] はコホート 2 に組み入れられた 6[redacted] 歳女性であり、高血圧の既往があり、ペリンドプリル投与を受けていた。ベースライン時の投与前の心拍数は 61 bpm、血圧は 123/70 mmHg であった。投与 10 日目、高血圧に対してビソプロロールの投与が開始され、ペリンドプリルが増量された。同日に、医師がホルター心電図を実施したところ、夜間心拍数は 50 bpm～53 bpm であった。本有害事象は「ビソプロロールの使用に伴う徐脈」及び無力症と報告された。治験薬の投与が中断され、徐脈は 13 日目に回復した。投与 16 日目、高血圧（ただし血圧の高値を示す記録はない）及び洞性徐脈が発現した。心拍数は 54 bpm、血圧は 129/83 mmHg であった。心電図所見は心拍数 53 bpm であったが、それ以外は正常であった。これらの事象に対する治療は実施されなかった。高血圧は同日に回復したと報告された。洞性徐脈及び無力症は翌日に回復した。19 日目にオザニモドの投与を再開した。投与 20 日目、高血圧増悪、無力症及び徐脈が発現した。バイタルサインは提供されなかった。本事象に対して meldonium 及びオルメサルタンによる治療が実施された。22 日目にオザニモド投与が中止された。高血圧は 22 日目に回復した。29 日目の所見は、心拍数 53 bpm、血圧 150/82 mmHg であった。オザニモドの投与中止から 11 週間後の試験終了来院時、無力症は回復していたが、徐脈は継続していた。心拍数 53 bpm、血圧 132/81 mmHg であった。
- 被験者番号 3101-[redacted] はコホート 2 に組み入れられた 6[redacted] 歳女性であった。ベースラインの投与前の心拍数は 60 bpm であり、血圧は 116/73 mmHg であった。ベースライン心電図では第一度房室ブロックが認められ、PR 間隔は 212 msec であった。7 週間の投与後、被験者は夜の就寝前に頭部ふらふら感及び頭痛を感じた。被験者は、心拍数を確認し、一度は心拍数が 45 bpm まで

Approved v2.0

低下したと報告した。被験者は心臓専門医の診察を受け、臨床的に重要な異常は認められなかった。被験者は投与 9 週時の投与を最後に治験薬の投与を中止した。規定外来院時の心電図所見は、洞調律、心拍数 53 bpm、第一度房室ブロック、PR 間隔 222 msec、非特異的 ST 異常、正常な T 波形態であった。徐脈は治療を要することなく投与中止 4 日後に回復した。30 日後の追跡調査来院時の心電図所見は正常であった。関連する病歴として動脈性高血圧があった。降圧薬が併用されていたという記録はなかった。

Table 2.1.5.1-1: 1 日目から 30 日目までに発現した「心臓障害」及び「血管障害」SOC の有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合（Pool F、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[a]	Placebo (N=281) n (%)[b]	Ozanimod 0.92 mg (N=496) n (%)[b]
心臓障害	3 (1.1)	4 (0.8)
徐脈	0	2 (0.4)[c]
動悸	2 (0.7)	2 (0.4)
心室性期外収縮	1 (0.4)	0
血管障害	0	4 (0.8)
ほてり	0	2 (0.4)
高血圧クリーゼ	0	1 (0.2)
リンパ浮腫	0	1 (0.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Coded using MedDRA, version 22.1.

[b] Subjects were counted at most once per system organ class or preferred term for multiple occurrences.

[c] Includes the 1 ozanimod-treated subject who reported bradycardia on Day 1.

Note: All subjects received ozanimod 0.25 mg on Days 1 through 4, ozanimod 0.5 mg on Days 5 through 7, and then ozanimod 1 mg on Day 8 and beyond.

Note: Pool F Induction Period includes Studies RPC01-202 (Induction Period) and RPC01-3101 (Cohort 1 Induction Period).

Source: ISS Table 21.2.F.1.

導入期に発現した有害事象

Pool F で認められた「心臓障害」SOC に該当する有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった［プラセボ群で 1.4%（4/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 1.2%（6/496 例）］（ISS Table 8.1.F.1）。「血管障害」SOC に該当する有害事象の発現割合はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でわずかに高かった［0.4%（1 例）、2.0%（10 例）］。この差は主に高血圧及びほてりによるものであり、いずれもオザニモド 0.92 mg 群のみで認められた［それぞれ 6 例（1.2%）及び 2 例（0.4%）］。

Approved v2.0

SDEI

Pool F では、心臓への影響関連の SDEI の発現割合は低く、両投与群で同程度であった［プラセボ群で 0.7%（2/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 0.8%（4/496 例）］（Table 2.1.5.1-2）。

Table 2.1.5.1-2: 心臓への影響関連の SDEI の発現割合（Pool F、安全性解析対象集団）

Abnormality, Finding, or Preferred Term	Placebo (N=281) n (%)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N=496) n (%)
Number of Subjects with Any Cardiac SDEI[b]	**2 (0.7)**	**4 (0.8)**
Any Bradycardia Adverse Events[c]	0	2 (0.4)
徐脈	0	2 (0.4)
Vital Sign Heart Rate < 45 bpm	1 (0.4)	1 (0.2)
Cardiac Conduction	0	0
QT Prolongation[c]	1 (0.4)	1 (0.2)
Adverse Events	1 (0.4)	1 (0.2)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	1 (0.2)

bpm = beats per minute; ECG = electrocardiogram; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAP = Statistical Analysis Plan; SDEI = sponsor-designated event of interest.

[a] All subjects received ozanimod 0.25 mg on Days 1 to 4.

[b] Subjects were counted at most once per category (ie, cardiac) or subcategory (ie, bradycardia, cardiac conduction abnormalities, QT prolongation), data type (eg, ECG quantitative finding extended cardiac monitoring, adverse events), or SDEI criterion.

[c] The detailed SDEI search strategy, including lists of specific adverse event terms and objective criteria, is defined in the M5.3.5.4-1 UC ISS SAP Appendix 1.

Note: Coded using MedDRA, version 22.1.
Note: Pool F Induction Period includes Studies RPC01-202 (Induction Period) and RPC01-3101 (Cohort 1 Induction Period).
Source: ISS Table 30.4.F.1.

Pool G

有害事象

Pool G で投与 36 ヵ月までの 3 ヵ月ごとの曝露期間で新規に発現した「心臓障害」SOC 及び「血管障害」SOC に該当する主な有害事象をそれぞれ Table 2.1.5.1-3（プラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群、投与 0～12 ヵ月）及び Table 2.1.5.1-4（オザニモド 0.92 mg 群、投与 12～36 ヵ月）に要約する。オザニモド 0.92 mg 群での「心臓障害」SOC 及び「血管障害」SOC の主な有害事象は投与開始後 3 ヵ月以内に発現した（Table 2.1.5.1-3）。

Approved v2.0

「心臓障害」SOC では、徐脈はいずれも投与 3 ヵ月以内に発現した（いずれもオザニモド 0.92 mg 群）。また、洞性徐脈は投与 0～3 ヵ月、投与 6～9 ヵ月、及び 12～15 ヵ月でそれぞれ 1 件発現した（いずれもオザニモド 0.92 mg 群）。

「血管障害」SOC では、高血圧は各曝露期間でおおむね一定の頻度で発現した。また、高血圧クリーゼは投与 0～3 ヵ月（オザニモド 0.92 mg 群）、投与 3～6 ヵ月（プラセボ群）、及び投与 9～12 ヵ月（オザニモド 0.92 mg 群）でそれぞれ 1 件発現した。

「心臓障害」SOC 及び「血管障害」SOC に該当する有害事象として長期の蓄積毒性を示すものは認められなかった。

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-3: 投与 12 ヵ月までに発現した「心臓障害」及び「血管障害」SOC の有害事象の SOC 及び PT 別の期間別の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects							
	0 to 3 Months		3 to 6 Months		6 to 9 Months		9 to 12 Months	
Category Preferred Term[a,b]	Placebo (N = 508)	Ozanimod 0.92 mg (N=1158)	Placebo (N = 292)	Ozanimod 0.92 mg (N=1043)	Placebo (N = 223)	Ozanimod 0.92 mg (N=937)	Placebo (N = 181)	Ozanimod 0.92 mg (N=865)
Subjects with ≥ 1 Cardiac Disorders TEAE[c]	**4 (0.8)**	**17 (1.5)**	**0**	**1 (<0.1)**	**2 (0.9)**	**6 (0.6)**	**0**	**2 (0.2)**
徐脈	0	5 (0.4)	0	0	0	0	0	0
動悸	2 (0.4)	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
頻脈	0	3 (0.3)	0	1 (<0.1)	0	0	0	0
心房細動	0	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
不整脈	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)
Subjects with ≥ 1 Vascular Disorders TEAE[c]	**2 (0.4)**	**23 (2.0)**	**3 (1.0)**	**14 (1.3)**	**0**	**7 (0.7)**	**1 (0.6)**	**3 (0.3)**
高血圧	2 (0.4)	14 (1.2)	1 (0.3)	10 (1.0)	0	6 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.1)
ほてり	0	3 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)
高血圧クリーゼ	0	1 (<0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.1)
低血圧	0	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	0	0	0
蒼白	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Approved v2.0

[a] Coded using MedDRA, version 22.1.
[b] Subjects were counted at most once per SOC or PT for multiple occurrences.
[c] All PTs reported by more than 1 subject in either treatment group under the Cardiac Disorders SOC and Vascular Disorders SOC in 3MSU ISS Table 8.1.G are included.

Note: Each subject is counted once in the numerator of a subject incidence for each applicable specific TEAE in each interval where an event started. The denominator of a subject incidence is the number of subjects with time on study duration ≥ the lower bound of the particular interval.
Note: A total of 227 subjects, who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, were included in the total count of the 'Placebo' group.
Note: Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups.
Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
Source: 3MSU ISS Table 21.1.G.

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-4: 投与 12 ヵ月から投与 36 ヵ月までに発現した「心臓障害」及び「血管障害」SOC の有害事象の SOC 及び PT 別の期間別の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects							
	12 to 15 Months	**15 to 18 Months**	**18 to 21 Months**	**21 to 24 Months**	**24 to 27 Months**	**27 to 30 Months**	**30 to 33 Months**	**33 to 36 Months**
System Organ Class Preferred Term[a,b]	**Ozanimod 0.92 mg (N = 784)**	**Ozanimod 0.92 mg (N = 716)**	**Ozanimod 0.92 mg (N = 641)**	**Ozanimod 0.92 mg (N = 544)**	**Ozanimod 0.92 mg (N = 452)**	**Ozanimod 0.92 mg (N = 368)**	**Ozanimod 0.92 mg (N = 298)**	**Ozanimod 0.92 mg (N = 245)**
Subjects with ≥ 1 Cardiac Disorders TEAE[c]	**2 (0.3)**	**1 (0.1)**	**0**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.3)**	**0**
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Subjects with ≥ 1 Vascular Disorders TEAE[c]	**6 (0.8)**	**7 (1.0)**	**4 (0.6)**	**6 (1.1)**	**0**	**2 (0.5)**	**1 (0.3)**	**0**
高血圧	4 (0.5)	7 (1.0)	2 (0.3)	5 (0.9)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈硬化症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Approved v2.0

[a] Coded using MedDRA, version 22.1.
[b] Subjects were counted at most once per SOC or PT for multiple occurrences.
[c] All PTs reported by more than 1 subject in either treatment group under the Cardiac Disorders SOC and Vascular Disorders SOC in 3MSU ISS Table 8.1.G are included.

Note: Each subject is counted once in the numerator of a subject incidence for each applicable specific TEAE in each interval where an event started. The denominator of a subject incidence is the number of subjects with time on study duration ≥ the lower bound of the particular interval.
Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
Note: The placebo treatment group is not included in this table as there were only 39 subjects from Months 12 to 15, 1 subject from Months 15 to 18, Months 18 to 21, and Months 21 to 24, and no subjects thereafter.
Source: 3MSU ISS Table 21.1.G.

Approved v2.0

SDEI

Pool G では、心臓への影響関連の SDEI の発現割合は低く、両投与群で同程度であった［プラセボ群で 0.6%（3/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 1.1%（13/1158 例）］（Table 2.1.5.1-5）。

Pool G での徐脈の発現率（1000 人年あたり）は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でわずかに低かった（プラセボ群 8.1、オザニモド 0.92 mg 群 6.9）（3MSU ISS Table 30.1.4.G）。また、Pool G での QT 延長の発現率（1000 人年あたり）は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で低かった（それぞれ 8.1、1.8）（3MSU ISS Table 30.1.4.G）。

Table 2.1.5.1-5: 心臓への影響関連の SDEI の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団）

Abnormality, Finding, or Preferred Term	Placebo (N=508) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N=1158) n (%)
Number of Subjects with Any Cardiac SDEI[a]	**3 (0.6)**	**13 (1.1)**
Any Bradycardia Adverse Events[b]	0	7 (0.6)
徐脈	0	5 (0.4)
洞性徐脈	0	3 (0.3)
Vital Sign Heart Rate < 45 bpm	1 (0.2)	3 (0.3)
Cardiac Conduction	0	0
QT Prolongation[b]	2 (0.4)	4 (0.3)
Adverse Events	2 (0.4)	4 (0.3)
心電図 QT 延長	2 (0.4)	3 (0.3)
心室性頻脈	0	1 (< 0.1)

ECG = electrocardiogram; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAP = Statistical Analysis Plan; SDEI = sponsor-designated event of interest.

[a] Subjects were counted at most once per category (ie, cardiac) or subcategory (ie, bradycardia, cardiac conduction abnormalities, QT prolongation), data type (eg, ECG quantitative finding extended cardiac monitoring, adverse events), or SDEI criterion or treatment group.

[b] The detailed SDEI search strategy, including lists of specific adverse event terms and objective criteria, is defined in the ISS SAP Appendix 1.

Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
Note: A total of 227 subjects, who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, were included in the total count of the 'Placebo' group.
Note: Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups.
Note: Coded using MedDRA, version 22.1.
Source: 3MSU ISS Table 30.4.G

Approved v2.0

2.1.5.1.1.2　バイタルサイン

RPC01-3103 試験

導入期

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

治験実施計画書改訂第 2 版までに登録された被験者では全例を対象に治験薬の初回投与後 6 時間の毎時の心臓モニタリングが実施されていた（2.1.5.1.1.4 項）。初回投与後 6 時間心臓モニタリングでのバイタルサインの仰臥位及び立位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量を Table 2.1.5.1-6 及び Table 2.1.5.1-7 に要約する。また、仰臥位及び立位脈拍数の最低値のカテゴリーごとの分布を Table 2.1.5.1-8 に示す。OLE 期で初めてオザニモドを投与された被験者での結果は OLE 期の項で後述する。

初回投与後 6 時間心臓モニタリングでバイタルサインを測定された被験者はプラセボ群で 24 例、オザニモド 0.46 mg 群で 21 例、オザニモド 0.92 mg 群で 22 例であった。

初回投与後 6 時間心臓モニタリングでの仰臥位脈拍数の平均値は、プラセボ群で 66.7 bpm～70.0 bpm の範囲、オザニモド 0.46 mg 群で 68.3 bpm～72.3 bpm の範囲、オザニモド 0.92 mg 群で 67.2 bpm～73.0 bpm の範囲で変化した（以下同順）。オザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群のいずれでも仰臥位脈拍数が 50 bpm を下回る被験者はいなかった（Table 2.1.5.1-6、Table 2.1.5.1-8）。初回投与後 6 時間心臓モニタリングでの立位脈拍数の平均値は、プラセボ群で 78.6 bpm～87.7 bpm の範囲、オザニモド 0.46 mg 群で 80.1 bpm～85.8 bpm の範囲、オザニモド 0.92 mg 群で 76.0 bpm～84.5 bpm の範囲で変化した（以下同順）。オザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群のいずれでも立位脈拍数が 50 bpm を下回る被験者はいなかった（Table 2.1.5.1-7、Table 2.1.5.1-8）。

このように、オザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群では脈拍数の平均値がわずかに低下したものの、45 bpm を下回ることなく、徐脈に関連する有害事象も報告されなかった（2.1.5.1.1.1 項）。

Table 2.1.5.1-6:　1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者でのバイタルサインの仰臥位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

Assessment BL or hour(s) post dose		Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Subjects with measurements		24	21	22	43
Pulse rate, supine (bpm)					
Actual value					
BL	Mean ± SD	68.5 ± 10.03	71.3 ± 10.34	69.1 ± 8.84	70.2 ± 9.66
	Median (min, max)	67.0 (55, 107)	70.5 (53, 99)	68.0 (55, 93)	69.0 (53, 99)
1 hr	Mean ± SD	66.7 ± 9.07	69.3 ± 9.90	73.0 ± 9.18	71.2 ± 9.60

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-6: **1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者でのバイタルサインの仰臥位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）**

Assessment BL or hour(s) post dose		Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
	Median (min, max)	66.5 (54, 89)	65.0 (55, 88)	74.0 (56, 94)	71.0 (55, 94)
2 hrs	Mean ± SD	69.4 ± 9.48	72.3 ± 10.35	70.1 ± 8.89	71.2 ± 9.57
	Median (min, max)	70.0 (54, 86)	71.0 (56, 93)	69.0 (52, 84)	70.0 (52, 93)
3 hrs	Mean ± SD	70.0 ± 9.50	72.2 ± 9.43	67.7 ± 10.26	69.9 ± 10.01
	Median (min, max)	70.0 (56, 92)	68.0 (59, 90)	67.0 (50, 87)	68.0 (50, 90)
4 hrs	Mean ± SD	68.5 ± 7.62	70.1 ± 8.99	70.2 ± 7.99	70.1 ± 8.39
	Median (min, max)	68.0 (54, 82)	69.0 (58, 90)	67.5 (55, 84)	68.0 (55, 90)
5 hrs	Mean ± SD	66.9 ± 7.10	69.3 ± 9.63	68.2 ± 9.47	68.7 ± 9.45
	Median (min, max)	66.0 (56, 83)	67.0 (56, 93)	67.0 (53, 89)	67.0 (53, 93)
6 hrs	Mean ± SD	67.8 ± 9.92	68.3 ± 8.57	67.2 ± 8.22	67.7 ± 8.31
	Median (min, max)	69.5 (54, 96)	71.0 (54, 84)	66.0 (54, 86)	68.0 (54, 86)
Change from baseline					
1 hr	Mean ± SD	-0.5 ± 5.60	-2.2 ± 7.47	0.4 ± 8.48	-0.9 ± 8.02
	Median (min, max)	0.5 (-11, 10)	0.0 (-18, 11)	0.5 (-12, 19)	0.0 (-18, 19)
2 hrs	Mean ± SD	2.2 ± 7.87	0.7 ± 8.63	-2.4 ± 7.27	-0.9 ± 8.03
	Median (min, max)	1.5 (-10, 18)	3.0 (-18, 16)	-2.5 (-16, 9)	-1.0 (-18, 16)
3 hrs	Mean ± SD	2.8 ± 8.50	0.7 ± 8.38	-4.8 ± 7.25	-2.1 ± 8.21
	Median (min, max)	3.5 (-16, 16)	2.0 (-11, 16)	-5.5 (-17, 10)	-1.0 (-17, 16)
4 hrs	Mean ± SD	1.3 ± 7.40	-1.5 ± 9.72	-2.4 ± 8.29	-1.9 ± 8.92
	Median (min, max)	1.0 (-15, 16)	2.0 (-17, 13)	-3.0 (-15, 22)	0.0 (-17, 22)
5 hrs	Mean ± SD	-0.3 ± 6.15	-2.3 ± 9.68	-4.3 ± 7.71	-3.3 ± 8.68
	Median (min, max)	0.5 (-15, 12)	-1.0 (-24, 16)	-3.5 (-22, 11)	-3.0 (-24, 16)
6 hrs	Mean ± SD	0.6 ± 7.95	-3.3 ± 9.13	-5.3 ± 7.75	-4.3 ± 8.41
	Median (min, max)	1.0 (-10, 31)	-2.0 (-21, 11)	-5.0 (-22, 11)	-3.0 (-22, 11)

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.4.4A

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-7: **1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者でのバイタルサインの立位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）**

Assessment BL or hour(s) post dose		Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Subjects with measurements		24	21	22	43
Pulse rate, standing (bpm)					
Actual value					
BL	Mean ± SD	81.0 ± 13.97	85.0 ± 12.24	82.8 ± 11.33	83.9 ± 11.81
	Median (min, max)	80.0 (59, 118)	84.5 (60, 114)	83.0 (61, 106)	83.0 (60, 114)
1 hr	Mean ± SD	78.6 ± 11.64	82.5 ± 12.42	84.5 ± 9.48	83.5 ± 10.92
	Median (min, max)	78.0 (58, 100)	86.0 (66, 105)	84.0 (65, 101)	84.0 (65, 105)
2 hrs	Mean ± SD	84.4 ± 12.45	85.8 ± 14.71	80.2 ± 9.69	82.9 ± 12.57
	Median (min, max)	87.5 (60, 103)	86.0 (60, 120)	80.0 (60, 96)	83.0 (60, 120)
3 hrs	Mean ± SD	87.7 ± 13.12	83.7 ± 13.08	80.4 ± 8.66	82.0 ± 11.03
	Median (min, max)	86.0 (63, 117)	83.0 (65, 101)	84.0 (60, 89)	84.0 (60, 101)
4 hrs	Mean ± SD	85.2 ± 9.39	82.2 ± 10.12	80.8 ± 9.60	81.5 ± 9.77
	Median (min, max)	83.0 (66, 103)	83.0 (59, 96)	81.5 (58, 101)	82.0 (58, 101)
5 hrs	Mean ± SD	80.4 ± 9.59	80.2 ± 9.65	79.6 ± 11.31	79.9 ± 10.41
	Median (min, max)	78.5 (63, 101)	79.0 (63, 95)	79.0 (60, 111)	79.0 (60, 111)
6 hrs	Mean ± SD	79.3 ± 9.68	80.1 ± 9.29	76.0 ± 9.40	78.0 ± 9.47
	Median (min, max)	79.0 (58, 95)	80.0 (62, 93)	75.5 (57, 92)	76.0 (57, 93)
Change from baseline					
1 hr	Mean ± SD	-1.3 ± 7.84	-1.4 ± 9.29	1.9 ± 9.79	0.3 ± 9.58
	Median (min, max)	-2.0 (-22, 15)	0.0 (-16, 17)	1.0 (-14, 19)	1.0 (-16, 19)
2 hrs	Mean ± SD	4.5 ± 10.68	1.9 ± 11.57	-2.4 ± 8.70	-0.3 ± 10.31
	Median (min, max)	2.5 (-10, 26)	2.0 (-22, 34)	-3.5 (-23, 18)	-1.0 (-23, 34)
3 hrs	Mean ± SD	7.9 ± 11.75	-0.2 ± 10.40	-2.2 ± 8.51	-1.2 ± 9.42
	Median (min, max)	7.5 (-17, 30)	2.0 (-18, 18)	-2.0 (-16, 16)	-2.0 (-18, 18)
4 hrs	Mean ± SD	5.3 ± 10.19	-1.7 ± 10.86	-1.8 ± 9.55	-1.7 ± 10.09
	Median (min, max)	5.0 (-18, 24)	-1.0 (-23, 19)	-1.0 (-15, 18)	-1.0 (-23, 19)
5 hrs	Mean ± SD	0.5 ± 10.32	-3.7 ± 9.84	-2.9 ± 12.03	-3.3 ± 10.89
	Median (min, max)	3.0 (-19, 20)	-1.0 (-19, 15)	-4.0 (-20, 28)	-2.0 (-20, 28)
6 hrs	Mean ± SD	-0.6 ± 8.70	-3.8 ± 8.58	-6.5 ± 10.59	-5.2 ± 9.65
	Median (min, max)	-2.5 (-20, 19)	-5.0 (-20, 12)	-7.0 (-25, 15)	-6.0 (-25, 15)

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.4.4A

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-8: **1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者での投与 6 時間目までの仰臥位及び立位脈拍数の最低値のカテゴリーごとの分布（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）**

Assessment Hour(s) post dose	Placebo (N = 65) n (%)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65) n (%)	Ozanimod Total (N = 133) n (%)
Subjects with measurements	24	21	22	43
Pulse rate, supine (bpm)				
>= 65	8 (33.3)	10 (47.6)	9 (40.9)	19 (44.2)
60-64	6 (25.0)	3 (14.3)	6 (27.3)	9 (20.9)
55-59	7 (29.2)	7 (33.3)	5 (22.7)	12 (27.9)
50-54	3 (12.5)	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (7.0)
45-49	0	0	0	0
40-44	0	0	0	0
35-39	0	0	0	0
< 35	0	0	0	0
Pulse rate, standing (bpm)				
>= 65	19 (79.2)	18 (85.7)	19 (86.4)	37 (86.0)
60-64	3 (12.5)	2 (9.5)	2 (9.1)	4 (9.3)
55-59	2 (8.3)	1 (4.8)	1 (4.5)	2 (4.7)
50-54	0	0	0	0
45-49	0	0	0	0
40-44	0	0	0	0
35-39	0	0	0	0
< 35	0	0	0	0

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.4.2

心臓モニタリングを延長した被験者での脈拍数

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

Approved v2.0

導入期全体での脈拍数

仰臥位及び立位脈拍数の導入期での最低値の実測値及びベースラインからの変化量を Table 2.1.5.1-9 に示す。

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

Table 2.1.5.1-9: 仰臥位及び立位脈拍数の導入期での最低値の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

Assessment Hour(s) post dose	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Subjects with measurements	64	67	63	130
Pulse rate, supine (bpm)				
Actual value (lowest)				
Mean ± SD	63.5 ± 9.27	65.1 ± 9.10	62.3 ± 7.32	63.7 ± 8.36
Median (min, max)	61.5 (49, 108)	63.0 (52, 97)	61.0 (50, 86)	62.5 (50, 97)
Change from baseline				
Mean ± SD	-4.8 ± 7.76	-6.1 ± 8.81	-6.6 ± 7.25	-6.4 ± 8.06
Median (min, max)	-5.0 (-25, 23)	-4.0 (-41, 10)	-6.0 (-22, 12)	-5.0 (-41, 12)
Pulse rate, standing (bpm)				
Actual value (lowest)				
Mean ± SD	75.5 ± 12.19	74.4 ± 11.93	70.7 ± 8.56	72.6 ± 10.56
Median (min, max)	76.0 (49, 116)	73.0 (48, 121)	70.0 (53, 95)	71.0 (48, 121)
Change from baseline				
Mean ± SD	-5.5 ± 11.42	-10.8 ± 11.02	-12.2 ± 9.85	-11.5 ± 10.45
Median (min, max)	-4.0 (-43, 15)	-12.0 (-38, 22)	-14.0 (-44, 8)	-12.0 (-44, 22)

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.4.4A

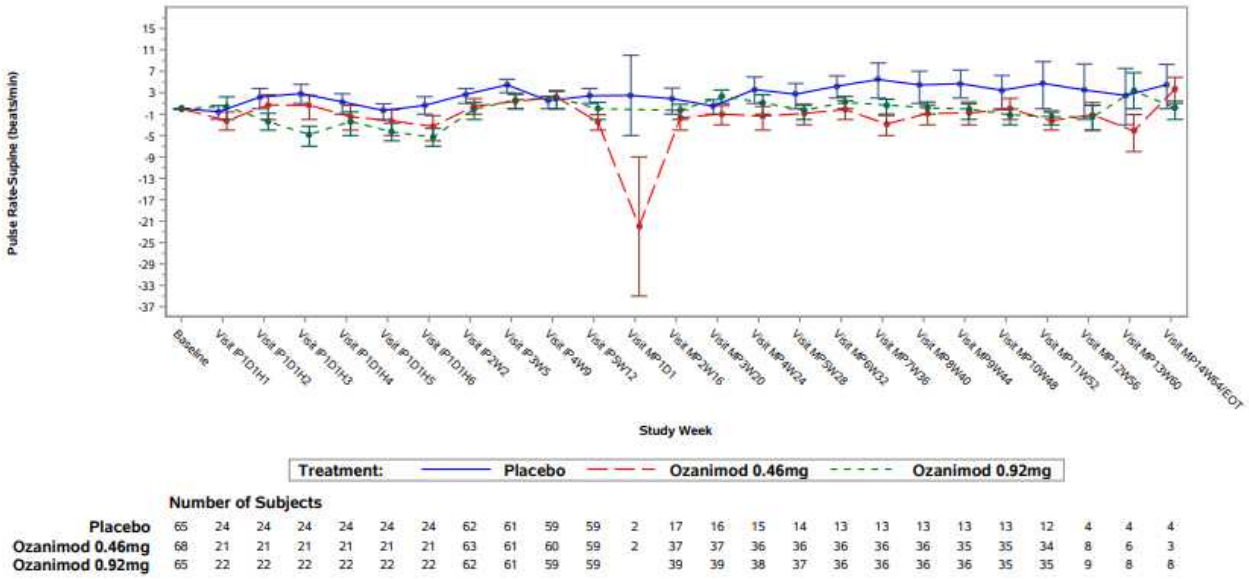
導入期＋維持期

維持期（16 週目以降）での仰臥位脈拍数の実測値の平均値の範囲は、プラセボ群で 63.5～70.5 bpm、オザニモド 0.46 mg 群で 65.2～70.7 bpm、オザニモド 0.92 mg 群で 66.6～74.8 bpm であった。維持期（16 週目以降）での仰臥位脈拍数のベースラインからの変化量の平均値の範囲は、プラセボ群で 0.5～5.5 bpm、オザニモド 0.46 mg 群で−4.2～3.7 bpm、オザニモド 0.92 mg 群で−1.6～3.4 bpm であった。

Approved v2.0

仰臥位脈拍数の実測値及びベースラインから変化量に投与群間で臨床的に重要な差異は認められなかった（3103 CSR Table 14.3.4.4B）。仰臥位及び立位脈拍数の導入期での実測値の推移を 3103 CSR Figure 14.3.2.1.1 に示す。仰臥位及び立位脈拍数の導入期でのベースラインからの変化量の推移を Figure 2.1.5.1-1 及び Figure 2.1.5.1-2 に示す。

Figure 2.1.5.1-1: バイタルサインの仰臥位脈拍数のベースラインからの変化量の推移（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

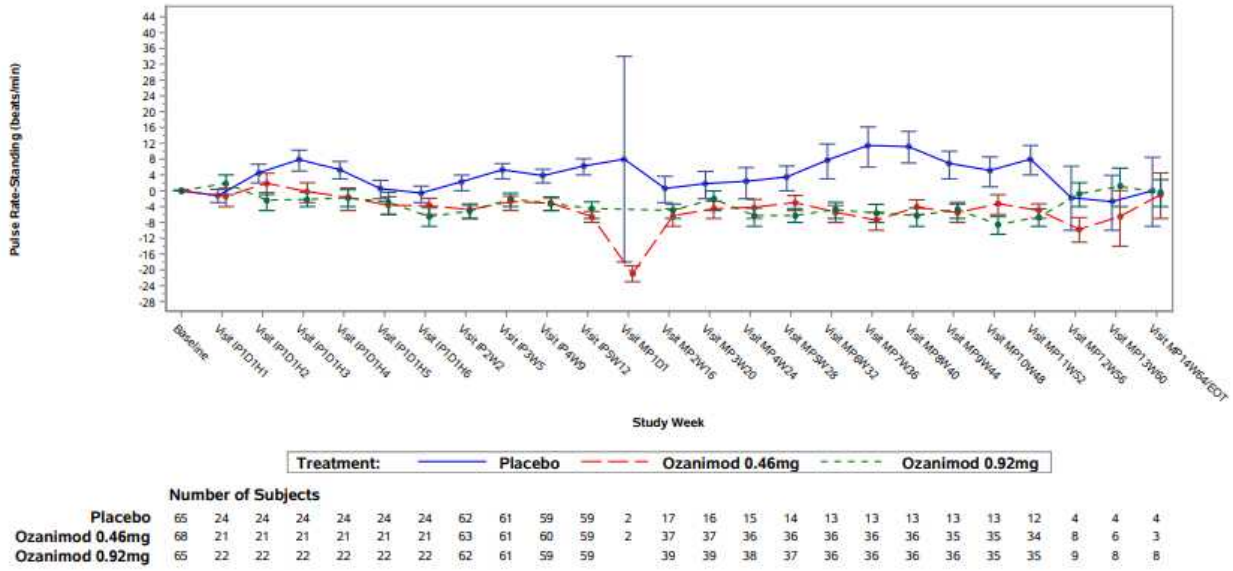


Number of Subjects																								
Placebo	65	24	24	24	24	24	24	62	61	59	59	2	17	16	15	14	13	13	13	13	13	12	4	4	4
Ozanimod 0.46mg	68	21	21	21	21	21	21	63	61	60	59	2	37	37	36	36	36	36	36	35	35	34	8	6	3
Ozanimod 0.92mg	65	22	22	22	22	22	22	62	61	59	59		39	39	38	37	36	36	36	36	35	35	9	8	8

Note: Visit MP1D1 should be interpreted with caution due to very limited sample size. This is because procedures other than endoscopy were repeated for 2 subjects as Visit MP1D1 occurred beyond 14 days of Visit IP5W12. For more details, see Footnote e in Table 3 of the RPC01-3103 Protocol.
Source: RPC01-3103 CSR Figure 14.3.2.1.2

Approved v2.0

Figure 2.1.5.1-2: **バイタルサインの立位脈拍数のベースラインからの変化量の推移（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）**



Note: Visit MP1D1 should be interpreted with caution due to very limited sample size. This is because procedures other than endoscopy were repeated for 2 subjects as Visit MP1D1 occurred beyond 14 days of Visit IP5W12. For more details, see Footnote e in Table 3 of RPC01-3103 Protocol.
Source: RPC01-3103 CSR Figure 14.3.2.1.2

OLE 期

OLE 期で初めてオザニモドを投与された被験者での初回投与後 6 時間までのバイタルサインの脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量

OLE 期ではいずれの被験者も漸増で投与を開始した。治験実施計画書改訂第 2 版までは全被験者で投与後 6 時間の心臓モニタリングを実施した。投与後 6 時間心臓モニタリングでのバイタルサインの仰臥位及び立位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量を Table 2.1.5.1-10 及び Table 2.1.5.1-11 に要約する。

導入期及び維持期でプラセボを投与され OLE 期で初めてオザニモドを投与された被験者のうち投与後 6 時間心臓モニタリングでバイタルサインを測定された被験者は 15 例であった。当該 15 例での投与後 6 時間心臓モニタリングでの仰臥位脈拍数の平均値は 67.9 bpm～70.7 bpm の範囲であった。仰臥位脈拍数の最低値は 51 bpm であり、仰臥位脈拍数の最低値が 50 bpm 未満となる被験者はいなかった。仰臥位脈拍数のベースラインからの変化量の平均値は−1.4 bpm～1.5 bpm の範囲であった。仰臥位脈拍数のベースラインからの変化量の平均値に最大の低下が認められたのは投与 5 時間後であった。

Approved v2.0

投与後 6 時間心臓モニタリングでの立位脈拍数の平均値は 81.3 bpm～85.9 bpm の範囲であった。立位脈拍数の最低値は 56 bpm であった。立位脈拍数のベースラインからの変化量の平均値は 0.8 bpm～5.3 bpm の範囲であった。なお、OLE 期 8 日目に 1 例で仰臥位脈拍数が 43 bpm、立位脈拍数が 47 bpm となった（被験者番号 3103-[redacted]）。本被験者の詳細は 2.1.5.1.1.1 項に示す。

Table 2.1.5.1-10: OLE 期 1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者でのバイタルサインの仰臥位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

Assessment BL and hour(s) post dose		Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
Subjects with measurements		15	11	8	34
Pulse rate, supine (bpm)					
Actual value					
BL	Mean ± SD	67.6 ± 9.96	70.9 ± 10.27	68.9 ± 8.62	69.1 ± 9.69
	Median (min, max)	65.0 (55,107)	70.0 (53, 99)	68.5 (55, 93)	68.0 (53, 107)
1 hr	Mean ± SD	70.3 ± 7.85	71.4 ± 12.40	68.4 ± 9.96	70.2 ± 9.75
	Median (min, max)	72.0 (58, 82)	66.0 (56, 91)	67.0 (55, 83)	67.5 (55, 91)
2 hrs	Mean ± SD	69.6 ± 11.08	71.5 ± 10.47	71.9 ± 11.78	70.7 ± 10.76
	Median (min, max)	71.0 (52, 93)	68.0 (59, 97)	70.0 (57, 93)	69.5 (52, 97)
3 hrs	Mean ± SD	68.7 ± 8.78	77.0 ± 9.11	75.3 ± 11.12	72.9 ± 9.95
	Median (min, max)	68.0 (55, 84)	77.0 (64, 96)	76.0 (60, 92)	73.0 (55, 96)
4 hrs	Mean ± SD	70.7 ± 8.15	74.7 ± 10.76	72.5 ± 13.47	72.4 ±10.24
	Median (min, max)	70.0 (56, 86)	76.0 (58, 91)	72.0 (57, 96)	73.0 (56, 96)
5 hrs	Mean ± SD	67.9 ± 9.78	73.0 ± 11.21	69.4 ± 11.46	69.9 ±10.57
	Median (min, max)	67.0 (51, 83)	75.0 (55, 88)	69.5 (57, 92)	69.5 (51, 92)
6 hrs	Mean ± SD	68.2 ± 7.14	72.4 ± 9.95	67.4 ± 9.69	69.4 ± 8.73
	Median (min, max)	70.0 (57, 79)	75.0 (56, 88)	67.0 (56, 86)	70.0 (56, 88)
Change from baseline					
1 hr	Mean ± SD	1.0 ± 6.63	-0.5 ± 9.64	-2.9 ± 8.41	-0.4 ± 8.01
	Median (min, max)	3.0 (-14, 13)	1.0 (-20, 13)	-5.0 (-11, 10)	1.0 (-20, 13)
2 hrs	Mean ± SD	0.3 ± 8.49	-0.4 ± 11.94	0.6 ± 12.35	0.2 ± 10.31
	Median (min, max)	1.0 (-13, 17)	0.0 (-17, 19)	-4.0 (-11, 23)	0.0 (-17, 23)
3 hrs	Mean ± SD	-0.5 ± 7.65	5.2 ± 12.89	4.0 ± 12.56	2.4 ± 10.76
	Median (min, max)	-1.0 (-12, 11)	6.0 (-16, 26)	0.5 (-8, 27)	1.5 (-16, 27)
4 hrs	Mean ± SD	1.5 ± 8.14	2.9 ± 12.84	1.3 ± 12.78	1.9 ± 10.64
	Median (min, max)	4.0 (-12, 16)	7.0 (-18, 23)	0.5 (-16, 25)	3.0 (-18, 25)

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-10: OLE 期 1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者でのバイタルサインの仰臥位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

Assessment BL and hour(s) post dose		Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
5 hrs	Mean ± SD	-1.4 ± 8.38	1.2 ± 13.59	-1.9 ± 11.80	-0.7 ± 10.82
	Median (min, max)	2.0 (-17, 9)	7.0 (-24, 18)	-4.0 (-16, 16)	0.5 (-24, 18)
6 hrs	Mean ± SD	-1.1 ± 5.85	0.5 ± 10.14	-3.9 ± 10.08	-1.2 ± 8.37
	Median (min, max)	0.0 (-11, 10)	2.0 (-16, 18)	-7.0 (-17, 13)	-0.5 (-17, 18)

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.4.4C

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

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

Table 2.1.5.1-11: OLE 期 1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者でのバイタルサインの立位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

Assessment BL and hour(s) post dose		Placebo[a] (N=56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N= 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N= 56)	Total[b] (N= 168)
Subjects with measurements		15	11	8	34
Pulse rate, standing (bpm)					
Actual value					
BL	Mean ± SD	79.9 ± 13.99	85.1 ± 12.01	83.1 ± 11.73	82.7 ± 12.73
	Median (min, max)	78.0 (59, 118)	85.0 (60, 114)	83.0 (61, 106)	82.0 (59, 118)
1 hr	Mean ± SD	82.9 ± 14.13	77.0 ± 13.84	76.8 ± 9.50	79.6 ± 13.09
	Median (min, max)	82.0 (63, 104)	75.0 (57, 98)	78.5 (58, 89)	78.0 (57, 104)
2 hrs	Mean ± SD	85.9 ± 14.15	81.8 ± 10.39	82.0 ± 12.46	83.6 ± 12.43
	Median (min, max)	87.0 (63, 112)	79.0 (66, 100)	79.0 (65, 104)	81.0 (63, 112)
3 hrs	Mean ± SD	85.8 ± 13.54	83.1 ± 11.34	84.8 ± 11.08	84.7 ± 12.01
	Median (min, max)	86.0 (62, 111)	82.0 (68, 100)	83.0 (68, 101)	84.5 (62, 111)
4 hrs	Mean ± SD	85.0 ± 13.74	83.3 ± 11.43	81.5 ± 12.69	83.6 ± 12.48
	Median (min, max)	83.0 (64, 110)	85.0 (64, 97)	79.0 (64, 101)	82.5 (64, 110)
5 hrs	Mean ± SD	81.7 ± 12.31	82.5 ± 11.76	78.5 ± 13.06	81.2 ± 12.03
	Median (min, max)	79.0 (61, 111)	85.0 (64, 96)	73.5 (61, 100)	79.5 (61, 111)
6 hrs	Mean ± SD	81.3 ± 12.85	80.3 ± 11.69	75.9 ± 10.37	79.7 ± 11.80
	Median (min, max)	83.0 (56, 104)	86.0 (61, 91)	73.0 (59, 91)	81.5 (56, 104)

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-11: OLE 期 1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者でのバイタルサインの立位脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

Assessment BL and hour(s) post dose		Placebo[a] (N=56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N= 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N= 56)	Total[b] (N= 168)
Change from baseline					
1 hr	Mean ± SD	2.4 ± 7.69	-9.0 ± 10.57	-3.5 ± 11.25	-2.7 ± 10.54
	Median (min, max)	5.0 (-11, 16)	-11.0 (-23, 8)	-4.5 (-21, 16)	-3.0 (-23, 16)
2 hrs	Mean ± SD	5.3 ± 11.52	-4.2 ± 10.37	1.8 ± 15.53	1.4 ± 12.55
	Median (min, max)	1.0 (-12, 26)	-1.0 (-24, 10)	-1.5 (-23, 31)	0.0 (-24, 31)
3 hrs	Mean ± SD	5.3 ± 7.69	-2.9 ± 11.68	4.5 ± 13.64	2.4 ± 10.96
	Median (min, max)	8.0 (-8, 17)	-5.0 (-20, 21)	1.5 (-19, 28)	2.0 (-20, 28)
4 hrs	Mean ± SD	4.5 ± 9.78	-2.7 ± 12.17	1.3 ± 12.24	1.4 ± 11.28
	Median (min, max)	5.0 (-13, 24)	-1.0 (-22, 14)	-1.0 (-13, 23)	2.5 (-22, 24)
5 hrs	Mean ± SD	1.1 ± 10.82	-3.5 ± 12.68	-1.8 ± 13.35	-1.0 ± 11.85
	Median (min, max)	3.0 (-20, 17)	1.0 (-26, 11)	0.5 (-27, 18)	1.0 (-27, 18)
6 hrs	Mean ± SD	0.8 ± 8.85	-5.7 ± 11.47	-4.4 ± 14.89	-2.5 ± 11.38
	Median (min, max)	3.0 (-11, 16)	0.0 (-24, 8)	-9.5 (-27, 18)	-0.5 (-27, 18)

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.4.4C

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

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

海外臨床試験での安全性データ

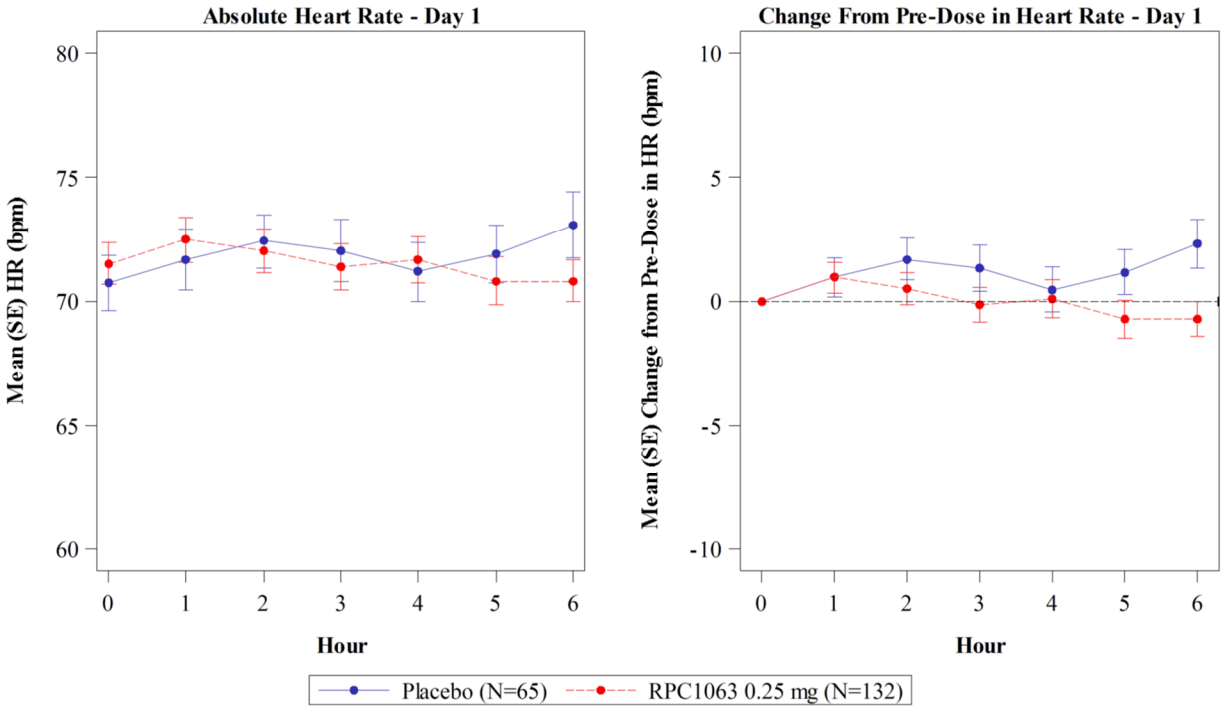
RPC01-202 試験

心臓モニタリングでのバイタルサインの脈拍数

1 日目の投与 0～6 時間のバイタルサインの脈拍数及び投与前ベースラインからの変化量を Figure 2.1.5.1-3 に示す。ベースラインの脈拍数はプラセボ群とオザニモド群で同程度であった。プラセボ群と比べてオザニモド群では脈拍数の漸増が穏やかであった。オザニモド群では脈拍数の平均値が、投与 4 時間までプラセボ群と同程度であり、投与 5 時間及び投与 6 時間でベースラインから 0.7 bpm 減少した。プラセボ群では脈拍数が特に投与 5 時間と投与 6 時間にかけて漸増し、ベースラインからの増加量は投与 5 時間で 1.2 bpm、投与 6 時間で 2.3 bpm であった。

Approved v2.0

Figure 2.1.5.1-3: **投与 1 日目での脈拍数及び投与前ベースラインからの変化量（RPC01-202 試験、安全性解析対象集団）**



bpm = beats per minute; HR = heart rate; RPC1063 = ozanimod HCl; SE = standard error.
Note: On Day 1 (titration), subjects assigned to ozanimod 0.5 mg and 1 mg treatment groups all received a dose of 0.25 mg of study drug.
Source: RPC01-202 CSR Figure 4.

1 日目の投与 6 時間までの脈拍数の最低値の分布を Table 2.1.5.1-12 に示す。脈拍数の最低値が 45 bpm 未満であった被験者は 1 例のみであった（詳細は 202 CSR Section 12.5.1.1 を参照）。

Table 2.1.5.1-12: **1 日目の投与 6 時間までの毎時のバイタルサインの脈拍数の最低値の分布（RPC01-202 試験、安全性解析対象集団）**

Minimum Heart Rate (bpm)	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.92 mg (N=132)
≥ 65	39 (60.0%)	74 (56.1%)
60 – 64	15 (23.1%)	33 (25.0%)
55 – 59	7 (10.8%)	15 (11.4%)
50 – 54	4 (6.2%)	7 (5.3%)
45 – 49	0	2 (1.5%)
40 – 44	0	1 (0.8%)
< 40	0	0

Approved v2.0

Note: On Day 1, patients assigned to RPC1063 0.5 mg and 1 mg treatment groups all received a dose of 0.25 mg of study drug. Categories are mutually exclusive.
Source: RPC01-202 CSR Table 37

202 試験では試験開始当初は 5 日目及び 8 日目に心臓モニタリングを実施した。5 日目のバイタルサインの脈拍数のデータを有する被験者数は全投与群の合計で 19 例であった（202 CSR Section 12.5.1.1）。データの数が限られるため結果の解釈に限界があるが、5 日目のオザニモドを投与した被験者での投与 6 時間までの脈拍数の平均値は、プラセボを投与した被験者と比べて大きな差異はなく、投与前と比べても大きな差異はなかった。

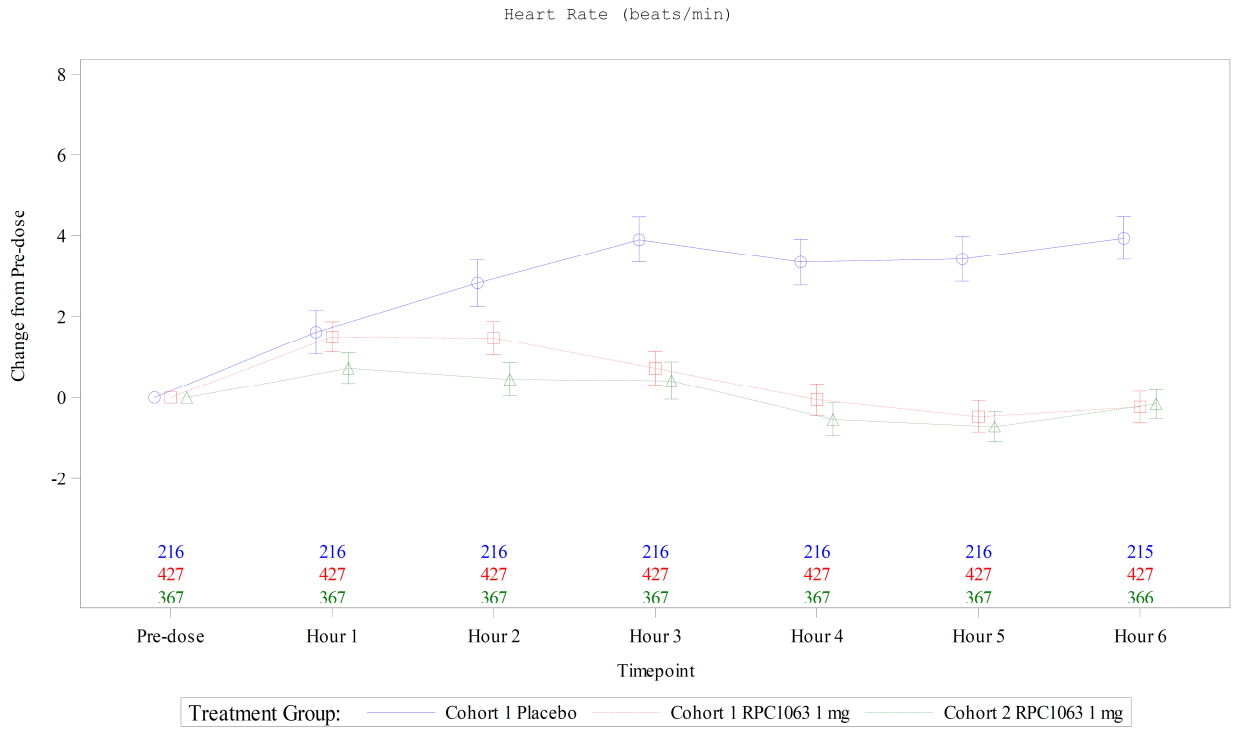
RPC01-3101 試験

3101 試験の 1 日目の投与 0～6 時間の座位又は仰臥位脈拍数のベースラインからの変化量の平均値を Figure 2.1.5.1-4 に示す。ベースラインの座位又は仰臥位脈拍数の平均値はコホート 1（二重盲検コホート）のプラセボ群とオザニモド群で同程度であった（それぞれ 72.3 bpm 及び 71.4 bpm、3101 CSR Table 14.3.5.1.1A）。1 日目の投与 0～6 時間のバイタルサインの脈拍数及びベースラインからの変化量の平均値から、オザニモド 0.23 mg 初回投与後の脈拍数は比較的安定していることが示された。コホート 1 オザニモド群では脈拍数が投与開始にベースラインからわずかに上昇したのち減少した。脈拍数の減少量の平均値は投与 5 時間で最大となり［ベースラインからの変化量の平均値：プラセボ群 3.4 bpm（脈拍数 75.8 bpm）、オザニモド群−0.5 bpm（脈拍数 70.8 bpm）］、投与 6 時間でベースライン値へと回復した［ベースラインからの変化量の平均値：プラセボ群 3.9 bpm（実測値 76.3 bpm）、オザニモド群−0.2 bpm（脈拍数 71.1 bpm）］。コホート 2（非盲検コホート、オザニモド投与）でも同様の傾向が認められた（3101 CSR Section 12.5.1.1）。

1 日目の投与 6 時間までに、1 例（被験者番号 3101-[redacted]、コホート 2）で投与 2 時間でのバイタルサインの脈拍数が 45 bpm 未満となった（3101 CSR Table 14.3.5.1.3A）（この被験者の詳細は 2.1.5.1.1.1 項を参照）。

Approved v2.0

Figure 2.1.5.1-4: **投与 1 日目での脈拍数と治験薬投与前からの変化（RPC01-3101 試験、安全性解析対象集団）**



Source: RPC01-3101 CSR Figure 14.3.5.1.4A

2.1.5.1.1.3 心電図

RPC01-3103 試験

導入期

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

初回投与後 6 時間心臓モニタリングで心電図で心拍数を測定された被験者はプラセボ群で 24 例、オザニモド 0.46 mg 群で 21 例、オザニモド 0.92 mg 群で 22 例であった。投与 6 時間目の心電図で測定した心拍数及び主要な心電図パラメータの実測値及びベースラインからの変化量を Table 2.1.5.1-13 に、心電図検査値異常を Table 2.1.5.1-14 に示す。心拍数は、バイタルサインの仰臥位脈拍数（2.1.5.1.1.2 項）と大きく異ならなかった。

QT 間隔では、ベースラインからの変化はプラセボ群で 1.6 msec、オザニモド 0.46 mg 群で 11.0 msec、オザニモド 0.92 mg 群で 17.9 msec であり、プラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群で若干の延長が見られた。しかし、心拍数で補正した QTcF では、ベースラインからの変化はプラセボ群で 2.8 msec、オザニモド 0.46 mg 群で 3.5 msec、オザニモド 0.92 mg 群で 5.5 msec であり、臨床的に重要な差異ではないと考えられた。

Approved v2.0

オザニモド 0.46 mg 群で、QTcF が 500 msec 超となった被験者が 1 例確認された。本被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 3103-[redacted] は 5[redacted] 歳男性であり、オザニモド 0.46 mg 群にランダム化された。QTcF は、スクリーニング時で 422 msec、1 日目投与前で 434 msec であった。投与 6 時間目で 504 msec となったが、その約 30 分後の心電図で 439 msec に回復した。本被験者は 5 日目にリンパ球絶対数に関する除外基準に抵触していたことが判明したため治験薬の投与が中止された。中止来院時での QTcF は 436 msec であった。被験者には、関連する既往歴として右脚ブロックがあった。

Table 2.1.5.1-13: 1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者での投与 6 時間目の心電図で測定した心拍数、QT 間隔及び QTcF の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

Assessment	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Subjects with measurements	24	21	22	43
ECG heart rate (bpm)				
Baseline				
Mean ± SD	65.2 ± 10.80	69.0 ± 10.09	67.3 ± 9.42	68.1 ± 9.77
Median (min, max)	62.0 (48, 108)	68.0 (50, 101)	65.0 (48, 98)	67.0 (48, 101)
Actual value 6 hour post dose				
Mean ± SD	63.1 ± 8.08	65.0 ± 9.90	63.4 ± 9.82	64.2 ± 9.77
Median (min, max)	64.0 (49, 76)	63.0 (49, 89)	64.0 (49, 82)	63.0 (49, 89)
Change from baseline 6 hour post dose				
Mean ± SD	0.2 ± 7.37	-3.7 ± 9.12	-6.2 ± 6.16	-5.0 ± 7.75
Median (min, max)	0.5 (-20, 16)	-3.0 (-20, 11)	-7.5 (-16, 5)	-6.0 (-20, 11)
QT interval (msec)				
Baseline				
Mean ± SD	399.4 ± 26.48	387.6 ± 25.62	396.3 ± 26.84	391.8 ± 26.48
Median (min, max)	402.0 (318, 451)	389.0 (332, 453)	396.0 (326, 472)	392.0 (326, 472)
Actual value 6 hour post dose				
Mean ± SD	402.8 ± 19.90	400.3 ± 26.59	409.5 ± 26.97	405.0 ± 26.87
Median (min, max)	404.0 (369, 438)	400.0 (356, 474)	402.0 (370, 473)	402.0 (356, 474)
Change from baseline 6 hour post dose				
Mean ± SD	1.6 ± 16.50	11.0 ± 24.85	17.9 ± 14.51	14.5 ± 20.29
Median (min, max)	4.0 (-28, 40)	8.0 (-26, 78)	14.0 (-12, 43)	12.0 (-26, 78)
QTcF interval (msec)				
Baseline				
Mean ± SD	408.8 ± 17.13	404.4 ± 17.65	410.4 ± 20.86	407.4 ± 19.45

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-13: **1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者での投与 6 時間目の心電図で測定した心拍数、QT 間隔及び QTcF の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）**

Assessment	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Median (min, max)	410.0 (371, 438)	404.5 (362, 442)	410.0 (365, 475)	407.0 (362, 475)
Actual value 6 hour post dose				
Mean ± SD	408.4 ± 15.65	410.2 ± 28.29	415.4 ± 21.19	412.9 ± 24.74
Median (min, max)	406.0 (382, 440)	406.0 (370, 504)	413.5 (385, 453)	409.0 (370, 504)
Change from baseline 6 hour post dose				
Mean ± SD	2.8 ± 8.69	3.5 ± 18.88	5.5 ± 12.07	4.5 ± 15.61
Median (min, max)	4.5 (-19, 17)	0.0 (-21, 70)	7.0 (-16, 31)	4.0 (-21, 70)

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.4.1

Table 2.1.5.1-14: **1 日目に 6 時間心臓モニタリングを実施した被験者での投与 6 時間目の心電図検査値異常（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）**

Visit Interpretation	Placebo (N = 65) n (%)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65) n (%)	Ozanimod Total (N = 133) n (%)
Day 1 Hour 6				
Subjects With any Assessment	24	21	22	43
QT > 480 msec	0	0	0	0
QT > 500 msec	0	0	0	0
QTcF > 480 msec	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)
QTcF > 500 msec	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)
Change from Baseline in QT of > 30 msec	1 (4.2)	4 (19.0)	7 (31.8)	11 (25.6)
Change from Baseline in QT of > 60 msec	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)
Change from Baseline in QTcF of > 30 msec	0	1 (4.8)	1 (4.5)	2 (4.7)
Change from Baseline in QTcF of > 60 msec	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.5.2A

導入期全体での心電図

導入期のいずれかの時点で認められた心電図検査値異常を Table 2.1.5.1-15 に示す。導入期で認められた検査値異常の一部は投与 6 時間目の時点ですでに認められていたものであり（Table 2.1.5.1-14）、

Approved v2.0

これらを除くと、2 日目以降に認められた検査値異常に、各投与群間で大きな差異は認められなかった。

Table 2.1.5.1-15: 導入期のいずれかの時点で認められた心電図検査値異常（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

Visit Interpretation	Placebo (N = 65) n (%)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65) n (%)	Ozanimod Total (N = 133) n (%)
Overall				
Subjects With any Assessment	65	67	64	131
QT > 480 msec	0	0	0	0
QT > 500 msec	0	0	0	0
QTcF > 480 msec	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
QTcF > 500 msec	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Change from Baseline in QT of > 30 msec	6 (9.2)	15 (22.4)	14 (21.9)	29 (22.1)
Change from Baseline in QT of > 60 msec	0	2 (3.0)	0	2 (1.5)
Change from Baseline in QTcF of > 30 msec	0	3 (4.5)	3 (4.7)	6 (4.6)
Change from Baseline in QTcF of > 60 msec	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.5.2A

導入期＋維持期

導入期＋維持期のいずれかの時点で認められた心電図検査値異常を Table 2.1.5.1-16 に示す。維持期では、有害事象として報告されたものではないものの、オザニモド 0.46 mg 群で QTcF が 500 msec 超となった被験者が新たに 1 例確認された。本被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 3103-[redacted] は 6[redacted] 歳男性であり、オザニモド 0.46 mg 群にランダム化された。QTcF は維持期 52 週目で 570 msec となったが、1 日目の心臓モニタリング期間中に QT 延長は認められなかった。治験担当医師は一過性で臨床的に重要でないと判断した。本被験者は維持期を完了し OLE 期に移行した。OLE 期 1 日目での QTcF は 354 msec であった。被験者には関連する既往歴は特になかった。

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-16: 導入期＋維持期のいずれかの時点で認められた心電図検査値異常（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Visit Interpretation	Placebo (N = 65) n (%)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65) n (%)	Ozanimod Total (N = 133) n (%)
Overall				
Subjects With any Assessment	65	67	64	131
QT > 480 msec	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
QT > 500 msec	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
QTcF > 480 msec	0	2 (3.0)	0	2 (1.5)
QTcF > 500 msec	0	2 (3.0)	0	2 (1.5)
Change from Baseline in QT of > 30 msec	6 (9.2)	18 (26.9)	17 (26.6)	35 (26.7)
Change from Baseline in QT of > 60 msec	0	4 (6.0)	0	4 (3.1)
Change from Baseline in QTcF of > 30 msec	0	5 (7.5)	4 (6.3)	9 (6.9)
Change from Baseline in QTcF of > 60 msec	0	2 (3.0)	0	2 (1.5)

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.5.2B

OLE 期

OLE 期のいずれかの時点で認められた心電図検査値異常を 3103 CSR Table 14.3.5.2C に示す。OLE 期では QTcF が 480 msec 超となった被験者はいなかった。

海外臨床試験での安全性データ

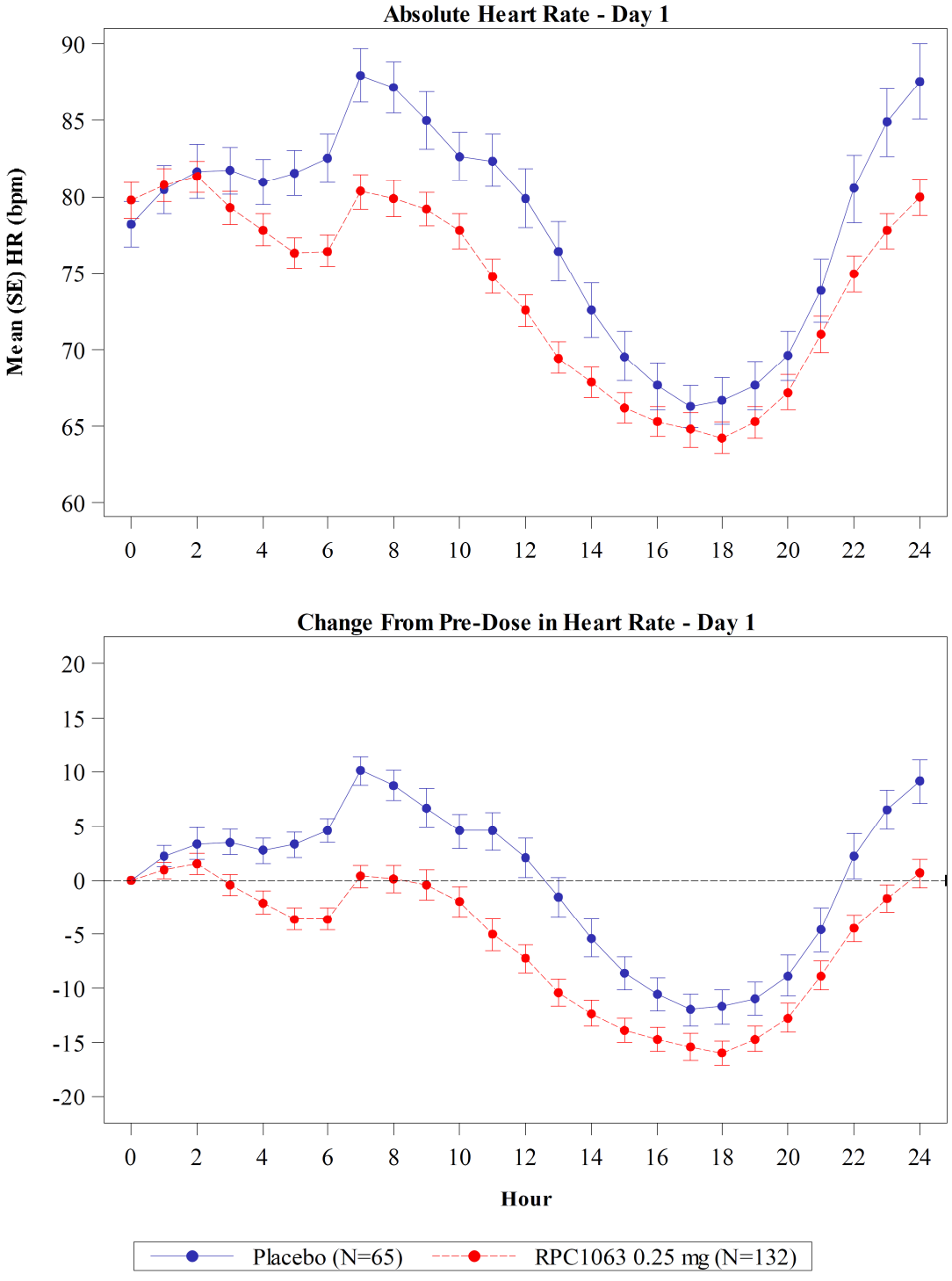
RPC01-202 試験

24 時間ホルター心電図で測定した心拍数

202 試験では全被験者で 24 時間ホルター心電図を実施していた（2.1.5.1.1.4 項）。1 日目の 24 時間ホルター心電図で測定した 1 時間ごとの平均心拍数及び投与前ベースラインからの変化量を Figure 2.1.5.1-5 に示す。ベースラインの心拍数の平均値はプラセボ群及びオザニモド 0.23 mg 群投与群で同程度であった（それぞれ 78.2 bpm 及び 79.7 bpm、202 CSR Table 14.3.5.1）。プラセボ群と比べてオザニモド群では心拍数の通常の日内増加が穏やかであった（ほとんどの被験者は朝に投与を受けた）。投与後最初の 6 時間では、投与前ベースラインからの心拍数の変化量の平均値は、プラセボ群では投与 5 時間で 3.3 bpm、投与 6 時間で 4.5 bpm 増加した。オザニモド群では投与 5 時間で 3.6 bpm、投与 6 時間で 3.5 bpm 減少したが、投与 7 時間でベースラインを上回った。

Approved v2.0

Figure 2.1.5.1-5: 投与 1 日目でのホルター心電図で測定した心拍数及び投与前ベースラインからの変化量（RPC01-202 試験、安全性解析対象集団）



Source: RPC01-202 CSR Figure 6.

Approved v2.0

1 日目の投与 6 時間までの 24 時間ホルター心電図で測定した 1 時間ごとの平均心拍数の最低値のカテゴリー別の要約を Table 2.1.5.1-17 に示す。投与後 1 時間ごとに測定したバイタルサインの脈拍数（Table 2.1.5.1-12）と同様に、1 日目の投与 6 時間までの 1 時間ごとの平均心拍数は、プラセボ群及びオザニモド群のほぼすべての被験者で 50 bpm 以上であった。24 時間ホルター心電図による 1 時間ごとの平均心拍数の最低値が 50 bpm 未満となった被験者は、オザニモド群 0.92 mg 群の 1 例のみであった（45 bpm 以上 50 bpm 未満、投与 2 時間目に発現）。この被験者（被験者番号 3101-[redacted]）は、上述した被験者（投与 2 時間目にバイタルサインの脈拍数が 45 bpm 未満となった被験者）と同一であった（202 CSR 12.5.1.1 項）。

Table 2.1.5.1-17: 1 日目の投与 6 時間までのホルター心電図で測定した 1 時間ごとの平均心拍数の最低値の分布（RPC01-202 試験、安全性解析対象集団）

Minimum Heart Rate (bpm)	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.92 mg (N=132)
≥ 65	50 (80.6%)	93 (75.0%)
60 – 64	10 (16.1%)	14 (11.3%)
55 – 59	2 (3.2%)	12 (9.7%)
50 – 54	0	3 (2.4%)
45 – 49	0	1 (0.8%)
40 – 44	0	0
< 40	0	0

Source: RPC01-202 CSR Table 38.

1 日目、5 日目（オザニモド 0.46 mg への漸増日）及び 8 日目（オザニモド 0.92 mg 群ではオザニモド 0.92 mg への漸増日）の 24 時間ホルター心電図で測定した 1 時間ごとの心拍数の最低値についても分析した（202 CSR Table 14.3.5.7）。24 時間ホルター心電図で心拍数の最低値が評価可能であった被験者数（全投与群の合計）は、1 日目で 186 例、5 日目で 19 例、8 日目で 17 例であった。各投与群の大部分の被験者で、各用量漸増日の 1 時間ごとの心拍数の最低値は 50 bpm 以上であった。1 日目にオザニモド群の 5 例（4.0%）で心拍数の最低値が 40 bpm 以上 45 bpm 未満であった（プラセボ群では該当者なし）が、これは通常、日内変動で心拍数が低下する睡眠中に認められたものであった。5 日目及び 8 日目のホルター心電図では、心拍数の最低値が 45 bpm 未満の被験者はいずれの投与群にもいなかった。1 時間ごとの心拍数の最低値が 40 bpm 未満となった被験者はいずれの時点でもいなかった。また、1 時間ごとの心拍数の日内最低値が記録されたのはいずれの投与群でもおおむね夜間（ほとんどの被験者が睡眠中の時間帯）であった。

Approved v2.0

心伝導系への影響及び心電図の結果

1 日目の 24 時間ホルター心電図で 7 例に第二度房室ブロック 1 型又は洞停止の心臓所見が認められた（202 CSR Erratum 2）。7 例中 4 例はオザニモド群、3 例はプラセボ群であった。オザニモド群の 4 例中 3 例では、1 日目の心拍数の最低値が 45 bpm 未満であり、いずれも夜間に発現した。これらのホルター心電図所見のうち、有害事象として報告されたものや治療を要したものはなかった。

初回投与後 6 時間までの心電図

導入期及び維持期の心電図の実測値及びベースラインからの変化量をそれぞれ 202 CSR Table 14.3.5.13A 及び Table 14.3.5.13B に示す。

上述した 24 時間ホルター心電図で測定した心拍数の所見と同様に、いくつかの時点で心拍数の平均値に群間で差が認められた。一例として、1 日目の投与 6 時間後では、オザニモド投与を受けた被験者で心拍数の平均値が投与前ベースライン値からからわずかに用量依存的に減少した（オザニモド 0.46 mg 群−1.0 bpm、オザニモド 0.92 mg 群−2.9 bpm）一方で、プラセボ群ではわずかに増加した（+2.9 bpm）。これに対応して、オザニモド投与を受けた被験者で RR 間隔の平均値が延長した（オザニモド 0.46 mg 群 7.3 msec、オザニモド 0.92 mg 群 34.1 msec）一方で、プラセボ群ではわずかに短縮した（−28.5 msec）。PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔（未補正、Bazett 補正、Fridericia 補正）の実測値及び各時点でのベースラインからの変化量に投与群間で顕著な差異は認められなかった。臨床的に重要な心電図異常の種類又は頻度に投与群間で差異は認められなかった。心電図所見として、第一度房室ブロックがプラセボ群の 1 例（被験者番号 202-[redacted]、8 週目）及びオザニモド 0.46 mg 群の 1 例（被験者番号 202-[redacted]、1 日目及び 8 週目）に認められた。

RPC01-3101 試験

導入期の PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔の平均値に、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった。ベースラインから 30 msec を超える QT 間隔の変化が認められた患者の割合は、プラセボ群と比べてオザニモド群で高かった［コホート 1 プラセボ群 15.4%、コホート 1 オザニモド群 24.1%、コホート 2（オザニモド投与）17.3%］。心電図検査値異常を示した被験者の割合に投与群間で顕著な差異は認められなかった。第一度房室ブロックの発現割合は、プラセボと比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった（ベースライン時でそれぞれ 0.9%及び 4.4%、投与 6 時間でそれぞれ 1.9%及び 4.9%、投与 10 週目でそれぞれ 0.5%及び 3.7%）。コホート 2（オザニモド投与）の 1 例（0.3%）に第二度房室ブロック 1 型が認められた（詳細は 3101 CSR Section 12.5.1.2 を参照）。これらの事象はいずれも治験担当医師により有害事象として報告されなかった。導入期では、第二度房室ブロック 2 型又は第三度房室ブロックは認められなかった（3101 CSR Section 12.5.1.2）。

維持期の PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔の平均値に、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった。維持療法期に、心電図検査値異常を示した被験者の割合に投与群間で顕著な差異は認められなかった（3101 CSR Section 12.5.1.2）。

Approved v2.0

2.1.5.1.1.4　心臓モニタリングに関する検討

3103 試験では、治験実施計画書改訂第 3 版（2020 年 10 月 6 日付）で、初回投与／投与再開時の心臓モニタリングの対象者を Cardiac Event のリスクを有する被験者のみとすることに変更された。以下に心臓モニタリングに関する検討過程を示す。

背景情報

$S1P_1$ は、心房、中隔及び心室の心筋細胞、心血管の内皮細胞、その他の内皮細胞や血管平滑筋細胞に高発現し、内皮バリア機能及び末梢血管緊張の調節に寄与する。受容体の調節により血管収縮が生じ、軽度の血圧上昇が生じる可能性がある [1]。S1P 受容体調節薬は、投与開始後に一過性かつ用量依存的な徐脈性不整脈を引き起こすことが示されており、$S1P_1$ は心拍数の調節に関与する主要なサブタイプであると考えられている[2,3]。オザニモドは選択的 $S1P_1$ 及び $S1P_5$ 調節薬である。

非臨床試験

hERG カリウムチャネルによる I_{Kr} に対するオザニモド及び代謝物（CC112273、CC1084037、RP101075、RP101988、RP101442、RP101124）の影響を複数の in vitro 試験で評価した。I_{Kr} のサロゲートとして hERG チャネル電流を 50%阻害する薬物濃度である IC_{50} を用いた。IC_{50} は、オザニモドで 0.21 μM、CC112273 で 0.6 μM、CC1084037 で>3.0 μM であった。RP101075、RP101988、RP101442、及び RP101124 では、1 μM での阻害率は 50%未満であった（【モジュール 2.6.2、4.1.1 項】）。

オザニモドはヒト及び動物で広範に代謝され、$S1P_1$ 及び $S1P_5$ に対する活性及び選択性はすべての活性成分で同程度であり、動物種間で同様であった。テレメトリーを装着した非ヒト霊長類モデルを用いて、オザニモドを単回経口投与したときの 24 時間後までの心血管系に対する作用を検討した。オザニモド 0.15 mg/kg の投与では、心拍数、拡張期血圧及び収縮期血圧に変化は認められなかった。一方、オザニモド 3 mg/kg 及び 30 mg/kg の投与では、投与 30 分後に拡張期血圧の軽度かつ一過性の低下が認められた。30 mg/kg の用量では、投与約 2 時間後から 24 時間にかけて軽度かつ持続的な心拍数の減少が認められ、投与 4 時間後に最大の減少となった、それに伴って RR 間隔、QT 間隔、及び QTc 間隔の軽度かつ持続的な延長が認められた。オザニモドの 3 及び 30 mg/kg 群では、投与 1～3 時間に PR 間隔のわずかな延長が認められた（【モジュール 2.6.2、4.1.2.2 項】）。

以上の背景情報及び非臨床試験の結果から、初回投与時の心臓への影響を軽減するため 7 日間の漸増投与が導入されることとなった。

RPCS001 試験

健康成人を対象とした海外第 1 相ランダム化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験である RPCS001 試験（001 試験）では以下の 4 パートで構成された。すなわち、パート A：オザニモド 0.276 mg～2.76 mg のそれぞれの単回投与、パート B：オザニモド 0.276 mg～1.84 mg のそれぞれの 7 日間連続投与、パート C：オザニモド 0.276 mg～1.38 mg の 28 日間投与、パート D：オザニモドの 7 日間の漸増投与を含む 10 日間投与（1～3 日目に 0.276 mg、4～5 日目に 0.55 mg、6～7 日目に 0.92 mg、8～10 日

Approved v2.0

目に 1.84 mg）であった。パート A では 2.76 mg を投与した群で 3 例、パート C では 1.38 mg を投与した群で初回投与後に 1 例に徐脈関連の有害事象［2 例に徴候（心拍数の 45 bpm 未満への低下）及び各例 1 例に症状（傾眠及び悪心）］が認められた。4 例中 3 例は投与後 6 時間以内に発現したものであった。一方、パート D の漸増投与レジメンでオザニモドを投与した被験者では、漸増投与をせずに高用量のオザニモドを投与した被験者よりも心拍数のベースラインからの変化が小さかった。以上から、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（001 試験の試験デザイン及び結果は CSR 及びモジュール 2.7.6 参照）。そのため、オザニモドの第 2 相及び第 3 相臨床試験ではオザニモドの用量を 1 週間かけて 0.23 mg から 2 段階で漸増する投与法が採用された。

海外第 2 相試験（RPC01-201A 試験及び RPC01-202 試験）

RMS を対象とした第 2 相試験である RPC01-201A（201A 試験）及び中等症又は重症の UC 患者を対象とした第 2 相試験である 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が実施されていた。この心臓モニタリングには、初回投与後 6 時間モニタリング（毎時のバイタルサイン及び初回投与後 6 時間の心電図）に加えて、24 時間ホルター心電図が含まれていた。心臓モニタリング延長基準は 3103 試験とほぼ同様であった（ただし、QTcF 延長について、3103 試験では治験実施計画書改訂第 2 版までは男性で 450 msec 超、女性で 470 msec 超であったが、改訂第 3 版以降は 500 msec 以上に変更された）（1.1.2.6 項参照）。オザニモド臨床プログラムのこれらの第 2 相試験で最初に 75 例が登録された時点で、第 1 相 TQT 試験の結果及び当該第 2 相試験の心臓モニタリングの結果を詳細に分析することが計画されており、202 試験の被験者 19 例を含む分析の結果、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（2.1.5.1.1.2 項及び 2.1.5.1.1.3 項）。そのため、202 試験のその後の治験実施計画書改訂第 5 版（2014 年 2 月 3 日付）では、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治験担当医師が必要と判断しない限り不要とされた。また、本試験では症候性徐脈は認められず、24 時間ホルター心電図で第二度房室ブロック又は洞停止は認められなかった。そのため以降の MS 及び UC の第 3 相試験では 24 時間ホルター心電図を実施しないこととなった。

再発性多発性硬化症を対象とした海外第 3 相試験（RPC01-301 試験及び RPC01-201B 試験）

RMS を対象としたオザニモドの第 3 相試験である RPC01-301 試験（301 試験）[4]及び RPC01-201B 試験（201B 試験）[5]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ていた。心臓モニタリング延長基準は 3103 試験とほぼ同様であった（ただし、QTcF 延長については、男性で 450 msec 超、女性で 470 msec 超）（1.1.2.6 項参照）。301 試験（N=1346）及び 201B 試験（N=1313）は、18～55 歳の RMS 患者にオザニモドをそれぞれ 12 ヵ月間及び 24 ヵ月間投与したときの有効性及び安全性を IFN β-1a と比較した施設共同ランダム化第 3 相海外試験であった。いずれの試験もオザニモド 0.46 mg 又は 0.92 mg 投与又は IFN β-1a 投与に 1:1:1 で被験者をランダム化した。オザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群では最初の 7 日間にオザニモドを漸増投与した。

Approved v2.0

301 試験[4]及び 201B 試験[5]の初回投与後 6 時間モニタリングで得られた仰臥位脈拍数の最低値を Table 2.1.5.1-18 に示す。いずれの試験でも仰臥位脈拍数が 40 bpm を下回った被験者はいなかった。また、301 試験[4]及び 201B 試験[5]では、オザニモド投与を受けた被験者で、仰臥位脈拍数のベースラインからの減少量の平均値は投与 5 時間で最大となった（各試験でそれぞれ−1.8 bpm、−0.6 bpm）。301 試験及び 201B 試験での初回投与後 6 時間モニタリングの結果、臨床的に重要な脈拍数低下や心伝導異常は認められなかった。

Table 2.1.5.1-18: 1 日目の投与 6 時間までの脈拍数の最低値の分布（RPC01-301 試験及び RPC01-201B 試験）

	RPC01-301, n (%)		RPC01-201B, n (%)	
Minimum supine HR (during hours 1-6) on day 1, bpm	**IFN β-1a 30 µg (N = 445)**	**Total ozanimod[a] (N = 901)**	**IFN β-1a 30 µg (N = 440)**	**Total ozanimod[a] (N = 873)**
≥ 65	256 (57.5)	318 (35.3)	274 (62.6)	376 (43.1)
60 – 64	116 (26.1)	303 (33.7)	107 (24.4)	254 (29.1)
55 – 59	51 (11.5)	185 (20.6)	40 (9.1)	155 (17.8)
50 – 54	18 (4.0)	77 (8.6)	17 (3.9)	65 (7.5)
45 – 49	4 (0.9)	17 (1.9)	0 (0.0)	18 (2.1)
40 – 44[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)

[a] On day 1, all patients in the ozanimod treatment groups received 1 dose of ozanimod 0.23 mg.
[b] Patients with HR 40 44 bpm were asymptomatic and resolved by hour 7 or 8.

RPC01-3101 試験

中等症又は重症の UC 患者を対象とした第 3 相試験である 3101 試験では、全被験者で初回投与後 6 時間の心臓モニタリング（毎時のバイタルサイン及び初回投与後 6 時間の 12 誘導心電図）が実施された。心臓モニタリング延長基準は 3103 試験と同様であった（ただし、QTcF 延長については、男性で 450 msec 超、女性で 470 msec 超）（1.1.2.6 項参照）。

3101 試験の心臓への影響の結果を 2.1.5.1.1.2 項及び 2.1.5.1.1.3 項に示す。

コホート 1 では両投与群の大部分の被験者が初回投与後の観察を 6 時間で終えたが、オザニモド群の 3.5%の被験者及びプラセボ群の 1.4%の被験者が治験実施計画書の規定に従い心臓モニタリングを延長した（Table 2.1.5.1-19）。心臓モニタリングを延長した理由として最も多かったのは、「投与 6 時間後の心拍数が投与後の最低値」であった。心臓モニタリングを延長した被験者に症候性の徐脈は認められなかった。投与 6 時間後のバイタルサインの心拍数が 45 bpm 未満の被験者はおらず、心電図で第二度又は第三度房室ブロックが認められた被験者もいなかった。

心臓モニタリングの延長で 1 泊の入院が必要となった被験者は、コホート 1 で該当者なしであったが、コホート 2 で 1 例（被験者番号 3101-[redacted]）であった。心拍数は投与前で 78 bpm、投与 6 時

Approved v2.0

間後で 64 bpm となり、投与 7 時間後に 72 bpm に上昇したが、1 泊入院して心臓モニタリングを実施した。治験実施医療機関での 2 日目のモニタリングは不要とされた（詳細は 3101 CSR Section 12.5.1.1 を参照）。

治験実施医療機関での 2 日目のモニタリングが必要であった被験者はコホート 1 のプラセボ群で 1 例（0.4%）（被験者番号 3101-[redacted]）、オザニモド群で 1 例（0.2%）（被験者番号 3101-[redacted]）であった。前者は 1 日目に非重篤な心電図 QT 延長が発現し、2 日目のモニタリングが必要となった。QTcF は、ベースライン時で 443 msec、投与 6 時間後で 452 msec であった。症状はなく、治験薬を中断することなく継続し、治療は不要であった。2 日目の QTcF は 438 msec であり、本事象は回復したと判断された。本事象は治験薬と関連ありと判断された。後者は中等度の動脈性高血圧及び WPW 症候群の病歴があった。1 日目に誤ってオザニモドを 2 カプセル服用した後に非重篤な心電図 QT 延長及び軽度の浮動性めまいを発現し、2 日目のモニタリングが必要となった。QTcF はベースライン時で 426 msec、投与 6 時間後で 470 msec であった。浮動性めまいは 1 日目に消失し、心電図 QT 延長は 4 日目に消失した。4 日目での QTcF は 440 msec であった。治験薬を中断することなく継続し、治療は不要であった。本事象は治験薬と関連あるかもしれないと判断された（詳細は 3101 CSR Section 12.5.1.1 を参照）。

Table 2.1.5.1-19: 心臓モニタリング延長の要約（RPC01-3101 試験、導入期、安全性解析対象集団）

	Cohort 1		Cohort 2
Parameter[a], n (%)	**Ozanimod 0.92 mg (N = 429)**	**Placebo (N = 216)**	**Ozanimod 0.92 mg (N = 367)**
Subject Received Protocol-Mandated Extended Monitoring After 6 Hours	15 (3.5)	3 (1.4)	11 (3.0)
Primary Reason for Extended Monitoring			
HR < 45 bpm at Hour 6	0	0	0
HR Lowest Value at Hour 6 (and below baseline)	9 (2.1)	2 (0.9)	7 (1.9)
New Onset of AV Block (Second-degree or Higher)	0	0	0
Prolonged QTcF Interval (> 450 msec Males, > 470 msec Females)	2 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Symptomatic bradycardia	0	0	0
Other[b]	4 (0.9)	0	2 (0.5)
Subject required overnight monitoring	0	0	1 (0.3)
Discharged but returned for monitoring on Day 2	1 (0.2)	1 (0.5)	0

AV = atrioventricular; HR = heart rate; QTcF = QT corrected by Fridericia's formula.

[a] All parameters are based on monitoring procedures in accordance with the protocol.

[b] Other reasons for extended monitoring were primarily investigator decision not due to adverse effect.

Approved v2.0

Source: RPC01-3101 CSR Table 66

3101 試験の初回投与後 6 時間モニタリング及び心臓モニタリング延長の結果、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。

RPC01-3103 試験

3103 試験の試験開始時点では、3101 試験と同様に、全被験者で初回投与後 6 時間の心臓モニタリング（毎時のバイタルサイン及び投与後 6 時間の 12 誘導心電図）を実施していた。その後、米国で RMS を適応症としてオザニモドが承認されたこと受けて改訂された CCDS に基づき、3103 試験の治験実施計画書改訂第 3 版（2020 年 10 月 6 日付）で、初回投与／投与再開時の心臓モニタリングは Cardiac Event のリスクを有する被験者のみを対象とすることに変更された。これに伴い、選択除外基準が見直され、症候性徐脈の既往歴又は現症を有する者、第二度房室ブロック（モービッツ 2 型）、第三度房室ブロック、洞不全症候群又は洞房ブロックを有し、ペースメーカーを装着していない者が新たに本試験の除外対象となった。

1 日目に心臓モニタリングを実施した被験者 67 例での心臓への影響の結果は 2.1.5.1.1.2 項及び 2.1.5.1.1.3 項に示す。1 日目に心臓モニタリングを延長した被験者は 8 例（プラセボ群 1 例、オザニモド 0.46 mg 群 4 例、オザニモド 0.92 mg 群 3 例）であり、用量漸増時の 5 日目又は 8 日目に心臓モニタリングが必要となった被験者はいなかった（3103 CSR Table 14.3.4.3）。心臓モニタリングを延長した理由の大半は「投与 6 時間後の心拍数が投与後の最低値」であり、ほとんどの被験者は 8 時間までに回復し、帰宅した。0.92 mg 群の 1 例が QTcF 延長のため、心臓モニタリングを延長したが、被験者の都合で回復前に帰宅した。QTcF 延長に伴う症状はなかった。治験担当医師は本被験者の漸増投与スケジュールを変更し、5 日目に心電図を確認し 8 日目にオザニモド 0.46 mg に漸増し、2 週目の来院でオザニモド 0.92 mg に漸増した。モニタリングの継続が必要と判断されて夜通しのモニタリングを受けた被験者はいなかった。投与 6 時間後のバイタルサインの心拍数が 45 bpm 未満の被験者はおらず、心電図で第二度又は第三度房室ブロックが認められた被験者もいなかった。心臓モニタリングを延長した被験者での心臓への影響の結果は 2.1.5.1.1.2 項及び 2.1.5.1.1.3 項に示す。

治験実施計画書改訂第 3 版以降に登録され、初回投与後 6 時間モニタリングを実施していない被験者でも、心拍数の低下に関連する有害事象は報告されていない。

以上のように、3103 試験でも初回投与後 6 時間に臨床的に重要な心拍数低下や心伝導異常は認められなかった。

心臓モニタリングに関するまとめ

オザニモドの第 2 相臨床プログラムで予め規定していた心臓モニタリングデータを分析した結果、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。この結果を受け、実施中の試験を含むすべての成人を対象としたオザニモドの臨床プログラムで治験実施計画書を改訂し、以降に登録

Approved v2.0

された被験者では、用量漸増時の 5 日目及び 8 日目の 6 時間心臓モニタリングは不要とされ、さらに以降に開始したオザニモドの臨床プログラムでは 24 時間ホルター心電図も不要とされた。さらに、301 試験、201B 試験、3101 試験では、初回投与後 6 時間モニタリングで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。これらの結果、及び米国でオザニモドが承認されたことを受けて改訂された CCDS に基づき、実施中の試験を含むすべての成人を対象としたオザニモドの臨床プログラムで治験実施計画書を改訂し、初回投与時又は投与再開時の心モニタリングの対象者を全被験者から Cardiac Event のリスクを有する被験者のみとすることに変更された。3103 試験では改訂第 3 版から同様に変更した。3103 試験でも初回投与後 6 時間モニタリングを実施した被験者で臨床的に重要な心拍数低下や心伝導異常は認められなかった。以上の結果を総合的に判断して、採用した漸増投与法の適切性が示されたことから、治験実施計画書で規定したリスクのある患者を除き、初回投与後 6 時間モニタリングは不要と考えられた。これは、米国の添付文書で MS の初回承認時から初回投与後 6 時間モニタリングを不要としていることと矛盾しない。

2.1.5.1.2 高血圧

2.1.5.1.2.1 有害事象

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に発現した高血圧に関連する PT 別の有害事象は、オザニモド 0.46 mg 群の 68 例中 2 例（2.9%）に発現した高血圧であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 23】）。

導入期＋維持期

維持期では高血圧に関連する PT 別の有害事象は新たに発現しなかった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 24】）。

OLE 期

OLE 期全体で発現した高血圧に関連する PT 別の有害事象は、168 例中 6 例（3.6%）に発現した高血圧であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 25】）。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

Pool F では、高血圧関連の有害事象はオザニモド 0.92 mg 群のみで報告され（高血圧 6 例、高血圧クリーゼ 1 例）、プラセボ群では報告されなかった（ISS Table 8.1.F.1）。高血圧及び高血圧クリーゼの有害事象はいずれも非重篤（ISS Table 14.F.1）で重症度が非重度（ISS Table 17.F.1）であった。3101 試験又は Pool F での投与開始からの時期別の「心臓障害」SOC に該当する高血圧関連の有害事象、及び Pool F での心臓への影響関連の SDEI としての高血圧関連の事象については 2.1.5.1.1.1 項に示す。

Approved v2.0

Pool G

プラセボ群及びオザニモド0.92 mg群の高血圧の発現率（1000人年あたり）はそれぞれ20.2及び24.0であり、高血圧クリーゼの発現率（1000 人年あたり）はそれぞれ 4.0 及び 0.9 であった（Table 2.1.5.1-20）。

高血圧は1件（オザニモド0.92 mg群の1例）を除くすべての有害事象が非重篤であったが、高血圧クリーゼの3件中2件（3MSU ISS Table 14.G）は重篤であった。高血圧クリーゼのすべての有害事象及び1件を除く高血圧のすべての有害事象（3MSU ISS Table 16.G）が非重度であった。

Table 2.1.5.1-20: 高血圧関連の有害事象の発現割合及び1000人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 508) SY = 249.2[b]		Ozanimod 0.92 mg (N = 1158) SY = 2196.4[b]	
Preferred Term[a]	**n (%)[c]**	**EAIR/ 1000 SY[d]**	**n (%)[c]**	**EAIR/ 1000 SY[d]**
高血圧	5 (1.0)	20.2	51 (4.4)	24.0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	4.0	2 (0.2)	0.9
本態性高血圧症	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	5 (0.4)	2.3

IR = incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SY = subjectyears; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Coded using MedDRA, version 22.1.
[b] Total subject-years equals the sum of the number of years on study contributed by each subject from time of first dose per treatment group in the pool to last date on study per treatment group in the pool. The algorithm for the last date on study is dependent on subject disposition and whether subject enrolled into an extension study.
[c] Subjects were counted at most once per preferred term for multiple occurrences.
[d] Incidence rate per 1000 subject-years was calculated as number of subjects / SY x 1000 for specific PT subcategory. Subject-years for each category/subcategory: for a subject in a particular category/subcategory per treatment group in the pool, the time on study is calculated based on the date the subject first has a TEAE within the category/subcategory per treatment group in the pool (date of first TEAE per treatment group in the pool - first dose date of study drug per treatment group in the pool + 1)/365.25; for subjects who did not have a TEAE in the category/subcategory per treatment group in the pool, the time on study is the study duration (last date on study - first dose date of study drug per treatment group in the pool + 1)/365.25.

Note: A total of 227 subjects, who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, were included in the total count of the 'Placebo' group.
Note: Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups.
Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
Source: 3MSU ISS Table 8.1.G, 3MSU ISS Table 12.G.

長期投与による影響を評価するためオザニモド0.92 mg投与を受けたUC患者で報告された高血圧関連の有害事象の発現率をPool FとPool Gで比較したところ、高血圧の有害事象の発現率（1000人年あたり）はPool Fと比べてPool Gで低かった（Pool Fで59.4、Pool Gで24.0）。高血圧クリーゼの

Approved v2.0

発現率（1000 人年あたり）は、Pool F と比べて Pool G で低かった（Pool F で 9.9、Pool G で 0.9）（ISS Table 12.F.1、Table 2.1.5.1-20）。

Pool G で投与 36 ヵ月までの 3 ヵ月ごとの曝露期間で新規に発現した「血管障害」SOC に該当する高血圧関連の有害事象については 2.1.5.1.1.1 項に示す。

2.1.5.1.2.2 バイタルサイン

RPC01-3103 試験

導入期＋維持期

初回投与後 6 時間心臓モニタリングでのバイタルサインの血圧の実測値及びベースラインからの変化量を 3103 CSR Table 14.3.4.4A に要約し、3103 CSR Figure 14.3.3.1.1 及び 3103 CSR Figure 14.3.3.2A に図示する。いずれの投与群でも、仰臥位収縮期血圧及び仰臥位拡張期血圧に投与後 6 時間で臨床的に意味のある変化はなかった（3103 CSR Table 14.3.4.4A）。仰臥位収縮期血圧及び仰臥位拡張期血圧の導入期＋維持期での実測値及びベースラインからの変化量の推移をそれぞれ Table 2.1.5.1-21 及び Table 2.1.5.1-22 に示す。仰臥位収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、12 週目でプラセボ群 1.6 mmHg、オザニモド 0.46 mg 群−0.7 mmHg、オザニモド 0.92 mg 群 1.8 mmHg であり（以下同順）、最終評価時点で 1.0 mmHg、0.6 mmHg、3.7 mmHg であった。仰臥位拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、12 週目で 2.7 mmHg、0.4 mmHg、3.7 mmHg であり、最終評価時点で 3.0 mmHg、2.1 mmHg、4.6 mmHg であった。以上のように、導入期＋維持期を通じて仰臥位収縮期血圧及び仰臥位拡張期血圧に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Table 2.1.5.1-21: 仰臥位収縮期血圧の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Assessment / Visit		Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Systolic blood pressure, supine (mmHg)					
Actual value					
Baseline	n	65	68	65	133
	Mean ± SD	119.2 ± 13.40	120.3 ± 16.04	118.7 ± 15.58	119.5 ± 15.77
	Mdn (min, max)	117.0 (94, 148)	117.5 (95, 163)	115.0 (96, 169)	116.0 (95, 169)
IP	n	62	63	62	125
Week 2	Mean ± SD	118.4 ± 13.48	121.5 ± 15.70	117.6 ± 14.73	119.6 ± 15.29
	Mdn (min, max)	116.0 (89, 161)	118.0 (94, 159)	115.0 (89, 164)	117.0 (89, 164)
IP	n	61	61	61	122
Week 5	Mean ± SD	119.2 ± 13.83	118.7 ± 15.39	119.9 ± 15.29	119.3 ± 15.29
	Mdn (min, max)	118.0 (96, 155)	118.0 (90, 165)	119.0 (85, 171)	118.0 (85, 171)

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-21: 仰臥位収縮期血圧の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Assessment Visit		Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
IP	n	59	60	59	119
Week 9	Mean ± SD	118.5 ± 14.91	121.1 ± 13.65	121.7 ± 15.11	121.4 ± 14.34
	Mdn (min, max)	116.0 (83, 153)	119.0 (95, 157)	122.0 (92, 166)	120.0 (92, 166)
IP	n	59	59	59	118
Week 12	Mean ± SD	120.3 ± 15.44	119.4 ± 14.95	120.6 ± 14.29	120.0 ± 14.57
	Mdn (min, max)	120.0 (89, 160)	116.0 (92, 155)	119.0 (95, 168)	118.0 (92, 168)
MP	n	17	37	39	76
Week 16	Mean ± SD	118.1 ± 13.71	123.2 ± 14.69	123.4 ± 15.97	123.3 ± 15.26
	Mdn (min, max)	118.0 (91, 140)	121.0 (100, 155)	121.0 (98, 178)	121.0 (98, 178)
MP	n	15	36	38	74
Week 24	Mean ± SD	119.3 ± 14.70	121.9 ± 16.87	123.0 ± 15.84	122.5 ± 16.25
	Mdn (min, max)	117.0 (94, 145)	119.0 (97, 161)	120.5 (98, 175)	120.0 (97, 175)
MP	n	13	36	36	72
Week 36	Mean ± SD	124.1 ± 17.11	123.6 ± 14.49	122.2 ± 16.33	122.9 ± 15.34
	Mdn (min, max)	125.0 (90, 148)	120.0 (98, 153)	120.0 (97, 177)	120.0 (97, 177)
MP	n	12	34	35	69
Week 52	Mean ± SD	120.7 ± 17.18	123.6 ± 14.75	122.4 ± 17.14	123.0 ± 15.9
	Mdn (min, max)	118.0 (87, 150)	123.0 (91, 155)	120.0 (85, 172)	121.0 (85, 172)
Last	n	64	67	63	130
Available[a]	Mean ± SD	120.1 ± 14.67	120.6 ± 15.24	122.4 ± 14.8	121.5 ± 15.0
	Mdn (min, max)	120.0 (88, 158)	117.0 (90, 157)	120.0 (97, 172)	118.5 (90, 172)
Change from baseline					
IP	n	62	63	62	125
Week 2	Mean ± SD	-0.3 ± 10.68	0.7 ± 10.74	-1.4 ± 11.02	-0.4 ± 10.89
	Mdn (min, max)	-1.0 (-21, 41)	-1.0 (-22, 27)	0.5 (-36, 24)	0.0 (-36, 27)
IP	n	61	61	61	122
Week 5	Mean ± SD	0.3 ± 9.09	-1.4 ± 12.42	1.0 ± 12.28	-0.2 ± 12.36
	Mdn (min, max)	2.0 (-16, 23)	-2.0 (-29, 26)	2.0 (-47, 33)	0.0 (-47, 33)
IP	n	59	60	59	119
Week 9	Mean ± SD	-0.2 ± 10.20	1.4 ± 11.65	2.5 ± 11.96	1.9 ± 11.77
	Mdn (min, max)	0.0 (-22, 17)	2.0 (-23, 28)	4.0 (-35, 26)	3.0 (-35, 28)
IP	n	59	59	59	118

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-21: 仰臥位収縮期血圧の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Assessment Visit		Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Week 12	Mean ± SD	1.6 ± 11.80	-0.7 ± 11.95	1.8 ± 13.27	0.6 ± 12.64
	Mdn (min, max)	1.0 (-17, 38)	0.0 (-27, 26)	3.0 (-63, 24)	1.5 (-63, 26)
MP	n	17	37	39	76
Week 16	Mean ± SD	-0.9 ± 10.24	3.6 ± 12.52	3.2 ± 15.65	3.4 ± 14.12
	Mdn (min, max)	2.0 (-26, 16)	3.0 (-21, 26)	5.0 (-35, 40)	4.5 (-35, 40)
MP	n	15	36	38	74
Week 24	Mean ± SD	-1.0 ± 10.77	2.9 ± 15.54	2.7 ± 14.75	2.8 ± 15.04
	Mdn (min, max)	-2.0 (-27, 16)	1.0 (-31, 50)	4.5 (-49, 29)	2.5 (-49, 50)
MP	n	13	36	36	72
Week 36	Mean ± SD	3.5 ± 17.51	4.5 ± 11.07	1.6 ± 13.89	3.0 ± 12.56
	Mdn (min, max)	9.0 (-38, 22)	4.0 (-18, 33)	5.5 (-43, 26)	4.5 (-43, 33)
MP	n	12	34	35	69
Week 52	Mean ± SD	-1.2 ± 15.16	5.1 ± 11.34	1.3 ± 13.33	3.2 ± 12.44
	Mdn (min, max)	0.0 (-41, 15)	3.5 (-20, 41)	3.0 (-37, 27)	3.0 (-37, 41)
Last	n	64	67	63	130
Available[a]	Mean ± SD	1.0 ± 12.3	0.6 ± 12.74	3.7 ± 12.54	2.1 ± 12.69
	Mdn (min, max)	0.0 (-35, 38)	1.0 (-29, 41)	2.0 (-37, 27)	1.0 (-37, 41)

[a] Last post-Baseline assessment prior to end of treatment in the period.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.4.4B

Table 2.1.5.1-22: 仰臥位拡張期血圧の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Assessment Visit		Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Diastolic blood pressure, supine (mmHg)					
Actual value					
Baseline	n	65	68	65	133
	Mean ± SD	71.6 ± 10.19	72.6 ± 12.52	70.5 ± 11.01	71.6 ± 11.81
	Mdn (min, max)	71.0 (51, 97)	71.5 (40, 100)	70.0 (47, 101)	71.0 (40, 101)
IP	n	62	63	62	125
Week 2	Mean ± SD	70.8 ± 10.19	71.3 ± 11.35	70.2 ± 11.22	70.7 ± 11.26

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-22: 仰臥位拡張期血圧の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Assessment Visit		Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
	Mdn (min, max)	69.5 (52, 100)	72.0 (48, 92)	67.0 (45, 99)	68.0 (45, 99)
IP	n	61	61	61	122
Week 5	Mean ± SD	71.2 ± 10.95	72.5 ± 12.13	72.3 ± 10.15	72.4 ± 11.14
	Mdn (min, max)	72.0 (51, 100)	71.0 (44, 111)	71.0 (49, 102)	71.0 (44, 111)
IP	n	59	60	59	119
Week 9	Mean ± SD	70.6 ± 11.42	71.7 ± 11.36	73.4 ± 11.86	72.5 ± 11.59
	Mdn (min, max)	71.0 (43, 102)	71.5 (49, 99)	72.0 (48, 107)	72.0 (48, 107)
IP	n	59	59	59	118
Week 12	Mean ± SD	74.3 ± 12.64	73.4 ± 10.61	74.3 ± 11.13	73.9 ± 10.84
	Mdn (min, max)	71.0 (53, 114)	73.0 (50, 99)	71.0 (53, 105)	71.5 (50, 105)
MP	n	17	37	39	76
Week 16	Mean ± SD	70.6 ± 10.18	74.6 ± 9.93	75.5 ± 9.59	75.1 ± 9.71
	Mdn (min, max)	72.0 (55, 96)	74.0 (53, 100)	74.0 (54, 96)	74.0 (53, 100)
MP	n	15	36	38	74
Week 24	Mean ± SD	72.8 ± 9.39	71.4 ± 11.00	72.8 ± 9.55	72.1 ± 10.24
	Mdn (min, max)	72.0 (60, 91)	72.5 (48, 97)	71.5 (55, 92)	72.0 (48, 97)
MP	n	13	36	36	72
Week 36	Mean ± SD	76.0 ± 10.91	72.9 ± 9.71	72.5 ± 12.00	72.7 ± 10.84
	Mdn (min, max)	75.0 (59, 95)	74.0 (53, 91)	73.0 (41, 97)	74.0 (41, 97)
MP	n	12	34	35	69
Week 52	Mean ± SD	79.2 ± 10.77	75.6 ± 10.88	75.9 ± 12.24	75.7 ± 11.50
	Mdn (min, max)	80.0 (61, 95)	75.0 (58, 102)	74.0 (45 ,115)	75.0 (45, 115)
Last	n	64	67	63	130
Available[a]	Mean ± SD	74.7 ± 12.63	75.0 ± 11.79	75.1 ± 12.08	75.1 ± 11.88
	Mdn (min, max)	73.0 (53, 114)	75.0 (46, 102)	75.0 (45, 115)	75.0 (45, 115)
Change from baseline					
IP	n	62	63	62	125
Week 2	Mean ± SD	-0.7 ± 9.89	-1.9 ± 10.27	-0.6 ± 8.34	-1.3 ± 9.35
	Mdn (min, max)	-2.0 (-25, 25)	-4.0 (-21, 41)	-0.5 (-19, 31)	-1.0 (-21, 41)
IP	n	61	61	61	122
Week 5	Mean ± SD	-0.4 ± 7.05	-0.4 ± 10.72	1.6 ± 8.39	0.6 ± 9.64
	Mdn (min, max)	-1.0 (-23, 17)	-1.0 (-30, 43)	2.0 (-24, 26)	1.0 (-30, 43)

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-22: 仰臥位拡張期血圧の実測値及びベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Assessment Visit		Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
IP	n	59	60	59	119
Week 9	Mean ± SD	-0.9 ± 8.27	-1.2 ± 9.99	2.4 ± 8.48	0.6 ± 9.41
	Mdn (min, max)	-2.0 (-23, 18)	-0.5 (-25, 38)	3.0 (-14, 33)	1.0 (-25, 38)
IP	n	59	59	59	118
Week 12	Mean ± SD	2.7 ± 9.62	0.4 ± 11.35	3.7 ± 8.51	2.1 ± 10.12
	Mdn (min, max)	2.0 (-25, 30)	-2.0 (-22, 44)	4.0 (-12, 34)	1.0 (-22, 44)
MP	n	17	37	39	76
Week 16	Mean ± SD	-1.2 ± 7.58	1.5 ± 12.05	4.5 ± 8.56	3.0 ± 10.45
	Mdn (min, max)	-1.0 (-15, 14)	3.0 (-21, 38)	4.0 (-17, 27)	4.0 (-21, 38)
MP	n	15	36	38	74
Week 24	Mean ± SD	-0.1 ± 5.37	-1.2 ± 12.96	1.9 ± 10.19	0.4 ± 11.65
	Mdn (min, max)	-1.0 (-13, 11)	-0.5 (-25, 43)	2.0 (-17, 34)	2.0 (-25, 43)
MP	n	13	36	36	72
Week 36	Mean ± SD	3.0 ± 7.77	0.3 ± 12.93	1.8 ± 9.43	1.0 ± 11.26
	Mdn (min, max)	2.0 (-15, 13)	0.5 (-25, 50)	0.0 (-19, 31)	0.5 (-25, 50)
MP	n	12	34	35	69
Week 52	Mean ± SD	5.4 ± 8.49	3.6 ± 12.80	4.7 ± 10.31	4.2 ± 11.53
	Mdn (min, max)	6.0 (-10, 18)	3.5 (-20, 54)	5.0 (-15, 28)	4.0 (-20, 54)
Last	n	64	67	63	130
Available[a]	Mean ± SD	3.0 ± 9.54	2.1 ± 11.71	4.6 ± 9.51	3.3 ± 10.74
	Mdn (min, max)	1.5 (-25, 30)	1.0 (-22, 54)	5.0 (-15, 28)	3.0 (-22, 54)

[a] Last post-Baseline assessment prior to end of treatment in the period.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.4.4B

OLE 期

収縮期血圧及び拡張期血圧の OLE 期での実測値及びベースラインからの変化量を 3103 CSR Table 14.3.4.4C に示す。OLE 期全体での仰臥位収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、12 週目、24 週目、36 週目、52 週目でそれぞれ 2.7 mmHg、5.3 mmHg、3.8 mmHg、5.4 mmHg であり、最終評価時点で 5.2 mmHg であった。仰臥位拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、12 週目、24 週目、36 週目、52 週目でそれぞれ 3.2 mmHg、3.9 mmHg、2.5 mmHg、5.2 mmHg であり、

Approved v2.0

最終評価時点で 4.4 mmHg であった。仰臥位収縮期血圧及び仰臥位拡張期血圧のベースラインからの変化量は、導入期＋維持期でのオザニモド 0.92 mg 群と同様の結果であった。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

Pool F の投与 1 日目では、全体として投与開始時にプラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群で臨床的に意味のある血圧の変化は認められなかった（ISS Table 34.2.1.F.1）。いずれの投与群でも 1 日目の投与 1～6 時間目までの血圧の変動はわずかであった。座位又は仰臥位収縮期血圧は、いずれの投与群でも投与 6 時間目までベースラインから上昇したが、オザニモド 0.92 mg 群では例外的に投与 3 時間目にベースラインからわずかに低下した（変化量：−0.4 mmHg）。投与 6 時間目までの座位又は仰臥位収縮期血圧は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で緩やかに上昇し、最大の上昇が認められたのは投与 6 時間目であった（変化量：プラセボ群 3.7 mmHg、オザニモド 0.92 mg 群 1.9 mmHg）。座位又は仰臥位拡張期血圧はいずれの投与群でも徐々に低下し、最大の低下が認められたのは投与 4 時間目であり（変化量：プラセボ群−1.4 mmHg、オザニモド 0.92 mg 群−2.0 mmHg）、投与 6 時間後にはベースライン値に向かって回復した。

収縮期血圧及び拡張期血圧のわずかな上昇が両投与群で 5 週目及び 10 週目に認められた（Table 2.1.5.1-23）。10 週目での収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値はオザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 3.7 mmHg 及び 2.3 mmHg、プラセボ群でそれぞれ 2.3 mmHg 及び 0.6 mmHg であった。

Table 2.1.5.1-23: 座位又は仰臥位収縮期血圧及び座位又は仰臥位拡張期血圧のベースラインでの値とベースラインからの変化（Pool F、安全性解析対象集団）

Parameter Visit	Placebo (N = 281)			Ozanimod 0.92 mg (N=496)		
	n	Value at Visit	Change from BL	n	Value at Visit	Change from BL
Systolic Blood Pressure, sitting/supine (mmHg)						
Baseline	281	117.4	NA	496	118.1	NA
Week 5	274	120.2	2.6	491	121.5	3.4
Week 10	255	119.6	2.3	467	122.0	3.7
Diastolic Blood Pressure, sitting/supine (mmHg)						
Baseline	281	75.1	NA	496	75.0	NA
Week 5	274	76.4	1.1	491	76.3	1.2
Week 10	255	75.8	0.6	467	77.3	2.3

BL = baseline; NA = not applicable.
Note: Baseline for the ozanimod 1 mg arm was the last nonmissing observation prior to the first dose of ozanimod. Baseline for the placebo arm was the last nonmissing observation prior to the first dose of study drug.
Note: Pool F Induction Period includes Studies RPC01-202 (Induction Period) and RPC01-3101 (Cohort 1 Induction Period).

Approved v2.0

Source: ISS Table 35.1.1.F.1, ISS Table 35.1.2.F.1.

Pool F では、全体として、軽度の収縮期血圧上昇（>140 mmHg）及び拡張期血圧上昇（>90 mmHg）が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でわずかに高かった。しかし、より高度な収縮期血圧の上昇（>160 mmHg 又は>180 mmHg）が認められた被験者の割合はいずれの投与群でも低かった（プラセボ群でそれぞれ 2.8%及び 0.7%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 2.4%及び 0.8%）。より高度な拡張期血圧の上昇（>100 mmHg 及び>105 mmHg）の発現割合はプラセボ群でそれぞれ 1.1%及び 0%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 3.2%及び 1.2%であった。心拍数が 60 bpm 未満であった被験者の割合はプラセボ群に比べオザニモド 0.92 mg 群で高かった（それぞれ 15.3%及び 22.4%、以下同順）。また、心拍数のベースラインからの減少量が 20 bpm 超であった被験者の割合も同様であった（それぞれ 3.2%、6.0%）。心拍数のベースラインからの増加量が 20 bpm 超であった被験者の割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で低かった（それぞれ 17.1%及び 10.7%）（ISS Table 35.2.1.F.1）。

Pool G

収縮期血圧及び拡張期血圧のわずかな上昇が 5 週目以降に両投与群で認められた（Table 2.1.5.1-24）。オザニモド 0.92 mg 群では、両血圧パラメータのベースラインからの増加量の平均値は 20 週目から 48 週目にかけておおむね安定しており、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの増加量の平均値はそれぞれ約 5 mmHg 及び 2 mmHg であった（Table 2.1.5.1-24）。プラセボ群では、同じ期間（20 週目から 48 週目まで）での収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は 0.9～4.1 mmHg の範囲であり、ベースラインへと回復する傾向が見られたが、拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は 0.3～1.9 mmHg の範囲で上下し、特定の傾向は見られなかった。

Table 2.1.5.1-24: 座位又は仰臥位収縮期血圧及び座位又は仰臥位拡張期血圧のベースラインでの値とベースラインからの変化（Pool G、安全性解析対象集団）

Parameter Visit	Placebo (N =508)			Ozanimod 0.92 mg (N=1158)		
	n	Value at Visit	Change from BL	n	Value at Visit	Change from BL
Systolic Blood Pressure, sitting/supine (mmHg)						
Baseline	508	118.0	NA	1158	118.1	NA
Week 5	274	120.2	2.6	1084	122.0	3.8
Week 10	269	120.0	2.6	1029	122.4	4.3
Week 20	313	122.7	4.1	796	123.2	4.9
Week 32	246	122.0	3.2	756	123.2	5.0
Week 40	182	121.6	2.5	439	123.5	5.3
Week 48	141	120.2	0.9	593	123.4	5.1
Diastolic Blood Pressure, sitting/supine (mmHg)						

Approved v2.0

Table 2.1.5.1-24: 座位又は仰臥位収縮期血圧及び座位又は仰臥位拡張期血圧のベースラインでの値とベースラインからの変化（Pool G、安全性解析対象集団）

Parameter / Visit	Placebo (N =508)			Ozanimod 0.92 mg (N=1158)		
	n	Value at Visit	Change from BL	n	Value at Visit	Change from BL
Baseline	508	75.3	NA	1158	75.1	NA
Week 5	274	76.4	1.1	1084	76.6	1.4
Week 10	269	75.8	0.7	1029	77.3	2.1
Week 20	313	77.7	1.9	796	77.5	2.2
Week 32	246	76.9	1.0	756	77.4	2.2
Week 40	182	77.1	1.2	439	78.0	2.5
Week 48	141	76.1	0.3	593	77.8	2.3

BL = baseline; NA = not applicable.
Note: Baseline for the ozanimod 1 mg arm was the last nonmissing observation prior to the first dose of ozanimod. Baseline for the placebo arm was the last nonmissing observation prior to the first dose of study drug. Baseline may be under a different dosage.
Note: A total of 227 subjects, who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, were included in the total count of the 'Placebo' group.
Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
Note: Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups.
Source: 3MSU ISS Table 35.1.1.G, 3MSU ISS Table 35.1.2.G.

Pool G では、臨床的に意味のある軽度の収縮期血圧上昇（>140 mmHg）が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった（それぞれ 17.0%及び 29.6%）。軽度の拡張期血圧上昇（>90 mmHg）についても同様であった（それぞれ 14.1%及び 29.2%）。しかし、より高度な収縮期血圧の上昇（>160 mmHg 又は>180 mmHg）が認められた被験者の割合はいずれの投与群でも低かった（プラセボ群でそれぞれ 2.4%及び 1.0%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 4.7%及び 4.0%）。より高度な拡張期血圧の上昇（>100 mmHg 及び>105 mmHg）についても同様であった（プラセボ群でそれぞれ 1.4%及び 0.2%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 4.9%及び 3.4%であった）。心拍数が 60 bpm 未満であった被験者の割合はプラセボ群に比べオザニモド 0.92 mg 群で高かった（それぞれ 13.7%及び 30.3%、以下同順）。また、心拍数のベースラインからの減少量が 20 bpm 超であった被験者の割合も同様であった（それぞれ 3.8%、8.8%）。心拍数のベースラインからの増加量が 20 bpm 超であった被験者の割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった（それぞれ 14.9%及び 20.6%）（3MSU ISS Table 35.2.1.G）。

Approved v2.0

2.1.5.2 起立性低血圧関連事象

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に仰臥位から立位へ体位を変換した後に血圧の低下が見られた被験者のほとんどは無症状で臨床的に意味のあるものではなく、起立性低血圧に関連する有害事象は報告されなかった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 23】、Table 2.1.5-1）。

導入期＋維持期

維持期に起立性低血圧がオザニモド 0.92 mg の 65 例中 2 例（3.1%）に発現した（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 24】）。いずれも非重篤で重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。治験薬を中断することなく継続した。転帰は 1 例ではデータカットオフ時点で未回復と報告され、もう 1 例では回復と報告された。後者は AESI として報告された（Table 2.1.5-2）。

OLE 期

OLE 期全体で起立性低血圧に関連する有害事象は報告されなかった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 25】、Table 2.1.5-3）。

海外臨床試験での安全性データ

SDEI カテゴリーとして低血圧グループ 1 と低血圧グループ 2（広義）が定義されていたが（M5.3.5.4-1 UC ISS SAP Appendix 1）、ここでは低血圧グループ 1 の結果を提示する。低血圧グループ 1 は、低血圧を潜在的に示唆する PT として低血圧、浮動性めまい、失神寸前の状態、失神、起立性低血圧、血圧低下、及び意識消失で定義された。

Pool F

Pool F では、低血圧グループ 1 SDEI として報告された有害事象はいずれも浮動性めまいであり、発現割合は両投与群で低かった［プラセボ群で 1.1%（3/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 1.6%（8/496 例）］（ISS Table 30.8.1.1.1.F.1）。8 例に認められた浮動性めまいは、いずれも軽度から中等度で、非重篤であり、治験薬を中断することなく回復し、その後の発現もなく試験を継続した。導入期にオザニモド投与中に血圧又は脈拍に臨床的に重要な変化が認められた被験者はいなかった。1 例で 6 日目に動悸を合併したが、本事象は軽度であり、治験薬を中断することなく継続した。この被験者では、導入期にこれらの事象に関連する客観的所見は認められず、心電図は正常であった。

Pool G

Pool G での低血圧グループ 1 SDEI の発現率（1000 人年あたり）はプラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群で同程度であった（それぞれ 12.1 及び 11.6）（Table 2.1.5.2-1）。低血圧グループ 1 の発現割合はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かったが（それぞれ 0.6%、2.2%）、低血圧グループ 1 SDEI には低血圧に特異的なもの（血圧低下など）と非特異的なもの（浮動性めまいなど）の両方

Approved v2.0

が含まれていたことに起因すると考えられた（Table 2.1.5.2-1）。起立性低血圧が認められたオザニモド 0.92 mg 群の 2 例のうち、1 例は 202 試験 OLE 期 1 日目の 6 時間心臓モニタリングの投与 3 時間後に発現したものであった（仰臥位血圧 91/70 mmHg、立位血圧 126/83 mmHg）。失神の有害事象が報告された 3 例では、いずれの事象も用量漸増期間中に発現したものではなかった。また、心血管系の有害事象の発現を伴わず、血圧、脈拍又は心電図に注目すべき又は臨床的に重要な変化は認められなかった。このうち 2 例に認められた失神は OLE 期に発現した軽度の事象であり、介入又は治験薬の投与中断を必要とせず、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。もう 1 例の失神は維持療法期 86 日目に頭痛及び嘔吐の有害事象と同時に発現した有害事象であり、重篤と判断された。治験担当医師は、この失神を治験薬と関連ないらしいと判断した。治験薬は一時的に中断されたが、被験者はその後の発現もなく試験を継続した。

Table 2.1.5.2-1: 低血圧グループ 1 SDEI の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 508) SY = 249.2[a]		Ozanimod 0.92 mg (N = 1158) SY = 2196.4[a]	
	n (%)[b]	EAIR/ 1000 SY[c]	n (%)[b]	EAIR/ 1000 SY[c]
低血圧グループ 1 SDEI	3 (0.6)	12.1	25 (2.2)	11.6
浮動性めまい	3 (0.6)	12.1	17 (1.5)	7.9
失神	0	0	3 (0.3)	1.4
低血圧	0	0	2 (0.2)	0.9
起立性低血圧	0	0	2 (0.2)	0.9
血圧低下	0	0	1 (< 0.1)	0.5
失神寸前の状態	0	0	1 (< 0.1)	0.5

MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; PT = preferred term; SDEI = sponsor-designated event of interest; SY = subject-years.

[a] Total subject-years equals the sum of the number of years on study contributed by each subject from time of first dose per treatment group in the pool to last date on study per treatment group in the pool. The algorithm for the last date on study is dependent on subject disposition and whether subject enrolled into an extension study.

[b] Subjects were counted at most once per category (ie, Hypotension Group 1) or SDEI criterion (ie, preferred term) or treatment group.

[c] Incidence rate per 1000 subject-years is calculated as number of subjects / SY x 1000 for specific PT subcategory. Subject-years for each category/subcategory: for a subject in a particular category/subcategory per treatment group in the pool, the time on study is calculated based on the date the subject first has a TEAE within the category/subcategory per treatment group in the pool (date of first TEAE per treatment group in the pool- first dose date of study drug per treatment group in the pool + 1)/365.25; for subjects who did not have a TEAE in the category/subcategory per treatment group in the pool, the time on study is the study duration (last date on study - first dose date of study drug per treatment group in the pool + 1)/365.25.

Note: Coded using MedDRA, version 22.1

Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.

Note: A total of 227 subjects, who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, were included in the total count of the 'Placebo' group.

Approved v2.0

Note: Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups.
Note: Hypotension Group 1 is defined as narrow terms (hypotension, dizziness, presyncope, syncope, orthostatic hypotension, blood pressure decreased, and loss of consciousness).
Source: 3MSU ISS Table 30.1.4.G, 3MSU ISS Table 30.8.1.1.1.G, 3MSU ISS Table 12.G.

長期投与による影響を評価するためオザニモド 0.92 mg 投与を受けた UC 患者で報告された低血圧グループ 1 の有害事象の発現率を Pool F と Pool G で比較したところ、低血圧グループ 1 の発現率（1000 人年あたり）は Pool F と比べて Pool G で低かった（Pool F で 80.2、Pool G で 11.6）。Pool F 及び Pool G で報告された低血圧グループ 1 の有害事象は浮動性めまいのみであった。浮動性めまいの発現率（1000 人年あたり）は、Pool F と比べて Pool G で低かった（Pool F で 80.2、Pool G で 7.9）（ISS Table 30.1.4.F.1、ISS Table 30.8.1.1.1.F.1、ISS Table 12.F.1、Table 2.1.5.2-1）。

2.1.5.3 黄斑浮腫

RPC01-3103 試験

維持期に黄斑浮腫がオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した（被験者番号 3103-[redacted]）。本事象は AESI として報告された。当該の被験者には、継続中のアレルギー性結膜炎及びアレルギー性鼻炎の既往歴があった。本事象は、非重篤で重症度が軽度であり、治験薬と関連ありと判断された。治験実施計画書の規定に基づき治験薬投与は中止された。本事象の転帰は回復と報告された。導入期＋維持期及び OLE 期を通じて、この被験者以外に黄斑浮腫に関連する有害事象はなかった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 23】、【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 24】、【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 25】、Table 2.1.5-1、Table 2.1.5-2、Table 2.1.5-3）。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

UC 患者を対象とした試験では、黄斑浮腫関連の有害事象（PT：黄斑浮腫又は嚢胞様黄斑浮腫）の発現割合は低かった。Pool F では、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例（0.2%）に黄斑浮腫関連の有害事象が認められたが、プラセボ群では認められなかった（ISS Table 8.1.F.1）。Pool F では黄斑浮腫関連 SDEI は認められなかった（ISS Table 30.6.F.1）。

Pool G

UC 患者を対象とした試験では、黄斑浮腫関連の有害事象（PT：黄斑浮腫又は嚢胞様黄斑浮腫）の発現割合は低かった。黄斑浮腫関連の有害事象は、いずれもオザニモド 0.92 mg 群に発現し、発現割合は 0.6%（7/1158 例）であった。内訳は黄斑浮腫が 5 例（0.4%）、嚢胞様黄斑浮腫が 2 例（0.2%）であった（3MSU ISS Table 8.1.G）。重症度が軽度の 1 例（被験者番号 3101-[redacted]）を除いていずれも回復したと報告された。7 例中 4 例が治験薬の投与中止に至った（3MSU ISS Table 15.G）。

Pool G では、黄斑浮腫関連 SDEI がオザニモド 0.92 mg 群の 7 例に認められたが、プラセボ群では認められなかった（3MSU ISS Table 30.6.G）。いずれも非重篤であったが（3MSU ISS Table 14.G）、

Approved v2.0

嚢胞様黄斑浮腫の事象は治験実施計画書の規定により治験薬の投与が中止された（3102 CSR Listing 16.2.7.1）。7 例中 5 例では黄斑浮腫を引き起こすことが知られている既存のリスク因子や併存疾患を有していた（202 CSR Listing 16.2.7.1、3101 CSR Listing 16.2.7.1、3102 CSR Listing 16.2.7.1）。

2.1.5.4 悪性腫瘍

RPC01-3103 試験

OLE 期にリンパ増殖性障害が 1 例に発現した（被験者番号 3103-[redacted]）。また、精巣癌が 1 例に発現した（被験者番号 3103-[redacted]）。これらの事象の詳細は 2.1.3 項に示す。導入期＋維持期及び OLE 期を通じて、上記の被験者以外に悪性腫瘍に関連する有害事象はなかった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 23】、【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 24】、【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 25】、Table 2.1.5-1、Table 2.1.5-2、Table 2.1.5-3）。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

Pool F での安全性の追跡調査期間はプラセボ群で 53.86 人年、オザニモド 0.92 mg 群で 97.34 人年であった（ISS Table 4.F.1）。Pool F では悪性腫瘍（扁平上皮癌）がオザニモド 0.92 mg 群の 1 例（0.2%）に発現した（ISS Table 30.3.1.F.1）。

Pool G

Pool G での安全性追跡調査期間はプラセボ群で 249.25 人年、オザニモド 0.92 mg 群で 2196.43 人年（以下同順）であった（3MSU ISS Table 4.G）。Pool G での悪性腫瘍の発現割合はプラセボ群に比べてオザニモド 0.92 mg 群でやや高かったが（それぞれ 0.4%及び 1.2%）、発現率（1000 人年あたり）はそれぞれ 8.1 及び 6.4 とオザニモド 0.92 mg 群でやや低かった（Table 2.1.5.4-1）。非皮膚悪性腫瘍の発現割合はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で数値的に高かった（それぞれ 0.4%及び 0.6%）。非皮膚悪性腫瘍はいずれも各 1 例に発現した。皮膚悪性腫瘍はいずれもオザニモド 0.92 mg 群で発現し（0.6%）、主に基底細胞癌（0.4%）であった。基底細胞癌の発現率（1000 人年あたり）は 2.3、皮膚上皮内癌及び扁平上皮癌の発現率はともに 0.5 であった（3MSU ISS Table 12.G）。免疫抑制を示唆する悪性腫瘍（リンパ腫）は認められなかった（3MSU ISS Table 8.1.G）。

非皮膚悪性腫瘍 9 件のうち 1 件は喫煙歴を有する被験者で発現した肺癌、1 件は登録 1 ヵ月後にマンモグラムで異常が認められた被験者で発現した乳癌、4 件は結腸直腸癌（0.2%）であった。結腸直腸癌を発現した 4 例のうち 3 例はオザニモド 0.92 mg 群、1 例はプラセボ群であった。3 例とも罹病期間が比較的長く、2 例では疾患範囲が広くアザチオプリンの使用歴があった。3MSU で新たに追加された 1 例を除く 3 例では、ベースライン時の内視鏡検査結果がレトロスペクティブに評価されており、その評価によるとベースライン時に悪性腫瘍が存在していた可能性を示唆するエビデンスが認められた。

Approved v2.0

Table 2.1.5.4-1: 悪性腫瘍（SDEI）の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団）

悪性腫瘍 SDEI Preferred Term, n (%)	Placebo (N = 508) (SY = 249.2)[a] n (%)	Ozanimod 1 mg (N = 1158) (SY = 2196.4)[a] n (%)
Any malignancy	**2 (0.4)** **IR = 8.1[b]**	**14 (1.2)** **IR = 6.4[b]**
Noncutaneous Malignancy[c]	**2 (0.4)**	**7 (0.6)**
腺癌[d]	0	1 (< 0.1)
結腸腺癌	1 (0.2)	1 (< 0.1)
乳癌	1 (0.2)	1 (< 0.1)
肺の悪性新生物	0	1 (< 0.1)
前立腺癌	0	1 (< 0.1)
直腸腺癌	0	1 (< 0.1)
直腸癌第 2 期	0	1 (< 0.1)
Cutaneous Malignancy[e]	**0**	**7 (0.6)**
基底細胞癌	0	5 (0.4)
皮膚上皮内癌	0	1 (< 0.1)
扁平上皮癌	0	1 (< 0.1)

IR = incidence rate; SDEI = Sponsor-designated event of interest; SY = person-years.

[a] Total subject-years equals the sum of the number of years on study contributed by each subject from time of first dose per treatment group in the pool to last date on study per treatment group in the pool. The algorithm for the last date on study is dependent on subject disposition and whether subject enrolled into an extension study.

[b] Incidence rate per 1000 PSY is calculated as number of subjects / SY x 1000 for specific SDEI category or subcategory. For a subject in a particular category/subcategory, the time on study is calculated based on the date the subject first meets an SDEI criterion within the category/subcategory per treatment group in the pool (date first criterion is met - first dose date of study drug per treatment group in the pool + 1)/365.25; for subjects who do not meet an SDEI criterion in the category/subcategory per treatment group in the pool, the time on study is the study duration per treatment group in the pool (last date on study per treatment group in the pool - first dose date of study drug per treatment group in the pool + 1)/365.25.

[c] Excluding basal cell and squamous cell skin cancers (nonmelanoma skin cancer).

[d] Verbatim term: mucinous adenocarcinoma of gastric, pancreatic, bilial, or endometrial (intestinal type) origin.

[e] Nonmelanoma skin cancer.

Notes: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102. A total of 227 subjects who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, were included in the total count of the "Placebo" group. Coded using MedDRA, version 22.1.
Source: 3MSU ISS Table 12.G, 3MSU ISS Table 30.1.4.G, 3MSU ISS Table 30.3.1.G, 3MSU Listing 9.Ga

2.1.5.5 感染症

UC 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験に参加するにあたり、被験者は以下の感染症関連の基準を満たすものとした。

Approved v2.0

- 抗 VZV IgG 抗体陽性であることが確認されているか、ランダム割付けの 30 日以上前に VZV ワクチン接種が完了していること。
- 既知の活動性の細菌、ウイルス、真菌、マイコバクテリア感染又はその他の感染（結核又は非定型抗酸菌症を含む）が認められないこと、又はスクリーニング前 30 日以内に入院か抗生剤の静脈内投与を必要とした、若しくはスクリーニング前 14 日以内に抗生剤の経口投与を必要とした重大な感染が認められないこと。
- 再発性又は慢性感染症（B 型肝炎、C 型肝炎、HIV など）の既往又は合併がないこと（ただし、再発性尿路感染は許容する）。
- ランダム割付けの 4 週間以内に生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種を受けていないこと。

2.1.5.5.1 有害事象

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に発現した「感染症および寄生虫症」SOC の発現割合は、プラセボ群 20.0%（13/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 13.2%（9/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 12.3%（8/65 例）（以下同順）であった。「感染症および寄生虫症」SOC に該当する PT 別の有害事象のうちオザニモド 0.46 mg 群又はオザニモド 0.92 mg 群で 1 例以上に発現したものは、上咽頭炎［6.2%（4 例）、7.4%（5 例）、7.7%（5 例）］、COVID-19［3.1%（2 例）、2.9%（2 例）、1.5%（1 例）］、帯状疱疹［1.5%（1 例）、発現なし、1.5%（1 例）］、鼻前庭炎［発現なし、2.9%（2 例）、発現なし］、爪囲炎［発現なし、発現なし、1.5%（1 例）］、肺炎［発現なし、発現なし、1.5%（1 例）］、サイトメガロウイルス性大腸炎［発現なし、1.5%（1 例）、発現なし］、歯周炎［発現なし、1.5%（1 例）、発現なし］であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 23】）。このうち、感染症に関連する AESI の PT 別の有害事象は、帯状疱疹［1.5%（1 例）、発現なし、1.5%（1 例）］、サイトメガロウイルス性大腸炎［発現なし、1.5%（1 例）、発現なし］であった（Table 2.1.5-1）。詳細は 2.1.5.5.3 項で述べる。

導入期＋維持期

導入期＋維持期に発現した「感染症および寄生虫症」SOC の発現割合は、プラセボ群 32.3%（21/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 30.9%（21/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 32.3%（21/65 例）（以下同順）であった。「感染症および寄生虫症」SOC に該当する PT 別の有害事象のうちオザニモド 0.46 mg 群又はオザニモド 0.92 mg 群で 1 例以上に発現したものは、上咽頭炎［9.2%（6 例）、14.7%（10 例）、13.8%（9 例）］、COVID-19［4.6%（3 例）、5.9%（4 例）、7.7%（5 例）］、帯状疱疹［1.5%（1 例）、1.5%（1 例）、3.1%（2 例）］、胃腸炎［3.1%（2 例）、2.9%（2 例）、発現なし］、歯周炎［1.5%（1 例）、1.5%（1 例）、1.5%（1 例）］、麦粒腫［3.1%（2 例）、1.5%（1 例）、発現なし］、口腔ヘルペス［発現なし、2.9%（2 例）、1.5%（1 例）］、副鼻腔炎［1.5%（1 例）、1.5%（1 例）、発現なし］、コロナウイルス感染、感染性腸炎［それぞれ、発現なし、1.5%（1 例）、1.5%（1 例）］、膀胱炎、鼻前庭炎［それぞれ、発現なし、2.9%（2 例）、発現なし］、感染性小腸

Approved v2.0

結腸炎、爪囲炎、肺炎、上気道感染［それぞれ、発現なし、発現なし、1.5%（1 例）］、サイトメガロウイルス性大腸炎、歯肉炎、白癬感染［それぞれ、発現なし、1.5%（1 例）、発現なし］であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 24】）。オザニモド 0.46 mg 群又はオザニモド 0.92 mg 群で 1 例以上に発現した「感染症および寄生虫症」SOC に該当する PT 別の有害事象のうち、100 人年あたりの発現率が導入期と比べて 4 以上高かった有害事象は、COVID-19（オザニモド 0.46 mg 群：導入期 12.82 vs 導入期＋維持期 9.20、オザニモド 0.92 mg 群：導入期 6.52 vs 導入期＋維持期：11.31、以下同順）、膀胱炎（0.00 vs 4.45、0.00 vs 0.00）、胃腸炎（0.00 vs 4.49、0.00 vs 0.00）、口腔ヘルペス（0.00 vs 4.50、0.00 vs 2.14）であった。以上のように、「感染症および寄生虫症」SOC に該当する PT 別の有害事象の発現率に特筆すべき増加は認められなかった。維持期で新たに発現した感染症に関連する AESI の PT 別の有害事象は、オザニモド 0.46 mg 群の各 1 例に発現した帯状疱疹及び口腔ヘルペス、及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した帯状疱疹であった（Table 2.1.5-2）。詳細は 2.1.5.5.3 項で述べる。

OLE 期

OLE 期全体で発現した「感染症および寄生虫症」SOC の発現割合は、48.8%（82/168 例）であった。OLE 期全体で比較的よく見られた（2%以上）「感染症および寄生虫症」SOC に該当する PT 別の有害事象は、COVID-19［22.0%（37 例）］、上咽頭炎［20.2%（34 例）］、帯状疱疹、咽頭炎［それぞれ、3.0%（5 例）］、コロナウイルス感染、口腔ヘルペス、歯周炎［それぞれ、2.4%（4 例）］であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 25】）。これらの有害事象のうち、導入期のオザニモド 0.92 mg 群と比べて 100 人年あたりの発現率が 20 以上高かった「感染症および寄生虫症」SOC に該当する PT 別の有害事象は、COVID-19（100 人年あたりの発現率：導入期オザニモド 0.92 mg 群 6.52、OLE 期 50.56、以下同順）、上咽頭炎（34.09、62.89）であった。以上のように、「感染症および寄生虫症」SOC に該当する PT 別の有害事象の発現率に特筆すべき増加は認められなかった。OLE 期で発現した感染症に関連する AESI の PT 別の有害事象は、帯状疱疹［3.0%（5 例）］、蜂巣炎及び感染性腸炎［それぞれ、0.6%（1 例）］であった。帯状疱疹の詳細は 2.1.5.5.3.1 項で、蜂巣炎及び感染性腸炎の詳細は 2.1.5.5.2 項で述べる。

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool F

Pool F での感染症の全体的な発現割合は、両投与群で同程度［プラセボ群 10.7%（30/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 9.9%（49/496 例）］であった。3 例以上に発現した感染症は、上咽頭炎［プラセボ群 1.1%（3/281 例）、オザニモド 0.92 mg 群 3.0%（15/496 例）、以下同順］及び上気道感染［1.1%（3/281 例）1.2%（6/496 例）］であった。帯状疱疹はオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（0.4%）で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった（ISS Table 8.1.F.1）。投与中止に至った感染症は認められなかった（ISS Table 15.F.1）。

Approved v2.0

Pool G

プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で発現割合が 1%以上高かった感染症は、上咽頭炎、上気道感染、気管支炎、帯状疱疹、副鼻腔炎、気道感染、及びウイルス性気道感染であった。しかし、プラセボの低い曝露量（プラセボ群で 249.2 人年、オザニモド 0.92 mg 群で 2196.4 人年）で調整すると、「感染症および寄生虫症」SOC（プラセボ群 314.3、オザニモド 0.92 mg 群 214.8、以下同順）、上気道感染（45.0、28.9）、及び気道感染（8.0、7.4）の発現率（1000 人年あたり）はプラセボ群よりオザニモド 0.92 mg 群で低かった。上咽頭炎（40.7、42.0）、気管支炎（12.1、13.5）、帯状疱疹（8.1、13.0）、副鼻腔炎（8.0、11.1）、及びウイルス性気道感染（0、6.4）の曝露量で調整した発現率は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でわずかに高かった。オザニモド 0.92 mg 群で「感染症および寄生虫症」SOC の発現割合が高かったことに寄与した主な有害事象は上咽頭炎及び上気道感染であった（3MSU ISS Table 8.1.G 及び 3MSU ISS Table 12.G）。

ISS の Pool G では、スクリーニング時のコルチコステロイドの使用の有無別の解析が実施されていた。「感染症および寄生虫症」SOC に該当する有害事象の全体的な発現割合は、スクリーニング時のコルチコステロイド使用の有無にかかわらず、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった。「感染症および寄生虫症」SOC に該当する重篤な有害事象の全体的な発現割合は、スクリーニング時のコルチコステロイド使用の有無にかかわらず、プラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群で同程度であった（ISS Table 8.1.7.G, ISS Table 14.1.7.G）。

2.1.5.5.2 重篤な感染症

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に重篤な感染症を発現した被験者はいかなった（Table 2.1.3-1）。

導入期＋維持期

維持期に新たに発現した重篤な感染症は、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した COVID-19 であった（Table 2.1.3-2）。本事象は、重症度が中等度であり、被験者は入院した。メディカルモニターからの報告では軽度の肺炎像が指摘されたが症状はなく特別な介入も実施されなかった。

OLE 期

OLE 期全体で重篤な感染症として虫垂炎が 2 例（被験者番号 3103-[redacted] 及び 3103-[redacted]）、感染性腸炎及び蜂巣炎が 1 例（被験者番号 3103-[redacted]）に発現した。被験者番号 3103-[redacted] に発現した虫垂炎は、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与が中断された。本事象の発現の 18 日後に被験者は退院し、本事象の転帰は 42 日後に回復と報告された。被験者番号 3103-[redacted] は虫垂炎を 2 回発現した。1 回目及び 2 回目（1 回目の 48 日後の再発）の虫垂炎はいずれも重症度が中等度であり、いずれも治験薬と関連なしと判断され、治験薬を中断する

Approved v2.0

ことなく継続した。いずれの事象も転帰は回復と報告された。感染性腸炎は、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。治験薬を中断することなく継続した。本事象の転帰はデータカットオフ時点で未回復と報告された。蜂巣炎は、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。治験薬を中断することなく継続した。本事象の転帰はデータカットオフ時点で未回復と報告された。これらの被験者の詳細は 3103 CSR Table 14.3.3 Safety Narrative に示す。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

Pool F での重篤な感染症の発現割合は両投与群とも低く、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で数値的に高かった［それぞれ 0.4%（1/281 例）、0.8%（4/496 例）］が、発現した感染症に特定の傾向は認められなかった（ISS Table 14.F.1）。重篤な感染症はいずれも 1 例に報告されたものであり、ほとんどが治験薬を中断することなく回復した（ISS Listing 2.D）。

Pool G

重篤な感染症の発現割合は両投与群とも低く［プラセボ群 1.4%（7/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群 2.4%（28/1158 例）］（3MSU ISS Table 14.G）、発現率（1000 人年あたり）はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で低かった（それぞれ 28.4、12.9）（3MSU ISS Table 14.2.G）。3 例以上に発現した重篤な感染症は、転帰不明のクロストリジウム・ディフィシレ感染を除き、いずれも回復した。また、回復した症例のほとんどは治験薬を中断することなく継続した。重篤な感染症のうち、治験薬の投与中止に至った事象はほとんどなかった。また、1 例がインフルエンザ性肺炎により死亡した。本事象の詳細は 2.1.2 項に示す。

2.1.5.5.3 日和見感染症

2.1.5.5.3.1 水痘・帯状疱疹及び単純ヘルペス

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に発現した感染症に関する AESI のうち水痘・帯状疱疹及び単純ヘルペスの日和見感染症は、プラセボ群の 1 例及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例で報告された帯状疱疹であった（Table 2.1.5-1）。発現した帯状疱疹のうち、重篤又は重症度が重度と判断されたものや治験薬の投与中止に至ったものはなかった。オザニモド 0.92 mg 群で発現した帯状疱疹は治験薬と関連ありと判断された。

導入期＋維持期

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

Approved v2.0

を中断することなく継続した。また、いずれの事象も転帰は回復又は軽快と報告された。帯状疱疹はいずれも治験薬と関連ありと判断された（3103 CSR Listing 16.2.6.6）。

OLE 期

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

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool F

日和見感染 SDEI は、オザニモド 0.92 mg 群で 3 例（0.6%）に発現したが、プラセボ群では発現しなかった（ISS Table 30.2.3.1.1.F.1）。オザニモド 0.92 mg 群で発現した日和見感染 SDEI の内訳は、カンピロバクター胃腸炎が 1 例、帯状疱疹が 2 例であった。日和見感染 SDEI のうち、重篤と判断された事象はなかった（ISS Table 14.F .1）。

Pool G

日和見感染 SDEI の発現割合はいずれの投与群でも低く［プラセボ群 0.4%（2/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群 2.7%（31/1158 例）］（3MSU ISS Table 30.2.3.1.1.G）、発現率（1000 人年あたり）はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でわずかに高かった（それぞれ 8.1、14.4）（3MSU ISS Table 30.1.4.G）。

治験薬の投与中止に至った非重篤な結核がオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した（3MSU ISS Table 8.1.G、3MSU ISS Table 14.G、3MSU ISS Table 15.G）。

帯状疱疹の発現割合はいずれの投与群でも低く［プラセボ群 0.4%（2/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群 2.4%（28/1158 例）］（3MSU ISS Table 30.2.3.1.1.G）、発現率（1000 人年あたり）はプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でわずかに高かった（それぞれ 8.1、13.0）（3MSU ISS Table 12.G）。重篤な帯状疱疹がプラセボ群の 1 例に発現した（発現率 4.0/1000 人年）が、オザニモド 0.92 mg 群では発現しなかった（3MSU ISS Table 14.2.G）。オザニモド 0.92 mg 群の 3 例に治験薬の投与中止に至った帯状疱疹が発現した（3MSU ISS Table 15.G）。

オザニモド 0.92 mg 群で帯状疱疹を発現した 28 例中 27 例（96%）は軽度から中等度であり（3MSU ISS Table 16.G）、28 例中 25 例（89%）はオザニモドの投与中止に至ることはなかった。28 例中 14 例（50.0%）はスクリーニングの時点で 50 歳を超えており、帯状疱疹の再発のリスクがあった[6]。治験薬の投与中止に至った 3 例は 50 歳を超えており、いずれの被験者も最初の安全性追跡調査来院ま

Approved v2.0

でに回復していた。1 例に帯状疱疹の悪化が認められ、ヘルペス後神経痛の有害事象により治験薬の投与が中止された（202 OLP CSR Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.4.7、3101 CSR Listing 16.2.5.1A、Listing 16.2.5.1B、Listing 16.2.7.1B、3102 CSR Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.4.7）。帯状疱疹を発現した 28 例のうち、リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満（3MSU ISS Listing 5.3.G）となった被験者や入院を要した被験者はおらず、いずれも非重篤例であった。

2.1.5.5.3.2 進行性多巣性白質脳症

RPC01-3103 試験

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

海外臨床試験での安全性データ

これまでのオザニモドの臨床試験でオザニモド投与を受けた 6057 例（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）中 1 例に PML が報告されている。当該被験者は 4[redacted] 歳の女性患者で MS を対象とした多施設共同オープンラベル継続投与試験（RPC01-3001 試験）でオザニモド投与を 4 年以上受けた後に、構語障害、運動失調等の進行性の神経症状を発症した。脳 MRI 撮影で PML の放射線学的所見と一致する変化が示され、脳脊髄液は JCV 陽性であった。治験薬投与が中止された。追跡調査終了時点で被験者の状態は安定していた。

2.1.5.5.3.3 その他の日和見感染症

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に発現した感染症に関する AESI のうちその他の日和見感染症は、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例（1.5%）で報告されたサイトメガロウイルス性大腸炎（被験者番号 3103-[redacted]、下記参照）であった（Table 2.1.5-1）。

- 被験者番号 3103-[redacted] は 6[redacted] 歳男性（割付け時オザニモド 0.46 mg 群）で、サイトメガロウイルス性大腸炎の既往歴があった。26 日目に UC 増悪により入院し、治験薬投与が中止された。46 日目にサイトメガロウイルス性大腸炎の再発が認められた。65 日目に本事象は回復した。74 日目に UC 増悪が回復したため退院した。本事象は非重篤で重症度が軽度であった。本事象は治験薬と関連なしと判断された（3103 CSR Table 14.3.3 Safety Narrative）。

導入期＋維持期

感染症に関する AESI のうちその他の日和見感染症は、維持期では新たに報告されなかった。

OLE 期

OLE 期ではその他の日和見感染症は認められなかった。

Approved v2.0

2.1.5.5.4 COVID-19 関連事象

導入期では COVID-19 関連事象（COVID-19、コロナウイルス感染、SARS-CoV-2 検査陽性）の発現割合は、プラセボ群 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 2.9%（2/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 1.5%（1/65 例）であった（3103 CSR Table 14.3.1.2A 及び【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 23】）。導入期＋維持期では COVID-19 関連事象の発現割合は、プラセボ群 6.2%（4/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 8.8%（6/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 12.3%（8/65 例）であった（3103 CSR Table 14.3.1.2B 及び【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 24】）。OLE 期全体では COVID-19 関連事象の発現割合は 24.4%（41/168 例）であった。（3103 CSR Table 14.3.1.2C 及び【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 25】）。維持期にオザニモド 0.92 mg 群で COVID-19 を発現した 1 例は入院し、重篤な有害事象として報告されたが、これ以外に重篤と報告された事象はなかった（Table 2.1.3-1、Table 2.1.3-2、Table 2.1.3-3）。導入期に発現した治験薬の投与中断に至った COVID-19 関連事象は、プラセボ群の 1 例及びオザニモド 0.46 mg 群の 2 例に発現した COVID-19 であった（3103 CSR Table 14.3.1.17A）。維持期で新たに発現した治験薬の投与中断に至った COVID-19 関連事象は、オザニモド 0.46 mg 群及びオザニモド 0.92 mg 群の各 1 例に発現した COVID-19、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現したコロナウイルス感染、プラセボの 1 例及びオザニモド 0.92 mg 群の 2 例に発現した SARS-CoV-2 検査陽性であった（3103 CSR Table 14.3.1.17B）。OLE 期全体では、治験薬の投与中断に至った COVID-19 関連事象は、10 例に発現した COVID-19、3 例に発現したコロナウイルス感染であった（3103 CSR Table 14.3.1.17C）。

2.1.5.6 肺への影響

2.1.5.6.1 有害事象

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に発現した「呼吸器、胸郭および縦隔障害」SOC に該当する有害事象のうち呼吸関連の PT 別の有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群の 1.5%（1/65 例）に認められた咳嗽及びプラセボ群の 1.5%（1/65 例）に認められた間質性肺疾患であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 23】）。このうち、プラセボ群に発現した間質性肺疾患は AESI として報告された（Table 2.1.5-1）。この間質性肺疾患は、重篤で重症度が重度と判断され、治験薬の投与中止に至った。治験薬と関連ありと判断された。転帰は回復と報告された。

導入期＋維持期

維持期に新たに発現した「呼吸器、胸郭および縦隔障害」SOC に該当する有害事象のうち呼吸関連の PT 別の有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した咳嗽、及びオザニモド 0.46 mg 群の 1 例に発現した呼吸困難であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 24】）。維持期に新たに AESI として報告された事象はなかった（Table 2.1.5-2）。

Approved v2.0

OLE 期

OLE 期全体で発現した「呼吸器、胸郭および縦隔障害」SOC に該当する有害事象のうち呼吸関連の PT 別の有害事象は、咳嗽［5.4%（9/168 例）］、喘息［1.8%（3 例）］、咳喘息［1.2%（2 例）］であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 25】）。OLE 期に AESI として報告された事象はなかった（Table 2.1.5-3）。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

オザニモド 0.92 mg 群の 2 例（0.4%）に呼吸関連の SDEI が発現したが、プラセボ群では発現しなかった。オザニモド 0.92 mg 群で発現した呼吸関連の SDEI の内訳は、肺機能検査値低下が 1 例、予測 FEV 1 又は予測 FVC の減少（ベースラインの 50%未満）が 1 例であった（ISS Table 30.5.F.1）。

Pool G

呼吸関連の SDEI の全体的な発現割合はプラセボ群で 0.2%（1/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 1.0%（12/1158 例）と低かった。オザニモド 0.92 mg 群で、努力呼気量減少が 3 例（0.3%）、努力肺活量減少が 2 例（0.2%）、肺機能検査値低下が 2 例（0.2%）、喘鳴及び低酸素症が各 1 例（0.1%未満）に発現した（3MSU ISS Table 30.5.G）。予測 FEV 1 又は予測 FVC の減少（ベースラインの 50%未満）が、プラセボ群の 1 例（0.2%）、オザニモド 0.92 mg 群の 4 例（0.3%）に認められた。

2.1.5.6.2 肺機能検査

海外臨床試験での安全性データ

UC を対象としたオザニモドの海外臨床試験では、肺機能検査として FEV_1、FVC、DLCO（評価可能な場合）が実施されていた。

Pool F

ベースライン時の FEV_1 の中央値は両投与群でおおむね同程度であり、予測%FEV_1 の中央値はプラセボ群で 99.000%、オザニモド 0.92 mg 群で 101.000%であった。ベースライン後の来院時の FEV_1 の実測値の中央値はプラセボ群で 3.420～3.485 L、オザニモド 0.92 mg 群で 3.360～3.425 L であり、投与群間で同程度であった。予測%FEV_1 の中央値は、5 週目ではプラセボ群で 90.500%、オザニモド 0.92 mg 群で 101.000%、10 週目ではそれぞれ 100.000%、99.000%であった（ISS Table 38.1.F.1）。FEV_1 の中央値は 5 週目ではプラセボ群でベースラインからわずかに減少したがオザニモド 0.92 mg 群でベースラインからわずかに増加し（プラセボ群−0.085、オザニモド 0.92 mg 群+0.020、以下同順）、10 週目では両投与群でベースラインからわずかに減少した（−0.020、−0.050）（ISS Table 38.2.F.1）。FEV_1 のベースラインからの変化率も同様であった（ISS Table 38.3.F.1）。FEV_1 の減少量は 100 mL 未満であり臨床的に重要ではないと考えられた。

Approved v2.0

ベースライン時の FVC の中央値は両投与群でおおむね同程度であった（プラセボ群 4.320 L、オザニモド 0.92 mg 群 4.230 L、以下同順）（ISS Table 38.1.F.1）。ベースライン後の来院時の FVC の実測値の中央値はプラセボ群で 4.240～4.370 L、オザニモド 0.92 mg 群で 4.190～4.440 L であり、投与群間で同程度であった（ISS Table 38.1.F.1）。予測 FVC%の中央値は、ベースラインで 100%以上であり（それぞれ 100%、101%）、5 週目で減少したが（それぞれ 93%、98%）、10 週目に 100%以上に回復した（それぞれ 100.4%、100%）（ISS Table 38.1.F.1）。FVC の中央値は、5 週目ではプラセボ群でベースラインからわずかに減少したがオザニモド 0.92 mg 群でベースラインからわずかに増加し（それぞれ+0.015 L、+0.080 L）、10 週目ではプラセボ群でベースラインから変化せず、オザニモド 0.92 mg 群でベースラインからわずかに減少した（−0.030 L）（ISS Table 38.2.F.1）。FVC のベースラインからの変化率も同様であった（ISS Table 38.3.F.1）。FVC の減少は 100 mL 未満であり臨床的に重要ではないと考えられた。

ベースライン時の FEV_1/FVC 比の中央値は正常範囲内であり、投与群間で同程度であった（両投与群とも 0.82）。5 週目及び 10 週目での FEV_1/FVC 比の中央値は両投与群で正常範囲内であり、投与群間で同程度であった（5 週目では両投与群とも 0.79、10 週目では両投与群とも 0.81）（ISS Table 38.1.F.1）。FEV_1/FVC 比のベースラインからの変化は臨床的に意味のあるものではなかった。

ベースラインでは、ヘモグロビンで補正した DLCO（mmol/min/kPa）の中央値は投与群間で同程度であった（ISS Table 38.1.F.1）。DLCO の中央値は 5 週目ではプラセボ群でベースラインからわずかに減少したがオザニモド 0.92 mg 群でベースラインから増加し（プラセボ群−0.017、オザニモド 0.92 mg 群 0.560、以下同順）、10 週目では両投与群でベースラインから減少した（それぞれ−0.268、−0.112）（ISS Table 38.2.F.1）。ベースライン後の来院時の DLCO の実測値の中央値はプラセボ群で 8.052～10.214、オザニモド 0.92 mg 群で 7.870～7.965 であった（以下同順）（ISS Table 38.1.F.1）。DLCO のベースラインからの変化率の中央値は、5 週目ではプラセボ群でベースラインからわずかに減少したがオザニモド 0.92 mg 群でベースラインから増加し（それぞれ−0.2%、+4.2%）、10 週目では両投与群でベースラインから減少した（それぞれ−3.8%、−1.4%）（ISS Table 38.3.F.1）。なお、DLCO 検査は評価可能な場合にのみ実施されたため、評価を受けた被験者は全体の 26%以下であり結果の解釈に注意が必要である。

Pool G

長期投与での肺機能検査の結果を 3MSU ISS Table 38.3.G に示す。オザニモド 0.92 mg 群での FEV_1 及び FVC のベースラインからの変化率の中央値はわずかな低下を示し、それぞれ 12 ヵ月時点で−2.9%及び−1.8%、18 ヵ月時点で−3.3%及び−2.5%、24 ヵ月時点で−3.6%及び−2.9%であった。オザニモド 0.92 mg 群の 12 ヵ月時点で見られた FEV_1 及び FVC のわずかな低下は、最初の 10 週間の投与で認められた変化に主に起因すると考えられ、24 ヵ月時点及び 36 ヵ月時点にかけて進行しなかった。

24 ヵ月時点までオザニモド 0.92 mg 投与を受け、かつ FEV_1 及び FVC のデータを有する 261 例の部分集団での 24 ヵ月時点までの肺機能検査の結果を 3MSU ISS Table 38.3.3.G に示す。オザニモド 0.92

Approved v2.0

mg 群での FEV_1 及び FVC のベースラインからの変化率の中央値はわずかな低下を示し、それぞれ 10 週時点で−2.9 及び−1.9、12 ヵ月時点で−2.7 及び−1.1、18 ヵ月時点で−3.5 及び−2.7、24 ヵ月時点で−3.6 及び−2.9 であった。このデータから、FEV_1 及び FVC の低下が進行性でないことが示唆された。

肺機能検査に関するまとめ

以上、海外臨床試験での安全性データから、オザニモド投与により呼吸機能の低下が認められたものの、臨床的に重要な変化ではなく、長期投与によって進行しないことが示された。そのため、3103 試験では肺機能検査を実施しなかったが、重度の肺疾患を除外しており、呼吸関連の安全性に懸念は生じていない（2.1.5.6.1 項）。

2.1.5.7 肝臓への影響

2.1.5.7.1 有害事象

RPC01-3103 試験

導入期

導入期に発現した「臨床検査」SOC に該当する有害事象のうち肝障害に関連する PT 別の有害事象で、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したものは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［プラセボ群発現なし（0/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群 1.5%（1/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群 3.1%（2/65 例）、以下同順］、肝機能検査値上昇［発現なし、2.9%（2 例）、1.5%（1 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［発現なし、発現なし、3.1%（2 例）］、肝酵素上昇［発現なし、2.9%（2 例）、発現なし］であった（Table 2.1.5.7-1）。導入期に発現した「肝胆道系障害」SOC に該当する有害事象のうち肝障害に関連する PT 別の有害事象で、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したものは、肝機能異常［1.5%（1 例）、発現なし、3.1%（2 例）］であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 23】）。肝障害に関連する有害事象の発現割合は、オザニモド 0.46 mg 群とオザニモド 0.92 mg 群との間で大きく異ならなかった。また重症度が重度のものはなく、いずれも無症候性であった。

Table 2.1.5.7-1: 肝障害に関連する有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n (%)[b]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n (%)[b]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n (%)[b]	Ozanimod Total (N=133) n (%)[b]
臨床検査	0	6 (8.8)	5 (7.7)	11 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.1)	2 (1.5)

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-1: 肝障害に関連する有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n (%)[b]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n (%)[b]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n (%)[b]	Ozanimod Total (N=133) n (%)[b]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
肝機能検査値上昇	0	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
肝酵素上昇	0	2 (2.9)	0	2 (1.5)
肝胆道系障害	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.6)	4 (3.0)
肝機能異常	1 (1.5)	0	2 (3.1)	2 (1.5)
薬物性肝障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
非アルコール性脂肪性肝炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)

[a] Coded using MedDRA, version 26.0.
[b] A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.2A

肝障害に関連する PT 別の有害事象のうち AESI として報告されたものは、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例（被験者番号 3103-[redacted]、下記参照）で報告された薬物性肝障害であった（Table 2.1.5-1）。

- 被験者番号 3103-[redacted] は 3[redacted] 歳男性（割付け時オザニモド 0.92 mg 群）で、脂肪肝及び高脂血症の既往歴があり、ロスバスタチン及びエゼチミブを併用していた。84 日目に非重篤で重症度が軽度の薬物性肝障害と判断された。再検査で ALT が基準値の 10 倍を超えたが、総ビリルビンは正常範囲内であり、臨床的症状も認められなかった。治験実施計画書の規定により治験薬投与が中止された。本事象に対する治療や介入は実施されなかった。99 日目に ALT、AST 及び γ-GTP が更に増加したがその後低下した。追跡調査 30 日目の肝機能検査値はいずれも基準値の 3 倍未満にまで低下していた（3103 CSR Listing 16.2.7.2.3）。本事象は、日本での診断基準[7]で薬物性肝障害に該当するものであったが、Hy's law に該当するものではなかった。薬物性肝障害は治験薬と関連ありと判断された（3103 CSR Table 14.3.3 Safety Narrative）。

導入期＋維持期

維持期に新たに発現した「臨床検査」SOC に該当する有害事象のうち肝障害に関連する PT 別の有害事象は、プラセボ群の 1 例及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、オザニモド 0.46 mg 群の 4 例及びオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例に発現したアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した肝機能検査値上昇であった（Table 2.1.5.7-2）。維持期に新たに発現した「肝胆道系障害」SOC に該当する有害事象のうち肝障害に関連する PT 別の

Approved v2.0

有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例に発現した肝機能異常であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 24】）。維持期に新たに AESI として報告された事象はなかった（Table 2.1.5-2）。

Table 2.1.5.7-2: 肝障害に関連する有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n (%)[b]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n (%)[b]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n (%)[b]	Ozanimod Total (N=133) n (%)[b]
臨床検査	2 (3.1)	10 (14.7)	9 (13.8)	19 (14.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	5 (7.4)	2 (3.1)	7 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.6)	4 (3.0)
肝機能検査値上昇	0	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
肝酵素上昇	0	2 (2.9)	0	2 (1.5)
肝胆道系障害	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.2)	5 (3.8)
肝機能異常	1 (1.5)	0	3 (4.6)	3 (2.3)
薬物性肝障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
非アルコール性脂肪性肝炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)

[a] Coded using MedDRA, version 26.0.
[b] A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.2B

OLE 期

OLE 期全体で発現した「臨床検査」SOC に該当する有害事象のうち肝障害に関連する PT 別の有害事象で、全体で 2 例以上に発現したものは、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4.8%（8/168 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3.0%（5 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［1.8%（3 例）］、肝機能検査値上昇［1.8%（3 例）］、肝酵素上昇［1.2%（2 例）］であった（Table 2.1.5.7-3）。OLE 期全体で発現した「肝胆道系障害」SOC に該当する有害事象のうち肝障害に関連する PT 別の有害事象で、全体で 2 例以上に発現したものは、肝機能異常［5.4%（9 例）］、肝障害［1.8%（3 例）］、脂肪肝［1.2%（2 例）］であった（【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 25】）。

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-3: 肝障害に関連する有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合（RPC01-3103 試験、OLE 期、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[c]	Placebo[a] (N=56) n (%)[d]	Ozanimod 0.46 mg[a] (N=56) n (%)[d]	Ozanimod 0.92 mg[a] (N=56) n (%)[d]	Total[b] (N=168) n (%)[d]
臨床検査	8 (14.3)	8 (14.3)	3 (5.4)	19 (11.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (7.1)	3 (5.4)	1 (1.8)	8 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	5 (3.0)
肝機能検査値上昇	1 (1.8)	2 (3.6)	0	3 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6)	1 (1.8)	0	3 (1.8)
肝酵素上昇	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
肝機能検査異常	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	7 (12.5)	5 (8.9)	7 (12.5)	19 (11.3)
肝機能異常	1 (1.8)	3 (5.4)	5 (8.9)	9 (5.4)
肝障害	2 (3.6)	0	1 (1.8)	3 (1.8)
脂肪肝	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (1.2)
胆石症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
肝嚢胞	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
肝不全	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

[a] “Placebo”, “Ozanimod 0.46 mg”, and “Ozanimod 0.92 mg” indicate treatment groups that subjects were randomized to at Day 1.
[b] “Total” indicates the total of subjects who received ozanimod 0.92 mg during Open-label Extension Period, regardless of the treatment groups that the subjects were randomized to at Day 1.
[c] Coded using MedDRA, version 26.0.
[d] A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.2C

肝障害に関連する PT 別の有害事象のうち AESI として報告されたものは、1 例で報告された肝不全であった（Table 2.1.5-3）。本事象（被験者番号 3103-[redacted]）は OLE 期 222 日目に AST が基準値の 8 倍を超えたため、非重篤で重症度が中等度と判断され、治験実施計画書に従い治験薬の投与が中止された。治験薬と関連ありと判断された。30 日後の追跡調査で AST は基準値内に回復し、本事象の転帰は回復と報告された。

Approved v2.0

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

有害事象

「肝胆道系障害」SOC に該当する肝臓関連の有害事象はほとんど発現しなかった（プラセボ群 0.7%、オザニモド 0.92 mg 群 0.2%）。「臨床検査」SOC に該当する肝臓関連の有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群でのみ発現し、発現割合が 1%以上であったものは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（オザニモド 0.92 mg 群 2.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.2%）、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.2%）であった（Table 2.1.5.7-4）。

Table 2.1.5.7-4: 肝臓関連の有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合（Pool F、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[a]	Placebo (N=281) n (%)[b]	Ozanimod 0.92 mg (N=496) n (%)[b]
肝胆道系障害	2 (0.7)	1 (0.2)
高ビリルビン血症	0	1 (0.2)
硬化性胆管炎	1 (0.4)	0
黄疸	1 (0.4)	0
臨床検査[c]（肝臓関連でない有害事象を含む）	8 (2.8)	27 (5.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	12 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	6 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	6 (1.2)
肝酵素上昇	0	3 (0.6)
肝機能検査値上昇	0	2 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (0.4)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Coded using MedDRA, version 22.1.
[b] Subjects were counted at most once per SOC or PT for multiple occurrences.
[c] Only PTs under the Investigations SOC that were reported in ≥ 2 subjects in any treatment group are included in this table.

Note: Pool F Induction Period includes Studies RPC01-202 (Induction Period) and RPC01-3101 (Cohort 1 Induction Period).
Source: ISS Table 8.1.F.1.

「肝胆道系障害」SOCに該当する重篤な肝臓関連の有害事象はオザニモド0.92 mg群では発現せず、プラセボ群で 1 例に発現した（黄疸）（ISS Table 14.F.1）。「臨床検査」SOC に該当する重篤な肝臓関連の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

Approved v2.0

「肝胆道系障害」SOC に該当する治験薬の投与中止に至った肝臓関連の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。「臨床検査」SOC に該当する治験薬の投与中止に至った肝臓関連の有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群の 2 例に報告された［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（被験者番号 3101-[redacted]）、肝酵素上昇が 1 例（3101-[redacted]）］が、プラセボ群では報告されなかった（ISS Table 15.F.1）。

SDEI

肝臓への影響関連の SDEI のうち有害事象に基づく区分の発現割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった（プラセボ群 1.1%、オザニモド 0.92 mg 群 4.8%）（Table 2.1.5.7-5）。発現率（1000 人年あたり）もプラセボ群と比較してオザニモド 0.92 mg 群で高かった（それぞれ 52.5、242.5）（ISS Table 30.1.4.F.1a）。

治験薬の投与中止又は試験中止に至った肝臓への影響関連の SDEI がオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（0.4%）に発現したが、プラセボ群では発現しなかった（ISS Table 30.1.3.F.1）。その内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例、肝酵素上昇が 1 例であった。

Table 2.1.5.7-5: 肝臓への影響関連の SDEI の発現割合（Pool F、安全性解析対象集団）

肝臓への影響関連の SDEI	Placebo (N=281) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N=496) n (%)
Number of Subjects with Any Hepatic SDEI, n (%)[a]	3 (1.1)	24 (4.8)
Adverse Events	2 (0.7)	23 (4.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	12 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	6 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	6 (1.2)
肝酵素上昇	0	3 (0.6)
肝機能検査値上昇	0	2 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.2)
高ビリルビン血症	0	1 (0.2)
低アルブミン血症	1 (0.4)	0
黄疸	1 (0.4)	0
Chemistry	1 (0.4)	4 (0.8)
ALT or AST > 5 x ULN on Consecutive Tests	1 (0.4)	2 (0.4)
Single, Unconfirmed Elevation of ALT or AST > 3 x ULN with Adverse Events Related to Hepatic	0	2 (0.4)

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-5: 肝臓への影響関連の SDEI の発現割合（Pool F、安全性解析対象集団）

肝臓への影響関連の SDEI	Placebo (N=281) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N=496) n (%)
Single, Unconfirmed Elevation of ALT or AST > 8 x ULN	0	2 (0.4)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SDEI = sponsor-designated event of interest; ULN = upper limit of normal.

[a] Subjects were counted at most once per category (ie, hepatic), data type (ie, chemistry, adverse events), or SDEI criterion.

Note: Coded using MedDRA, version 22.1.

Note: Pool F Induction Period includes Studies RPC01-202 (Induction Period) and RPC01-3101 (Cohort 1 Induction Period).

Source: ISS Table 30.7.1.1.1.F.1.

臨床的に重要となりうる事象

UC の臨床開発プログラム全体で 202 試験のオザニモド 0.46 mg 群の 1 例に 3×ULN 以上の ALT 又は AST 増加かつ 2×ULN 超の総ビリルビン増加が 1 例に認められた。本被験者（被験者番号 202-[redacted]）は、ビリルビン増加及び AST 増加の原因となる特定の合併症又は診断（自己免疫性溶血性貧血）を有していた。本被験者に関する追加情報を以下に示す。

- 被験者番号 202-[redacted] は 6[redacted] 歳であり、OLE 期 379 日目に高ビリルビン血症の有害事象が発現し、OLE 期 386 日目に自己免疫性溶血性貧血により入院した。治験薬の投与は 379 日目に中止された。入院中、本事象に関連する臨床検査値異常として、395 日目に 3×ULN を超える AST 増加が認められた。本被験者は回復し退院した（最終追跡調査来院時にビリルビン高値が継続していた）。外部肝機能評価委員会によるレビューでは、本事象は薬物性肝障害に該当しないと結論付けられた。

Pool G

有害事象

「肝胆道系障害」SOC に該当する肝臓関連事象の発現率（1000 人年あたり）は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で低かった（それぞれ 24.2、11.1）。オザニモド 0.92 mg 群の 2 例で薬物性肝障害の有害事象が報告された。臨床的に重要となりうる事象については後述する。「臨床検査」SOC に該当する肝臓関連の主な（いずれかの投与群で 2%以上に発現した）有害事象について、発現率（1000 人年あたり）はいずれもプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった（Table 2.1.5.7-6）。

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-6: 肝臓関連の有害事象の SOC 及び PT 別の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[a]	Placebo (N = 508) SY = 249.2[b]		Ozanimod 0.92 mg (N = 1158) SY = 2196.4[b]	
	n (%)[c]	EAIR/ 1000 SY[d]	n (%)[c]	EAIR/ 1000 SY[d]
肝胆道系障害[e]	6 (1.2)	24.2	24 (2.1)	11.1
脂肪肝	1 (0.2)	4.0	7 (0.6)	3.2
胆石症	1 (0.2)	4.0	3 (0.3)	1.4
高ビリルビン血症	0	0	3 (0.3)	1.4
非アルコール性脂肪性肝炎	0	0	3 (0.3)	1.4
薬物性肝障害	0	0	2 (0.2)	0.9
臨床検査[f]（肝臓関連でない有害事象を含む）	23 (4.5)	95.5	258 (22.3)	142.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	8.1	77 (6.6)	37.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	4.0	53 (4.6)	25.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	4.0	36 (3.1)	16.9
肝機能検査値上昇	0	0	19 (1.6)	8.7
肝酵素上昇	1 (0.2)	4.0	17 (1.5)	7.8

IR = incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; SY = subject-year; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Coded using MedDRA, version 22.1.

[b] Total subject-years equals the sum of the number of years on study contributed by each subject from time of first dose per treatment group in the pool to last date on study per treatment group in the pool. The algorithm for the last date on study is dependent on subject disposition and whether subject enrolled into an extension study.

[c] Subjects were counted at most once per SOC or PT for multiple occurrences.

[d] Incidence rate per 1000 subject-years is calculated as number of subjects / SY x 1000 for specific SOC category or PT subcategory. Subject-years for each category/subcategory: for a subject in a particular category/subcategory per treatment group in the pool, the time on study is calculated based on the date the subject first has a TEAE within the category/subcategory per treatment group in the pool (date of first TEAE per treatment group in the pool- first dose date of study drug per treatment group in the pool + 1)/365.25; for subjects who did not have a TEAE in the category/subcategory per treatment group in the pool, the time on study is the study duration (last date on study - first dose date of study drug per treatment group in the pool + 1)/365.25.

[e] Only PTs under the Hepatobiliary Disorders SOC that were reported in ≥ 2 subjects in any treatment group are included in this table.

[f] Only PTs under the Investigations SOC that were reported in ≥ 1% of subjects in any treatment group are included in this table.

Note: A total of 227 subjects, who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, were included in the total count of the 'Placebo' group.
Note: Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups.
Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
Source: 3MSU ISS Table 8.1.G, 3MSU ISS Table 12.G.

Approved v2.0

「肝胆道系障害」SOC に該当する重篤な肝臓関連の有害事象の発現率（1000 人年あたり）は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で低く（それぞれ 12.0、2.3）、重篤な肝関連の有害事象はいずれも各投与群で 1 例にのみ発現した（3MSU ISS Table 14.2.G、3MSU ISS Table 14.G）。「臨床検査」SOC に該当する重篤な肝臓関連の有害事象は、オザニモド 0.92 mg 群で 1 例に発現し（肝機能検査値上昇）、プラセボ群では認められなかった（3MSU ISS Table 14.G）。本被験者（被験者番号 3101-[redacted]）は、ALT 及び AST が 6×ULN を超えたため入院したが、翌日に基準範囲内に回復し、その後退院した。治験薬の投与中断はなかった。

「肝胆道系障害」SOC に該当する治験薬の投与中止に至った肝臓関連の有害事象は、プラセボ群で発現せず、オザニモド 0.92 mg 群で 4 例（0.3%）に発現し、そのうち 2 例以上に発現したものはなかった（3MSU ISS Table 15.G）。「臨床検査」SOC に該当する治験薬の投与中止に至った肝臓関連の有害事象は、プラセボ群で発現せず、オザニモド 0.92 mg 群で 8 例（0.7%）に発現し、そのうち 2 例以上に発現したものは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.3%（4/1158 例）］、肝機能検査値上昇及び肝酵素上昇［それぞれ、0.2%（2/1158 例）］であった（3MSU ISS Table 15.G）。

SDEI

肝臓への影響関連の SDEI のうち有害事象に基づく区分の発現率（1000 人年あたり）は、プラセボ群に比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった（それぞれ 40.4、84.4）（Table 2.1.5.7-7）。治験薬の投与中止又は試験中止に至った肝臓への影響関連の SDEI は、オザニモド 0.92 mg 群の 11 例（0.9%）に報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った肝臓への影響関連の SDEI のうち 2 例以上に発現したものは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.3%（4/1158 例）］及び肝機能検査値上昇［0.2%（2/1158 例）］のみであった（3MSU ISS Table 30.1.3.G）。

Table 2.1.5.7-7: 肝臓への影響関連の SDEI の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 508) SY = 249.2[a]		Ozanimod 0.92 mg (N = 1158) SY = 2196.4[a]	
	n (%)[b]	EAIR/ 1000 SY[c]	n (%)[b]	EAIR/ 1000 SY[c]
Number of Subjects with Any Hepatic SDEI, n (%)[c]	10 (2.0)	40.4	163 (14.1)	84.4
Adverse Events[d]	9 (1.8)	NA	162 (14.0)	NA
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	8.1	77 (6.6)	37.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	4.0	53 (4.6)	25.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	4.0	36 (3.1)	16.9
肝機能検査値上昇	0	0	19 (1.6)	8.7

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-7: 肝臓への影響関連の SDEI の発現割合及び 1000 人年あたりの発現率（Pool G、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 508) SY = 249.2[a]		Ozanimod 0.92 mg (N = 1158) SY = 2196.4[a]	
	n (%)[b]	EAIR/ 1000 SY[c]	n (%)[b]	EAIR/ 1000 SY[c]
肝酵素上昇	1 (0.2)	4.0	17 (1.5)	7.8
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	11 (0.9)	5.0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	5 (0.4)	2.3
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	4.0	4 (0.3)	1.8
高ビリルビン血症	0	0	3 (0.3)	1.4
非アルコール性脂肪性肝炎	0	0	3 (0.3)	1.4
抱合ビリルビン増加	0	0	3 (0.3)	1.4
薬物性肝障害	0	0	2 (0.2)	0.9
肝機能検査異常	0	0	2 (0.2)	0.9
腹水	0	0	1 (<0.1)	0.5
胆汁うっ滞	0	0	1 (<0.1)	0.5
肝臓血管腫	0	0	1 (<0.1)	0.5
肝炎	1 (0.2)	4.0	1 (<0.1)	0.5
肝胆道系疾患	0	0	1 (<0.1)	0.5
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (<0.1)	0.5
低アルブミン血症	1 (0.2)	4.0	1 (<0.1)	0.5
黄疸	1 (0.2)	4.0	1 (<0.1)	0.5
肝障害	0	0	1 (<0.1)	0.5
Chemistry	1 (0.2)	NA	15 (1.3)	NA
ALT or AST > 5 x ULN on Consecutive Tests	1 (0.2)	NA	7 (0.6)	NA
Single, Unconfirmed Elevation of ALT or AST > 3 x ULN and BILI > 2 x ULN	0	NA	1 (< 0.1)	NA
Single, Unconfirmed Elevation of ALT or AST > 3 x ULN with Adverse Events Related to Hepatic	0	NA	2 (0.2)	NA
Single, Unconfirmed Elevation of ALT or AST > 8 x ULN	0	NA	10 (0.9)	NA

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BILI = bilirubin; IR = incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA = not available; PT = preferred term; SDEI = sponsor-designated event of interest; SMQ = standardized MedDRA query; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; ULN = upper limit of normal.

Approved v2.0

[a] Total subject-years equals the sum of the number of years on study contributed by each subject from time of first dose per treatment group in the pool to last date on study per treatment group in the pool. The algorithm for the last date on study is dependent on subject disposition and whether subject enrolled into an extension study.
[b] Subjects were counted at most once per category (ie, hepatic), data type (ie, chemistry, adverse events), or SDEI criterion or treatment group.
[c] Incidence rate per 1000 subject-years is calculated as number of subjects / SY x 1000 for specific SOC category or PT subcategory. Subject-years for each category/subcategory: for a subject in a particular category/subcategory per treatment group in the pool, the time on study is calculated based on the date the subject first has a TEAE within the category/subcategory per treatment group in the pool (date of first TEAE per treatment group in the pool- first dose date of study drug per treatment group in the pool + 1)/365.25; for subjects who did not have a TEAE in the category/subcategory per treatment group in the pool, the time on study is the study duration (last date on study - first dose date of study drug per treatment group in the pool + 1)/365.25.
[d] SDEI adverse events comprised PTs in the Sub-SMQ Drug-related Hepatic disorders (ISS SAP Appendix 1).
Note: Coded using MedDRA, version 22.1.
Note: A total of 227 subjects, who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, were included in the total count of the 'Placebo' group.
Note: Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups.
Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
Source: 3MSU ISS Table 12.G, 3MSU ISS Table 30.1.4.G, 3MSU ISS Table 30.7.1.1.1.G.

臨床的に重要となりうる事象

オザニモド 0.92 mg 群の 2 例で薬物性肝障害が報告された。

- 被験者番号 3101-[redacted] は 6[redacted] 歳の男性であり、3101 試験の導入期にオザニモド 0.92 mg を 10 週間投与された後、維持療法期でプラセボ群に再ランダム化された。3102 試験の 325 日目に ALT 異常（98 U/L、基準範囲≤41 U/L）が認められ、331 日目では 43 U/L であった。ALT 上昇は軽度と考えられたが、持続的であった。治験担当医師は、本事象を薬物性肝障害と判断した。治験薬の投与は中止されず、治療も実施されなかった。軽度の ALT 上昇が持続したため、457 日目に試験を中止した。試験中止時の ALT 値は ULN をわずかに上回っていた（44 U/L）。スクリーニング時又は試験期間中に肝機能異常の既往歴はなかった。また、関連する既往歴もなく、本事象に寄与しうる薬剤の投与もなかった。
- 被験者番号 3102-[redacted] は 5[redacted] 歳女性であり、3101 試験の導入期にオザニモド 0.92 mg を 10 週間投与された後、維持療法期でプラセボ群に再ランダム化された。3102 試験の 33 日目に ALT 異常（71 U/L、基準値≤33 U/L）が認められた。治験担当医師は、本事象を薬物性肝障害と判断した。ALT 上昇は軽度と考えられたが、持続的であった。ALT の最高値は 111 日目の 96 U/L であった。治験担当医師によりアデメチオニンが処方された。治験薬に対する変更はなかった。被験者は 60 日後にアデメチオニンを中止し、その後 154 日目に ALT が 41 U/L となった。被験者は OLE 期の治療を継続した。スクリーニング時又は試験期間中に肝機能異常の既往歴はなかった。また、関連する既往歴もなく、本事象に寄与しうる薬剤の投与もなかった。

2.1.5.7.2 臨床検査

RPC01-3103 試験

以下に肝機能検査値のベースラインからの変化及びベースライン後の最大の上昇を示す。肝機能検査値のベースラインからのシフトは 3.3.2 項に示す。

Approved v2.0

導入期

肝機能検査値のベースラインからの変化

肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、及び GGT の増加量）の導入期での最高値の実測値とベースラインからの変化量を Table 2.1.5.7-8 に示す。いずれの検査値でもベースラインからの変化量の平均値はプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で大きかった。

Table 2.1.5.7-8: 肝機能検査値の導入期での最高値の実測値とベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

Assessment	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Subjects with measurements	64	66	63	129
Alanine Aminotransferase (U/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	21.1 ± 11.78	34.2 ± 21.86	38.6 ± 55.76	36.4 ± 41.88
Median (min, max)	19.0 (5, 66)	26.5 (7, 113)	29.0 (6, 437)	27.0 (6, 437)
Change from baseline				
Mean ± SD	4.2 ± 9.85	16.4 ± 15.01	23.1 ± 50.90	19.7 ± 37.15
Median (min, max)	3.0 (-31, 41)	11.0 (-2, 57)	11.0 (-3, 387)	11.0 (-3, 387)
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	21.5 ± 7.10	31.2 ± 19.84	33.3 ± 41.37	32.2 ± 32.10
Median (min, max)	20.0 (10, 57)	24.0 (9, 126)	24.0 (11, 273)	24.0 (9, 273)
Change from baseline				
Mean ± SD	4.2 ± 6.40	12.1 ± 14.64	16.7 ± 40.13	14.4 ± 29.90
Median (min, max)	3.5 (-15, 37)	6.5 (-3, 75)	7.0 (0, 245)	7.0 (-3, 245)
Bilirubin (µmol/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	11.839 ± 5.7686	11.558 ± 5.0119	13.167 ± 6.5860	12.344 ± 5.8667
Median (min, max)	10.262 (3.42, 39.34)	10.262 (3.42, 32.50)	11.973 (5.13, 41.05)	11.973 (3.42, 41.05)
Change from baseline				
Mean ± SD	3.528 ± 3.5654	3.991 ± 4.1500	5.077 ± 5.3559	4.521 ± 4.7893
Median (min, max)	3.421 (-3.42, 15.39)	3.421 (-6.84, 17.10)	5.131 (-3.42, 32.50)	3.421 (-6.84, 32.50)
Direct Bilirubin (µmol/L)				

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-8: 肝機能検査値の導入期での最高値の実測値とベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

Assessment	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Actual value (highest)				
Mean ± SD	3.795 ± 1.5972	3.810 ± 1.6100	4.127 ± 2.0978	3.964 ± 1.8637
Median (min, max)	3.421 (1.71, 10.26)	3.421 (1.71, 10.26)	3.421 (1.71, 11.97)	3.421 (1.71, 11.97)
Change from baseline				
Mean ± SD	1.016 ± 1.2082	1.270 ± 1.3850	1.493 ± 1.6963	1.379 ± 1.5429
Median (min, max)	0.855 (-1.71, 3.42)	1.710 (-1.71, 5.13)	1.710 (0.00, 8.55)	1.710 (-1.71, 8.55)
Alkaline Phosphatase (U/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	238.0 ± 67.24	242.8 ± 77.52	246.8 ± 105.35	244.8 ± 91.82
Median (min, max)	234.0 (86, 477)	232.5 (80, 448)	209.0 (99, 595)	231.0 (80, 595)
Change from baseline				
Mean ± SD	18.3 ± 30.19	28.2 ± 38.09	27.1 ± 55.27	27.7 ± 47.08
Median (min, max)	14.5 (-69, 91)	21.5 (-45, 161)	10.0 (-33, 341)	17.0 (-45, 341)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	27.4 ± 18.76	64.4 ± 82.35	42.9 ± 30.73	53.9 ± 63.38
Median (min, max)	19.5 (9, 96)	34.0 (8, 481)	30.0 (8, 132)	33.0 (8, 481)
Change from baseline				
Mean ± SD	4.5 ± 8.74	34.7 ± 62.78	23.2 ± 25.93	29.1 ± 48.58
Median (min, max)	2.0 (-12, 36)	13.0 (-4, 425)	13.0 (-29, 111)	13.0 (-29, 425)

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.4A

肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇

肝機能検査値（ALT 及び AST）の導入期でのベースライン後の最大の上昇を Table 2.1.5.7-9 に示す。1×ULN 超の ALT 上昇の発現割合は、プラセボ群［9.4%（6 例）］と比べてオザニモド 0.46 mg 群［28.8%（19 例）］及びオザニモド 0.92 mg 群［22.2%（14 例）］で高かった。臨床的閾値である 3×ULN 以上の ALT 上昇は、オザニモド 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認められた。10×ULN 以上の ALT 上昇は、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例（1.6%）で認められた。1×ULN 超の AST 上昇の発現割合は、プラセボ群［1.6%（1 例）］と比べてオザニモド 0.46 mg 群［18.2%（12 例）］及びオザニモド 0.92 mg 群［11.1%（7 例）］で高かった。臨床的閾値である 3×ULN 以上の AST 上昇は、オザニ

Approved v2.0

モド 0.46 mg 群の 1 例（1.5%）及びオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認められた。5×ULN 以上の AST 上昇は、オザニモド 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認められた。8×ULN 以上の AST 上昇を発現した被験者はいなかった。3×ULN 以上の ALT 又は AST 上昇と 2×ULN 以上のビリルビン上昇が同時に認められた被験者はいずれの投与群にもいなかった（Figure 2.1.5.7-1、Figure 2.1.5.7-2、3103 CSR Listing 16.2.7.2.3）。

Table 2.1.5.7-9: 肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
ALT				
Number of subjects with an assessment	64	66	63	129
> 1 x ULN	6 (9.4)	19 (28.8)	14 (22.2)	33 (25.6)
≥ 2 x ULN	0	3 (4.5)	3 (4.8)	6 (4.7)
≥ 3 x ULN	0	0	2 (3.2)	2 (1.6)
≥ 4 x ULN	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
≥ 5 x ULN	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
≥ 8 x ULN	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
≥ 10 x ULN	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
AST				
Number of subjects with an assessment	64	66	63	129
> 1 x ULN	1 (1.6)	12 (18.2)	7 (11.1)	19 (14.7)
≥ 2 x ULN	0	1 (1.5)	2 (3.2)	3 (2.3)
≥ 3 x ULN	0	1 (1.5)	2 (3.2)	3 (2.3)
≥ 4 x ULN	0	0	2 (3.2)	2 (1.6)
≥ 5 x ULN	0	0	2 (3.2)	2 (1.6)
≥ 8 x ULN	0	0	0	0
≥ 10 x ULN	0	0	0	0

Note: Highest Value: Highest post-Baseline assessment prior to end of treatment in the period.
Denominator of % is number of subjects with an assessment per visit.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.6A

導入期＋維持期

肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、及び GGT の増加量）の導入期＋維持期での最高値の実測値とベースラインからの変化量を Table 2.1.5.7-10 に示す。いずれの検査値

Approved v2.0

でもベースラインからの変化量の平均値はプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で大きかった。

Table 2.1.5.7-10: 肝機能検査値の導入期＋維持期での最高値の実測値とベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Assessment	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Subjects with measurements	64	66	63	129
Alanine Aminotransferase (U/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	25.0 ± 24.35	43.8 ± 35.14	49.6 ± 63.27	46.6 ± 50.74
Median (min, max)	19.0 (8, 185)	33.0 (7, 243)	38.0 (6, 504)	35.0 (6, 504)
Change from baseline				
Mean ± SD	8.0 ± 21.63	26.0 ± 31.43	34.1 ± 58.36	29.9 ± 46.56
Median (min, max)	3.0 (-6, 160)	16.5 (-2, 218)	25.0 (-2, 454)	21.0 (-2, 454)
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	23.3 ± 10.23	36.9 ±29.50	39.6 ±45.10	38.2 ± 37.80
Median (min, max)	21.0 (10, 74)	27.5 (9, 210)	29.0 (11, 310)	28.0 (9, 310)
Change from baseline				
Mean ± SD	6.0 ± 9.76	17.8 ± 26.22	23.0 ± 43.59	20.4 ± 35.72
Median (min, max)	4.0 (-11, 59)	9.0 (-3, 189)	14.0 (0, 282)	12.0 (-3, 282)
Bilirubin (µmol/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	12.320 ± 6.1494	13.191 ± 5.3482	14.661 ± 6.8050	13.909 ± 6.1237
Median (min, max)	10.262 (3.42, 39.34)	13.683 (3.42, 32.50)	13.683 (5.13, 41.05)	13.683 (3.42, 41.05)
Change from baseline				
Mean ± SD	4.009 ± 4.0798	5.624 ± 4.5478	6.570 ± 5.6411	6.086 ± 5.1129
Median (min, max)	3.421 (-3.42, 17.10)	5.131 (-1.71, 17.10)	5.131 (-3.42, 32.50)	5.131 (-3.42, 32.50)
Direct Bilirubin (µmol/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	3.875 ± 1.7304	4.328 ± 1.7805	4.805 ± 2.2959	4.561 ± 2.0544
Median (min, max)	3.421 (1.71, 10.26)	3.421 (1.71, 10.26)	3.421 (1.71, 11.97)	3.421 (1.71, 11.97)
Change from baseline				

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-10: 肝機能検査値の導入期＋維持期での最高値の実測値とベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Assessment	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Mean ± SD	1.096 ± 1.3753	1.788 ± 1.5714	2.172 ± 1.8738	1.976 ± 1.7297
Median (min, max)	0.855 (-1.71, 5.13)	1.710 (-1.71, 5.13)	1.710 (0.00, 8.55)	1.710 (-1.71, 8.55)
Alkaline Phosphatase (U/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	245.4 ± 73.15	260.1 ± 84.17	266.7 ± 109.77	263.3 ± 97.18
Median (min, max)	236.0 (86, 477)	238.0 (90, 490)	250.0 (113, 650)	242.0 (90, 650)
Change from baseline				
Mean ± SD	25.8 ± 37.16	45.4 ± 47.75	47.1 ± 66.20	46.2 ± 57.28
Median (min, max)	18.5 (-69, 151)	33.5 (-31, 204)	28.0 (-33, 341)	29.0 (-33, 341)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	33.9 ± 41.99	84.1 ± 94.16	65.0 ± 51.06	74.8 ± 76.53
Median (min, max)	20.5 (9, 312)	56.0 (8, 583)	45.0 (8, 246)	50.0 (8, 583)
Change from baseline				
Mean ± SD	11.0 ± 35.73	54.4 ± 77.83	45.2 ± 46.15	49.9 ± 64.26
Median (min, max)	3.5 (-12, 272)	34.5 (-4, 527)	27.0 (0, 219)	30.0 (-4, 527)

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.4B

肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇

肝機能検査値（ALT 及び AST）の導入期＋維持期でのベースライン後の最大の上昇を Table 2.1.5.7-11 に示す。1×ULN 超の ALT 上昇の発現割合は、プラセボ群［12.5%（8 例）］と比べてオザニモド 0.46 mg 群［39.4%（26 例）］及びオザニモド 0.92 mg 群［46.0%（29 例）］で高かった。臨床的閾値である 3×ULN 以上の ALT 上昇は、プラセボ群の 1 例、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例、オザニモド 0.92 mg 群の 2 例に認められた。5×ULN 以上の ALT 上昇は、オザニモド 0.46 mg 群及びオザニモド 0.92 mg 群で各 1 例に認められた。10×ULN 以上の ALT 上昇は、オザニモド 0.92 mg 群の 1 例（1.6%）で認められた（被験者番号 3103-[redacted]、2.1.5.7.1 項参照）。1×ULN 超の AST 上昇の発現割合は、プラセボ群［4.7%（3 例）］と比べてオザニモド 0.46 mg 群［25.8%（17 例）］及びオザニモド 0.92 mg 群［20.6%（13 例）］で高かった。臨床的閾値である 3×ULN 以上の AST 上昇は、オザニモド 0.46 mg 群の 2 例（3.0%）及びオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認められた。5×ULN 以上の AST 上昇は、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例（1.5%）及びオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認

Approved v2.0

められた。8×ULN 以上の AST 上昇を発現した被験者はいなかった。3×ULN 以上の ALT 又は AST 上昇と 2×ULN 以上のビリルビン上昇が同時に認められた被験者はいずれの投与群にもいなかった（Figure 2.1.5.7-1、Figure 2.1.5.7-2、3103 CSR Listing 16.2.7.2.3）。

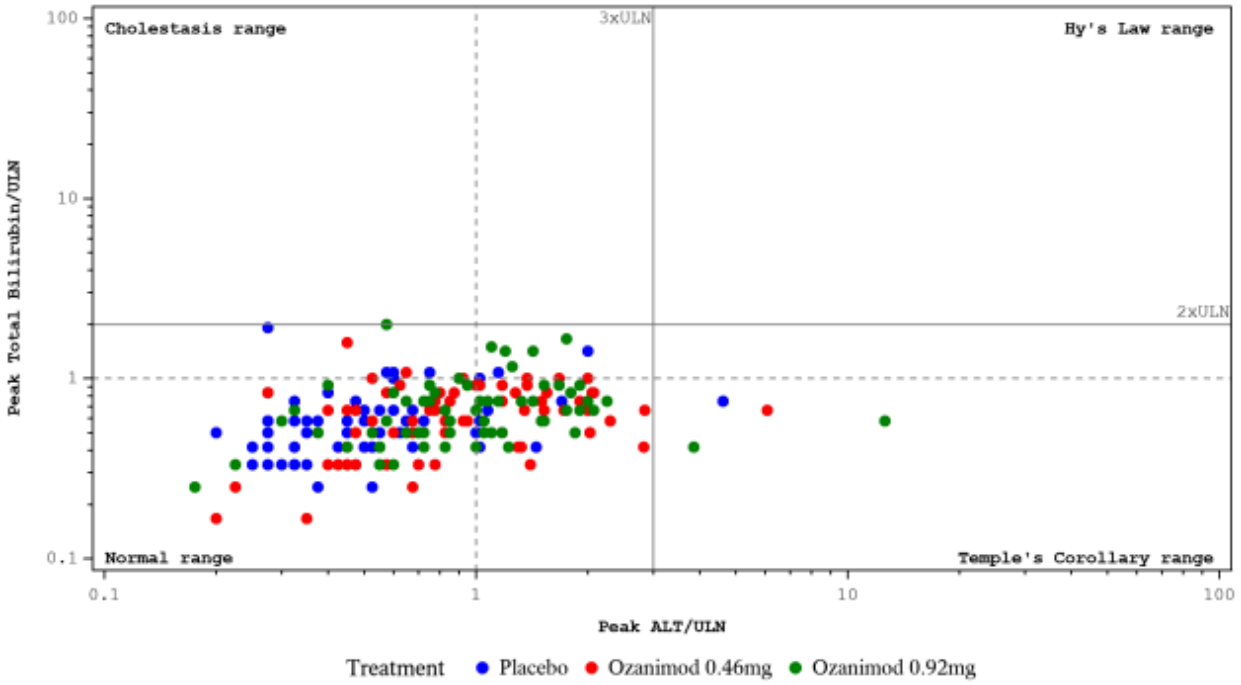
Table 2.1.5.7-11: 肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
ALT				
Number of subjects with an assessment	64	66	63	129
> 1 x ULN	8 (12.5)	26 (39.4)	29 (46.0)	55 (42.6)
≥ 2 x ULN	1 (1.6)	9 (13.6)	5 (7.9)	14 (10.9)
≥ 3 x ULN	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (3.2)	3 (2.3)
≥ 4 x ULN	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
≥ 5 x ULN	0	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
≥ 8 x ULN	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
≥ 10 x ULN	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
AST				
Number of subjects with an assessment	64	66	63	129
> 1 x ULN	3 (4.7)	17 (25.8)	13 (20.6)	30 (23.3)
≥ 2 x ULN	0	3 (4.5)	3 (4.8)	6 (4.7)
≥ 3 x ULN	0	2 (3.0)	2 (3.2)	4 (3.1)
≥ 4 x ULN	0	1 (1.5)	2 (3.2)	3 (2.3)
≥ 5 x ULN	0	1 (1.5)	2 (3.2)	3 (2.3)
≥ 8 x ULN	0	0	0	0
≥ 10 x ULN	0	0	0	0

Note: Highest Value: Highest post-Baseline assessment prior to end of treatment in the period.
Denominator of % is number of subjects with an assessment per visit.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.6B

Approved v2.0

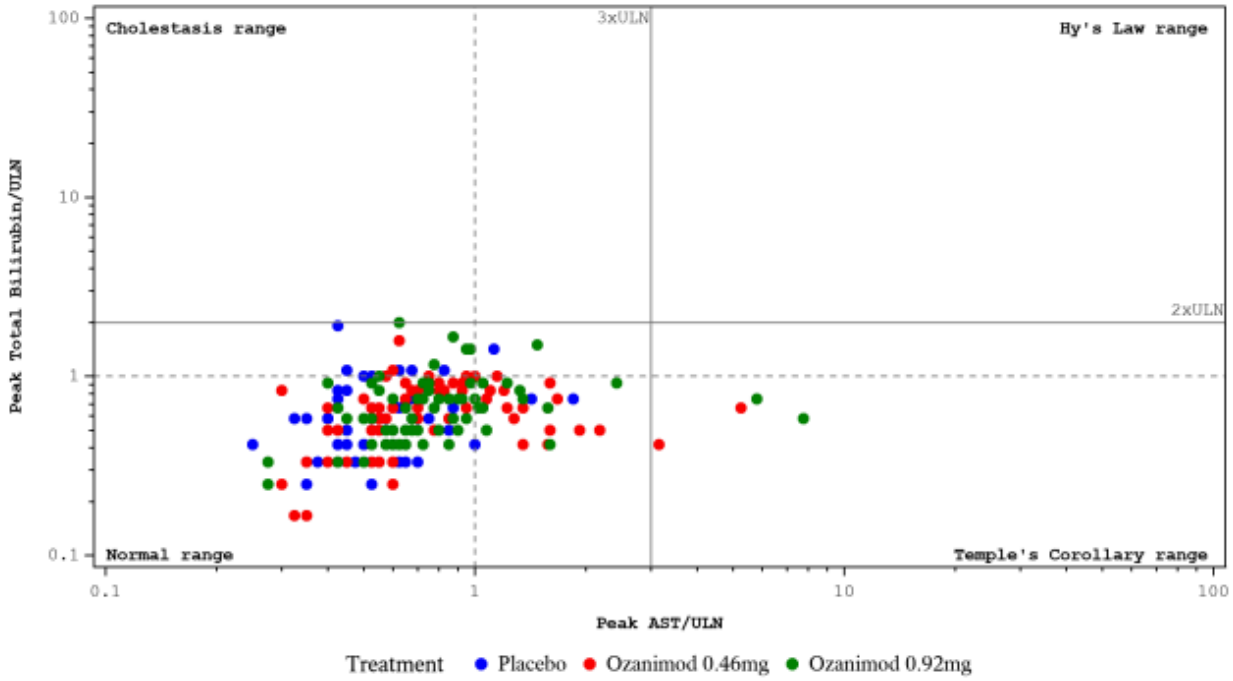
Figure 2.1.5.7-1: 対応する ALT 及び総ビリルビンのベースライン後の最大値の eDISH プロット（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）



Note: Maximum values are those maximum values that occur post-baseline.
Source: RPC01-3103 CSR Figure 14.3.4.1A

Approved v2.0

Figure 2.1.5.7-2: 対応する AST 及び総ビリルビンのベースライン後の最大値の eDISH プロット（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）



Note: Maximum values are those maximum values that occur post-baseline.
Source: RPC01-3103 CSR Figure 14.3.4.2A

OLE 期

肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、及び GGT の増加量）の OLE 期での最高値の実測値とベースラインからの変化量を Table 2.1.5.7-12 に示す。

Table 2.1.5.7-12: 肝機能検査値の OLE 期での最高値の実測値とベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

Assessment	Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
Subjects with measurements	56	53	51	160
Alanine Aminotransferase (U/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	58.2 ± 46.74	57.2 ± 44.76	52.2 ± 34.60	56 ± 42.36
Median (min, max)	43 (11, 227)	44 (16, 302)	43 (7, 155)	43 (7, 302)
Change from baseline				
Mean ± SD	41.1 ± 44.50	38.9 ± 38.83	36.5 ± 32.73	38.9 ± 38.97
Median (min, max)	24 (-3, 218)	27 (-20, 226)	27 (-7, 136)	26.5 (-20, 226)

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-12: 肝機能検査値の OLE 期での最高値の実測値とベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

Assessment	Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	43.1 ± 46.42	42.8 ± 33.07	35.2 ± 18.50	40.5 ± 34.98
Median (min, max)	31.5 (15, 345)	34.0 (17, 227)	30.0 (12, 103)	32.0 (12, 345)
Change from baseline				
Mean ± SD	25.6 ± 46.39	23.1 ± 28.01	18.3 ± 17.47	22.5 ± 33.26
Median (min, max)	14.5 (1, 329)	18.0 (-5, 176)	15.0 (-8, 87)	15.0 (-8, 329)
Bilirubin (µmol/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	15.088 ± 7.0492	12.747 ± 5.1593	13.650 ± 4.8557	13.854 ± 5.8538
Median (min, max)	13.683 (5.13, 37.63)	11.973 (5.13, 32.50)	13.683 (5.13, 27.37)	12.828 (5.13, 37.63)
Change from baseline				
Mean ± SD	6.597 ± 5.3735	5.260 ± 4.3068	5.399 ± 4.0385	5.773 ± 4.6427
Median (min, max)	5.131 (0.00, 20.52)	5.131 (-3.42, 20.52)	5.131 (-3.42, 15.39)	5.131 (-3.42, 20.52)
Direct Bilirubin (µmol/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	4.704 ± 2.1696	4.389 ± 1.6942	4.729 ± 1.6614	4.607 ± 1.8598
Median (min, max)	3.421 (1.71, 10.26)	3.421 (1.71, 8.55)	5.131 (1.71, 8.55)	3.421 (1.71, 10.26)
Change from baseline				
Mean ± SD	1.863 ± 1.9096	1.872 ± 1.3937	2.113 ± 1.4748	1.946 ± 1.6105
Median (min, max)	1.710 (-1.71, 6.84)	1.710 (0.00, 5.13)	1.710 (-1.71, 5.13)	1.710 (-1.71, 6.84)
Alkaline Phosphatase (U/L)				
Actual value (highest)				
Mean ± SD	280.5 ± 118.10	301.2 ± 117.71	292.3 ± 142.94	291.1 ± 125.92
Median (min, max)	251.0 (66, 722)	298.0 (133, 843)	267.0 (126, 806)	269.5 (66, 843)
Change from baseline				
Mean ± SD	59.3 ± 83.55	84.8 ± 90.45	67.5 ± 127.20	70.4 ± 101.46
Median (min, max)	45.5 (-62, 476)	75.0 (-42, 422)	43.0 (-97, 629)	51.5 (-97, 629)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)				

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-12: 肝機能検査値の OLE 期での最高値の実測値とベースラインからの変化量（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

Assessment	Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
Actual value (highest)				
Mean ± SD	101.7 ± 115.20	116.3 ± 110.90	101.1 ± 131.23	106.4 ± 118.65
Median (min, max)	62.5 (12, 610)	85.0 (16, 666)	61.0 (11, 905)	69.0 (11, 905)
Change from baseline				
Mean ± SD	78.2 ± 105.57	85.1 ± 91.43	80.1 ± 129.00	81.1 ± 108.77
Median (min, max)	43.0 (-6, 561)	53.0 (3, 548)	44.0 (-5, 882)	47.5 (-6, 882)

[a] "Placebo", "Ozanimod 0.46 mg", and "Ozanimod 0.92 mg" indicate treatment groups that subjects were randomized to at Day 1.
[b] "Total" indicates the total of subjects who received ozanimod 0.92 mg during Open-label Extension Period, regardless of the treatment groups that the subjects were randomized to at Day 1.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.4C

肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇

肝機能検査値（ALT 及び AST）の OLE 期でのベースライン後の最大の上昇を Table 2.1.5.7-13 に示す。OLE 期全体で発現した 1×ULN 超の ALT 上昇の発現割合は 51.3%（82/160 例）、臨床的閾値である 3×ULN 以上の ALT 上昇の発現割合は 6.9%（11 例）であった。5×ULN 以上の ALT 上昇は 3 例に発現したが、8×ULN 以上の ALT 上昇を発現した被験者はいなかった。1×ULN 超の AST 上昇の発現割合は 31.9%（51/160 例）、臨床的閾値である 3×ULN 以上の AST 上昇の発現割合は 2.5%（4 例）であった。5×ULN 以上の AST 上昇が 2 例に発現した。8×ULN 以上の AST 上昇が 1 例に発現した。本被験者（被験者番号 3103-[redacted]）は、3[redacted] 歳男性で片頭痛の既往歴があった。AST 上昇と関連して AESI として肝不全が報告された（2.1.5.7.1 項参照）。治験薬投与が中止され、翌週の再検査で ALT は 3×ULN 以上であったが、AST は 3×ULN 未満にまで低下した。10×ULN 以上の ALT 上昇を発現した被験者はいなかった。3×ULN 以上の ALT 又は AST 上昇と 2×ULN 以上のビリルビン上昇が同時に認められた被験者はいずれの投与群にもいなかった（3103 CSR Listing 16.2.7.2.3）。

Table 2.1.5.7-13: 肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

	Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
ALT				
Number of subjects with an assessment	56	53	51	160
> 1 x ULN	28 (50.0)	27 (50.9)	27 (52.9)	82 (51.3)

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-13: 肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

	Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
≥ 2 x ULN	12 (21.4)	9 (17.0)	8 (15.7)	29 (18.1)
≥ 3 x ULN	6 (10.7)	2 (3.8)	3 (5.9)	11 (6.9)
≥ 4 x ULN	2 (3.6)	2 (3.8)	0	4 (2.5)
≥ 5 x ULN	2 (3.6)	1 (1.9)	0	3 (1.9)
≥ 8 x ULN	0	0	0	0
≥ 10 x ULN	0	0	0	0
AST				
Number of subjects with an assessment	56	53	51	160
> 1 x ULN	17 (30.4)	22 (41.5)	12 (23.5)	51 (31.9)
≥ 2 x ULN	3 (5.4)	3 (5.7)	2 (3.9)	8 (5.0)
≥ 3 x ULN	2 (3.6)	2 (3.8)	0	4 (2.5)
≥ 4 x ULN	1 (1.8)	1 (1.9)	0	2 (1.3)
≥ 5 x ULN	1 (1.8)	1 (1.9)	0	2 (1.3)
≥ 8 x ULN	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
≥ 10 x ULN	0	0	0	0

Note: Highest Value: Highest post-Baseline assessment prior to end of treatment in the period.
Denominator of % is number of subjects with an assessment per visit.

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

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

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.6C

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

肝機能検査値のベースラインからの変化

ALT、AST、GGT、ALP、及びビリルビンの増加量（ベースラインからの変化量）の平均値は5週目及び 10 週目のいずれの時点でもプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で大きかった（Table 2.1.5.7-14）。

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-14: 肝機能検査値のベースラインでの値とベースラインからの変化（Pool F、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 281)			Ozanimod 0.92 mg (N=496)		
	Baseline Value[a]	Change from BL at Week 5	Change from BL at Week 10	Baseline Value[a]	Change from BL at Week 5	Change from BL at Week 10
ALT (IU/L)						
n	281	270	257	496	484	474
Mean (SD)	17.8 (12.28)	-0.2 (10.65)	1.0 (22.03)	18.9 (15.63)	7.8 (35.34)	8.1 (23.27)
AST (IU/L)						
n	281	270	257	496	484	474
Mean (SD)	17.5 (9.22)	0.4 (9.13)	0.6 (10.08)	18.1 (8.88)	4.8 (20.48)	4.0 (11.97)
GGT (IU/L)						
n	281	272	258	496	484	475
Mean (SD)	26.6 (54.58)	-0.5 (50.39)	-0.3 (53.59)	24.7 (39.84)	10.3 (40.90)	13.0 (36.58)
ALP (IU/L)						
n	281	269	257	496	483	475
Mean (SD)	73.5 (41.57)	0.9 (42.54)	1.4 (43.81)	69.9 (24.52)	3.8 (23.79)	2.4 (23.17)
Total bilirubin (µmol/L)						
n	281	270	256	496	482	477
Mean (SD)	6.47 (3.993)	0.31 (3.110)	0.74 (4.274)	6.54 (4.091)	0.67 (3.445)	1.18 (4.069)
Direct bilirubin (µmol/L)						
n	281	270	254	496	477	468
Mean (SD)	2.30 (0.820)	0.02 (0.691)	0.16 (0.934)	2.30 (0.818)	0.07 (0.745)	0.23 (0.915)

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BL = baseline; GGT = gamma-glutamyltransferase; SD = standard deviation.

[a] Baseline for the ozanimod 1 mg arm is the last nonmissing observation prior to the first dose of ozanimod. Baseline for the placebo arm is the last nonmissing observation prior to the first dose of study drug.

Note: Pool F Induction Period includes Studies RPC01-202 (Induction Period) and RPC01-3101 (Cohort 1 Induction Period).

Source: ISS Table 32.1.1.F.1, ISS Table 32.1.2.F.1.

肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇

ALT 及び AST 上昇（1×ULN 超及び臨床的閾値である 3×ULN 超）の発現割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった（Table 2.1.5.7-15）。特に 10 週目に 3×ULN 超の ALT 上昇が認められた被験者は、プラセボ群で 1 例（0.4%）であったのに対してオザニモド 0.92 mg 群で 6 例（1.3%）であった。5×ULN 超の ALT 又は AST 上昇の発現割合は、5 週目、10 週目ともに、いずれの投与群でも低かった。10×ULN 超の ALT 上昇が 5 週目にオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（0.4%）に

Approved v2.0

認められたが、10×ULN 超の AST 上昇はいずれの投与群でも認められなかった。3×ULN 超の ALT 又は AST 上昇と 2×ULN 超のビリルビン上昇が同時に認められた被験者はいずれの投与群にもいなかった（ISS Table 32.3.3.F.1）。

GGT 上昇（1×ULN 超及び臨床的閾値である 2.5×ULN 超）の発現割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった。しかし、5×ULN 超の GGT 上昇の発現割合は投与群間で同程度であった。同様に、1×ULN 超の ALP 上昇の発現割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった。しかし、2.5×ULN 超の ALP 上昇の発現割合は、5 週目、10 週目ともに、いずれの投与群でも低く、5×ULN 超の ALP 上昇が認められた被験者はいなかった。

1×ULN 超のビリルビン上昇の発現割合は投与群間で同程度であった。2×ULN 超のビリルビン上昇が 10 週時にオザニモド 0.92 mg 群の 1 例で認められたが、3×ULN 超のビリルビン上昇はいずれの投与群でも認められなかった（Table 2.1.5.7-15）。

Table 2.1.5.7-15: 治験薬投与後の肝機能検査値の最大の上昇（Pool F、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 281) n (%)[a]			Ozanimod 0.92 mg (N=496) n (%)[a]		
	Baseline[b]	Week 5	Week 10	Baseline[b]	Week 5	Week 10
ALT						
Number of subjects with an assessment	281	270	257	496	484	474
> 1 x ULN	12 (4.3)	10 (3.7)	7 (2.7)	31 (6.3)	69 (14.3)	71 (15.0)
> 3 x ULN	0	0	1 (0.4)	4 (0.8)	8 (1.7)	6 (1.3)
> 5 x ULN	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
> 10 x ULN	0	0	0	0	2 (0.4)	0
AST						
Number of subjects with an assessment	281	270	257	496	484	474
> 1 x ULN	6 (2.1)	6 (2.2)	5 (1.9)	14 (2.8)	42 (8.7)	38 (8.0)
> 3 x ULN	1 (0.4)	0	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)
> 5 x ULN	0	0	0	0	3 (0.6)	0
> 10 x ULN	0	0	0	0	0	0
GGT						
Number of subjects with an assessment	281	272	258	496	484	475
> 1 x ULN	22 (7.8)	19 (7.0)	17 (6.6)	25 (5.0)	59 (12.2)	86 (18.1)
> 2.5 x ULN	4 (1.4)	6 (2.2)	6 (2.3)	9 (1.8)	16 (3.3)	19 (4.0)
> 5 x ULN	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.2)	5 (1.0)	8 (1.7)	3 (0.6)

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-15: 治験薬投与後の肝機能検査値の最大の上昇（Pool F、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 281) n (%)[a]			Ozanimod 0.92 mg (N=496) n (%)[a]		
	Baseline[b]	Week 5	Week 10	Baseline[b]	Week 5	Week 10
> 20 x ULN	0	0	0	0	0	0
ALP						
Number of subjects with an assessment	281	269	257	496	483	475
> 1 x ULN	9 (3.2)	10 (3.7)	13 (5.1)	19 (3.8)	31 (6.4)	33 (6.9)
> 2.5 x ULN	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
> 5 x ULN	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Bilirubin						
Number of subjects with an assessment	281	270	256	496	482	477
> 1 x ULN	1 (0.4)	4 (1.5)	9 (3.5)	5 (1.0)	7 (1.5)	15 (3.1)
> 2 x ULN	0	0	0	0	0	1 (0.2)
> 3 x ULN	0	0	0	0	0	0

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = gamma glutamyltransferase; ULN = upper limit of normal.

[a] Percentages are calculated based on the number of subjects with assessments at each visit.
[b] Baseline for the ozanimod 1 mg arm is the last nonmissing observation prior to the first dose of ozanimod.
Baseline for the placebo arm is the last nonmissing observation prior to the first dose of study drug.
Note: Pool F Induction Period includes Studies RPC01-202 (Induction Period) and RPC01-3101 (Cohort 1 Induction Period).
Note: Categories (x ULN) correspond to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) 4.03 grading.
Source: ISS Table 32.1.5.F.1.

Pool G

肝機能検査値のベースラインからの変化

ALT、AST、GGT、ALP、及びビリルビンの最大の増加量（ベースラインからの変化量）の平均値は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で大きかった（Table 2.1.5.7-16）。治験薬投与期間中の最終評価時点での ALT、AST、GGT、ALP、及びビリルビンの増加量の平均値もプラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で大きかった（3MSU ISS Table 32.1.2.G）。

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-16: 肝機能検査値のベースラインでの値とベースラインからの最大の変化（Pool G、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 508)		Ozanimod 0.92 mg (N = 1158)	
	Baseline Value	Max Change from BL[a]	Baseline Value	Max Change from BL[a]
ALT (IU/L)				
n	508	493	1158	1142
Mean (SD)	18.7 (12.61)	6.0 (19.40)	18.6 (14.02)	32.9 (52.91)
AST (IU/L)				
n	508	493	1158	1142
Mean (SD)	17.9 (8.54)	4.5 (10.68)	17.7 (8.39)	20.4 (37.72)
GGT (IU/L)				
n	508	493	1158	1142
Mean (SD)	25.9 (44.29)	11.0 (38.58)	25.2 (38.83)	53.4 (85.89)
ALP (IU/L)				
n	508	493	1158	1142
Mean (SD)	72.8 (35.48)	8.6 (31.17)	72.0 (27.21)	26.4 (46.00)
Total bilirubin (µmol/L)				
n	508	493	1158	1142
Mean (SD)	6.43 (3.980)	2.90 (4.847)	6.35 (4.177)	5.99 (7.191)
Direct bilirubin (µmol/L)				
n	508	491	1158	1142
Mean (SD)	2.30 (0.766)	0.50 (1.008)	2.31 (0.859)	1.52 (2.707)

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BL = baseline; GGT = gamma-glutamyltransferase; Max = maximum; SD = standard deviation.

[a] Defined as the maximum of all nonmissing postbaseline values.

Note: Baseline for the ozanimod 1 mg arm is the last nonmissing observation prior to the first dose of ozanimod. Baseline for the placebo arm is the last nonmissing observation prior to the first dose of study drug. Baseline may be under a different dosage.

Note: A total of 227 subjects, who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, were included in the total count of the 'Placebo' group.

Note: Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups.

Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.

Source: 3MSU ISS Table 32.1.1.G, 3MSU ISS Table 32.1.2.G

肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇

ALT 及び AST 上昇（1×ULN 超、並びに臨床的閾値である 3×ULN 超及び 5×ULN 超）の発現割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった（Table 2.1.5.7-17）。特に、3×ULN 超の

Approved v2.0

ALT 上昇が認められた被験者は、プラセボ群で 1 例（0.2%）であったのに対してオザニモド 0.92 mg 群で 78 例（6.8%）であった。10×ULN 超の ALT 又は AST 上昇はオザニモド 0.92 mg 群でのみ認められたが、発現割合は低かった。オザニモド 0.92 mg 群の 1 例（0.1%）で 3×ULN 超の ALT 又は AST 上昇と 2×ULN 超のビリルビン上昇が同時に認められた（3MSU ISS Table 32.3.3.G）が、これは溶血性貧血の有害事象の発現時に認められたものであったため、肝疾患によるものではないと考えられた。本事象の詳細は 2.1.5.7.1 項に示す。

GGT 上昇（1×ULN 超、並びに臨床的閾値である 2.5×ULN 超及び 5×ULN 超）の発現割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった。同様に、1×ULN 超の ALP 上昇の発現割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった。しかし、2.5×ULN 超の ALP 上昇の発現割合はいずれの投与群でも低く（プラセボ群 0.8%、オザニモド 0.92 mg 群 1.3%）、5×ULN 超の ALP 上昇が認められた被験者はプラセボ群で 1 例、オザニモド 0.92 mg 群で 2 例のみであった。

1×ULN 超のビリルビン上昇の発現割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で高かった。しかし、2×ULN 超及び 3×ULN 超のビリルビン上昇の発現割合は低かった（Table 2.1.5.7-17）。

Table 2.1.5.7-17: 治験薬投与後の肝機能検査値の最大の上昇（Pool G、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 508) n (%)[a]	**Ozanimod 0.92 mg (N= 1158) n (%)[a]**
ALT		
Number of subjects with an assessment	493	1142
> 1 x ULN	58 (11.8)	532 (46.6)
> 3 x ULN	1 (0.2)	78 (6.8)
> 5 x ULN	1 (0.2)	24 (2.1)
> 10 x ULN	0	5 (0.4)
AST		
Number of subjects with an assessment	493	1142
> 1 x ULN	35 (7.1)	378 (33.1)
> 3 x ULN	1 (0.2)	42 (3.7)
> 5 x ULN	0	13 (1.1)
> 10 x ULN	0	4 (0.4)
GGT		
Number of subjects with an assessment	493	1142
> 1 x ULN	75 (15.2)	529 (46.3)
> 2.5 x ULN	15 (3.0)	192 (16.8)
> 5 x ULN	8 (1.6)	62 (5.4)

Approved v2.0

Table 2.1.5.7-17: 治験薬投与後の肝機能検査値の最大の上昇（Pool G、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 508) n (%)[a]	Ozanimod 0.92 mg (N= 1158) n (%)[a]
> 20 x ULN	0	1 (< 0.1)
ALP		
Number of subjects with an assessment	493	1142
> 1 x ULN	33 (6.7)	238 (20.8)
> 2.5 x ULN	4 (0.8)	15 (1.3)
> 5 x ULN	1 (0.2)	2 (0.2)
Bilirubin		
Number of subjects with an assessment	493	1142
> 1 x ULN	22 (4.5)	119 (10.4)
> 2 x ULN	2 (0.4)	14 (1.2)
> 3 x ULN	1 (0.2)	3 (0.3)

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = gammaglutamyltransferase; ULN = upper limit of normal.

[a] Percentages are calculated based on the number of subjects with assessments at each visit.
Note: Maximal value is defined as the maximum of all nonmissing values postbaseline.
Note: A total of 227 subjects, who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, were included in the total count of the 'Placebo' group.
Note: Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups.
Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
Note: Categories (x ULN) correspond to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) 4.03 grading.
Source: 3MSU ISS Table 32.1.5.G.

2.1.5.8 可逆性後白質脳症症候群

RPC01-3103 試験

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

海外臨床試験での安全性データ

UC を対象とした試験（Pool G）では PRES の SDEI は認められなかった。RMS を対象とした 201B 試験のオザニモド 0.92 mg 群で 1 例に PRES が報告されている。本被験者は、323 日目に重篤な有害事象であるギラン・バレー症候群（医師記載語：ギラン・バレー症候群に併発した PRES）を発現した。

Approved v2.0

2.2 個別有害事象の文章による説明

3103 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は【3103 試験モジュール 2.7.6、Appendix 29】に示す。各試験の死亡した被験者、並びに重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、AESI が認められた被験者の詳細は各 CSR に示す。

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

末梢リンパ球絶対数は、$S1P_1$ 調節薬の薬力学的バイオマーカーである。$S1P_1$ 調節作用により、リンパ球表面にある $S1P_1$ が内在化し、その結果、リンパ節などのリンパ系組織にリンパ球が滞留することで、循環血中のリンパ球数が減少する。末梢リンパ球絶対数が減少することが、有効性を発揮するうえで重要であると考えられている[8,9]。

3.1.1 リンパ球

3.1.1.1 臨床検査値の経時的変化

RPC01-3103 試験

導入期

導入期の各時点でのリンパ球絶対数及びベースラインからの変化率を Table 3.1.1.1-1 に要約し、導入期＋維持期の全体での推移を Figure 3.1.1.1-1 に、ベースラインからの変化量の推移を 3103 CSR Figure 14.3.1.1.2 に示す。オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群の導入期で認められたリンパ球絶対数の減少が維持期での投与期間を通して持続した。オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群でのリンパ球絶対数の平均値は、治験薬投与期間中の最終評価時点でそれぞれ 0.733×10^9/L 及び 0.559×10^9/L であり、ベースラインからの減少率はそれぞれ 51.032%及び 59.528%であった（3103 CSR Table 14.3.2.1A）。プラセボ群ではリンパ球絶対数はほとんど変化していなかった。一方で、オザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群ではリンパ球絶対数は投与後 2 週時点で速やかに減少し、5 週目にはほぼプラトーに達した。リンパ球絶対数のベースラインからの減少は、投与後 2 週～12 週の各時点でオザニモド 0.46 mg 群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で大きく、減少率の平均値はオザニモド 0.46 mg 群で 35.8%～51.7%の範囲、オザニモド 0.92 mg 群で 48.8%～61.4%の範囲であった。

Approved v2.0

Table 3.1.1.1-1: 導入期の各時点でのリンパ球絶対数及びベースラインからの変化率（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

Assessment Visit		Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Lymphocytes					
Actual value (10^9/L)					
Baseline[a]	n	65	68	65	133
	Mean ± SD	1.588 ± 0.5942	1.573 ± 0.6442	1.469 ± 0.4702	1.522 ± 0.5662
	Median (min, max)	1.570 (0.67, 3.82)	1.495 (0.51, 4.65)	1.370 (0.71, 2.76)	1.450 (0.51, 4.65)
Week 2	n	62	63	62	125
	Mean ± SD	1.616 ± 0.5542	0.973 ± 0.4114	0.718 ± 0.2962	0.847 ± 0.3797
	Median (min, max)	1.610 (0.48, 3.96)	0.870 (0.38, 2.47)	0.675 (0.29, 1.64)	0.750 (0.29, 2.47)
Week 5	n	61	61	61	122
	Mean ± SD	1.652 ± 0.6290	0.842 ± 0.4152	0.640 ± 0.2972	0.741 ± 0.3736
	Median (min, max)	1.550 (0.46, 3.32)	0.730 (0.26, 2.40)	0.580 (0.19, 1.77)	0.675 (0.19, 2.40)
Week 9	n	59	60	59	119
	Mean ± SD	1.643 ± 0.6035	0.750 ± 0.4063	0.631 ± 0.3300	0.691 ± 0.3737
	Median (min, max)	1.650 (0.52, 3.21)	0.655 (0.26, 2.77)	0.550 (0.21, 1.78)	0.590 (0.21, 2.77)
Week 12	n	58	59	59	118
	Mean ± SD	1.561 ± 0.5346	0.713 ± 0.3568	0.549 ± 0.2807	0.631 ± 0.3302
	Median (min, max)	1.445 (0.72, 3.97)	0.590 (0.20, 1.65)	0.480 (0.06, 1.47)	0.520 (0.06, 1.65)

Approved v2.0

Table 3.1.1.1-1: 導入期の各時点でのリンパ球絶対数及びベースラインからの変化率（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

Assessment Visit		Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Percent change from baseline (%)					
Week 2	n	62	63	62	125
	Mean ± SD	5.463 ± 29.7932	-35.802 ± 25.9655	-48.774 ± 18.3581	-42.236 ± 23.3516
	Median (min, max)	5.259 (-59.44, 117.24)	-43.011 (-64.49, 93.90)	-50.000 (-76.43, 1.33)	-45.673 (-76.43, 93.90)
Week 5	n	61	61	61	122
	Mean ± SD	7.521 ± 33.8697	-43.715 ± 29.1647	-55.074 ± 18.1428	-49.394 ± 24.8499
	Median (min, max)	5.319 (-64.80, 108.65)	-52.288 (-81.43, 75.61)	-58.209 (-86.90, -1.35)	-54.845 (-86.90, 75.61)
Week 9	n	59	60	59	119
	Mean ± SD	5.199 ± 28.9854	-49.248 ± 27.9938	-55.543 ± 21.3135	-52.369 ± 25.0020
	Median (min, max)	5.769 (-59.06, 108.33)	-57.809 (-81.43, 35.37)	-63.025 (-85.80, 20.27)	-59.278 (-85.80, 35.37)
Week 12	n	58	59	59	118
	Mean ± SD	3.080 ± 30.4112	-51.742 ± 26.6285	-61.427 ± 19.9575	-56.584 ± 23.9291
	Median (min, max)	2.527 (-51.69, 100.00)	-62.255 (-82.46, 29.27)	-65.306 (-93.75, 24.32)	-62.854 (-93.75, 29.27)

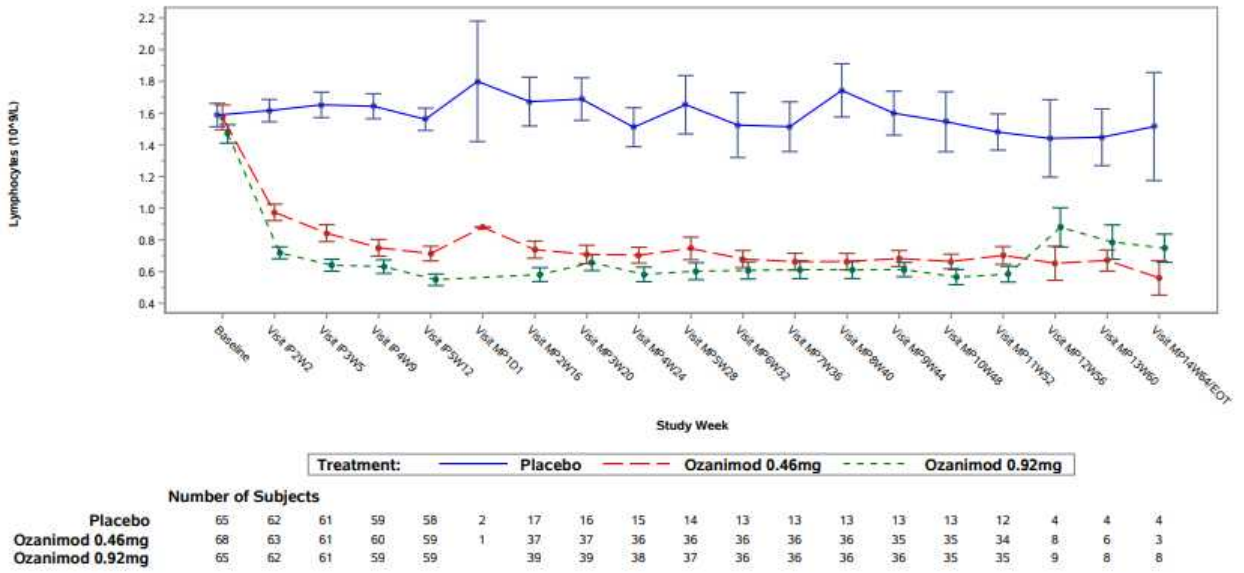
[a] Baseline is defined as the last non-missing record on or before the first dose of study drug.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.2.1A

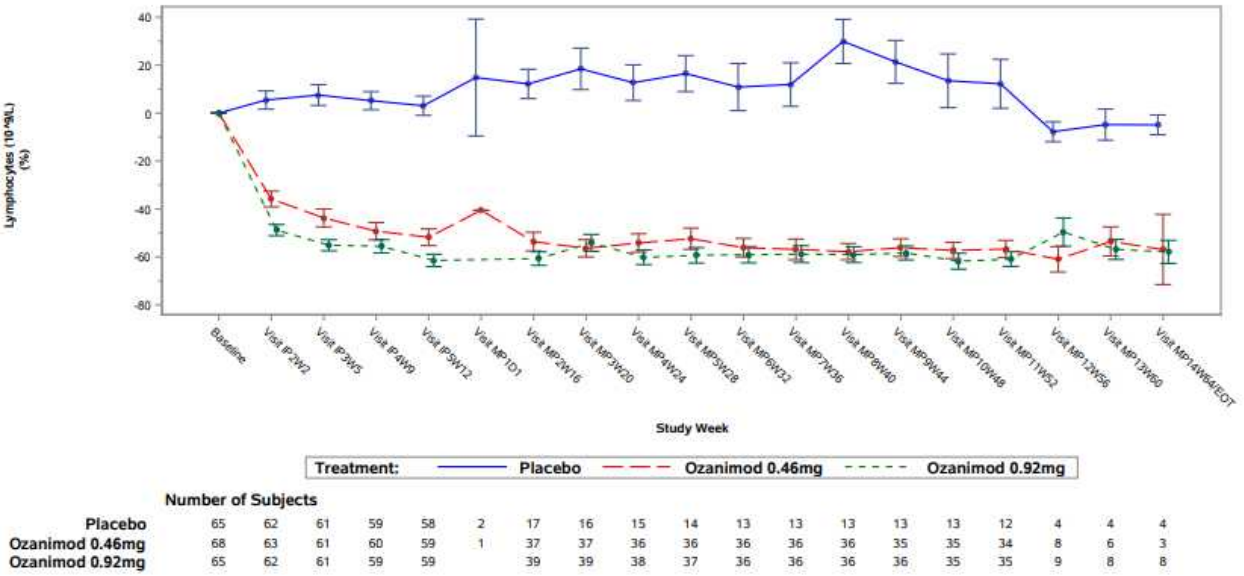
Approved v2.0

導入期＋維持期

導入期＋維持期の各時点でのリンパ球絶対数及びベースラインからの変化率の推移を Figure 3.1.1.1-1 に、ベースラインからの変化量の推移を 3103 CSR Figure 14.3.1.1.2 に示す。オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群の導入期で認められたリンパ球絶対数の減少が維持期での投与期間を通して持続した。オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群でのリンパ球絶対数の平均値は、治験薬投与期間中の最終評価時点でそれぞれ 0.714×10^9/L 及び 0.551×10^9/L であり、ベースラインからの減少率はそれぞれ 52.173%及び 59.399%であった（3103 CSR Table 14.3.2.1B）。

Figure 3.1.1.1-1: 導入期＋維持期の各時点でのリンパ球絶対数及びベースラインからの変化率（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）





Approved v2.0

Source: RPC01-3103 CSR Figure 14.3.1.1.1, Figure 14.3.1.1.3

OLE 期

OLE 期全体でのリンパ球絶対数の平均値は、治験薬投与期間中の最終評価時点で 0.629×10^9/L であり、ベースラインからの減少率は 57.259%であった（31013 CSR Table 14.3.2.1C）。

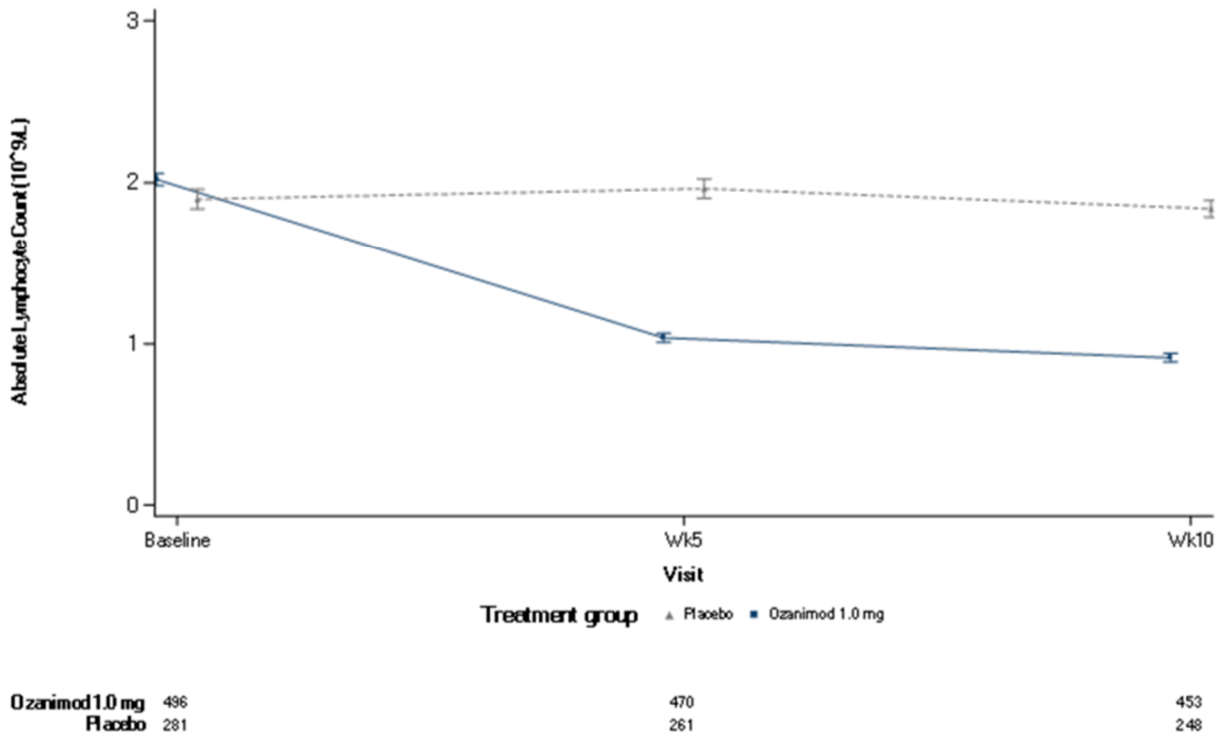
海外臨床試験での安全性データ

Pool F

Pool F での血液学的検査の各来院ごとの実測値及びベースラインからの変化量をそれぞれ投与群別に ISS Table 31.1.1.F.1 及び ISS Table 31.1.2.F.1 に要約する。また、各来院ごとのベースラインからの変化率を投与群別に ISS Table 31.1.3.F.1 に要約する。

Pool F では、オザニモド 0.92 mg 群でリンパ球絶対数の減少が 5 週目の初回評価時に認められた（Figure 3.1.1.1-2）。オザニモド 0.92 mg 群でのリンパ球絶対数のベースラインからの減少率の平均値は、5 週目で 47.2%、10 週目で 52.8%であった。プラセボ群ではリンパ球絶対数に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Figure 3.1.1.1-2: 各時点でのリンパ球絶対数の平均値（SE）（Pool F、安全性解析対象集団）



ALC = absolute lymphocyte count; SE = standard error; Wk = week.
Note: Pool F Induction Period includes Studies RPC01-202 (Induction Period) and RPC01-3101 (Cohort 1 Induction Period)

Approved v2.0

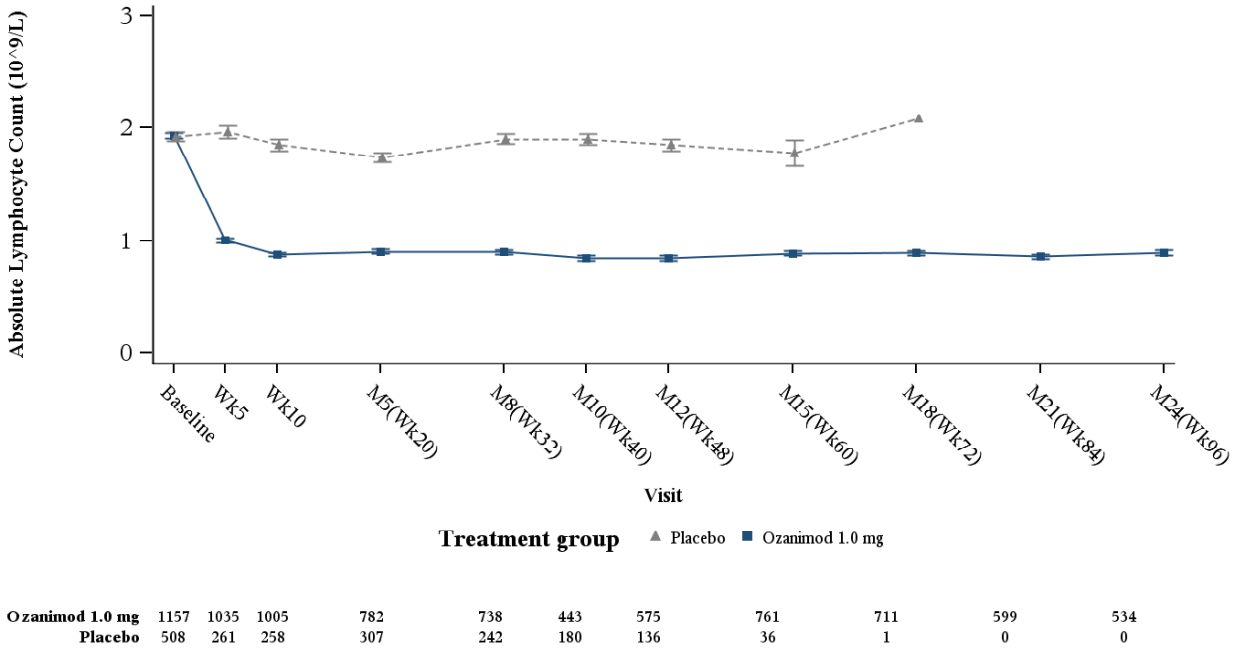
Note: Baseline is defined as the last nonmissing value prior to the first dose of study drug.
Source: ISS Figure 5.1.F.1.

Pool G

Pool G での血液学的検査の各来院ごとの実測値及びベースラインからの変化量をそれぞれ投与群別に 3MSU ISS Table 31.1.1.G 及び 3MSU ISS Table 31.1.2.G に要約する。また、各来院時の血液学的検査値のベースラインからの変化を投与群別に 3MSU ISS Table 31.1.3.G に要約する。

Pool G では、オザニモド 0.92 mg でリンパ球絶対数の減少が 5 週目に認められ、その後、長期の投与期間を通して持続した（Figure 3.1.1.1-3）。オザニモド 0.92 mg 群でのリンパ球絶対数の平均値は、治験薬投与期間中の最終評価時点で、0.84×10^9/L であり、ベースラインからの減少率は 53.0%であった。

Figure 3.1.1.1-3: 各時点でのリンパ球絶対数の平均値（SE）（Pool G、安全性解析対象集団）



Ozanimod 1.0 mg	1157	1035	1005	782	738	443	575	761	711	599	534
Placebo	508	261	258	307	242	180	136	36	1	0	0

ALC = absolute lymphocyte count; BL = baseline; M = month; SE = standard error; Wk = week.
Note: Baseline for ozanimod 1 mg arm is last nonmissing observation prior to the first dose of ozanimod. Baseline for placebo arm is last nonmissing observation prior to the first dose of study drug. Baseline may be under a different dosage.
Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
A total of 227 subjects who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period are included in the total count of the placebo group.
Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups.
Source: 3MSU ISS Figure 5.1.G.

Approved v2.0

3.1.1.2 臨床検査値の被験者ごとの変化

RPC01-3103 試験

導入期＋維持期でリンパ球絶対数がベースラインでの正常値から低値にシフトした被験者の割合は、各時点でプラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で高かった（Table 3.1.1.2-1）。

OLE 期全体での最終評価時でリンパ球絶対数がベースラインでの正常値から低値にシフトした被験者の割合は 61.3%（98/160 例）であり、導入期＋維持期の最終評価時でのオザニモド 0.92 mg 群の結果と同程度であった（RPC01-3103 CSR Table 14.3.2.2C）。

Table 3.1.1.2-1: リンパ球絶対数がベースラインで正常値であった被験者の導入期＋維持期の各時点でのリンパ球絶対数のシフト（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Assessment Visit		Placebo (N = 65) n (%)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65) n (%)	Ozanimod Total (N = 133) n (%)
Lymphocytes					
IP Week 2	n	62	63	62	125
	Low	6 (9.7)	32 (50.8)	34 (54.8)	66 (52.8)
	Normal	33 (53.2)	9 (14.3)	5 (8.1)	14 (11.2)
	High	0	0	0	0
IP Week 5	n	61	61	61	122
	Low	7 (11.5)	33 (54.1)	36 (59.0)	69 (56.6)
	Normal	31 (50.8)	6 (9.8)	3 (4.9)	9 (7.4)
	High	0	0	0	0
IP Week 9	n	59	60	59	119
	Low	3 (5.1)	35 (58.3)	35 (59.3)	70 (58.8)
	Normal	34 (57.6)	3 (5.0)	3 (5.1)	6 (5.0)
	High	0	0	0	0
IP Week 12	n	58	59	59	118
	Low	9 (15.5)	33 (55.9)	37 (62.7)	70 (59.3)
	Normal	27 (46.6)	4 (6.8)	2 (3.4)	6 (5.1)
	High	0	0	0	0
MP Week 16	n	17	37	39	76
	Low	0	23 (62.2)	25 (64.1)	48 (63.2)
	Normal	8 (47.1)	2 (5.4)	1 (2.6)	3 (3.9)
	High	0	0	0	0
MP Week 24	n	15	36	38	74

Approved v2.0

Table 3.1.1.2-1: リンパ球絶対数がベースラインで正常値であった被験者の導入期＋維持期の各時点でのリンパ球絶対数のシフト（**RPC01-3103** 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Assessment Visit		Placebo (N = 65) n (%)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65) n (%)	Ozanimod Total (N = 133) n (%)
	Low	0	23 (63.9)	24 (63.2)	47 (63.5)
	Normal	7 (46.7)	2 (5.6)	2 (5.3)	4 (5.4)
	High	0	0	0	0
MP Week 36	n	13	36	36	72
	Low	1 (7.7)	24 (66.7)	22 (61.1)	46 (63.9)
	Normal	5 (38.5)	1 (2.8)	3 (8.3)	4 (5.6)
	High	0	0	0	0
MP Week 52	n	12	34	35	69
	Low	1 (8.3)	24 (70.6)	24 (68.6)	48 (69.6)
	Normal	5 (41.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)
	High	0	0	0	0
Last Available[a]	n	64	66	63	129
	Low	7 (10.9)	39 (59.1)	39 (61.9)	78 (60.5)
	Normal	33 (51.6)	4 (6.1)	0	4 (3.1)
	High	0	0	0	0

Note: Percentages are calculated based on the number of subjects with both Baseline and post-Baseline values at each visit.

[a] Last available is the last value on treatment in the period.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.2.2A, Table 14.3.2.2B

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool F

Pool F のベースラインでのリンパ球絶対数は、大部分の被験者で基準値範囲内であった（ISS Table 31.1.5.F.1）。リンパ球絶対数が正常値から低値（LLN 未満）にシフトした被験者の割合は、プラセボ群では7.8%であったのに対し、オザニモド0.92 mg群では70.0%であった（ISS Table 31.1.4.F.1）。

Pool G

Pool G でリンパ球絶対数がオザニモド 0.92 mg 投与開始後に低値（LLN 未満）にシフトした被験者の割合は、プラセボ群では 15.9%であったのに対し、オザニモド 0.92 mg 群では 87.9%であった（3MSU ISS Table 31.1.4.G）。この結果はリンパ球絶対数が減少するオザニモドの効果の持続を支持するものであった。

Approved v2.0

3.1.1.3 臨床検査値異常

RPC01-3103 試験

導入期

リンパ球数絶対数について、ベースライン及び導入期全体（投与開始後のいずれかの時点）で 0.5×10^9/L 未満となった被験者を Table 3.1.1.3-1 に要約する。投与開始後いずれかの時点でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者は、プラセボ群では 2 例（3.1%）であったが、オザニモド 0.46 mg 群と 0.92 mg 群では多かった［オザニモド 0.46 mg 群 27 例（40.3%）、オザニモド 0.92 mg 群 38 例（58.5%）］。これは、オザニモドの薬理学的作用を裏付ける結果であり、3.1.1.1 項に示したリンパ球絶対数の経時的変化と照らし合わせて矛盾しない。投与開始後いずれかの時点でリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった被験者は、オザニモド 0.92 mg 群の 4 例（6.2%）のみであった。リンパ球絶対数の 0.2×10^9/L 未満への減少は CTCAE v5.0 でも Grade 4 のリンパ球数減少と定義されており、3103 試験でも被験者の安全性に配慮してリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満になった被験者では治験薬の投与を中断した。当該の 4 例の被験者は実際に治験薬の投与が中断され、3 例では投与が再開された。投与再開しなかった被験者でもオザニモド投与中断後にリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 以上に回復した。

Table 3.1.1.3-1: 投与開始後のいずれかの時点でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

Visit Subjects, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Baseline[a]				
Number of subjects with an assessment	65	68	65	133
Absolute lymphocyte count [ALC] < 200 cells/µL	0	0	0	0
Absolute lymphocyte count [ALC] < 500 cells/µL	0	0	0	0
Overall[b]				
Number of subjects with an assessment	65	67	65	132
Absolute lymphocyte count [ALC] < 200 cells/µL	0	0	4 (6.2)	4 (3.0)
Absolute lymphocyte count [ALC] < 500 cells/µL	2 (3.1)	27 (40.3)	38 (58.5)	65 (49.2)

Note: Denominator of % is number of subjects with an assessment per visit.

[a] Baseline is defined as the last non-missing record on or before the first dose of study drug.

[b] Subject's post-baseline assessments are used to derive abnormality.

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.3A

Approved v2.0

導入期＋維持期

リンパ球数絶対数について、ベースライン及び導入期＋維持期全体（投与開始後のいずれかの時点）で 0.5×10^9/L 未満となった被験者を Table 3.1.1.3-2 に要約する。維持期で新たにリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者は、オザニモド 0.46 mg 群で 8 例、オザニモド 0.92 mg 群で 6 例であった。維持期で新たにリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった被験者は、オザニモド 0.46 mg 群で 2 例、オザニモド 0.92 mg 群で 5 例であった。当該の 7 例の被験者は治験薬の投与が中断された。なお、7 例のうちリンパ球減少症の有害事象として報告されたのは 1 例であった。本事象は非重篤で重症度が軽度であり、転帰は回復と報告された（2.1.4.2 項参照）。治験薬の投与が中断された 7 例のうち 6 例では投与が再開された。投与再開しなかった被験者でもオザニモド投与中断後にリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 以上に回復した。

Table 3.1.1.3-2: 投与開始後のいずれかの時点でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Visit Subjects, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Baseline[a]				
Number of subjects with an assessment	65	68	65	133
Absolute lymphocyte count [ALC] < 200 cells/µL	0	0	0	0
Absolute lymphocyte count [ALC] < 500 cells/µL	0	0	0	0
Overall[b]				
Number of subjects with an assessment	65	67	65	132
Absolute lymphocyte count [ALC] < 200 cells/µL	0	2 (3.0)	9 (13.8)	11 (8.3)
Absolute lymphocyte count [ALC] < 500 cells/µL	2 (3.1)	35 (52.2)	44 (67.7)	79 (59.8)

Note: Denominator of % is number of subjects with an assessment per visit.

[a] Baseline is defined as the last non-missing record on or before the first dose of study drug.

[b] Subject's post-baseline assessments are used to derive abnormality.

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.3B

OLE 期

リンパ球数絶対数について、ベースライン及び OLE 期（投与開始後のいずれかの時点）で 0.5×10^9/L 未満となった被験者を Table 3.1.1.3-3 に要約する。OLE 期全体でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者は 118/165 例（71.5%）であった。リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった被験者は 18 例（10.9%）であった。当該の 18 例のうち 17 例は治験薬の投与中にリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となり治験薬が中断され、1 例は治験薬の投与中止後にリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった。なお、18 例の被験者のうち、リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった時期の付近で、リンパ球数減少が 1 例に、リンパ球減少症が 5 例に有害事象として報告された（2.1.4.2 項及び 3103

Approved v2.0

CSR Table 14.3.1.17C 参照）。いずれも非重篤で重症度が軽度から中等度であった。転帰は 4 例でデータカットオフ時点で未回復、2 例で回復と報告された。治験薬の投与が中断された 17 例のうち 15 例ではリンパ球絶対数が回復し投与が再開された。投与再開しなかった 2 例のうち 1 例はその後の検査でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 以上に回復し、もう 1 例は EOT での検査で 0.49×10^9/L に回復した。また、EOT での検査でリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満であることが認められた 3 例のうち、安全性追跡調査のデータがある 2 例では、その後の検査でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 以上に回復したことが確認された。

Table 3.1.1.3-3: 投与開始後のいずれかの時点でリンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満となった被験者（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

Visit Subjects, n (%)	Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
Baseline[c]				
Number of subjects with an assessment	56	56	56	168
Absolute lymphocyte count [ALC] < 200 cells/µL	0	0	0	0
Absolute lymphocyte count [ALC] < 500 cells/µL	0	0	0	0
Overall[d]				
Number of subjects with an assessment	56	56	53	165
Absolute lymphocyte count [ALC] < 200 cells/µL	9 (16.1)	4 (7.1)	5 (9.4)	18 (10.9)
Absolute lymphocyte count [ALC] < 500 cells/µL	39 (69.6)	39 (69.6)	40 (75.5)	118 (71.5)

Note: Denominator of % is number of subjects with an assessment per visit.

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

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

[c] Baseline is defined as the last non-missing record on or before the first dose of study drug.

[d] Subject's post-baseline assessments are used to derive abnormality.

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.3C

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

オザニモド 0.92 mg 群では、5 週目及び 10 週目にリンパ球絶対数が LLN 未満であった被験者の割合はそれぞれ 58.3%及び 66.7%であり、リンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満であった被験者の割合はそれぞれ 16.0%及び 22.6%であった（Table 3.1.1.3-4）。しかし、リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満であった被験者の割合はオザニモド 0.92 mg 群で低かった［5 週目：1/475 例（0.2%）、10 週目：5/460 例（1.1%）］。プラセボ群では、リンパ球絶対数異常に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Approved v2.0

Table 3.1.1.3-4: 各時点でのリンパ球絶対数異常の要約（Pool F、安全性解析対象集団）

Visit ALC Threshold	Placebo (N = 281) n (%)[a]	Ozanimod 0.92 mg (N= 496) n (%)[a]
Baseline[b]		
Number of subjects with an assessment	281	496
ALC < LLN	31 (11.0)	24 (4.8)
ALC < 0.8 x 10^9/L	9 (3.2)	3 (0.6)
ALC < 0.5 x 10^9/L	1 (0.4)	1 (0.2)
ALC < 0.2 x 10^9/L	0	0
Week 5		
Number of subjects with an assessment	267	475
ALC < LLN	22 (8.2)	277 (58.3)
ALC < 0.8 x 10^9/L	13 (4.9)	201 (42.3)
ALC < 0.5 x 10^9/L	0	76 (16.0)
ALC < 0.2 x 10^9/L	0	1 (0.2)
Week 10		
Number of subjects with an assessment	251	460
ALC < LLN	24 (9.6)	307 (66.7)
ALC < 0.8 x 10^9/L	9 (3.6)	235 (51.1)
ALC < 0.5 x 10^9/L	0	104 (22.6)
ALC < 0.2 x 10^9/L	0	5 (1.1)

ALC = absolute lymphocyte count; LLN = lower limit of normal.

[a] Percentages are calculated based on the number of subjects with assessments at each visit.

[b] Baseline is defined as the last nonmissing value prior to the first dose of study drug. For ozanimod 1 mg, Baseline may be under a different dosage.

Note: Pool F Induction Period includes Studies RPC01-202 (Induction Period) and RPC01-3101 (Cohort 1 Induction Period).

Source: ISS Table 31.1.5.F.1

Pool G

リンパ球絶対数の減少はオザニモド 0.92 mg の長期投与で持続し、治験薬投与期間中の最終評価時点でのリンパ球絶対数が LLN 未満であった被験者の割合は 72.3%であった。オザニモド 0.92 mg 群の治験薬投与期間中の最終評価時で、リンパ球絶対数が 0.5×10^9/L 未満であった被験者の割合は 27.5%であり、0.2×10^9/L 未満であった被験者の割合は 1.0%であった。オザニモド 0.92 mg 群でリンパ球絶対数の最低値が 0.2×10^9/L 未満及び 0.5×10^9/L 未満であった被験者の割合はそれぞれ 5.6%及び 50.1%であった（Table 3.1.1.3-5）。

Approved v2.0

Table 3.1.1.3-5: リンパ球絶対数の最小値及び治験薬投与期間中の最終評価時での値の要約（Pool G、安全性解析対象集団）

Timing of Assessment ALC Threshold	Placebo (N = 508) n (%)[a]	Ozanimod 0.92 mg (N= 1158) n (%)[a]
Minimum Value[b]		
Number of subjects with an assessment	492	1138
ALC < LLN	103 (20.9)	1011 (88.8)
ALC < 0.8 x 10^9/L	51 (10.4)	889 (78.1)
ALC < 0.5 x 10^9/L	6 (1.2)	570 (50.1)
ALC < 0.2 x 10^9/L	0	64 (5.6)
Last On-Study Drug Assessment[c]		
Number of subjects with an assessment	491	1125
ALC < LLN	51 (10.4)	813 (72.3)
ALC < 0.8 x 10^9/L	21 (4.3)	660 (58.7)
ALC < 0.5 x 10^9/L	0	309 (27.5)
ALC < 0.2 x 10^9/L	0	11 (1.0)

ALC = absolute lymphocyte count; LLN = lower limit of normal.

[a] Percentages are calculated based on the number of subjects with assessments at each visit.
[b] Minimum value is defined as the minimum of all nonmissing values postbaseline.
[c] Last on-study drug is defined as the last nonmissing value while on study drug. Last is defined as the latest nonmissing value of Last On-Study Assessment.

Note: A total of 227 subjects who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, are included in the total count of the 'Placebo' group.
Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102.
Source: 3MSU ISS Table 31.1.5.G.

3.1.1.4 リンパ球の回復

RPC01-3103 試験

3103 試験では、リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった場合、治験担当医師は治験薬の投与を中断し、その後は臨床検査を週 1 回の頻度で実施し、リンパ球絶対数が 0.5×10^9/L を上回った時点で治験薬を投与再開できることとされていた。以下に各投与期でのリンパ球絶対数異常の割合を考察する。

導入期＋維持期

導入期＋維持期でオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で合計 11 例（8.3%）でベースライン後のリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった（Table 3.1.1.3-2）。リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった被験者で感染症は認められなかった。リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった時点から 2 週

Approved v2.0

間以内の再検査で、11 例全例で 0.2×10^9/L 以上に回復し、11 例中 4 例で 0.5×10^9/L 以上に回復していた。また、11 例全例でリンパ球絶対数異常の初回発現以降のいずれかの時点で 0.5×10^9/L 以上に回復していた（3103 CSR Listing 16.2.7.1.1、16.2.7.1.2）。

OLE 期

OLE 期全体で合計 18 例（10.9%）でベースライン後のリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった（Table 3.1.1.3-3）。リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった被験者のうち 1 例（被験者番号 3103-[redacted]）で、リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となった時期の前後に、軽度かつ非重篤な上咽頭炎及び細菌性結膜炎が認められた。臨床的に重要な感染症を発現した被験者は認められなかった。リンパ球絶対数異常の初回発現後 2 週間以内に実施された再検査で、18 例中 16 例で 0.2×10^9/L 以上に回復し、18 例中 8 例で 0.5×10^9/L 以上に回復していた。なお、リンパ球絶対数異常の初回発現後 2 週間以内に 0.2×10^9/L 以上への回復が確認できなかった 2 例は、リンパ球絶対数異常の初回発現後 3 週間後の検査で 0.2×10^9/L 以上に回復していることが確認された。30 日間の追跡調査で 0.2×10^9/L 以上への回復が確認され治験参加完了となった 1 例を除く 18 例中 17 例で、リンパ球絶対数異常の初回発現以降のいずれかの時点で 0.5×10^9/L 以上に回復していた（3103 CSR Listing 16.2.7.1.1、16.2.7.1.2）。

海外臨床試験での安全性データ

Pool G

202 試験、3101 試験、及び 3102 試験の治験実施計画書では、リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満であることが確認された場合、治験担当医師は治験薬の投与を一時的に中止し、その後は臨床検査を週 1 回の頻度で実施し、リンパ球絶対数が 0.5×10^9/L を上回った時点で治験薬を投与再開できることとされていた。Pool G のオザニモド 0.92 mg 群では、56 例（5.0%）でベースライン後のリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満となる異常が見られ（初回発現時のリンパ球絶対数の中央値：0.18×10^9/L）、その後、治験薬投与を継続したままリンパ球絶対数が回復するかを確認した。この 56 例のベースラインでのリンパ球絶対数の平均値は 1.46×10^9/L であった。56 例中 27 例では、リンパ球絶対数異常の初回発現時から 2 週間後に再検査を実施した。その結果、リンパ球絶対数が 27 例中 20 例で 0.2×10^9/L 以上に、4 例で 0.5×10^9/L 以上に増加した。オザニモド 0.92 mg 投与期間中にリンパ球絶対数異常が見られた 56 例の全員でリンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 以上に回復した。リンパ球絶対数異常の初回発現時後での、治験薬投与期間中のリンパ球絶対数の最大値の平均値は 0.63×10^9/L であった（3MSU ISS Table 31.2.1.G）。

リンパ球絶対数が回復するまでの期間についての解析を実施した。この解析は、Pool G でオザニモド 0.92 mg を 90 日間以上投与され、ベースライン後にリンパ球絶対数の評価が 1 回以上実施され、治験薬投与中断中にリンパ球絶対数の評価が 1 回以上実施された被験者を対象とした。治験薬投与中断中の評価が 14 日以内に実施されなかった被験者は対象外とした。Pool G では、オザニモド

Approved v2.0

0.92 mg 群の 353 例を治験薬投与中断中のリンパ球絶対数の回復の解析対象とした。Kaplan-Meier 法による推定では、リンパ球絶対数が基準値範囲内（1×10^9/L 以上）に回復するまでの期間の中央値は 36 日であった（3MSU ISS Table 31.7.2.G）。被験者の約 66%はオザニモド 0.92 mg の投与中断の 2 ヵ月後に、約 79%は投与中断の 3 ヵ月後に基準値範囲に回復した（3MSU ISS Table 31.7.2.G）。

3.1.2 その他の血液学的検査項目

3.1.2.1 臨床検査値の経時的変化

RPC01-3103 試験

導入期

導入期の各時点でのリンパ球絶対数以外の臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化を CSR Table 14.3.2.1A に示す。

好中球絶対数は、プラセボ群ではベースラインから経時的に増加したが、オザニモド 0.46 mg 群ではベースライン付近で推移し、オザニモド 0.92 mg 群ではベースラインよりも低い値で推移した。

総白血球数は、プラセボ群ではベースラインよりも高い値で推移したが、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群ではベースラインよりも低い値で推移した。

総白血球数の推移は、好中球数及びリンパ球絶対数（3.1.1.1 項）の推移を反映しているものと考えられた。血液学的検査の他のパラメータに臨床的に意味のある変化は見られなかった。

導入期＋維持期

導入期＋維持期の各時点でのリンパ球絶対数以外の臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化（変化量及び変化率）の推移を 3103 CSR Figure 14.3.1.1.1、Figure 14.3.1.1.2、及び Figure 14.3.1.1.3 に示す。

好中球絶対数は、プラセボ群ではベースラインよりもわずかに高い値で推移し、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群ではベースラインよりもわずかに低い値で推移した。オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群での好中球絶対数の平均値は、治験薬投与期間中の最終評価時点でそれぞれ 3.764×10^9/L 及び 3.885×10^9/L であり、ベースラインからの変化率はそれぞれ 3.658%及び−5.086%であった（3103 CSR Table 14.3.2.1B）。

総白血球数は、プラセボ群ではベースラインよりもわずかに高い値で推移し、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群ではベースラインよりも低い値で推移した。オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群での総白血球数の平均値は、治験薬投与期間中の最終評価時点でそれぞれ 5.01×10^9/L 及び 4.98×10^9/L であり、ベースラインからの減少率はそれぞれ 18.99%及び 22.31%であった（3103 CSR Table 14.3.2.1B）。

Approved v2.0

総白血球数の推移は、好中球数及びリンパ球絶対数（3.1.1.1 項）の推移を反映しているものと考えられた。血液学的検査の他のパラメータに臨床的に意味のある変化は見られなかった。

OLE 期

OLE 期全体での好中球絶対数の平均値は、治験薬投与期間中の最終評価時点で 3.920×10^9/L であり、ベースラインからの変化率は 0.740%であった（31013 CSR Table 14.3.2.1C）。

OLE 期全体での総白血球数の平均値は、治験薬投与期間中の最終評価時点で 5.15×10^9/L であり、ベースラインからの減少率は 18.51%であった（31013 CSR Table 14.3.2.1C）。

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool F

Pool F での血液学的検査の各来院ごとの実測値及びベースラインからの変化量をそれぞれ投与群別に ISS Table 31.1.1.F.1 及び ISS Table 31.1.2.F.1 に要約する。また、各来院ごとのベースラインからの変化率を投与群別に ISS Table 31.1.3.F.1 に要約する。

オザニモド 0.92 mg 群でのベースラインの総白血球数及び好中球絶対数の平均値はそれぞれ 8.02×10^9/L 及び 5.29×10^9/L であった。オザニモド 0.92 mg 群での総白血球数のベースラインからの減少率の平均値は、初回評価時（5 週目）で約 17%、Pool F 終了時（10 週目）で 23%であった。これらの変化は予想されたものであり、リンパ球絶対数の減少と関連していた（3.1.1.1 項）。オザニモド 0.92 mg 群での好中球絶対数のベースラインからの減少率の平均値は、5 週目で約 4%、10 週目で約 8%であった。

Pool F では、その他の血液学的検査パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

Pool G

Pool G での維持期の血液学的検査の各来院ごとの実測値及びベースラインからの変化量をそれぞれ投与群別に 3MSU ISS Table 31.1.1.G 及び 3MSU ISS Table 31.1.2.G に要約する。また、各来院ごとのベースラインからの変化率を 3MSU ISS Table 31.1.3.G に要約する。

オザニモド 0.92 mg 群では、総白血球数と好中球絶対数にリンパ球絶対数と同様の減少傾向が見られた（3.1.1.1 項）。白血球数及び好中球絶対数のベースラインからの変化率の平均値は、投与 24 ヵ月までの期間ではそれぞれ約−20～−25%及び約−10%で推移し、治験薬投与期間中の最終評価時点ではそれぞれ−18.8%及び−4.2%であった。一方、プラセボ群では白血球数及び好中球数はいずれもおおむねベースライン付近で推移し、治験薬投与期間中の最終評価時点でのベースラインからの変化率はそれぞれ 2.1%及び 6.0%であった。Pool G では、その他の血液学的検査パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

Approved v2.0

3.1.2.2 臨床検査値の被験者ごとの変化

RPC01-3103 試験

導入期の最終評価時で、好中球絶対数がベースラインでの正常値から高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群 18.8%（12/64 例）、オザニモド 0.46 mg 群 3.0%（2/66 例）、オザニモド 0.92 mg 群 3.2%（2/63 例）であった（以下同順）。好中球絶対数がベースラインでの正常値から低値にシフトした被験者の割合は、1.6%（1/64 例）、16.7%（11/66 例）、23.8%（15/63 例）であり、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で高かった（RPC01-3103 CSR Table 14.3.2.2A）。

導入期＋維持期の最終評価時で、好中球絶対数がベースラインでの正常値から高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群 17.2%（11/64 例）、オザニモド 0.46 mg 群 1.5%（1/66 例）、オザニモド 0.92 mg 群 4.8%（3/63 例）であった（以下同順）。好中球絶対数がベースラインでの正常値から低値にシフトした被験者の割合は、1.6%（1/64 例）、10.6%（7/66 例）、14.3%（9/63 例）であり、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で高かったが、導入期と比べて低かった（RPC01-3103 CSR Table 14.3.2.2B）。

OLE 期全体での最終評価時で、好中球絶対数がベースラインでの正常値から高値にシフトした被験者の割合は、7.5%（12/160 例）であった。好中球絶対数がベースラインでの正常値から低値にシフトした被験者の割合は 12.5%（20/160 例）であり、導入期＋維持期の最終評価時でのオザニモド 0.92 mg 群の結果と同程度であった（RPC01-3103 CSR Table 14.3.2.2C）。

導入期の最終評価時で、総白血球がベースラインでの正常値から高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群で 15.6%（10/64 例）であったが、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で該当する被験者がいなかった（以下同順）。総白血球がベースラインでの正常値から低値にシフトした被験者の割合は、プラセボで該当する被験者がいなかったが、オザニモド 0.46 mg 群で 30.3%（20/66 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 31.7%（20/63 例）であり、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で高かった（RPC01-3103 CSR Table 14.3.2.2A）。

導入期＋維持期の最終評価時で、総白血球がベースラインでの正常値から高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群で 15.6%（10/64 例）であったが、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群では該当する被験者がいなかった（以下同順）。総白血球がベースラインでの正常値から低値にシフトした被験者の割合は、1.6%（1/64 例）、22.7%（15/66 例）、25.4%（16/63 例）であり、オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で高かったが、導入期と比べて低かった（RPC01-3103 CSR Table 14.3.2.2B）。

OLE 期全体での最終評価時で、総白血球がベースラインでの正常値から高値にシフトした被験者の割合は、3.1%（5/160 例）であった。総白血球がベースラインでの正常値から低値にシフトした被験者の割合は 21.9%（35/160 例）であり、導入期＋維持期の最終評価時でのオザニモド 0.92 mg 群の結果と同程度であった（RPC01-3103 CSR Table 14.3.2.2C）。

Approved v2.0

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

Pool F で総白血球数が正常値から低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群と比べオザニモド 0.92 mg 群で高かった［プラセボ群で 3.7%（10/269 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 20.5%（98/479 例）］。好中球絶対数が正常値から低値にシフトした被験者の割合は、いずれの投与群でも少なかった［プラセボ群で 3.7%（10/271 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 6.1%（29/479 例）］。ヘモグロビン及びヘマトクリットが正常値から低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でやや低かった［プラセボ群でそれぞれ 16.9%（31/183 例）及び 16.0%（32/200 例）、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 9.7%（31/318 例）及び 12.5%（45/359 例）］（ISS Table 31.1.4.F.1）。その他の血液学的検査項目に臨床的に意味のあるシフトは認められなかった。

Pool G

Pool G で総白血球数が正常値から低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群と比べオザニモド 0.92 mg 群で高かった［プラセボ群 6.9%（33/478 例）、オザニモド 0.92 mg 群 43.7%（485/1111 例）］。好中球絶対数が正常値から低値にシフトした被験者の割合はプラセボ群と比べオザニモド 0.92 mg 群でやや高かった［プラセボ群で 8.1%（39/482 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 21.3%（237/1115 例）］。ヘモグロビン及びヘマトクリットが正常値から低値にシフトした被験者の割合も、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群でやや高かった［プラセボ群でそれぞれ 13.2%（45/340 例）及び 13.6%（50/369 例）、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 23.9%（175/733 例）及び 24.9%（204/820 例）］（3MSU ISS Table 31.1.4.G）。その他の血液学的検査項目に臨床的に意味のあるシフトは認められなかった。

3.1.2.3 臨床検査値異常

RPC01-3103 試験

導入期

好中球絶対数及び総白血球数について、ベースライン及び導入期全体（投与開始後のいずれかの時点）で異常が認められた被験者を Table 3.1.2.3-1 に要約する。投与開始後いずれかの時点で好中球絶対数が 1.0×10^9/L 未満となった被験者は、オザニモド 0.46 mg 群の 1 例（1.5%）のみであった。投与開始後いずれかの時点で総白血球数が 20×10^9/L 超となった被験者は、プラセボ群の 1 例（1.5%）のみであった。

Approved v2.0

Table 3.1.2.3-1: 好中球絶対数及び総白血球数に異常が認められた被験者（RPC01-3103 試験、導入期、安全性解析対象集団）

Visit Subjects, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Baseline[a]				
Number of subjects with an assessment	65	68	65	133
Absolute neutrophil count [ANC] < 1000 cells/μL	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Total WBC > 20,000 cells/μL	0	0	0	0
Overall[b]				
Number of subjects with an assessment	65	67	65	132
Absolute neutrophil count [ANC] < 1000 cells/μL	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Total WBC > 20,000 cells/μL	1 (1.5)	0	0	0

Note: Denominator of % is number of subjects with an assessment per visit.

[a] Baseline is defined as the last non-missing record on or before the first dose of study drug.

[b] Subject's post-baseline assessments are used to derive abnormality.

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.3A

導入期＋維持期

好中球絶対数及び総白血球数について、ベースライン及び導入期＋維持期全体（投与開始後のいずれかの時点）で異常が認められた被験者を Table 3.1.2.3-2 に要約する。維持期で新たに好中球絶対数が 1.0×10^9/L 未満となった被験者はいなかった。また、維持期で新たに総白血球数が 20×10^9/L 超となった被験者もいなかった。

Table 3.1.2.3-2: 好中球絶対数及び総白血球数に異常が認められた被験者（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Visit Subjects, n (%)	Placebo (N = 65)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65)	Ozanimod Total (N = 133)
Baseline[a]				
Number of subjects with an assessment	65	68	65	133
Absolute neutrophil count [ANC] < 1000 cells/μL	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Total WBC > 20,000 cells/μL	0	0	0	0
Overall[b]				
Number of subjects with an assessment	65	67	65	132
Absolute neutrophil count [ANC] < 1000 cells/μL	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Total WBC > 20,000 cells/μL	1 (1.5)	0	0	0

Note: Denominator of % is number of subjects with an assessment per visit.

Approved v2.0

[a] Baseline is defined as the last non-missing record on or before the first dose of study drug.
[b] Subject's post-baseline assessments are used to derive abnormality.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.3B

OLE 期

好中球絶対数及び総白血球数について、ベースライン及び OLE 期（投与開始後のいずれかの時点）で異常が認められた被験者を Table 3.1.2.3-3 に要約する。

OLE 期全体で好中球絶対数が 1.0×10^9/L 未満となった被験者は 3 例（1.8%）であった。なお、3 例中 1 例は好中球数減少の有害事象として報告された。当該の被験者では好中球数減少が 2 件報告され、いずれも、非重篤で重症度が中等度であり、治験薬投与が中断された。転帰は 1 回目は回復、2 回目はデータカットオフ時点で未回復と報告された。OLE 期全体で総白血球数が 20×10^9/L 超となった被験者はいなかった。

Table 3.1.2.3-3: 好中球絶対数及び総白血球数に異常が認められた被験者（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

Visit Subjects, n (%)	Placebo[a] (N = 56)	Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56)	Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56)	Total[b] (N = 168)
Baseline[c]				
Number of subjects with an assessment	56	56	56	168
Absolute neutrophil count [ANC] < 1000 cells/µL	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.2)
Total WBC > 20,000 cells/µL	0	0	0	0
Overall[d]				
Number of subjects with an assessment	56	56	53	165
Absolute neutrophil count [ANC] < 1000 cells/µL	1 (1.8)	0	2 (3.8)	3 (1.8)
Total WBC > 20,000 cells/µL	0	0	0	0

Note: Denominator of % is number of subjects with an assessment per visit.
[a] "Placebo", "Ozanimod 0.46 mg", and "Ozanimod 0.92 mg" indicate treatment groups that subjects were randomized to at Day 1.
[b] "Total" indicates the total of subjects who received ozanimod 0.92 mg during Open-label Extension Period, regardless of the treatment groups that the subjects were randomized to at Day 1.
[c] Baseline is defined as the last non-missing record on or before the first dose of study drug.
[d] Subject's post-baseline assessments are used to derive abnormality.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.3C

Approved v2.0

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool F

Pool F では、血液学的検査関連の有害事象の発現割合は高くなかった。血液学的検査関連の主な（1%以上）有害事象は貧血（オザニモド 0.92 mg 群 3.6%、プラセボ群 5.7%）であり、その発現率（1000 人年あたり）はそれぞれ 182.2 及び 286.9 であった（Table 2.1.1.1-3）。

Pool F で臨床的に重要な好中球絶対数及び総白血球数の異常が認められた被験者の各来院ごとの要約を ISS Table 31.1.5.F.1 に示す。ベースライン時に総白血球数が LLN 未満であった被験者はプラセボ群 2.1%（6/281 例）及びオザニモド 0.92 mg 群で 1.8%（9/496 例）であった。5 週目及び 10 週目に総白血球数が LLN 未満であった被験者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 3.0%（8/281 例）及び 2.0%（5/281 例）であったのに対し、オザニモド 0.92 mg 群ではそれぞれ 10.5%（50/496 例）及び 17.8%（82/496 例）に増加した。これらの変化は予測されたものであり、オザニモド 0.92 mg 投与に伴うリンパ球絶対数の減少と関連していた（3.1.1.1 項）。Pool F では、総白血球数が 2×10^9/L 未満であった被験者はおらず、20×10^9/L を上回った被験者の割合は少なかった（1%未満）。好中球絶対数が 1×10^9/L 未満となった被験者はいずれの投与群でも少なかった（各群 1%未満）。

Pool G

Pool G でオザニモド 0.92 mg 群に認められた血液学的検査関連の主な（1%以上）有害事象は、リンパ球減少症（10.3%）、貧血（7.9%）、白血球減少症（2.6%）及び好中球減少症（1.2%）であった（Table 2.1.1.1-4、3MSU ISS Table 8.1.G）。重篤な有害事象としてオザニモド 0.92 mg 群で貧血［0.9%（11/1158 例）］及び溶血性貧血［0.3%（3 例）］が発現したが、プラセボ群では発現しなかった（3MSU ISS Table 14.G）。

治験薬の投与中止又は治験中止に至った血液学的検査関連の有害事象としてオザニモド 0.92 mg 群で貧血［0.4%（5/1158 例）］、リンパ球減少症［0.4%（5 例）］、溶血性貧血［0.3%（3 例）］が発現したが、プラセボ群では発現しなかった（3MSU ISS Table 15.G）。その他の血液学的検査関連の重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は、いずれも 1 例にのみ認められたものであり、治験薬との明らかな関連性はなかった。

Pool G で臨床的に重要な好中球絶対数及び総白血球数の異常が認められた被験者の各来院ごとの要約を 3MSU ISS Table 31.1.5.G に示す。治験薬投与期間中のいずれかの時点で総白血球数が LLN 未満であった被験者の割合は、プラセボ群で 7.7%（38/508 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 44.9%（511/1158 例）であった。総白血球数が 2×10^9/L 未満であった被験者の割合はオザニモド 0.92 mg 群で 1.1%（12 例）であった。投与期間中のいずれかの時点で好中球絶対数が 0.5×10^9/L 未満又は 1×10^9/L 未満となった被験者の割合はいずれの投与群でも低かった（2%未満）。治験薬投与期間中の最終評価時点で好中球絶対数が 1×10^9/L 未満であった被験者の割合は、プラセボ群で 0.4%（2 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 0.1%未満（1 例、202 CSR に詳細を示す）であった。

Approved v2.0

3.2 血液生化学検査

3.2.1 臨床検査値の経時的変化

RPC01-3103 試験

導入期、導入期＋維持期、及び OLE 期の各来院での血液生化学検査の実測値及びベースラインからの変化（変化量及び変化率）を RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.4A、Table 14.3.3.4B、及び Table 14.3.3.4C に示す。導入期＋維持期の各来院での血液生化学検査の実測値及びベースラインからの変化（変化量及び変化率）の推移を RPC01-3103 CSR Figure 14.3.1.2.1、Figure 14.3.1.2.2、及び Figure 14.3.1.2.3 に示す。肝酵素及び肝機能検査については 2.1.5.7.2 項で考察する。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

Pool F の血液生化学検査の各来院ごとの実測値及びベースラインからの変化量を投与群別に ISS Table 32.1.1.F.1 及び ISS Table 32.1.2.F.1 にそれぞれ要約する。Pool F の各来院ごとの血液生化学検査値のベースラインからの変化率を投与群別に ISS Table 32.1.3.F.1 に要約する。

Pool F では、ALT、AST、GGT 及びビリルビンがオザニモド 0.92 mg 群で一貫してベースラインから顕著に増加し、増加量は投与期間を通してプラセボ群より大きかった（ISS Table 32.1.2.F.1、ISS Table 32.1.3.F.1）。治験薬投与期間中の最終評価時点である 10 週目で、プラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群の各検査項目のベースラインからの増加率の平均値は、ALT で 16.2%及び 61.1%、AST で 9.8%及び 30.8%、GGT で 9.4%及び 65.9%、ビリルビンで 23.3%及び 28.9%であった。肝酵素及び肝機能検査については 2.1.5.7.2 項で考察する。その他の血液生化学検査項目には、ベースラインからの変化量に治験薬と関連する臨床的に意味のある傾向は認められなかった（ISS Table 32.1.2.F.1）。

Pool G

Pool G での血液生化学検査の各来院ごとの実測値及びベースラインからの変化量の投与群別に 3MSU ISS Table 32.1.1.G 及び 3MSU ISS Table 32.1.2.G にそれぞれ要約する。Pool G の各来院ごとの血液生化学検査値のベースラインからの変化率を投与群別に 3MSU ISS Table 32.1.3.G に要約する。

Pool G では、ALT、AST、GGT 及びビリルビンがオザニモド 0.92 mg 群でベースラインから増加し、増加量はプラセボ群より大きかった。治験薬投与期間中の最終評価時で、プラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群の各検査項目のベースラインからの増加率の平均値は、ALT で 15.9%及び 78.2%、AST で 10.6%及び 40.9%、GGT で 14.2%及び 129.3%、ビリルビンで 28.2%及び 44.6%であった。肝酵素及び肝機能検査については 2.1.5.7.2 項で考察する。その他の生化学的検査項目には、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

Approved v2.0

3.2.2 臨床検査値の被験者ごとの変化

RPC01-3103 試験

導入期、導入期＋維持期、及び OLE 期の各来院での血液生化学検査のベースラインからのシフトを RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.5A、Table 14.3.3.5B、及び Table 14.3.3.5C に示す。

主な肝機能検査値（ALT、AST 及び GGT）がベースラインで正常値であった被験者での肝機能検査値の導入期及び導入期＋維持期で最終評価時でのシフトを Table 3.2.2-1 に示す。

ALT、AST 及び GGT のいずれについても、導入期及び導入期＋維持期の最終評価時で検査値がベースラインでの正常値から高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群と比べてオザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群で高かった。

OLE 期全体での最終評価時で ALT、AST 及び GGT がベースラインでの正常値から高値にシフトした被験者の割合は、20.0%（32/160 例）、5.6%（9/160 例）、及び 40.6%（65/160 例）であり、導入期＋維持期の最終評価時でのオザニモド 0.92 mg 群の結果と同程度であった（RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.5C）。

Table 3.2.2-1: 主な肝機能検査値がベースラインで正常値であった被験者の導入期及び導入期＋維持期の最終評価時での肝機能検査値のシフト（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）

Assessment Visit		Placebo (N = 65) n (%)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65) n (%)	Ozanimod Total (N = 133) n (%)
Alanine Aminotransferase (U/L)					
IP Last Available[a]	n	64	66	63	129
	Low	1 (1.6)	0	0	0
	Normal	57 (89.1)	50 (75.8)	52 (82.5)	102 (79.1)
	High	4 (6.3)	14 (21.2)	9 (14.3)	23 (17.8)
MP Last Available[a]	n	64	66	63	129
	Low	0	0	0	0
	Normal	59 (92.2)	50 (75.8)	47 (74.6)	97 (75.2)
	High	3 (4.7)	14 (21.2)	14 (22.2)	28 (21.7)
Aspartate Aminotransferase (U/L)					
IP Last Available[a]	n	64	66	63	129
	Low	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	Normal	61 (95.3)	56 (84.8)	57 (90.5)	113 (87.6)
	High	1 (1.6)	7 (10.6)	5 (7.9)	12 (9.3)
MP Last Available[a]	n	64	66	63	129

Approved v2.0

Table 3.2.2-1: **主な肝機能検査値がベースラインで正常値であった被験者の導入期及び導入期＋維持期の最終評価時での肝機能検査値のシフト（RPC01-3103 試験、導入期＋維持期、安全性解析対象集団）**

Assessment Visit		Placebo (N = 65) n (%)	Ozanimod 0.46 mg (N = 68) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N = 65) n (%)	Ozanimod Total (N = 133) n (%)
	Low	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	Normal	60 (93.8)	57 (86.4)	57 (90.5)	114 (88.4)
	High	2 (3.1)	6 (9.1)	5 (7.9)	11 (8.5)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)					
IP Last Available[a]	n	64	66	63	129
	Low	0	0	0	0
	Normal	58 (90.6)	43 (65.2)	46 (73.0)	89 (69.0)
	High	0	17 (25.8)	14 (22.2)	31 (24.0)
MP Last Available[a]	n	64	66	63	129
	Low	0	0	0	0
	Normal	56 (87.5)	37 (56.1)	37 (58.7)	74 (57.4)
	High	2 (3.1)	23 (34.8)	23 (36.5)	46 (35.7)

Note: Percentages are calculated based on the number of subjects with both Baseline and post-Baseline values at each visit.

[a] Last available is the last value on treatment in the period.
Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.5A, Table 14.3.3.5B

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool F

Pool F の血液生化学検査値のベースラインからの低値（LLN 未満）又は高値（ULN 超）へのシフトを投与群別に ISS Table 32.1.4.F.1 に要約する。オザニモド 0.92 mg 群で最も多かった血液生化学検査項目のベースラインからのシフトは、肝機能検査値（ALT、AST、及び GGT）の高値へのシフトであった。その他の血液生化学検査項目のシフト（正常／高値／欠測から低値へのシフト、正常／低値／欠測から高値へのシフト）には、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

Pool G

Pool G の血液生化学検査値のベースラインからの低値（LLN 未満）又は高値（ULN 超）へのシフトを投与群別に 3MSU ISS Table 32.1.4.G に示す。Pool G のオザニモド 0.92 mg 群で最も多かった血液生化学検査項目のベースラインからのシフトは、肝機能検査値（ALT、AST、及び GGT）の高値への

Approved v2.0

シフトであった。その他の血液生化学検査項目のシフトには、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

3.2.3 臨床検査値異常

RPC01-3103 試験

導入期、導入期＋維持期、及び OLE 期の各来院での肝機能検査値（ALT 及び AST）異常の発現割合をそれぞれ RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.6A、Table 14.3.3.6B、及び Table 14.3.3.6C に示す。肝機能検査値の最大の上昇については 2.1.5.7.2 項で考察する。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F

Pool F で各来院時ごとの血液生化学検査値異常の発現割合を投与群別に ISS Table 32.1.5.F.1 に要約する。オザニモド 0.92 mg 群の主な血液生化学検査値異常は肝機能検査値（ALT、AST 及び GGT）であった。肝機能検査値異常については 2.1.5.7.2 項で考察する。その他の血液生化学検査値異常の発現割合は高くなく、投与群間で同程度であった。

Pool G

Pool G で各来院時ごとの血液生化学検査値異常の発現割合を投与群別に 3MSU ISS Table 32.1.5.G に要約する。高い頻度で発現した（治験薬投与期間中のいずれかの時点での最高値が ULN 超であった被験者の割合が 10%以上）血液生化学検査値異常のうち、肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン、GGT 及び ALP）異常のいずれも、プラセボ群と比べてオザニモド 0.92 mg 群で発現割合が高かった。肝機能検査値異常については 2.1.5.7.2 項で考察する。

3.3 その他の臨床検査

3.3.1 臨床検査値の経時的変化

RPC01-3103 試験

導入期、導入期＋維持期、及び OLE 期の各来院での尿検査の実測値及びベースラインからの変化（変化量及び変化率）を RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.7A、Table 14.3.3.7B、及び Table 14.3.3.7C に示す。尿検査項目に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F 及び Pool G のいずれでも、プラセボ群との比較で、オザニモド 0.92 mg 群で尿検査項目の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（ISS Table 33.1.F.1、3MSU ISS Table 33.1.G）。

Approved v2.0

3.3.2 臨床検査値の被験者ごとの変化

RPC01-3103 試験

導入期、導入期＋維持期、及び OLE 期の各来院での尿検査のベースラインからのシフトを RPC01-3103 CSR Table 14.3.3.8A、Table 14.3.3.8B、及び Table 14.3.3.8C に示す。尿検査項目に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F での尿検査項目のベースラインからのシフトを投与群別に ISS Table 33.4.F.1 に要約する。尿検査値のベースラインから高値（異常値）へのシフトは、投与群間で同程度であった。全体として、投与群間で比較して、尿検査項目にベースラインから高値への臨床的に意味のあるシフトは認められなかった。

Pool G での尿検査項目のベースラインからのシフトを投与群別に 3MSU ISS Table 33.4.G に要約する。尿検査値のベースラインから高値（異常値）へのシフトは、投与群間で同程度であった。全体として、投与群間で比較して、尿検査項目にベースラインから高値への臨床的意味のあるシフトは認められなかった。

3.3.3 臨床検査値異常

RPC01-3103 試験

3103 試験では、尿検査関連の有害事象は発現しなかった。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F の尿検査項目の定性的所見は投与群間でおおむね類似しており、両投与群間で臨床的に重要な差異は認められなかった（ISS Table 33.5.F.1）。両投与群の大部分の被験者（約 92%～95%）はベースライン時及び導入期終了時に尿中ビリルビン陰性であった。

Pool G での尿検査項目の定性的所見は投与群間でおおむね類似しており、両投与群間で臨床的に重要な差異は認められなかった（3MSU ISS Table 33.5.G）。両投与群の大部分の被験者（93%～94%）はベースライン時及び治験薬投与期間中の最終評価時に尿中ビリルビン陰性であった。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

4.1.1 バイタルサインの経時的変化

RPC01-3103 試験

導入期、導入期＋維持期、及び OLE 期の各来院でのバイタルサインの実測値及びベースラインからの変化（変化量及び変化率）を RPC01-3103 CSR Table 14.3.4.4A、Table 14.3.4.4B、及び Table 14.3.4.4C に示す。導入期、導入期＋維持期、及び OLE 期の各来院での心電図の実測値及びベースラ

Approved v2.0

インからの変化（変化量及び変化率）を RPC01-3103 CSR Table 14.3.5.1A、Table 14.3.5.1B、及び Table 14.3.5.1C に示す。バイタルサインの脈拍数及び心電図で測定した心拍数の変化はそれぞれ 2.1.5.1.1.2 項及び 2.1.5.1.1.3 項に示す。バイタルサインの血圧の変化は 2.1.5.1.2.2 項に示す。導入期＋維持期の各来院でのバイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量の推移を RPC01-3103 CSR Figure 14.3.2.1.1 及び Figure 14.3.2.1.2 に示す。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F 及び Pool G での心拍数、心電図、及び血圧の推移について解析し、その結果をそれぞれ 2.1.5.1.1.2 項、2.1.5.1.1.3 項、及び 2.1.5.1.2.2 項に示す。Pool F 及び Pool G での各来院別の血圧の平均値及びベースラインからの変化量をそれぞれ Table 2.1.5.1-23 及び Table 2.1.5.1-24 に要約する。

4.1.2 バイタルサインの異常

RPC01-3103 試験

導入期、導入期＋維持期、及び OLE 期の各来院でのバイタルサインの異常の発現割合をそれぞれ RPC01-3103 CSR Table 14.3.4.5A、Table 14.3.4.5B、及び Table 14.3.4.5C に示す。バイタルサインの脈拍数及び心電図で測定した心拍数の異常はそれぞれ 2.1.5.1.1.2 項及び 2.1.5.1.1.3 項に示す。バイタルサインの血圧の異常は 2.1.5.1.2.2 項に示す。

海外臨床試験での安全性データ

Pool F 及び Pool G での臨床的に重要な心拍数及び血圧の所見を 2.1.5.1.2.2 項以下に示す。Pool F 及び Pool G での心臓への影響関連の有害事象は 2.1.5.1.1.1 項及び 2.1.5.1.2.1 項に示す。

4.1.3 その他の臨床試験（RPC01-102 試験及び RPC01-1914 試験）

RPC01-102 試験

102 試験は、男女の健康被験者を対象としてオザニモドを治療用量（オザニモド 0.92 mg）及び治療用量を超える用量（オザニモド 1.84 mg）で投与したときの QTc の延長の有無をプラセボと比較して評価する第 1 相、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、ネステッドクロスオーバー、TQT 試験であった。本試験には 124 例が組み入れられ、62 例がオザニモド群に、62 例がプラセボ群にランダムに組み入れられた。ランダム化されたすべての被験者を、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び心電図解析対象集団に含めた。以下に心電図及びバイタルサインの結果を簡潔に示す。試験デザインやその他の結果の詳細は【モジュール 2.7.2、4.1 項】、【モジュール 2.7.6】及び CSR に示す。

QTcF への影響を測定した結果、オザニモドが心筋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 延長の 95%片側信頼限界の上限は、治療用量（0.92 mg）及び治療用量よりも高用量（1.84 mg）のいずれにおいても、各測定時点で 10 msec 未満であった。しかし、本試験の実施時点では主要活性代謝物 CC112273 は同定されて

Approved v2.0

おらず、当該代謝物の濃度が定常状態の推定値に達成するには本試験でのオザニモドの投与期間は不十分であった（CC112273 の半減期が長いため）。したがって、本試験での CC112273 の濃度は臨床用量又はそれを超える値に達していないと考えられる。

分析感度を実証するという副次目的は、QTc に対して予想される影響をモキシフロキサシンが示したことによって達成された。モキシフロキサシンは、24 時間を除くすべての時点で統計学的に有意な QTcF 延長を引き起こした。95%片側信頼限界の下限は、2、3 及び 4 時間時点で 5 msec を超え、事前に規定した時点である 2 時間時点と 3 時間時点の平均値でも 5 msec を超えた。

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心拍数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）の心拍数に対する影響が減弱すると考えられた。いずれの投与群でも心拍数の日内変動が見られ、日中は心拍数が上昇し、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心拍数増加の程度を鈍化させたが、投与前のベースラインと比較して心拍数平均値の減少には至らなかった。また、臨床的に意味のある徐脈のエピソードは認められず、両投与群における 1 日の最小心拍数は同程度であった。

RPC01-1914 試験

1914 試験は、健康成人被験者を対象として、pseudoephedrine を単回投与したときの収縮期血圧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第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験には 56 例がランダム化され、54 例を安全性解析対象集団に含めた。以下に心電図及びバイタルサインの結果を簡潔に示す。試験デザインやその他の結果の詳細は【モジュール 2.7.2、2.2 項】、【モジュール 2.7.6】及び CSR に示す。

オザニモドを 30 日間 QD 投与し、30 日目に pseudoephedrine 60 mg をオザニモドと併用投与したとき、pseudoephedrine 誘発性の血圧の反応は増強されず、pseudoephedrine 誘発性の心拍数の変化量は約 3 bpm 増加した。バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある所見は認められず、臨床検査値に顕著な傾向は認められなかった。QTcF に基準値範囲外の値は認められなかった。健康被験者において、30 日目に pseudoephedrine 60 mg の単回投与を伴うオザニモドの 30 日間 QD 反復投与は、おおむね安全で、忍容性は良好であった。

4.2 身体所見

身体所見では安全性上で特筆すべき懸念は認められなかった。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

海外臨床試験での安全性データ

主な有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に対する内因性要因（年齢、性別、人種、BMI 及びベースラインでのリンパ球絶対数）及び外因性要因（地域、喫煙の有無、スクリーニング時のコルチ

Approved v2.0

コステロイド使用、抗 TNF 製剤の使用歴、及び UC の初回診断からの年数）の影響を ISS の Pool G で検討した。以下の項に、ISS の Pool G でのプラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群におけるこれらの相互作用の詳細な解析結果を示す。

全体として、各部分集団におけるオザニモド 0.92 mg 群とプラセボ群との有害事象の発現割合及び種類は全体の安全性解析対象集団とおおむね一致しており、いずれの部分集団でも臨床的に重要な懸念は認められなかった。

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool G

Pool G の被験者を 65 歳未満と 65 歳以上とに分けて有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に対する年齢の影響を検討した（それぞれ ISS Table 8.1.1.G 及び ISS Table 14.1.1.G）。Pool G の安全性解析対象集団の約 95%の被験者が 65 歳未満であった。したがって、部分集団間の比較には注意が必要である。65 歳未満の部分集団はプラセボ群 481 例、オザニモド 0.92 mg 群 1103 例であり、65 歳以上の部分集団はプラセボ群 27 例、オザニモド 0.92 mg 群 55 例であった。オザニモド 0.92 mg 投与を受けた 65 歳以上の 55 例中 28 例（50.9%）では曝露期間が 12 ヵ月以上であった（ISS Table 3.1.G）。

有害事象の全体的な発現割合は、プラセボ群では 65 歳未満と比べて 65 歳以上（それぞれ 39.9%及び 55.6%）で高かったが、オザニモド 0.92 mg 群では 65 歳未満と 65 歳以上で同程度であった（68.7%及び 69.1%）。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群のいずれでも 65 歳未満と比べて 65 歳以上で高かった（プラセボ群でそれぞれ 6.7%及び 11.1%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 12.7%及び 20.0%）。しかし、ほとんどの重篤な有害事象は 1 例にのみ発現したものであり、年齢との明らかな関連性は認められなかった。例外として、感染症の発現割合は、プラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群のいずれでも、65 歳未満と比べて 65 歳以上でわずかに高かった（プラセボ群でそれぞれ 1.2%及び 3.7%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 2.0%及び 5.5%）。

さらに、Pool G の被験者を 40 歳以下と 40 歳超とに分けて有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に対する年齢の影響を検討した（それぞれ ISS Table 8.1.1.G 及び ISS Table 14.1.1.G）。この部分集団の区切りに用いた 40 歳は、3101 試験の導入期の安全性解析対象集団のコホート 1［Intent to Treat（ITT）集団と同一］での被験者の年齢の中央値である（3101 CSR Table 14.1.5.1.2A）。40 歳以下又は 40 歳超の各部分集団内での有害事象の発現パターン及び投与群間差は、Pool G の安全性解析対象集団全体（ISS Table 8.1.G）とおおむね一致していた。40 歳以下又は 40 歳超の各部分集団での主な SOC（両部分集団のオザニモド 0.92 mg 群で 15%以上）は「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、及び「臨床検査」であった。

Approved v2.0

Pool G では、オザニモド 0.92 mg の曝露期間は 40 歳以下と比べて 40 歳超で長かった（それぞれ約 18.5 ヵ月及び約 20 ヵ月）。しかし、有害事象の全体的な発現割合は、プラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群のいずれでも 40 歳以下と 40 歳超との間で臨床的に意味のある差異はなかった（プラセボ群でそれぞれ 40.4%及び 41.1%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 68.6%及び 68.9%）（ISS Table 3.1.G、ISS Table 8.1.1.G）。同様に、Pool G のオザニモド 0.92 mg 群で、年齢と重篤な有害事象の発現割合及び種類との間に明らかな関連性は認められなかった（ISS Table 14.1.1.G）。全体として、40 歳以下と 40 歳超のいずれでも、重篤な有害事象に投与群間で差異は見られなかった。

5.1.2 性別

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool G

Pool G での男女別の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合をそれぞれ Table 8.1.2.G 及び ISS Table 14.1.2.G に示す。Pool G では男性被験者は女性被験者と比べて約 50%多かった。オザニモド 0.92 mg の曝露期間の平均値は男女とも約 19～20 ヵ月であった（ISS Table 3.2.G）。

有害事象の全体的な発現割合は、プラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群のいずれでも、女性で男性と比べて高かった（プラセボ群でそれぞれ 44.7%及び 38.0%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 71.9%及び 66.6%）。この一因は、オザニモド 0.92 mg 群で「血液およびリンパ系障害」SOC（女性 24.9%、男性 14.8%）及び「神経系障害」SOC（女性 14.0%、男性 9.0%）の発現割合が女性で男性と比べて高かったことにある。貧血の発現割合は、プラセボ群及びオザニモド 0.92 mg 群いずれも、女性で男性と比べて高かった（プラセボ群でそれぞれ 5.8%及び 3.0%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 9.6%及び 5.8%）。オザニモド 0.92 mg 群では、リンパ球減少症（女性 12.6%、男性 6.4%）及びリンパ球数減少（女性 9.1%、男性 4.1%）の発現割合が女性で男性と比べて高かった。

また、「臨床検査」SOC の全体的な発現割合は、オザニモド 0.92 mg 群で女性と男性との間で同程度であった（女性 20.9%、男性 21.2%）が、肝機能検査値上昇に関連する有害事象の発現割合は女性と比べて男性で高かった。これは、同程度の PK 曝露量であっても肝酵素上昇の確率が女性と比べて男性で高いという曝露-反応解析の結果と一貫する（モジュール 2.7.2、1.4.3 項）。

女性及び男性の各部分集団内での有害事象の発現パターンは Pool G の安全性解析対象集団全体（ISS Table 8.1.G）とおおむね一致していた。主な SOC（両 部分集団 のオザニモド 0.92 mg 群で 15%以上）は「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、及び「臨床検査」であった。

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

Approved v2.0

5.1.3 人種

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool G

Pool G での人種別（白人、非白人）の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合をそれぞれ ISS Table 8.1.3.G 及び ISS Table 14.1.3.G に示す。Pool G では約 90%の被験者が白人であった。白人の部分集団はプラセボ群 455 例、オザニモド 0.92 mg 群 1036 例であり、非白人の部分集団はプラセボ群 53 例、オザニモド 0.92 mg 群 121 例であった。白人の部分集団と比べて非白人の部分集団の被験者数が少ないため、部分集団間の比較には注意が必要である。

各部分集団内での有害事象の発現パターン及び投与群間差は、Pool G の安全性解析対象集団全体（ISS Table 8.1.G）とおおむね一致していた。オザニモド 0.92 mg 群及びプラセボ群の全体的な有害事象の発現割合は、白人でそれぞれ 68.0%及び 40.4%、非白人でそれぞれ 75.2%及び 43.4%であった。人種にかかわらず、主な SOC（両部分集団のオザニモド 0.92 mg 群で 15%以上）は「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、及び「臨床検査」であった。

Pool G では、重篤な有害事象の発現割合にする人種の影響は認められなかった。両投与群とも、重篤な有害事象の発現割合は、白人と非白人との間でおおむね同程度であった（プラセボ群でそれぞれ 6.6%及び 9.4%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 13.0%及び 13.2%）（ISS Table 14.1.3.G）。

5.1.4 BMI

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool G

Pool G での BMI に基づく部分集団（BMI 24.6 kg/m^2 未満及び BMI 24.6 kg/m^2 以上）別の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合をそれぞれ ISS Table 8.1.4.G 及び ISS Table 14.1.4.G に示す。この部分集団の区切りに用いた BMI 24.6 kg/m^2 はオザニモド 0.92 mg 群での BMI の中央値である。全体として、各部分集団（BMI 24.6 kg/m^2 未満及び 24.6 kg/m^2 以上）内での被験者の割合は、各投与群間で比較的バランスがとれていた。オザニモド 0.92 mg の曝露量期間の平均値は、BMI 24.6 kg/m^2 以上で BMI 24.6 kg/m^2 未満と比べて長かった（それぞれ 20 ヵ月及び 18.5 ヵ月）（ISS Table 3.4.G）。

各部分集団内での有害事象のパターン及び投与群間差は、Pool G の安全性解析対象集団全体（ISS Table 8.1.G）とおおむね一致していた。BMI の各部分集団での主な SOC（両部分集団のオザニモド 0.92 mg 群で 15%以上）は「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、及び「臨床検査」であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群とオザニモド 0.92 mg 群のいずれでも BMI 24.6 kg/m^2 未満と比べて BMI 24.6 kg/m^2 以上でわずかに高かった（プラセボ群でそれぞれ 36.7%及び 44.3%、オザニモド 0.92 mg 群で 66.0%及び 71.5%）。この一因は、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、及び「胃腸障害」の SOC の発現割合が

Approved v2.0

BMI 24.6 kg/m^{2}未満と比べてBMI 24.6 kg/m^{2}以上で高かった（オザニモド0.92 mg群での部分集団間の差の絶対値が 5%超）ことにある。BMI 24.6 kg/m^2 未満と比べて BMI 24.6 kg/m^2 以上で高かったSOCは次のとおりであった（以下同順）：「感染症および寄生虫症」（24.6%及び33.3%）、「神経系障害」（7.3%及び 14.8%）、「筋骨格系および結合組織障害」（7.9%及び 14.9%）、「胃腸障害」（17.8%及び24.4%）（ISS Table 8.1.4.G）。

「臨床検査」SOC の全体的な発現割合は、オザニモド 0.92 mg 群の部分集団間で大きく異ならず、その差異は5%未満であった（BMI 24.6 kg/m^{2}未満 18.8%、BMI 24.6 kg/m^{2}以上 23.4%）。一方、オザニモド0.92 mg群で有害事象として報告された肝酵素上昇の発現割合は、BMI 24.6 kg/m^{2}未満と比べてBMI 24.6 kg/m^{2}以上で一貫して高かった。オザニモド0.92 mg群でのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び肝機能検査値上昇の発現割合は、BMI 24.6 kg/m^2 未満でそれぞれ 4.4%、3.5%、2.8%、及び0.7%であったのに対し、BMI 24.6 kg/m^{2}以上でそれぞれ 8.1%、5.3%、2.9%、及び2.4%であった。

重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群とオザニモド0.92 mg群のいずれでも、BMI 24.6 kg/m^{2}未満と比べてBMI 24.6 kg/m^{2}以上で高かった（プラセボ群でそれぞれ5.9%及び7.7%、オザニモド0.92 mg群でそれぞれ10.6%及び15.5%）が、その差は小さく、特定のPT又はSOCに起因するものではなかった（ISS Table 14.1.4.G）。

5.1.5 ベースラインでのリンパ球絶対数

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool G

Pool Gでのベースラインのリンパ球絶対数に基づく部分集団（1.5×10^9/L以下、1.5×10^9/L超）別の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合をそれぞれISS Table 8.1.9.G及びISS Table 14.1.9.Gに示す。Pool Gでは、ベースラインのリンパ球絶対数が 1.5×10^9/L 超の被験者が 1.5×10^9/L 以下の被験者と比べて約2倍多く、オザニモド0.92 mgの曝露期間はベースラインのリンパ球絶対数が1.5×10^9/L超の被験者で1.5×10^9/L以下の被験者と比べて長かった（それぞれ約20ヵ月及び18ヵ月）（ISS Table 3.9.G）。

各部分集団内での有害事象の発現パターン及び投与群間差は、Pool G の安全性解析対象集団全体（ISS Table 8.1.G）とおおむね一致していた。ベースラインのリンパ球絶対数に基づく各部分集団での主な SOC（両部分集団のオザニモド 0.92 mg 群で 15%以上）は「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、及び「臨床検査」であった。全体的に有害事象の発現割合は、ベースラインのリンパ球絶対数が 1.5×10^9/L 以下で 1.5×10^9/L 超と比べてわずかに高かった（プラセボ群でそれぞれ 44.9%及び 38.5%、オザニモド 0.92 mg 群で 73.3%及び 66.4%）。しかし、この差異は特定の種類の有害事象又は SOC に起因するものではないと考えられた（ISS Table 8.1.9.G）。

Approved v2.0

両投与群とも、ベースラインのリンパ球絶対数と重篤な有害事象の発現割合及びパターンとの間に明らかな関連性は認められなかった（ISS Table 14.1.9.G）。

5.2 外因性要因

5.2.1 地域

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool G

Pool G での地域別の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況をそれぞれ ISS Table 8.1.5.G 及び ISS Table 14.1.5.G に示す。Pool G では EU 以外の地域の被験者数が EU の被験者数と比べて約 2 倍多く、オザニモド 0.92 mg の曝露期間の平均値は EU と比べて EU 以外の地域で長かった（それぞれ 18 ヵ月及び約 20 ヵ月）（ISS Table 3.5.G）。EU の部分集団はプラセボ群 146 例、オザニモド 0.92 mg 群 399 例であり、EU 以外の地域の部分集団はプラセボ群 362 例、オザニモド 0.92 mg 群 759 例であった。

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも、EU で EU 以外の地域と比べて高かった（プラセボ群でそれぞれ 45.2%及び 39.0%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 73.9%及び 66.0%）が、この差異は特定の有害事象又は SOC に起因するものではなかった（ISS Table 8.1.5.G）。EU 及び EU 以外の地域での重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群でそれぞれ 11.0%及び 5.2%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 17.8%及び 10.5%であった（ISS Table 14.1.5.G）。

各部分集団内での有害事象の発現パターン及び投与群間差は、Pool G の安全性解析対象集団全体（ISS Table 8.1.G）とおおむね一致していた。主な SOC（両部分集団 のオザニモド 0.92 mg 群で 15%以上）は「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、及び「臨床検査」であった。

5.2.2 喫煙状況

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool G

Pool G での喫煙状況別の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合をそれぞれ ISS Table 8.1.6.G 及び ISS Table 14.1.6.G に示す。データ解釈のため「喫煙歴なし」及び「過去に喫煙歴あり」として報告されたカテゴリーを「非現喫煙者」の部分集団の構成要素とした。「非現喫煙者」の部分集団はプラセボ群 481 例、オザニモド 0.92 mg 群 1094 例であり、「現喫煙者」の部分集団はプラセボ群 27 例、オザニモド 0.92 mg 群 63 例であった。オザニモド 0.92 mg の曝露期間の平均値は、現喫煙者及び非現喫煙者のいずれも約 19～20 ヵ月であった（ISS Table 3.6.G）。

現喫煙者及び非現喫煙者の各部分集団内のオザニモド 0.92 mg 群での有害事象及び重篤な有害事象の全体的な発現割合及び種類は Pool G の安全性解析対象集団全体（ISS Table 8.1.G）とおおむね一致し

Approved v2.0

ており、オザニモド投与に伴う臨床的に重要な懸念は認められなかった。しかし、被験者の約 95%は非現喫煙者であったため、部分集団間の比較には注意が必要である。

5.2.3 スクリーニング時点でのステロイドの使用

海外臨床試験での安全性データ

Pool G

Pool G でのスクリーニング時のコルチコステロイドの使用の有無別の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合をそれぞれ ISS Table 8.1.7.G 及び ISS Table 14.1.7.G に示す。Pool G では、スクリーニング時のコルチコステロイドの使用なしの被験者数は使用ありの被験者数の約 2 倍であった。オザニモド 0.92 mg の曝露期間の平均値は、スクリーニング時のコルチコステロイドの使用ありで約 18.5 ヵ月、使用なしで約 20 ヵ月であった（ISS Table 3.7 G）。

各部分集団内での有害事象の種類及び投与群間差は、Pool G の安全性解析対象集団全体（ISS Table 8.1.G）とおおむね一致していた。主な SOC（両部分集団のオザニモド 0.92 mg 群で 15%以上）は「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、及び「臨床検査」であった。前述のとおり、オザニモド 0.92 mg 群とプラセボ群の曝露期間に不均衡があるため、投与群間の比較には注意が必要である（Table 1.2-2）。

オザニモド 0.92 mg 群での有害事象の発現割合は、スクリーニング時のコルチコステロイドの使用ありで使用なしと比べて高かった（それぞれ 74.7%及び 65.3%）。しかし、いずれの投与群でも、重篤な有害事象の発現割合及び発現パターンに、スクリーニング時のコルチコステロイドの使用ありによる影響は認められなかった。オザニモド 0.92 mg 群での有害事象の発現割合がスクリーニング時のコルチコステロイドの使用ありで使用なしと比べて高かった主な理由として、「感染症および寄生虫症」SOC、「胃腸障害」SOC、「皮膚および皮下組織障害」SOC、「筋骨格系および結合組織障害」SOC、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」SOC の発現割合がオザニモド 0.92 mg 群で高かったことに起因する（Table 5.2.3-1）。

Table 5.2.3-1: スクリーニング時のコルチコステロイドの使用の有無別の主な（10%以上）器官別大分類の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団）

System Organ Class	Corticosteroids at Screening (Yes) Placebo N = 169) n (%)	Corticosteroids at Screening (Yes) Ozanimod 0.92 mg (N = 423) n (%)	Corticosteroids at Screening (No) Placebo N = 339) n (%)	Corticosteroids at Screening (No) Ozanimod 0.92 mg (N = 735) n (%)
TEAEs Reported at Overall Incidence ≥ 5% in Any Treatment Group				
Any TEAE	70 (41.4)	316 (74.7)	137 (40.4)	480 (65.3)
感染症および寄生虫症	27 (16.0)	151 (35.7)	44 (13.0)	186 (25.3)

Approved v2.0

Table 5.2.3-1: スクリーニング時のコルチコステロイドの使用の有無別の主な（10%以上）器官別大分類の発現割合（Pool G、安全性解析対象集団）

System Organ Class	Corticosteroids at Screening (Yes)		Corticosteroids at Screening (No)	
	Placebo N = 169) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N = 423) n (%)	Placebo N = 339) n (%)	Ozanimod 0.92 mg (N = 735) n (%)
血液およびリンパ系障害	6 (3.6)	82 (19.4)	19 (5.6)	137 (18.6)
神経系障害	6 (3.6)	51 (12.1)	14 (4.1)	77 (10.5)
胃腸障害	22 (13.0)	105 (24.8)	40 (11.8)	140 (19.0)
皮膚および皮下組織障害	9 (5.3)	55 (13.0)	16 (4.7)	55 (7.5)
筋骨格系および結合組織障害	13 (7.7)	65 (15.4)	18 (5.3)	68 (9.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.3)	63 (14.9)	12 (3.5)	55 (7.5)
臨床検査	8 (4.7)	91 (21.5)	15 (4.4)	153 (20.8)

Note: subjects are counted at most once per system organ class or preferred term for multiple occurrences.
Note: System organ classes are sorted by internationally agreed order.
Note: Pool G includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, and RPC01-3102. Subjects may be included in both placebo and ozanimod 1 mg treatment groups. A total of 227 subjects who were treated with ozanimod 1 mg in RPC01-3101 Induction Period and were rerandomized to placebo in RPC01-3101 Maintenance Period, are included in the total count of the 'Placebo' group.
Source: ISS Table 8.1.7.G

オザニモド 0.92 mg 群での感染症の発現割合は、スクリーニング時のコルチコステロイドの使用ありで使用なしと比べて高く（それぞれ 35.7%、25.3%）、またプラセボ群と比べて高かった（それぞれ 16.0%、13.0%）。オザニモド 0.92 mg 群で頻繁に報告された感染症は、ベースライン時のコルチコステロイドの使用ありでは感染症は、上咽頭炎、上気道感染、及び気管支炎であり、使用なしでは上咽頭炎、尿路感染、及び帯状疱疹であった。オザニモド 0.92 mg 群での重篤な感染症の発現割合は低く、スクリーニング時のコルチコステロイドの使用ありと使用なしとの間で同程度であった（それぞれ 2.4%、2.0%）。また、重篤な感染症のうち、いずれかの部分集団で多く認められたものもなかった（ISS Table 14.1.7.G）。

5.2.4 抗 TNF 抗体製剤の使用歴

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

Pool G

Pool G での抗 TNF 製剤による治療歴の有無別の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合をそれぞれ ISS Table 8.1.8.G 及び ISS Table 14.1.8.G に示す。Pool G では、抗 TNF 製剤による治療歴なしの被験者数（プラセボ群 364 例、オザニモド 0.92 mg 群 782 例）は、抗 TNF 製剤による治療歴ありの被験

Approved v2.0

者数（プラセボ群 144 例、オザニモド 0.92 mg 群 376 例）の約 2 倍であった。オザニモド 0.92 mg の曝露期間の平均値は、抗 TNF 製剤による治療歴あり（約 15.5 ヵ月）と比べて、抗 TNF 製剤による治療歴なし（約 21 ヵ月）で長かった（ISS Table 3.8.G）。

各部分集団内での有害事象の発現パターンは、Pool G の安全性解析対象集団全体（ISS Table 8.1.G）とおおむね一致していた。主な SOC（両部分集団のオザニモド 0.92 mg 群群で 15%以上）は「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、及び「臨床検査」であった。

有害事象の全体的な発現割合は、いずれの投与群でも、抗 TNF 製剤による治療歴ありで治療歴なしと比べて高かった（プラセボ群でそれぞれ 45.1%及び 39.0%、オザニモド 0.92 mg 群でそれぞれ 75.5%及び 65.5%）。これは、SOC を問わず発現頻度の高い有害事象が抗 TNF 製剤による治療歴ありの被験者で多く発現したことに起因した。しかし、いずれの投与群でも、重篤な有害事象の発現パターンに、抗 TNF 製剤の治療歴による臨床的に意味のある影響は認められなかった。重篤な有害事象のほとんどは 1 例にのみ発現したものであり、治験薬又は部分集団との関連性は認められなかった。例外として、潰瘍性大腸炎の発現割合は、オザニモド 0.92 mg 群の抗 TNF 製剤による治療歴あり治療歴なしと比べてわずかに高かった（それぞれ 5.3%及び 3.1%）。

5.2.5 潰瘍性大腸炎診断からの経過年数

海外臨床試験での安全性データ

Pool G

Pool G での UC の初回診断からの期間別（4.8 年以下、4.8 年超）の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合をそれぞれ ISS Table 8.1.10.G 及び ISS Table 14.1.10.G に示す。この部分集団の区切りに用いた 4.8 年は、Pool G の安全性解析対象集団での UC の初回診断からの期間の中央値である。

有害事象及び重篤な有害事象の全体的な発現割合及び種類は、いずれの投与群でも、UC の初回診断からの期間にかかわらず、Pool G の安全性解析対象集団（ISS Table 8.1.G）とおおむね一致していた。いずれの部分集団でも、オザニモド投与に伴う臨床的に重要な懸念は認められなかった。両部分集団での主な SOC（両部分集団のオザニモド 0.92 mg 群で 15%以上）は「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、及び「臨床検査」であった（ISS Table 8.1.10.G）。

5.3 薬物相互作用

薬物相互作用がオザニモドの安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性は、オザニモドの開発プログラム全体で評価されている。オザニモドと他の薬剤との相互作用の可能性を評価するための第 1 相試験が 6 試験実施された。これらの各薬物相互作用試験の安全性の結果を 5.3.1 項に示す。また、食事の影響試験（RPC01-1901）の安全性の結果を 5.3.2 項に示す。各試験のデザイン及び結果の詳細は【モジュール 2.7.2、2.2 項】、並びに各試験の CSR 及びモジュール 2.7.6 に示す。

Approved v2.0

5.3.1 薬物間相互作用試験

5.3.1.1 イトラコナゾール及び rifampin との薬物相互作用試験（RPC01-1902 試験）

RPC01-1902 試験は、健康成人 36 例を対象に、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（rifampin）の影響を評価する第 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、並行群間薬物相互作用試験であった。第 1 群と第 2 群にそれぞれ 18 例を組み入れた。

重篤な有害事象や生命を脅かす事象の発現や死亡は報告されなかった。全体として 19 件の有害事象が発現し、17 例が 1 件以上の有害事象を発現した。いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であった。第 1 群では、3 例にオザニモドと関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された有害事象（頭痛、丘疹性皮疹及び無力症）が発現した。第 2 群では、5 例にオザニモドと関連あるかもしれない、多分関連あり又は関連ありと判断された有害事象（頭痛、錯感覚、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック及び肝機能検査異常）が発現した。

健康成人被験者にオザニモド 0.23 mg を単回経口投与（イトラコナゾールの反復経口投与の有無は問わない）したとき、及びオザニモド 0.92 mg を単回経口投与（rifampin の反復経口投与の有無は問わない）したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

5.3.1.2 シクロスポリンとの薬物相互作用試験（RPC01-1903 試験）

RPC01-1903 試験は、健康成人 18 例を対象に、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 P-gp 及び BCRP の強い阻害薬（シクロスポリン）の影響を評価する第 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。連続する 2 投与期で、一晩絶食後にオザニモド 0.23 mg を単回投与した。投与期 1（投与 A）ではオザニモドを単回投与し、投与期 2（投与 B）ではオザニモドの単回投与とシクロスポリン 600 mg の単回投与を併用した。投与 A と B の間に 7 日間の休薬期間を設けた。

重篤な有害事象、生命を脅かす事象、死亡、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった。投与 A では 1 例（5.6%）のみに有害事象が発現したが、投与 B では 18 例の全被験者に有害事象が発現した。投与 B では、3 例以上に発現した有害事象は、悪心［8 例（44.4%）］、食道痛［6 例（33.3%）］、頭痛［5 例（27.8%）］、腹部不快感［3 例（16.7%）］、下痢［3 例（16.7%）］及び消化不良［3 例（16.7%）］であった。投与 A の有害事象は軽度で、投与 B の有害事象はすべて軽度又は中等度であった。ほとんどの有害事象は治験担当医師により治験薬（オザニモド）と関連なしと判断された。

オザニモド 0.23 mg をシクロスポリンの併用下又は非併用下で健康成人被験者に投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

Approved v2.0

5.3.1.3 経口避妊薬との薬物相互作用試験（RPC01-1907 試験）

RPC01-1907 試験は、健康成人女性 24 例を対象に、EE 及び NE を含有する経口避妊薬を単回投与したときの PK にオザニモドが及ぼす影響を評価するランダム化、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 では経口避妊薬（EE 35 μg 及び NE 1 mg を含有）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 日目に経口避妊薬の単回投与とオザニモドを併用投与した。

重篤な有害事象、生命を脅かす事象又は死亡は認められなかった。全体として、本試験では 24 例中 11 例に有害事象（15 件）が 1 件以上発現した。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。投与 A では、1 例（4.2%）で有害事象が 1 件発現した。投与 B では、10 例（47.6%）で有害事象が 1 件以上発現した。投与 B で比較的よく見られた有害事象は、頭痛［4 件、3 例（14.3%）］及び鼻出血［2 件、1 例（4.8%）］であった。投与 B で発現した 14 件の有害事象のうち 6 件が、治験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断されたが、治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

健康な成人女性被験者に、EE 及び NE を含有する経口避妊薬単回経口投与の併用下又は非併用下でオザニモド 0.23～0.92 mg を反復経口投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

5.3.1.4 プロプラノロール及びジルチアゼムとの薬物相互作用試験（RPC01-1908 試験）

RPC01-1908 試験は、健康成人 36 例を対象に、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。プロプラノロール併用投与群及びジルチアゼム併用投与群にそれぞれ 18 例を並行して組み入れた。プロプラノロール併用投与群（第 1 群）ではプロプラノロール LA 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間投与し（1～5 日目）、5 日目にオザニモド 0.23 mg 又はプラセボを単回投与した。ジルチアゼム併用投与群（第 2 群）ではジルチアゼム ER 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間投与し（1～5 日目）、5 日目にオザニモド 0.23 mg 又はプラセボを単回投与した。

重篤な有害事象、生命を脅かす事象又は死亡は認められなかった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。第 1 群では、プロプラノロール LA 投与中に 1 例で有害事象（軽度の頭痛）が発現した。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。第 2 群では、有害事象が 5 例（27.8%）で 1 件以上発現した。主な有害事象は頭痛［4 例（22.2%）］であった。

健康成人被験者に、プロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER の反復経口投与の併用下又は非併用でオザニモド 0.23 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

Approved v2.0

5.3.1.5 CYP2C8 又は CYP3A の調節薬との薬物相互作用試験（RPC01-1912 試験）

RPC01-1912 試験は、健康成人 100 例を対象に、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 の強い阻害薬（gemfibrozil）、CYP3A の強い誘導薬で CYP2C8 の中程度の誘導薬（リファンピシン）、及び CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬（イトラコナゾール）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であった。本試験は 2 つのパートで構成した。パート 1 には 40 例を組み入れた（2 つの投与群に各群 20 例をランダム割付け）。パート 2 には 60 例を組み入れた（3 つの投与群に各群 20 例をランダム割付け）。

治験薬は以下のとおり投与した。

パート 1：

- 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（実薬群）：1～17 日目に gemfibrozil 600 mg を BID 投与し、4 日目に gemfibrozil の朝の投与と併用してオザニモド 0.46 mg を単回投与

パート 2：

- 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（実薬群）：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併用してオザニモド 0.92 mg を単回投与
- 投与群 E（実薬群）：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併用してオザニモド 0.92 mg を単回投与

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。有害事象のために治験薬の投与及び試験を中止した被験者は 2 例であり、これらの事象は治験担当医師によりオザニモド投与と関連なしと判断された。全体として、32 例（32.0%）に有害事象が 1 件以上発現した。比較的よく見られた有害事象は便秘（6.0%）、頭痛（5.0%）及び着色尿（3.0%）であった。本試験で認められた有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

健康被験者にオザニモド（0.46 又は 0.92 mg）を単独又は gemfibrozil、イトラコナゾール又はリファンピシンの反復投与との併用下で単回経口投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

5.3.1.6 Pseudoephedrine との薬物相互作用試験（RPC01-1914 試験）

RPC01-1914 試験は、健康成人 60 例を対象に、pseudoephedrine を単回投与したときの収縮期血圧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。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（各群 30 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、

Approved v2.0

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。

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、有害事象の大部分は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

健康被験者において、30 日目に pseudoephedrine 60 mg の単回投与を伴うオザニモドの 30 日間 QD 反復投与は、おおむね安全で、忍容性は良好であった。

5.3.2 食事の影響試験（RPC01-1901 試験）

RPC01-1901 試験は、健康成人 24 例を対象に、オザニモドを単回経口投与したときの PK に対する高脂肪食及び低脂肪食の影響を評価する第 1 相、ランダム化 3 期クロスオーバー試験であった。空腹時投与（投与 A）、高脂肪食摂取後投与（投与 B）、及び低脂肪食摂取後投与（投与 C）の 3 つの投与期を設定し、それぞれの投与期でオザニモド 0.92 mg を単回経口投与した。被験者 24 例を 6 つの投与順序（ABC、ACB、BAC、BCA、CAB、CBA）のいずれかに 4 例ずつランダムに割り付けた。各投与の間に 7 日間の休薬期間を設けた。

重篤な有害事象や生命を脅かす事象の発現や死亡は報告されなかった。9 例（37.5%）がいずれかの投与期に 1 件以上の有害事象を発現した。投与期別では、投与 A で 5 例（21.7%）、投与 B で 6 例（28.6%）、投与 C で 5 例（20.8%）であった。2 例以上に発現した有害事象は頭痛［4 例（16.7%）］及び便秘［2 例（8.3%）］であった。いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であった。ほとんどの有害事象は治験担当医師により治験薬と関連なし又は関連ないらしいと判断された。

健康成人被験者にオザニモド 0.92 mg を食後及び空腹時に投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

ラット及びウサギにオザニモドを投与し胚・胎児発生に対する影響が非臨床試験で検討されている。オザニモドについては臨床曝露量である 0.92 mg を上回る曝露量で、代謝物 CC112273 及び CC1084037 については臨床曝露量を下回る曝露量で、ラット及びウサギの両方で催奇形性が認められている。妊娠中及び授乳中のオザニモド投与、並びに受胎能への影響は【モジュール 2.4、5 項】に記載した。

海外臨床試験での安全性データ

オザニモドの臨床開発プログラム全体を通じて、妊婦及び授乳婦は試験参加の対象外とした。妊娠可能な女性被験者は、オザニモドの試験に参加している間、治験実施計画書で規定された有効な避妊法を使用することが求められた。

海外臨床試験での安全性データのデータカットオフ日以前に初回投与を受けたすべての妊娠について転帰を評価した。被験者を臨床試験の中で前向きに追跡した。妊娠の転帰を Table 5.4-1 に示す。

Approved v2.0

オザニモドの臨床開発プログラム全体（適応症：UC、CD、MS）で、オザニモドを投与された被験者又はそのパートナー［健康被験者 1 例（102 試験、被験者番号 102-[redacted]）を含む］で合計 75 件の妊娠が安全性データベースに報告された。被験者の妊娠中の曝露はすべて妊娠初期に発生した。ほとんどの被験者は直ちに治験薬の投与を中止したが、一部の被験者は人工妊娠中絶を選択し治験薬を中止しなかった。催奇形性は認められなかった。

Table 5.4-1: 妊娠の転帰（オザニモド投与を受けた全被験者、安全性解析対象集団）

	Number of Outcomes				
	Subject with UC	**Subject with CD**	**Subject with MS**	**Healthy volunteer**	**Partner pregnancy**
Pregnancies	**7**	**3**	**44**	**1**	**20**
Live birth without congenital abnormality	2	1	21[a]	0	7
Live birth with congenital abnormality	0	0	2	0	2[b]
Premature	0	0	3	0	5[c]
Ongoing	1	2	3	0	1
Spontaneous early loss	2	0	6[a]	0	1
Elective termination	2	0	9	1	0
No information expected	0	0	1	0	5

[a] 1 pregnancy was a set of twins that resulted in 1 normal birth and 1 vanishing twin.
[b] 1 case of Hirschsprung's disease and 1 case of congenital hydrocele
[c] 2 of the 5 partners' premature babies were a set of twins
Note: Pool D includes Studies RPC01-202, RPC01-3101, RPC01-3102, RPC01-1001, RPC01-201 Part A (Core), RPC01-201 Part A (Extension), RPC01-201 Part B, RPC01-301, RPC01-3001, RPC01-2201, and RPC01-3204.
Source: Safety database.

5.5 過量投与

<u>海外臨床試験での安全性データ</u>

オザニモド 0.92 mg の意図しない過量投与（治験実施計画書に記載された用量を超える用量で患者に投与又は患者が服用した場合と定義）が 3101 試験及び 3102 試験の約 60 例に報告された。このうち、3101 試験の 3 例（被験者番号 3101-[redacted]、3101-[redacted]、及び 3101-[redacted]）でオザニモド 0.92 mg の過量投与に伴う有害事象（いずれも非重篤）が発現した。これらの症例の概要を以下に記載する。

- 被験者番号 3101-[redacted] は、3101 試験の維持期の 135～205 日目（約 2 ヵ月間）にオザニモド 0.92 mg カプセルを過剰に 22 カプセル服用し、205 日目に非重篤な有害事象の肝機能検査値上昇を発現した。135 日目の本事象発現前の肝機能検査値は、ALT 43 U/L、AST 24 U/L、ALP 89 IU/L、直接ビリルビン 2 µmol/L、総ビリルビン 4 µmol/L、GGT 71 U/L であった。205 日目に AST

Approved v2.0

（122 U/L）及び ALP（179 IU/L）の上昇が認められ、ALT（222 U/L）及び GGT（168 U/L）の上昇が持続していた。本事象に対する治療は不要であった。253 日目にオザニモドの投与を中止し、非重篤な有害事象である肝機能検査値上昇のため試験を中止した。オザニモド 0.92 mg の最終投与日は 248 日目であった。治験薬投与期間中の最終来院日である 253 日目でも、ALT（80 U/L）、AST（41 U/L）、ALP（184 IU/L）、及び GGT（143 U/L）は高値のままであった。また、CRP（12 mg/L、基準範囲：0～6 mg/L）は ULN の 2 倍以上であった。296 日目の最終報告時、AST、ALP、及びビリルビン値は正常範囲内であり、ALT（46 U/L）及び GGT（286 U/L）は高値のままであった。非重篤な有害事象である肝酵素上昇の転帰はデータカットオフ時点で未回復と報告された（3101 CSR Listing 16.2.1 B、Listing 16.2.5.2 B、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.1.3）。

- 被験者番号 3101-[redacted] は、3101 試験の導入期の 24 日目に非重篤な有害事象である腹部膨満が発現し、続いて 26 日目に非重篤な有害事象である疲労、発熱、及び頻脈が発現した。用量漸増期の終了後（8 日目～37 日目）に誤ってオザニモド 0.92 mg カプセルを 1 日 2 カプセル服用したため、導入期にオザニモド 0.92 mg カプセルを 30 カプセル過剰に服用した。非重篤な有害事象である発熱は、経口 metamizole（日本での一般名：スルピリン）で治療され、26 日目に回復した。非重篤な有害事象である疲労及び頻脈は治療を必要とせず、27 日目に回復したと判断された。腹部膨満、疲労、発熱及び頻脈の有害事象によりオザニモド 0.92 mg 投与を中断することなく継続した。被験者は、84 日目に試験参加の同意を撤回し、10 週目の導入期終了の前に投与を中止した。非重篤な有害事象である腹部膨満は最終報告の時点で未回復であった（3101 CSR Listing 16.2.1.2 A、Listing 16.2.5.2 B、Listing 16.2.4.2.2、Listing 16.2.7.1）。
- 被験者番号 3101-[redacted] は、3101 試験の導入期の 1 日目に誤ってオザニモドのカプセルを 2 カプセル服用した後、非重篤な有害事象として心電図 QT 延長及び浮動性めまいを発現した。1 日目の投与前の心電図では、QTcF 426 msec であった。投与 6 時間後の心電図では、QTcF 470 msec（>450 msec）であり、QTcF 延長が認められた。これは臨床的に重要であると判断され、心臓モニタリングの延長が必要とされた。非重篤な有害事象である浮動性めまいは 1 日目に回復した。被験者は退院し、モニタリングのために再来院した。2 日目、被験者は症状が持続していると報告した。3 日目の心臓モニタリングの延長では、心電図で QTcF 452 msec（>450 msec）が確認された。その後の 4 日目の心電図モニタリングでは、QTcF 440 msec と正常であった。非重篤な有害事象である心電図 QT 延長は 4 日目に回復したと判定された。心電図 QT 延長及び浮動性めまいの有害事象によりオザニモド 0.92 mg 投与を中断することなく継続し、これらの有害事象に対する治療も不要であった。関連する既往歴には、喫煙、現疾患の WPW 症候群、及び中等度の動脈性高血圧（適宜、アムロジピン 5 mg を経口投与）があった。66 日目に 3101 試験の導入期を完了し、オープンラベル継続投与試験（3102 試験）に移行した（3101 CSR Listing 16.2.1.2A、Listing 16.2.4.4.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.4.5A、Listing 16.2.8.5.2）。

Approved v2.0

5.6 薬物乱用

海外臨床試験での安全性データ

他のS1P受容体調節薬は非臨床試験で血液脳関門を通過することが知られているため[10]、オザニモドの臨床試験プログラムの中で薬物乱用の可能性が評価された。非臨床試験及び臨床試験のいずれの開発プログラムでも、薬物乱用又は身体依存の可能性を示唆する結果は認められていない。それ以降も薬物乱用又は身体依存の可能性を示唆する追加データは得られていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

海外臨床試験での安全性データ

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

UC 臨床プログラムでのオザニモド 0.92 mg 投与中止後の疾患の反跳や再発を評価するためオザニモド 0.92 mg の最終投与後に発現した有害事象が ISS の Pool G で検討されている（ISS Table 22.G）。治験薬最終投与後の観察期間はプラセボ群で 6.6 人年、オザニモド 0.92 mg 群で 80.7 人年であった。Pool G では、プラセボ群の 48 例中 5 例（10.4%）及びオザニモド 0.92 mg 群の 488 例中 78 例（16.0%）で治験薬の最終投与後に有害事象が発現した。有害事象の発現割合がオザニモド 0.92 mg 群で高かった理由は、投与群間で観察期間が異なっていることも一因であると考えられる。治験薬の最終投与後にオザニモド 0.92 mg 群で発現割合が 0.5%以上であった有害事象は、潰瘍性大腸炎（2.9%）、貧血（1.6%）、頭痛（0.8%）、高血圧（0.8%）、悪心（0.8%）、嘔吐（0.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加（0.6%）、上咽頭炎（0.6%）であった。

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

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

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するオザニモドの影響を検討した試験は実施されていない。

Approved v2.0

6 市販後データ

6.1 投与された患者数の推計

オザニモドは米国で最初の承認を受け（2020 年 3 月 25 日＝国際誕生日）、EU での最初の承認日（2020 年 5 月 20 日）を起点に PBRER が作成開始されている。以降、第 7 回 PBRER の報告時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに世界 54 ヵ国で UC 又は MS の適応症で承認されている。

本項では、海外で得られたオザニモドの市販後安全性情報をブリストル・マイヤーズ スクイブ社による PSUR 又は PBRER（以下、PBRER）に基づいて以下に示す。PBRER はこれまでに第 1 回から第 7 回まで報告されており（モジュール 5.3.6-1、5.3.6-2、5.3.6-3、5.3.6-4、5.3.6-5、5.3.6-6、及び 5.3.6-7）、最新版である第 7 回 PBRER の調査単位期間は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までである。第 7 回 PBRER には、当該の調査単位期間のデータと 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの累積データが含まれる。以下に累積データの概要を示す。

オザニモドは、RMS 及び UC の治療薬として 0.23 mg、0.46 mg 及び 0.92 mg の経口カプセル剤として世界各国で販売されている。オザニモドの推奨用量は 1 日 0.92 mg の経口投与である。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのオザニモドの売上げデータに基づくと、累計で [redacted] が販売されたと推定された。オザニモドの 1 日規定用量は 0.92 mg であり、これらのデータから世界保健機関の方法を用いて算出されたオザニモドの累計曝露量は[redacted] 人・年と推定された。

6.2 PBRER の概要及び CCDS の改訂

以下に第 1 回～第 7 回 PBRER の概要と CCDS の改訂を示す。なお、本承認申請時点での CCDS の最新版は Ver 9.0 である。

第 1 回 PBRER（調査単位期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

当該の調査期間中に新たな安全性シグナルは特定されなかった。調査単位期間中に入手した安全性情報及び累積での使用経験を総合的に評価した結果、既承認の適応症でのオザニモドのベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であると判断された。

当該調査単位期間中の CCDS は Ver 4.0（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）であり改訂はなかった。

第 2 回 PBRER（調査単位期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

当該調査単位期間中に MS を対象とする臨床試験で PML が 1 例に報告された。その他に新たな安全性シグナルは特定されなかった。調査期間期間中に入手した安全性情報及び累積での使用経験を総合的に評価した結果、既承認の適応症でのオザニモドのベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であると判断された。

当該調査単位期間中に CCDS が Ver 5.0（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）及び Ver 6.0（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）に改訂された。Ver 5.0 の改訂は米国での UC の申請に伴うものであった。Ver 6.0 での主な変更点とし

Approved v2.0

て、4.4 項「Warnings and Precautions」及び 4.8 項「Undesirable Effects」にオザニモドで PML が報告されたことが追記された。

第 3 回 PBRER（調査単位期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

上述の PML の報告に伴い、EU-RMP Ver 3.0（2021 年 10 月 18 日付）で「PML を含む重篤な日和見感染症」のリスク区分を重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更された。また、血栓塞栓性事象及び結腸直腸癌リスク（UC の適応症）が EU-RMP でのみ新たに重要な潜在的リスクとして追加された。その他に新たな安全性シグナルは特定されなかった。当該調査単位期間中に新たな安全性シグナルは特定されなかった。調査単位期間中に入手した安全性情報及び累積での使用経験を総合的に評価した結果、既承認の適応症でのオザニモドのベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であると判断された。

当該調査単位期間中に CCDS が Ver 7.0（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）及び Ver 7.1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）に改訂された。Ver 7.0 での主な変更点として、4.8 項「Undesirable Effects」に頭痛と末梢性浮腫が追記された。Ver 7.1 では軽微な書式変更が行われた。

第 4 回 PBRER（調査単位期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

当該調査単位期間中にオザニモドに関連する重大な安全性関連措置は実施されなかった。また、調査単位期間終了時点までに得られていた安全性所見を評価した結果、オザニモドの重大な安全性上の懸念は認められなかった。調査単位期間中に入手したオザニモドのすべての安全性及び有効性情報を包括的かつ詳細に検討した結果、既承認の適応症でのオザニモドの現在のベネフィット・リスクバランスに変化をもたらす重大な安全性及び有効性の懸念は認められなかった。

当該調査単位期間中に CCDS Ver 7.1 は改訂されなかった。

第 5 回 PBRER（調査単位期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

当該調査単位期間中にオザニモドに関連する重大な安全性関連措置は実施されなかった。また、調査単位期間終了時点までに得られていた安全性所見を評価した結果、オザニモドの重大な安全性上の懸念は認められなかった。調査期間中に入手したオザニモドのすべての安全性及び有効性情報を包括的かつ詳細に検討した結果、既承認の適応症でのオザニモドの現在のベネフィット・リスクバランスに変化をもたらす重大な安全性及び有効性の懸念は認められなかった。

当該調査単位期間中に CCDS が Ver 8.0（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）、Ver 8.1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）、及び Ver 8.2（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に改訂された。Ver 8.0 での主な変更点として、4.2.5 項「Dosing and Method of Administration: Patients with Impaired Hepatic Function」に軽度又は中等度の慢性肝障害を有する患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）で 7 日間の漸増投与後に 0.92 mg の隔日投与を推奨される記載が追記された。また、5.2.10 項「Pharmacokinetics in Hepatic Impairment」に軽度又は中等度の慢性肝障害を有する患者に関する記載が追記された。改訂の理由は、軽度又は中等度の肝障害を有す

Approved v2.0

る患者を対象とした反復投与試験（RPC-1063-CP-004 試験）の結果を追記するためであった。Ver 8.1 及び Ver 8.2 では軽微な記載整備が行われた。

第 6 回 PBRER（調査単位期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

当該調査単位期間中に EU-RMP が Ver 4.1 及び Ver 5.1 に更新され、欧州医薬品庁に承認されたが、いずれの更新も安全性の懸念の概要に影響するものではなかった。当該調査単位期間中にオザニモドに関連する重大な安全性関連措置は実施されなかった。また、調査単位期間終了時点までに得られていた安全性所見を評価した結果、オザニモドの重大な安全性上の懸念は認められなかった。調査期間中に入手したオザニモドのすべての安全性及び有効性情報を包括的かつ詳細に検討した結果、既承認の適応症でのオザニモドの現在のベネフィット・リスクバランスに変化をもたらす重大な安全性及び有効性の懸念は認められなかった。

第 7 回 PBRER（調査単位期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

当該調査単位期間中に EU-RMP が更新され（Ver 6.1）、欧州医薬品庁に承認された。本 EU-RMP では、PRAC からの勧告を受けて黄斑浮腫が重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更された。報告期間終了時点で EMA に承認されている EU-RMP は第 7.1 版である。

当該調査単位期間中に海外で市販後にオザニモド 0.92 mg 投与を受けた RMS の患者 1 例が急性肝不全を発現し肝移植を受けたとする自発報告を入手した。本患者には交絡因子があり、本事象とオザニモドとの因果関係は不明であった。本事象はオザニモドで報告された最初の症例であった。

当該調査期間中に入手したオザニモドのすべての安全性及び有効性情報を包括的かつ詳細に検討した結果、既承認の適応症でのオザニモドの現在のベネフィット・リスクバランスに変化をもたらす重大な安全性及び有効性の懸念は認められなかった。

当該調査単位期間中に CCDS が Ver 8.2 から Ver 9.0（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）に改訂された。Ver 9.0 での主な変更点として、4.4 項「Special Warnings and Precautions」で「肝酵素上昇」が「肝障害」に変更され、海外市販後にオザニモド投与を受けた 1 例の患者で臨床的に重大な肝障害が認められたこと、及び重度の肝障害では肝移植が必要になる可能性があることが記載された。

当該調査単位期間中のオザニモドに関連する重大な安全性関連措置として、前述の CCDS 改訂のほか、米国食品医薬品局（FDA）による S1P 受容体調節薬のクラスラベリングとして、米国添付文書の 5 項「WARNINGS AND PRECAUTIONS」に、本剤投与後の PML 発現、本剤投与中止後の免疫再構築症候群（IRIS）の発現に関する注意喚起が追記された。

また、当該調査単位期間後であるが、FDA による S1P 受容体調節薬のクラスラベリングとして、米国添付文書の 5 項「WARNINGS AND PRECAUTIONS」に、黄斑浮腫、皮膚悪性腫瘍、及び PML に関する注意喚起が追記及び改訂された。

7 付録

Table 7-1: いずれかの投与群（導入期で割り付けられた投与群）で 2%以上の被験者に認められた有害事象の PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

	Placebo[a] (N = 56) SY = 14.28		Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56) SY = 14.70		Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56) SY = 8.34		Total[b] (N = 168) SY = 37.32	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**
Subjects with at least 1 TEAE	53 (94.6)	291.06	41 (73.2)	250.00	43 (76.8)	446.69	137 (81.5)	309.71
COVID-19	18 (32.1)	59.18	9 (16.1)	40.62	10 (17.9)	48.54	37 (22.0)	50.56
発熱	9 (16.1)	76.01	4 (7.1)	26.01	9 (16.1)	92.78	22 (13.1)	59.59
上咽頭炎	13 (23.2)	55.95	13 (23.2)	63.81	8 (14.3)	76.49	34 (20.2)	62.89
リンパ球減少症	9 (16.1)	58.85	4 (7.1)	24.78	5 (8.9)	68.84	18 (10.7)	46.51
肝機能異常	1 (1.8)	6.95	3 (5.4)	20.57	5 (8.9)	60.23	9 (5.4)	24.15
頭痛	11 (19.6)	54.89	2 (3.6)	14.60	4 (7.1)	41.97	17 (10.1)	39.29
背部痛	3 (5.4)	19.13	2 (3.6)	13.42	3 (5.4)	31.96	8 (4.8)	20.01
上腹部痛	1 (1.8)	7.46	1 (1.8)	7.13	3 (5.4)	32.62	5 (3.0)	13.65
蜂巣炎	0	0.00	0	0.00	3 (5.4)	26.54	3 (1.8)	7.45
コロナウイルス感染	1 (1.8)	5.75	0	0.00	3 (5.4)	27.80	4 (2.4)	9.33
口内炎	1 (1.8)	7.17	0	0.00	3 (5.4)	34.63	4 (2.4)	10.72
関節痛	2 (3.6)	13.71	5 (8.9)	46.01	2 (3.6)	24.77	9 (5.4)	26.85
咳嗽	4 (7.1)	21.87	3 (5.4)	17.45	2 (3.6)	23.18	9 (5.4)	20.40
帯状疱疹	1 (1.8)	6.92	2 (3.6)	13.39	2 (3.6)	20.91	5 (3.0)	12.84
口腔ヘルペス	0	0.00	2 (3.6)	13.16	2 (3.6)	22.88	4 (2.4)	10.46
腹痛	1 (1.8)	6.99	1 (1.8)	6.86	2 (3.6)	20.31	4 (2.4)	10.33

Approved v2.0

Table 7-1: いずれかの投与群（導入期で割り付けられた投与群）で 2%以上の被験者に認められた有害事象の PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

	Placebo[a] (N = 56) SY = 14.28		Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56) SY = 14.70		Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56) SY = 8.34		Total[b] (N = 168) SY = 37.32	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**
潰瘍性大腸炎	1 (1.8)	6.98	1 (1.8)	6.73	2 (3.6)	23.64	4 (2.4)	10.63
便秘	1 (1.8)	6.99	1 (1.8)	6.50	2 (3.6)	21.73	4 (2.4)	10.29
下痢	1 (1.8)	6.99	1 (1.8)	6.11	2 (3.6)	23.26	4 (2.4)	10.19
感染性腸炎	0	0.00	1 (1.8)	7.93	2 (3.6)	21.22	3 (1.8)	8.26
悪心	0	0.00	1 (1.8)	7.71	2 (3.6)	22.44	3 (1.8)	8.30
浮動性めまい	1 (1.8)	7.39	0	0.00	2 (3.6)	18.77	3 (1.8)	7.72
低亜鉛血症	0	0.00	0	0.00	2 (3.6)	26.31	2 (1.2)	5.47
倦怠感	2 (3.6)	13.31	0	0.00	2 (3.6)	22.94	4 (2.4)	10.40
偽膜性大腸炎	0	0.00	0	0.00	2 (3.6)	25.15	2 (1.2)	5.42
網膜出血	0	0.00	0	0.00	2 (3.6)	21.47	2 (1.2)	5.22
耳鳴	0	0.00	0	0.00	2 (3.6)	17.25	2 (1.2)	4.93
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (7.1)	26.55	3 (5.4)	19.16	1 (1.8)	11.78	8 (4.8)	20.40
痔核	1 (1.8)	6.97	3 (5.4)	18.51	1 (1.8)	12.49	5 (3.0)	12.97
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6)	13.72	2 (3.6)	12.52	1 (1.8)	11.27	5 (3.0)	12.68
口腔咽頭痛	3 (5.4)	17.95	2 (3.6)	12.89	1 (1.8)	11.67	6 (3.6)	14.71
咽頭炎	2 (3.6)	14.55	2 (3.6)	11.29	1 (1.8)	9.08	5 (3.0)	11.77
齲歯	4 (7.1)	24.12	1 (1.8)	6.75	1 (1.8)	11.53	6 (3.6)	14.97
季節性アレルギー	3 (5.4)	18.52	1 (1.8)	6.44	1 (1.8)	12.24	5 (3.0)	12.53

Table 7-1: いずれかの投与群（導入期で割り付けられた投与群）で 2%以上の被験者に認められた有害事象の PT 別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（RPC01-3103 試験、OLE 期、OLE 期安全性解析対象集団）

	Placebo[a] (N = 56) SY = 14.28		Ozanimod 0.46 mg[a] (N = 56) SY = 14.70		Ozanimod 0.92 mg[a] (N = 56) SY = 8.34		Total[b] (N = 168) SY = 37.32	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**	**n (%)**	**EAIR/ 100 SY**
肝障害	2 (3.6)	13.07	0	0.00	1 (1.8)	12.96	3 (1.8)	7.95
四肢痛	2 (3.6)	13.36	0	0.00	1 (1.8)	11.28	3 (1.8)	7.79
インフルエンザ	0	0.00	2 (3.6)	10.49	0	0.00	2 (1.2)	4.80
肝機能検査値上昇	1 (1.8)	7.04	2 (3.6)	15.11	0	0.00	3 (1.8)	8.38
副鼻腔炎	1 (1.8)	5.88	2 (3.6)	12.00	0	0.00	3 (1.8)	7.14
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6)	13.65	1 (1.8)	6.42	0	0.00	3 (1.8)	7.78
喘息	2 (3.6)	12.47	1 (1.8)	5.74	0	0.00	3 (1.8)	7.17
膀胱炎	2 (3.6)	12.61	1 (1.8)	5.78	0	0.00	3 (1.8)	7.23
高血圧	5 (8.9)	24.76	1 (1.8)	8.08	0	0.00	6 (3.6)	14.66
歯周炎	3 (5.4)	20.89	1 (1.8)	6.67	0	0.00	4 (2.4)	10.61
そう痒症	3 (5.4)	20.08	1 (1.8)	6.66	0	0.00	4 (2.4)	10.45
咳喘息	2 (3.6)	13.18	0	0.00	0	0.00	2 (1.2)	5.23
緑内障	2 (3.6)	14.26	0	0.00	0	0.00	2 (1.2)	5.40
麦粒腫	2 (3.6)	15.41	0	0.00	0	0.00	2 (1.2)	5.55
歯牙破折	3 (5.4)	19.25	0	0.00	0	0.00	3 (1.8)	7.77
上気道感染	2 (3.6)	14.33	0	0.00	0	0.00	2 (1.2)	5.41
尿路感染	2 (3.6)	13.11	0	0.00	0	0.00	2 (1.2)	5.22

Note: Preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.

Approved v2.0

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

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

Source: RPC01-3103 CSR Table 14.3.1.8C, Table 14.3.1.4C

Approved v2.0

Table 7-2: 死亡した被験者の一覧（**RPC01-3103** 試験、安全性解析対象集団）

Group	Subject No.	Age/ Sex	Preferred Term	First Dose Date/ Start Date/Stop Date	Outcome	Action Taken	Relation	Severity	Serious
Treatment Period: Open-label Extention Period[a]									
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	2[redacted]/ Male	自殺既遂	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Fatal	Not applicable	Not suspected	Severe	Yes

Note: Preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A TEAE is defined as any adverse event with an onset date on or after the date of first dose, or any ongoing adverse event that worsens in severity or relationship on or after the date of first dose up to and including 90 days after the date of last dose.
Outcome: recovered/resolved, recovering/resolving, recovered/resolved with sequelae, fatal, unknown, not recovered/not resolved.
Action taken (to the study drug): dose not changed, dose reduced, drug interrupted, drug withdrawn, not applicable, unknown.
Relation (to the study drug): not suspected, suspected.
Severity (of the adverse event): mild, moderate, severe; Serious (adverse event): no, yes.

[a] "Placebo", "Ozanimod 0.46 mg", and "Ozanimod 0.92 mg" indicate treatment groups that subjects were randomized to at Day 1.
Source: RPC01-3103 CSR Section 14.3.3 Safety Narrative

Approved v2.0

Table 7-3: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（RPC01-3103 試験、安全性解析対象集団）

Group	Subject No.	Age/ Sex	Preferred Term	First Dose Date/ Start Date/Stop Date	Outcome	Action Taken	Relation	Severity	Serious
Treatment Period: Induction Period									
Placebo	[redacted]	6[redacted]/ Female	潰瘍性大腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	Not suspected	Severe	Yes
Placebo	[redacted]	5[redacted]/ Male	間質性肺疾患	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Not recovered/ not resolved	Drug withdrawn	Suspected	Severe	Yes
Ozanimod 0.46 mg	[redacted]	5[redacted]/ Female	潰瘍性大腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovering/ resolving	Not applicable	Suspected	Severe	Yes
Ozanimod 0.46 mg	[redacted]	2[redacted]/ Male	潰瘍性大腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Not recovered/ not resolved	Not applicable	Not suspected	Severe	Yes
Ozanimod 0.46 mg	[redacted]	6[redacted]/ Male	潰瘍性大腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	Not suspected	Severe	Yes
Ozanimod 0.46 mg	[redacted]	3[redacted]/ Male	潰瘍性大腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	Not suspected	Moderate	Yes
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	4[redacted]/ Female	双極性障害	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Not applicable	Not suspected	Moderate	Yes
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	5[redacted]/ Female	潰瘍性大腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Not applicable	Not suspected	Moderate	Yes
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	7[redacted]/ Male	潰瘍性大腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Dose not changed	Not suspected	Severe	Yes
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	6[redacted]/ Female	潰瘍性大腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Not applicable	Not suspected	Moderate	Yes
Treatment Period: Maintenance Period									
Ozanimod 0.46 mg	[redacted]	5[redacted]/ Female	片麻痺	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Not recovered/ not resolved	Drug withdrawn	Not suspected	Severe	Yes
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	3[redacted]/ Female	COVID-19	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Drug interrupted	Not suspected	Moderate	Yes

Approved v2.0

Table 7-3: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（RPC01-3103 試験、安全性解析対象集団）

Group	Subject No.	Age/ Sex	Preferred Term	First Dose Date/ Start Date/Stop Date	Outcome	Action Taken	Relation	Severity	Serious
Treatment Period: Open-label Extention Period[a]									
Placebo	[redacted]	5[redacted]/ Male	精巣癌	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	Not suspected	Severe	Yes
Placebo	[redacted]	3[redacted]/ Male	発熱	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Not recovered/ not resolved	Dose not changed	Not suspected	Severe	Yes
Placebo	[redacted]	2[redacted]/ Male	潰瘍性大腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovering/ resolving	Not applicable	Not suspected	Moderate	Yes
Ozanimod 0.46 mg	[redacted]	3[redacted]/ Male	虫垂炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Dose not changed	Not suspected	Moderate	Yes
			潰瘍性大腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/ongoing	Not recovered/ not resolved	Not applicable	Not suspected	Moderate	Yes
Ozanimod 0.46 mg	[redacted]	4[redacted]/ Male	動脈解離	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Not recovered/ not resolved	Drug interrupted	Not suspected	Severe	Yes
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	6[redacted]/ Male	潰瘍性大腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Not applicable	Not suspected	Severe	Yes
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	4[redacted]/ Female	リンパ増殖性障害	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/ongoing	Recovering/ resolving	Drug withdrawn	Suspected	Severe	Yes
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	5[redacted]/ Female	骨壊死	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovering/ resolving	Dose not changed	Not suspected	Mild	Yes
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	7[redacted]/ Male	感染性腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Not recovered/ not resolved	Dose not changed	Not suspected	Moderate	Yes
			蜂巣炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Not recovered/ not resolved	Dose not changed	Not suspected	Moderate	Yes
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	3[redacted]/ Female	潰瘍性大腸炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Not applicable	Not suspected	Moderate	Yes
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	2[redacted]/ Male	虫垂炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Not recovered/ not resolved	Dose not changed	Not suspected	Moderate	Yes

Approved v2.0

Table 7-3: **重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（RPC01-3103 試験、安全性解析対象集団）**

Group	Subject No.	Age/ Sex	Preferred Term	First Dose Date/ Start Date/Stop Date	Outcome	Action Taken	Relation	Severity	Serious
			虫垂炎	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Dose not changed	Not suspected	Moderate	Yes
Ozanimod 0.92 mg	[redacted]	6[redacted]/ Male	尿路結石	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	Recovered/ resolved	Dose not changed	Not suspected	Severe	Yes

Note: Preferred terms were coded using the MedDRA (Version 26.0) dictionary.
Note: A TEAE is defined as any adverse event with an onset date on or after the date of first dose, or any ongoing adverse event that worsens in severity or relationship on or after the date of first dose up to and including 90 days after the date of last dose.
Outcome: recovered/resolved, recovering/resolving, recovered/resolved with sequelae, fatal, unknown, not recovered/not resolved.
Action taken (to the study drug): dose not changed, dose reduced, drug interrupted, drug withdrawn, not applicable, unknown.
Relation (to the study drug): not suspected, suspected.
Severity (of the adverse event): mild, moderate, severe; Serious (adverse event): no, yes.

[a] "Placebo", "Ozanimod 0.46 mg", and "Ozanimod 0.92 mg" indicate treatment groups that subjects were randomized to at Day 1.
Source: RPC01-3103 CSR Listing 16.2.6.2

Approved v2.0

Table 7-4: 日和見感染症として分類した MedDRA 基本語

MedDRA PT
Acute pulmonary histoplasmosis
Adrenal gland tuberculosis
African trypanosomiasis
American trypanosomiasis
Aortitis salmonella
Arthritis salmonella
Aspergilloma
Aspergillosis oral
Aspergillus infection
Aspergillus test positive
Atypical mycobacterial infection
Atypical mycobacterial lower respiratory tract infection
Atypical mycobacterial lymphadenitis
Atypical mycobacterial pneumonia
Atypical mycobacterium pericarditis
Atypical mycobacterium test positive
Bartonella test positive
Bartonellosis
Biliary tract infection cryptosporidial
BK polyomavirus test positive
BK virus infection
Blastomycosis
Bone tuberculosis
Bovine tuberculosis
Bronchopulmonary aspergillosis
Bronchopulmonary aspergillosis allergic
Campylobacter colitis
Campylobacter gastroenteritis
Campylobacter infection
Campylobacter sepsis
Campylobacter test positive
Cerebral aspergillosis
Cerebral toxoplasmosis
Chronic pulmonary histoplasmosis

Approved v2.0

Table 7-4: 日和見感染症として分類した MedDRA 基本語

MedDRA PT
Coccidioides encephalitis
Coccidioidomycosis
Cryptococcal cutaneous infection
Cryptococcal fungaemia
Cryptococcosis
Cryptococcus test positive
Cryptosporidiosis infection
Cutaneous blastomycosis
Cutaneous coccidioidomycosis
Cutaneous leishmaniasis
Cutaneous mucormycosis
Cutaneous sporotrichosis
Cutaneous tuberculosis
Cytomegalovirus chorioretinitis
Cytomegalovirus colitis
Cytomegalovirus duodenitis
Cytomegalovirus enteritis
Cytomegalovirus enterocolitis
Cytomegalovirus gastritis
Cytomegalovirus gastroenteritis
Cytomegalovirus gastrointestinal infection
Cytomegalovirus gastrointestinal ulcer
Cytomegalovirus hepatitis
Cytomegalovirus mononucleosis
Cytomegalovirus mucocutaneous ulcer
Cytomegalovirus myelomeningoradiculitis
Cytomegalovirus myocarditis
Cytomegalovirus nephritis
Cytomegalovirus oesophagitis
Cytomegalovirus pancreatitis
Cytomegalovirus pericarditis
Cytomegalovirus syndrome
Cytomegalovirus test positive
Cytomegalovirus urinary tract infection

Approved v2.0

Table 7-4: 日和見感染症として分類した MedDRA 基本語

MedDRA PT
Cytomegalovirus viraemia
Disseminated cryptococcosis
Disseminated cytomegaloviral infection
Disseminated tuberculosis
Ear tuberculosis
Encephalitis cytomegalovirus
Endocarditis histoplasma
Extrapulmonary tuberculosis
Eye infection toxoplasmal
Female genital tract tuberculosis
Fusarium infection
Gastroenteritis cryptococcal
Gastroenteritis cryptosporidial
Gastrointestinal mucormycosis
Gastroenteritis salmonella
Gastroenteritis shigella
Gastroenteritis vibrio
Genital herpes zoster
Hepatitis B reactivation
Hepatitis C
Hepatitis C antibody positive
Hepatitis C core antibody positive
Hepatitis C RNA increased
Hepatitis C RNA positive
Hepatitis C virus test positive
Hepatitis toxoplasmal
Herpes simplex cervicitis
Herpes simplex colitis
Herpes simplex encephalitis
Herpes simplex gastritis
Herpes simplex hepatitis
Herpes simplex meningitis
Herpes simplex meningoencephalitis
Herpes simplex meningomyelitis

Approved v2.0

Table 7-4: 日和見感染症として分類した MedDRA 基本語

MedDRA PT
Herpes simplex necrotising retinopathy
Herpes simplex oesophagitis
Herpes simplex otitis externa
Herpes simplex pharyngitis
Herpes simplex pneumonia
Herpes simplex sepsis
Herpes simplex test positive
Herpes simplex viraemia
Herpes simplex visceral
Herpes zoster
Herpes zoster cutaneous disseminated
Herpes zoster disseminated
Herpes zoster infection neurological
Herpes zoster meningitis
Herpes zoster meningoencephalitis
Herpes zoster meningomyelitis
Herpes zoster meningoradiculitis
Herpes zoster necrotising retinopathy
Herpes zoster oticus
Herpes zoster pharyngitis
Histoplasmosis
Histoplasmosis cutaneous
Histoplasmosis disseminated
Intestinal tuberculosis
Joint tuberculosis
Latent tuberculosis
Legionella infection
Legionella test positive
Leishmaniasis
Listeria encephalitis
Listeria sepsis
Listeria test positive
Lymph node tuberculosis
Lymphoproliferative disorder

Approved v2.0

Table 7-4: 日和見感染症として分類した MedDRA 基本語

MedDRA PT
Male genital tract tuberculosis
Mammary tuberculosis
Meningitis aspergillus
Meningitis coccidioides
Meningitis cryptococcal
Meningitis histoplasma
Meningitis salmonella
Meningitis toxoplasmal
Meningitis trypanosomal
Microsporidia infection
Mucocutaneous leishmaniasis
Mucormycosis
Mycobacterial infection
Mycobacterial peritonitis
Mycobacterium abscessus infection
Mycobacterium avium complex immune restoration disease
Mycobacterium avium complex infection
Mycobacterium chelonae infection
Mycobacterium fortuitum infection
Mycobacterium kansasii infection
Mycobacterium leprae test positive
Mycobacterium marinum infection
Mycobacterium test positive
Mycobacterium tuberculosis complex test positive
Mycobacterium ulcerans infection
Myocarditis toxoplasmal
Neurocryptococcosis
Nocardia test positive
Nocardiosis
Oesophageal tuberculosis
Opportunistic infection
Ophthalmic herpes simplex
Ophthalmic herpes zoster
Oral tuberculosis

Approved v2.0

Table 7-4: 日和見感染症として分類した MedDRA 基本語

MedDRA PT
Oro-pharyngeal aspergillosis
Oropharyngeal candidiasis
Osseous cryptococcosis
Osteomyelitis salmonella
Paracoccidioides infection
Penicillium infection
Penicillium test positive
Pericarditis histoplasma
Peritoneal tuberculosis
Pneumocystis jirovecii infection
Pneumocystis jirovecii pneumonia
Pneumonia cryptococcal
Pneumonia cytomegaloviral
Pneumonia legionella
Pneumonia salmonella
Pneumonia toxoplasmal
Post transplant lymphoproliferative disorder
Presumed ocular histoplasmosis syndrome
Progressive multifocal leukoencephalopathy
Pseudallescheria infection
Pseudallescheria sepsis
Pulmonary mucormycosis
Pulmonary paracoccidioidomycosis
Pulmonary sporotrichosis
Pulmonary tuberculosis
Renal tuberculosis
Retinitis histoplasma
Rhinocerebral mucormycosis
Salmonella bacteraemia
Salmonella sepsis
Salmonella test positive
Salmonellosis
Scedosporium infection
Shigella infection

Approved v2.0

Table 7-4: 日和見感染症として分類した MedDRA 基本語

MedDRA PT
Shigella sepsis
Shigella test positive
Silicotuberculosis
Sinusitis aspergillus
Spleen tuberculosis
Sporotrichosis
Strongyloidiasis
Superinfection mycobacterial
Systemic bartonellosis
Thyroid tuberculosis
Toxoplasma serology positive
Toxoplasmosis
Trypanosoma serology positive
Trypanosomiasis
Tuberculosis
Tuberculosis bladder
Tuberculosis gastrointestinal
Tuberculosis liver
Tuberculosis of central nervous system
Tuberculosis of eye
Tuberculosis of genitourinary system
Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes
Tuberculosis of peripheral lymph nodes
Tuberculosis ureter
Vibrio test positive
Vibrio vulnificus infection
Visceral leishmaniasis

Approved v2.0

8 参考文献

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

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

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

[4] Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18(11):1009-1020.

[5] Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18(11):1021-1033.

[6] John AR, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. Infect Dis Clin North Am. 2017;31(4):811-26.

[7] 滝川一, 恩地森一, 高森頼雪, 他. DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓. 2005;46:85-90.

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

[9] Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;355(11):1124-40.

[10] Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, et al. Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. J Pharmacol Exp Ther. 2007;323(2):469-75.