1 参考文献

引用した参考文献は、各モジュールの参考文献の項にそれぞれ記載した。

Approved v1.0

1 生物薬剤学試験

該当なし

2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験

該当なし

3 臨床薬物動態（PK）試験

3.1 RPCS001 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.1-1）

3.1.1 試験の標題

A Phase 1, Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending, Single and Multiple Dose, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study of Orally Administered RPC1063 in Healthy Adult Volunteers

【RPCS001 CSR, Synopsis】

3.1.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.1.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.1.4 試験の相

第 1 相

3.1.5 目的

3.1.5.1 主要目的

健康成人被験者にオザニモド（開発コード：RPC1063）を用量漸増で単回経口投与したとき及び用量漸増で 7～28 日間連日反復経口投与したときの安全性及び忍容性を、有害事象の発現割合、重症度及び発現期間により評価する。

3.1.5.2 副次目的

1) 健康成人被験者にオザニモドを単回経口投与及び 7～28 日間連日反復経口投与したときの以下の薬物動態（PK）を評価する。

- 単回投与後のオザニモド並びにその主要代謝物 RP101075 及び RP101442 の血漿中濃度-時間プロファイル推移

Approved v2.0

- 漸増用量で単回投与したときのオザニモド並びにその主要代謝物 RP101075 及び RP101442 の PK プロファイルの用量線形性
- オザニモド並びにその主要代謝物 RP101075 及び RP101442 の最高及び最低血漿中濃度の被験者間変動
- 7～28 日間連日反復投与中のオザニモド並びにその主要代謝物 RP101075 及び RP101442 の顕著な蓄積の有無
- オザニモド並びにその主要代謝物 RP101075 及び RP101442 の尿中排泄量及び腎クリアランス

2) 健康成人被験者にオザニモドを単回経口投与及び 7～28 日間連日反復経口投与したときの以下の薬力学（PD）を評価する。

- オザニモドを単回投与後のリンパ球数の平均値の時間依存的及び用量依存的な減少並びに回復までの時間
- オザニモドを 7～28 日間連日投与したときのリンパ球数の平均値の時間依存的及び用量依存的な減少、定常状態、及び回復までの時間
- オザニモドを 28 日間連日投与した定常状態時の、複数のリンパ球サブセットの減少及び回復のフローサイトメトリーでの評価

3) オザニモドを固定用量で投与又は漸増法で投与したときの心拍数の変化の比較
4) オザニモドの反復投与中の自殺リスクの予備的評価

3.1.6 試験デザイン

本試験は、first-in-human、第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与（パート A）及び反復投与（パート B、C 及び D）用量漸増試験であった。本試験の目的は、健康成人被験者にオザニモドを経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD への影響を評価することであった。

同意取得後 21 日以内に被験者をスクリーニングし、適格性を確認した。被験者は、治験薬投与 1 日前から投与 2 日目まで治験実施医療機関に入院し、これに加えてパート A～C の被験者はテレメトリーデータ収集のため一晩入院した。

オザニモドを 1 日目に単回投与（パート A）、7 日間連日反復投与（パート B）、28 日間連日反復投与（パート C）、及び 7 日間漸増投与後に固定用量で 3 日間連日投与（パート D）した。各試験パート内で、各用量コホートは、オザニモド又はプラセボのいずれかにランダム割付けされた被験者 8 例で構成された（割付け比は 6:2）。各用量コホートの被験者は同時に組み入れた。パート A、B、C 及び D の開始用量は各被験者で 0.276 mg とした。これは薬理学的に有効でないと予測されていた用量であった。

パート A、B 及び C では、各パート及びパート内の各用量コホートを開始する条件として、先行するパート又はコホートが完了した後（すなわち、全ての被験者が追跡調査のための来院を完了した後）、リンパ球数が基準値下限まで回復した場合（パート B 及び C のみ）、及び 0.276 mg の用量レ

ベルで用量制限毒性（DLT）の発現が認められなかった場合（パート A、B 及び C のみ）のみとした。パート D は、パート B の 1.84 mg コホート及びパート C の 0.276 mg コホートが完了した後、パート C と並行して開始した。

先行するパート（又はパート内の各コホート）で投与を受けた被験者は、その後のパート又はコホートに参加できないこととした。パート A の食事の影響コホートは唯一の例外で、空腹時に 1.84 mg 又はプラセボのいずれかを投与された被験者（合計 8 例）は、空腹時投与と 7 日間の追跡期間の完了後に再登録され、標準的な高脂肪・高カロリーの朝食の摂取後に再投与を受けた。

3.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時及び解析時の被験者数を Table 3.1.7-1 に示す。

Table 3.1.7-1: 被験者数（計画時及び解析時）

Study Part	Planned		Analyzed	
	Ozanimod	Placebo	Ozanimod	Placebo
A	24	8	26[a]	10[a]
B	18	6	18	6
C	18	6	18	6
D	6	2	6	2
Total	66	22	68[a]	24[a]

[a] パート A のコホート 4（食事の影響コホート）は 8 例で構成された。これらの被験者は最初に空腹時にオザニモド（6 例）又はプラセボ（2 例）を投与され、再度ランダム割付けされ、食事摂取後に再投与された。結果として、4 例の被験者が 2 種類の食事条件でオザニモド及びプラセボの両方を投与された。

3.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18～55 歳で体格指数（BMI）18 kg/m^2～30 kg/m^2 の健康な男女を本試験の組入れ対象とした。

3.1.9 治験薬及び投与方法

3.1.9.1 治験薬及び対照薬、用法及び用量、投与期間

オザニモド又はプラセボの粉末充填カプセルを以下のとおり経口投与した。

- パート A：1 日目の空腹時に 0.276 mg、0.92 mg、1.84 mg、2.76 mg 若しくはプラセボを、又は食事摂取後に 1.84 mg 又はプラセボを投与した。
- パート B：0.276 mg、0.92 mg、1.84 mg 又はプラセボを 7 日間投与した。
- パート C：0.276 mg、0.92 mg、1.38 mg 又はプラセボを 28 日間投与した。
- パート D：7 日間の漸増投与（0.276 mg を 1～3 日目、0.55 mg を 4～5 日目、0.92 mg を 6～7 日目に投与）の後、固定用量で 3 日間投与した（1.84 mg を 8～10 日目に投与）。

Approved v2.0

3.1.10 評価項目

3.1.10.1 安全性

- 特に注目すべき有害事象（徐脈及び心伝導異常、肺毒性、腎毒性、肝毒性、黄斑浮腫）を含む試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）
- DLT（治験薬と関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象、ただし末梢血リンパ球減少症を除く）
- 重篤な有害事象
- 臨床検査値異常
- バイタルサインの変化
- 身体所見の変化
- 自殺念慮の変化（パート B、C 及び D のみ）
- 心拍数の変化（パート A、B 及び C では心電図テレメトリー、パート D では継続的なホルター心電図モニタリング）なお、この評価項目は探索的であり、統計解析計画書に事後的に追加した。

3.1.10.2 薬物動態

オザニモドの血漿中濃度-時間データ、尿中濃度及び尿量データから、以下の PK パラメータをノンコンパートメントモデルにより算出した。

- Cmax
- Tmax
- AUC0-24 及び AUC0-inf
- CL/F
- t1/2
- Vz/F
- 尿中排泄
- 血液からの腎クリアランス

3.1.10.3 薬力学

リンパ球減少症の程度及び末梢リンパ球の回復の経時変化を評価するため、全血球算定及び白血球分画を含む経時的血液検体を採取した。

3.1.11 統計手法

3.1.11.1 被験者数の設定

本試験では正式な検出力の算出は実施しなかった。各コホートにつき被験者数を 8 例（オザニモド 6 例、プラセボ 2 例）とすることで、本試験の目的を十分に達成できると考えられた。

Approved v2.0

3.1.11.2 解析対象集団

安全性解析対象集団は、オザニモド又はプラセボの投与を 1 回以上受けた全被験者とし、全ての安全性データの解析に用いた。

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、オザニモド投与に割り付けられ、評価可能な PK パラメータを 1 つ以上算出するのに必要な PK データを有する全被験者とした。

PD 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、オザニモド投与に割り付けられ、評価可能な PD パラメータを 1 つ以上算出するのに必要な PD データを有する全被験者とした。

3.1.11.3 統計解析手法

データの要約表を適宜作成し、連続変数については欠測データのない被験者数（n）、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を、カテゴリカル変数については被験者数及び割合を示した。

特に明記しない限り、割合の分母は各投与群の被験者数とした。

欠測値の補完は行わなかった。ベースライン値として初回投与前の直近の欠測でない測定値を使用した。

被験者数が限られていたことから、記述統計量のみを算出し、投与群間比較のための推測統計は実施しなかった。そのため、要約及び集計した結果は探索的なものである。記述統計量に基づいて、服薬不遵守、脱落及び共変量の影響、並びにこれらの治療との相互作用を評価し、本試験の結果の妥当性への影響の有無を判断した。ランダム化のバランス評価のための比較を投与群間で行った。

PK 及び PD データ解析を除く全ての統計解析及びデータ出力には、SAS® Release 9.1.3 以降を用いた。

安全性解析はいずれも安全性解析対象集団を用いて実施した。有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 13.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。全ての解析において、ベースライン値は初回投与前の直近の欠測でない測定値と定義した。

3.1.12 結果

3.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

全体で 88 例の被験者が本試験に組み入れられた。66 例がオザニモド投与に、22 例がプラセボ投与にランダムに割り付けられ、いずれのコホートでも初回の治験薬は空腹時に投与された。また、食事の影響に関する予備的データとして、パート A コホート 4 の 8 例は空腹時に治験薬（オザニモド 1.84 mg 又はプラセボ）の単回投与を受け、その後オザニモド又はプラセボに再度ランダム化され、後続のコホート 5 で食後（標準的な高脂肪・高カロリーな朝食摂取後）に治験薬（オザニモド 1.84 mg 又はプラセボ）の単回投与を受けた。この食事の影響コホートでは、治験薬投与前に被験者をオザニモド又はプラセボに再度ランダム割付けした。結果として、食事の影響コホートの 4 例は、

Approved v2.0

空腹時と食後で異なる投与に割り付けられたため、オザニモドとプラセボの両方の投与を受けた。以上より、試験期間中に合計68例がオザニモドの投与を、合計24例がプラセボの投与を受けたが、このうち4例はオザニモドとプラセボの両方の投与を受けた。

パートAには32例が組み入れられ、このうち24例がオザニモド（0.276 mg、0.92 mg、1.84 mg及び2.76 mgに各6例）、8例がプラセボに割り付けられ、空腹時に投与された。1.84 mgコホートの8例全員が後続の食事の影響コホートにも参加し、このうち6例がオザニモド、2例がプラセボの食後投与に再度ランダムに割り付けられた。パートBには24例が組み入れられ、このうち18例がオザニモド（0.276 mg、0.92 mg、1.84 mgに各6例）、6例がプラセボにランダムに割り付けられた。パートCには24例が組み入れられ、このうち18例がオザニモド（0.276 mg、0.92 mg、1.38 mgに各6例）、6例がプラセボの投与にランダムに割り付けられた。パートDには8例が組み入れられ、このうち6例がオザニモド、2例がプラセボにランダムに割り付けられた。パートCを除き、全ての被験者が本試験を完了した。パートCの1例は、オザニモド1.38 mg単回投与後に有害事象（第二度房室ブロック）のため試験を中止した。

試験の各パートに登録された男女の割合は同程度であった。被験者の年齢は19～55歳の範囲であり、ほとんどの被験者は白人であり、ヒスパニック／ラテン系以外の人種に対するヒスパニック／ラテン系の人種の割合は同程度であった。人口統計学的特性及びその他のベースライン特性に、パート内及びパート間で大きな差は認められなかった。

3.1.12.2 安全性

ほぼ全ての被験者［84/88例（95.5%）］が予定された全ての治験薬投与を完了した。

全体で170件の有害事象が報告された。このうち144件はオザニモド投与を受けた被験者で、26件はプラセボ投与を受けた被験者で報告された。本試験に参加した88例中68例に有害事象が発現した［オザニモド投与被験者51例（75%）、プラセボ投与被験者17例（71%）］。

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と判断され、重症度は軽度又は中等度であった。本試験では重度又は生命を脅かす有害事象は報告されなかった。

試験中に死亡は報告されなかった。重篤な有害事象はパートBの被験者1例に発現した。本被験者は、オザニモド0.276 mgの投与後に、重篤な有害事象として右肺細気管支肺胞上皮癌（スクリーニング時に胸部X線検査が不適切であったため特定されなかった）を発現し、オザニモドの投与と関連なしと判断された。また、非重篤な有害事象により試験を中止した被験者は、パートCの1例であった。本被験者は、オザニモド1.38 mgの単回投与後に、非重篤な第二度房室ブロックにより試験を中止した。本事象はオザニモドの投与と多分関連ありと判断された。

治験担当医師によりオザニモドと「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された主な有害事象は、頭痛、傾眠、浮動性めまい、悪心及び疲労であった。発現割合がオザニモド投与被

Approved v2.0

験者でプラセボ投与被験者よりも 5%超高かった有害事象は悪心のみであった（オザニモド 8.8%、プラセボ 0%）。4 例に Grade 2 の心臓関連の有害事象として徐脈又は心伝導異常が認められた。これは試験期間中に心電図テレメトリーによるモニタリングで検出されたものであった。パート A では 2.76 mg の単回投与後に 3 例、パート C では 1.38 mg の初回投与後に 1 例に心臓関連の有害事象が発現した。心臓関連の有害事象を発現した 4 例全例で、投与後 6 時間以内に徴候（心拍数の 45 bpm 未満への低下）及び症状が認められた。

パート B の 1.84 mg コホート（7 日間投与）の 2 例に肺機能検査で異常が認められ、Grade 1 の治験薬と関連あるかもしれない有害事象と判断された。肺機能検査の結果がベースライン値に戻るまで両被験者を追跡した。これらの有害事象は医学的介入を必要とせず、肺機能検査で認められた変化は試験終了後（最終規定来院後）に消失した。

上記を除き、試験期間中に認められた全ての臨床検査、心電図、バイタルサイン、肺機能検査、胸部 X 線、眼科検査及び身体検査パラメータの異常は、臨床的に意味のあるものではないと判断され、各パート及び大部分の用量コホート（特に 1.38 mg 未満の用量コホート）で顕著な経時的変化は認められなかった。

臨床検査値はおおむね試験期間をとおして基準範囲内であり、基準範囲外の臨床検査値はいずれも臨床的に意味のあるものではないと判断され、有害事象として報告されなかった。

全体として、心臓（徐脈又は心伝導異常）、肺（肺機能検査の 1 秒量、及び努力肺活量の低下）及び血圧（収縮期血圧低下）などの標的器官系に用量依存的な影響が生じる可能性が考えられ、1.38 mg 以上の用量でパラメータの変化が大きかった。

いずれの用量及び投与スケジュールでも、収縮期血圧に臨床的に意味のある変化は認められなかった。1 日目に収縮期血圧のベースラインからの用量依存的な低下が認められた。0.276 mg～1.38 mg の用量でオザニモド投与を受けた被験者では、1 日目のほとんどの評価時点で収縮期血圧にプラセボとの大きな差異は認められなかった。高用量（1.84 mg 及び 2.76 mg）では収縮期血圧のベースラインからの変化に明らかな用量依存的な低下が認められた。拡張期血圧でも同様の結果が認められたが、ベースラインからの拡張期血圧の低下率の平均値は各コホートで収縮期血圧ほど顕著ではなかった。全てのコホートで 1 日目の複数の時点の起立性変化も評価したが、臨床上意味のある所見は認められなかった。

オザニモドでは用量依存的な陰性変時作用が認められた。漸増投与レジメンにより心拍数減少の軽減が認められることから、このレジメンが高用量での心臓への影響に対する最善策であると考えられる。用量依存的な陰性変時作用の所見はジレニア®を含む他の $S1P_1$ 受容体調節薬で認められた所見とも一致している。このような $S1P_1$ 受容体調節薬のプロファイルの類似性は、この経路を標的とする薬剤開発の可能性を検討する上での基礎となる。

Approved v2.0

心拍数の最大の減少は投与初日に認められた。しかし、心拍数減少は、特に低用量（0.276 mg 及び 0.92 mg）のオザニモド投与を受けた被験者では、十分に忍容可能なものであった。0.276 mg 群では、50 bpm を下回る心拍数減少が持続した被験者はいなかった。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。心拍数データから、臨床的に懸念される範囲にまで心拍数が低下した被験者がほとんどいないことが裏付けられた。

QT 又は QTc 間隔が 500 msec を超えた被験者は認められず、QT 又は QTc 間隔が 450 msec を超えた被験者はいずれのコホートでも多くて 1 例であった。心電図が特定の閾値カテゴリーに達した被験者数は、ベースラインの状態に関わらず、各パートのオザニモド投与コホートで同程度であった。その他、ジレニア®に関連する黄斑浮腫、肝臓への影響、皮膚への影響などの懸念はオザニモドでは認められなかった。

オザニモド投与被験者では、プラセボ投与被験者と比較して、肝機能検査及び眼科検査に意味のある変化又は異常は認められなかった。被験者数が少ないこと、投与期間及び観察期間が短いことからデータは限られているが、本試験では重篤な感染症は認められなかった。

0.276 mg 及び 0.92 mg の用量で得られた安全性プロファイルは、a）これらの用量では臨床的に意味のある有害事象が認められなかったこと、b）主要な安全性パラメータの変化はプラセボ投与被験者とおおむね同程度であったこと、c）これらの用量でも頑健な薬力学的作用が認められたこと、d）1 週間かけて最終用量の 0.92 mg まで用量を漸増した結果、心拍数の低下が更に軽減されたことから、良好であると考えられた。

全体として、本試験で得られたオザニモドの安全性に関する経験から、再発性多発性硬化症や潰瘍性大腸炎などの免疫調節疾患を有する患者を対象とした開発の継続が支持された。

3.1.12.3 薬物動態

全体として、オザニモドの単回及び反復投与後の PK プロファイルは、おおむね用量増加に伴う線形性及び用量比例性を示した。反復投与後、約 7 日目にはオザニモド濃度が定常状態に達した。各用量コホート及び各パート内で、オザニモドの単回又は反復投与後に得られた PK パラメータでは、低い～中程度の被験者間変動が認められた（CV%は 7%～48%の範囲であった）。Tmax の平均値は各用量コホート及び各パートで同程度で 7.4～9.3 時間の範囲であり、t1/2 の平均値は単回投与後 15.8～17.8 時間、反復投与後 19.7～22.9 時間であった。オザニモドを最大 28 日間反復投与したところ、血漿中でのオザニモドの顕著な蓄積は認められなかった。オザニモドの腎クリアランスはみかけの総血漿クリアランス（CL/F）値と比較して極めて低く、腎クリアランスがみかけの総クリアランスに占める割合はごくわずかであることが示された。オザニモドの尿中排泄も非常に低かった。

本試験で測定したオザニモドの 3 種類の代謝物（RP101075、RP101442、及び RP101988）のうち、RP101075 及び RP101988 については、オザニモドを 0.276～1.84 mg の範囲で投与したときの血漿中

Approved v2.0

の各代謝物の親化合物（オザニモド）に対する AUC(TAU)の比［代謝物対親化合物 AUC(TAU)比］の平均値が用量依存的ではないように思える結果であった。具体的には、オザニモドを 0.276～1.84 mg の 1 日用量の範囲で 7～28 日間投与したときの代謝物対親化合物 AUC(TAU)比は、RP101075 で 0.24～0.29、RP101988 で 1.23～1.64 であった。

食事の影響について、高脂肪食はオザニモドの曝露量のわずかな増加に関連していると考えられるが、被験者数が少ないため、これらの結果の解釈には注意が必要である。

3.1.12.4 薬力学

オザニモドの投与により、用量及び投与期間に関連したリンパ球数の減少が認められた。パート C で、オザニモドの半減期が 19 時間であったことから裏付けられるように、リンパ球数減少は 7 日目又は 14 日目までに定常状態に達し、28 日間の投与期間後の最終投与間隔内でリンパ球数の回復が認められた。リンパ球数が基準値下限未満となった被験者の多くは、最終投与後 72 時間以内に基準範囲内に回復した。オザニモド 0.92 mg を 28 日間投与したところ、最終投与間隔内で 70%を超えるリンパ球数の最大の減少が認められたことから、第 2／3 相プログラムでこれらの用量を評価に用いることが支持された。重要な点として、オザニモドは選択的にリンパ球サブセットに影響を及ぼし、CCR7 陽性細胞の減少は顕著であったが、CCR7 陰性リンパ球サブセットの減少にはばらつきが認められた。特に、1.38 mg 群では、CCR7 陰性 CD4 陽性 CD45RA 発現エフェクターメモリーT 細胞（TEMRA）細胞、CCR7 陰性 CD8 陽性 TEMRA 細胞及び NK 細胞に、ベースライン値及びプラセボ投与被験者と比較して変化が認められなかった。

3.1.13 結論

本試験で得られたオザニモドの臨床データから、オザニモドは安全性と忍容性が良好で、薬物動態が線形であり、臨床的に意味のあるバイオマーカーに対する薬力学的作用が用量依存的であることが示される。予想されたとおり、本試験で認められた所見は、$S1P_1$ 受容体の生物学的特性、並びにジレニア®及び BAF312（日本での一般名：シポニモドフマル酸）などの他の $S1P_1$ 調節薬の臨床効果と一致している。

オザニモド 0.276 mg 及び 0.92 mg の投与の結果、a）これらの用量で臨床的に懸念される有害事象が認められなかったこと、b）主要な安全性パラメータの変化はプラセボ投与被験者とおおむね同程度であったこと、c）これらの用量でも頑健な薬力学的作用が認められたこと、d）高用量と比較して初回投与での心拍数減少は軽減したが、漸増投与レジメンでは更に軽減した（0.92 mg の場合）ことから、0.276 mg 及び 0.92 mg の用量が引き続き良好な選択肢であることが示される。

これらのデータから、自己免疫疾患に対するオザニモドの開発継続が支持される。

3.2 RPC01-1909 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.1-2）

3.2.1 試験の標題

A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [^{14}C]-RPC1063 in Healthy Male Adults

【RPC01-1909 CSR, Synopsis】

3.2.2 治験実施施設及び地域

英国の 1 施設

3.2.3 試験期間

試験開始日：2016 年 10 月 ■ 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2016 年 11 月 ■ 日

3.2.4 試験の相

第 1 相

3.2.5 目的

3.2.5.1 主要目的

- ^{14}C で標識化したオザニモド（開発コード：RPC1063）［[^{14}C]-RPC1063 0.92 mg（[^{14}C]-RPC1063 塩酸塩 1 mg）］の消失経路及び消失速度を評価する。
- [^{14}C]-RPC1063 を単回経口投与したときのマスバランスを評価する。

3.2.5.2 副次目的

- 代謝物のプロファイリング及び同定のための血漿、尿及び便検体を採取する。
- 循環血漿中総放射能の AUC に対する割合が 10%を超える代謝物の化学構造を同定する。
- [^{14}C]-RPC1063 を単回経口投与したときの薬物動態（PK）を評価する。
- 総放射能の血球移行性を評価する。
- オザニモドのさらなる安全性及び忍容性を評価する。

3.2.6 試験デザイン

本試験は、健康成人男性を対象としたオープンラベル、非ランダム化、単回経口投与試験であった。全被験者に[^{14}C]-RPC1063 溶液を単回経口投与した。治験薬投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。被験者は、治験薬投与 1 日前の朝に治験実施医療機関に入院した。被験者は 1 日目の標準的な朝食後に[^{14}C]-RPC1063 溶液を単回経口投与され、投与 168 時間後まで治験実施医療機関に入院し、8 日目に退院した。退院時に放射能の累積回収率が投与放射能の 90%を超えていなかった、又は 2 回連続で 24 時間の累積尿中及び累積便中の放射能が投与放射能の 1%未満でなかった被験者は、治験担当医師の判断に基づき自宅で尿及び便を採取した。退院後 5～10 日間は、電話による追跡調査を実施した。

Approved v2.0

3.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

本試験には健康成人男性 6 例（計画時：6 例）を組み入れた。6 例全員が試験を完了し、全被験者を安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及びマスバランス解析対象集団に含めた。

3.2.8 対象集団（診断及び主な選択基準）

年齢が 30～65 歳、体重が 50 kg 以上、体格指数（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な男性を本試験の組入れ対象とした。なお、体重及び BMI に関しては、これらの値の範囲外であっても、治験担当医師により臨床的に意味がないと判断された場合には対象とした。

3.2.9 治験薬及び投与方法

3.2.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

1 日目の朝に 0.92 mg の[^{14}C]-RPC1063 溶液（0.092 mg/mL の[^{14}C]-RPC1063 溶液を 10 mL）を単回経口投与した。なお、^{14}C としての投与量は 1.3 MBq（37 μCi）以下であった。

3.2.10 評価項目

3.2.10.1 マスバランス

マスバランス（尿及び便中への総放射能の消失並びに回収）及び以下のマスバランス関連パラメータを算出した。

- 総放射能の尿中排泄量、便中排泄量及びそれらの総和
- 投与放射能に対する総放射能の尿中排泄率、便中排泄率及びそれらの総和
- 総放射能の累積尿中排泄量、累積便中排泄量及びそれらの総和
- 投与放射能に対する総放射能の累積尿中排泄率、累積便中排泄率及びそれらの総和

3.2.10.2 代謝物のプロファイリング及び同定

血漿、尿及び便中のオザニモドの代謝物をプロファイリングし、同定した。プロファイリング及び同定に関するデータは、本試験とは別に報告した。

3.2.10.3 薬物動態

血漿及び尿中のオザニモド及び代謝物（RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442）濃度並びに血漿及び全血中の総放射能濃度を測定した。PK パラメータは Phoenix WinNonlin v6.3 又は最新のバージョン（Certara USA, Inc., USA）を用いて推定した。

各被験者の濃度データを表及び図で示した。PK パラメータ［Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC0-inf、終末相の消失速度定数、t1/2、CL/F、Vz/F、CLr、尿中排泄量、累積尿中排泄量、尿中排泄率、累積尿中排泄率］をノンコンパートメント解析により推定した。なお、CLr は式（CLr = 累積尿中排泄量 0-24/AUC0-24）を用いて算出した。さらに、以下に示した比を算出した。

Approved v2.0

- オザニモドに対する代謝物のモル単位に基づく AUC0-inf の比［AUC0-inf が算出不可の場合は AUC(0-T)を用いる］
- 総放射能の全血中濃度／血漿中濃度比（B/P 比）

3.2.10.4 安全性

安全性は以下の項目により評価した。

- 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）、臨床検査値（血液生化学検査及び血液学的検査）、バイタルサイン、心電図（12 誘導心電図）及び身体所見

3.2.11 統計手法

本試験では、安全性、マスバランス及びPKデータに対して正式な統計解析は実施しなかった。本試験では、記述統計量による処理が適切であると考えられた。

3.2.11.1 被験者数の設定

本試験では正式な被験者数の設定は行わなかった。試験の目的及び他の同様の試験に基づき、合計 6 例の被験者を組み入れ、4 例以上の評価可能な被験者が得られれば十分であると考えられた。なお、評価可能な被験者とは、主要目的を評価するのに十分なデータが得られた被験者とした。

3.2.11.2 解析対象集団

- 安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回受けた全被験者とした。
- マスバランス解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回受け、評価可能な総放射能濃度データ（尿及び便）が得られ、マスバランス解析に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者とした。
- PK 解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回受け、PK パラメータの算出のために投与後 1 時点以上の分析結果を有し、以下に示した規定を満たす被験者とした。
  - 重要な時点（例えば、Cmax 付近）で欠測した検体がない
  - PK 評価に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱がない
  - 嘔吐のような治験薬の吸収が不十分であったと推察されるような有害事象が発現していない

3.2.11.3 マスバランス

尿及び便中の濃度データ、総放射能の回収量並びに投与量に対する回収率の記述統計量［平均値、中央値、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、最小値、最大値、被験者数（n）、幾何平均値及び幾何 CV%］を採取期間ごとに示した。

累積回収量及び投与量に対する累積回収率の記述統計量（平均値、中央値、SD、CV%、最小値、最大値及び n）を示した。

尿、便中及びそれらの総和累積回収量並びに投与量に対する累積回収率の平均値（+ SD）の経時的推移を、線形及び対数スケールで示した。

全ての尿及び便検体の採取情報（採取時間など）を一覧にした。さらに、全ての総放射能濃度、尿及び便の重量並びに全てのマスバランスパラメータを被験者ごとに一覧にした。

3.2.11.4 薬物動態

血漿中濃度、全血中濃度及び B/P 比の記述統計量［平均値、中央値、SD、CV%、最小値、最大値、n、幾何平均値、幾何 CV%、幾何 SD 及び幾何平均値の算出に用いた被験者数（n）］を時点ごとに示した。

全ての PK パラメータの記述統計量（平均値、中央値、SD、CV%、最小値、最大値及び n）を示した。さらに、Tlag 及び Tmax を除く全ての PK パラメータは、幾何平均値、幾何 CV%、幾何 SD 及び幾何平均値の算出に用いた n を示した。

PK 検体の採取情報（採取時間など）及び個々の被験者の比を含む全ての濃度データを一覧にした。

血漿中濃度及び全血中濃度の平均値（+ SD）の経時的推移を、それぞれ線形及び対数スケールで示した。

個々の被験者の投与後実時間に対する血漿中濃度及び全血中濃度の濃度推移を線形及び対数スケールで示した。また、個々の被験者の投与後実時間に対する血漿中濃度又は全血中濃度を重ねたスパゲッティ・プロットを、それぞれ線形及び対数スケールで示した。

3.2.11.5 安全性

安全性評価は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図（12 誘導心電図）及び身体検査に基づいた。有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

3.2.12 結果

3.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験には、年齢が 31～63 歳、体重が 64.6～89.8 kg、BMI が 22.4～30.1 kg/m^2 の白人健康男性 6 例が組み入れられた。全被験者が試験を完了した。

3.2.12.2 マスバランス

健康成人男性に 0.92 mg の[^{14}C]-RPC1063 溶液を単回経口投与したとき、21 日間の検体採取期間にわたって尿及び便中に回収された放射能量の平均値（範囲）は、投与放射能量の 63%（41%～85%）であった。尿中には投与後 10 日間までに投与放射能量の約 26%（19%～32%）が回収され、また、便中には投与後 21 日間までに投与放射能量の約 37%（21%～58%）が回収された。

投与後 24 時間以内では、尿及び便中には投与放射能量のそれぞれ 5.22%及び 0.06%が回収され、それ以降では便中から回収される総放射能は徐々に低下した。

Approved v2.0

3.2.12.3 薬物動態

健康成人男性に 0.92 mg の[^{14}C]-RPC1063 溶液を単回経口投与したとき、血漿中総放射能濃度の Tmax の中央値は 10 時間、Cmax は 1560 pg eq/mL であった。AUC(0-T)は 116000 pg eq･h/mL であり、未変化体であるオザニモドの約 21 倍であった。t1/2 は 99 時間と長く、このことが投与後 21 日までの尿及び便中への回収率が 63%と低かった要因と考えられた。

血漿中オザニモド濃度は投与後緩やかに上昇し、Tmax の中央値は 8 時間であった。オザニモドの Cmax（185 pg/mL）及び AUC(0-T)（5400 pg･h/mL）は、循環血漿中総放射能のそれぞれ 11.9%及び 4.7%であった。オザニモドは血液以外の組織にも多く分布し、Vz/F は 5590 L であった。その後、21 時間の t1/2 で緩やかに消失した。オザニモドの腎クリアランスは 5.73 mL/min であり、尿中にはオザニモドとして投与量の 0.175%が排泄された。

健康成人男性に 0.92 mg の[^{14}C]-RPC1063 溶液を単回経口投与したときの代謝物（RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442）濃度を測定した。その結果、循環血漿中の主要代謝物は RP101988 及び RP101124 であった。

RP101988 は、全ての被験者において投与後 2 時間から血漿中に認められ、Tmax の中央値は 8 時間、AUC(0-T)は総放射能の 4.1%、t1/2 は 15 時間であった。腎クリアランスは 74.6 mL/min であり、尿中には投与量の 2.59%が排泄された。

RP101124 は、投与後 8～12 時間に血漿中に認められ、Tmax の中央値は 24 時間、AUC(0-T)は総放射能の 3.0%であった。t1/2 は 28 時間とオザニモドに比べ長く、消失は生成律速と考えられた。

RP101075 は、投与後 2～6 時間に血漿中に認められ、Tmax の中央値は 8 時間、AUC(0-T)は総放射能の 0.3%であり循環血漿中での割合は少なかった。t1/2 は 23 時間であった。腎クリアランスは 6.56 mL/min であり、尿中には投与量の 0.021%が排泄された。

血漿中 RP101442 濃度は、いずれの時点においても定量下限（8 pg/mL）未満であった。

オザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 の総 AUC(0-T)は、循環血漿中の総放射能の約 12.1%であった。0.92 mg の[^{14}C]-RPC1063 溶液を単回経口投与したときの B/P 比に時間依存性は認められず、投与後 1、6、24 及び 48 時間の平均値（CV%）は、それぞれ 1.04（17.6%）、1.21（26.8%）、0.89（24.5%）及び 0.71（13.3%）であり、総放射能の血球への特異的な結合は 48 時間にわたって認められなかった。

3.2.12.4 安全性

安全性の結果を以下に要約する。

- 健康成人男性に 0.92 mg の[^{14}C]-RPC1063 溶液を単回経口投与したときの安全性が確認され、忍容性は良好であった。
- 死亡、重篤な有害事象及び有害事象は報告されなかった。

Approved v2.0

- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体検査で臨床的に意味のある所見は認められなかった。

3.2.13 結論

- 健康成人男性に 0.92 mg の[^{14}C]-RPC1063 溶液を単回経口投与したとき、検体採取期間中に尿及び便中に回収された放射能の平均値は、それぞれ投与放射能の 26%及び 37%であり、計 63%であった。
- オザニモドの Cmax 及び AUC(0-T)は、循環血漿中総放射能のそれぞれ、約 11.9%及び 4.7%であった。
- オザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 の総 AUC(0-T)は、循環血漿中総放射能の約 12.1%であった。
- オザニモドの Vz/F は 5590 L と大きく、循環血漿中の t1/2 は 21 時間で緩徐に消失した。
- オザニモド及び RP101075 の尿中排泄率の平均値はいずれも投与量の 0.2%未満、また、RP101988 は 3%未満であったことから、腎クリアランスはオザニモド並びにその活性代謝物である RP101988 及び RP101075 の主要な消失経路はではないことが示された。
- 血球に特異的に結合するようなオザニモド関連物質は投与後 2 日間にわたって認められなかった。
- オザニモドの忍容性は良好で、有害事象は報告されなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体検査で臨床的に意味のある所見は認められなかった。

3.3 RPC01-1904 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.3-1）

3.3.1 試験の標題

A Phase 1, Open-label Study to Characterize the Pharmacokinetics and Safety of a Single Oral Dose of RPC1063 in Subjects with Hepatic Impairment

【RPC01-1904 CSR, Synopsis】

3.3.2 治験実施施設及び地域

米国の 3 施設

3.3.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.3.4 試験の相

第 1 相

Approved v2.0

3.3.5 目的

3.3.5.1 主要目的

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者にオザニモド（開発コード：RPC1063）を単回経口投与したときの薬物動態（PK）を肝機能が正常な被験者と比較する。

3.3.5.2 副次目的

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者にオザニモドを単回経口投与したときの安全性を評価する。

3.3.6 試験デザイン

本試験は、第 1 相、オープンラベル、並行群間比較試験であり、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者にオザニモドを単回投与し、軽度の肝機能障害を有する被験者を 8 例（グループ 1）、中等度の肝機能障害を有する被験者を 8 例（グループ 2）、及び肝機能が正常な被験者を最大 16 例（グループ 3）登録した。

治験薬投与前 28 日以内にスクリーニング検査を実施し、適格となった被験者は投与 1 日前（投与前日）から投与 7 日目（グループ 1 及びグループ 2）又は投与 4 日目（グループ 3）まで治験実施医療機関に入院した。全被験者が 1 日目に軽食と共にオザニモド 0.23 mg の単回経口投与を受けた。

グループ 1 及びグループ 2 では投与後 144 時間まで、グループ 3 では投与後 72 時間まで PK 評価用血液検体を連続的に採取した。いずれのグループでも投与前に血漿蛋白結合評価用血液検体を採取した。

安全性評価のため、身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン測定及び臨床検査を各評価時点で実施し、試験期間を通して有害事象をモニタリングした。また、試験期間を通して併用薬をモニタリングした。

追跡調査として、被験者はグループ 1 及びグループ 2 では投与 10 日目 ± 1 日、グループ 3 では投与 7 日目 ± 1 日に来院した。

3.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

グループ 1 では 8 例（計画時：8 例）が治験薬投与を受け、8 例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。グループ 2 では 8 例（計画時：8 例）が治験薬投与を受け、8 例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。グループ 3 では 15 例（計画時：最大 16 例）が治験薬投与を受け、15 例を安全性解析対象集団、14 例を PK 解析対象集団とした。グループ 1 と一致させたグループ 3 の 1 例は、1 日目の投与後（投与から 4 時間 10 分後）に嘔吐したため、PK 解析対象集団から除外した。また、グループ 3 では被験者の重複を許容していたが（3.3.8 項）、実際に 1 例がグループ 1 及びグループ 2 の両方に一致していたため、計画時の 16 例から 15 例に変更となった。

Approved v2.0

3.3.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18～70 歳で、体重 110 ポンド（50 kg）以上、体格指数（BMI）18.0～40.0 kg/m^2 の非アジア人の男性及び妊娠中又は授乳中でない女性（軽度の肝機能障害を有する被験者 8 例、中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例、及び肝機能が正常な被験者最大 16 例）を本試験の組入れ対象とした。

Child-Pugh 臨床評価スコアは、軽度の肝機能障害を有する被験者で 5～6、中等度の肝機能障害を有する被験者で 7～9 であることとした。肝機能が正常な被験者は肝機能障害を有する被験者の体重（± 20%）及び年齢（± 10 歳）と一致させた。肝機能障害を有する被験者と一致させた肝機能が正常な被験者の登録は、重複してもよいこととした。

3.3.9 治験薬及び投与方法

3.3.9.1 治験薬、用法及び用量、投与期間

1 日目にオザニモド 0.23 mg（1 カプセル）を単回経口投与した。

3.3.10 評価項目

3.3.10.1 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

- 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係
- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン及び心電図（12 誘導心電図）の臨床的に意味のある変化

3.3.10.2 薬物動態

オザニモド及びその代謝物［CC112273、RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442（定量可能な場合）］の以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析法にて、実際の PK 検体採取時間に基づいて算出した。

- Cmax
- AUC0-inf：AUC(0-T) + Clast/λz として算出
- AUC(0-T)
- AUC0-12（RP101075 のみ）
- Tmax
- CL/F（オザニモドのみ）
- Vz/F（オザニモドのみ）：投与量/（λz × AUC0-inf）として算出
- λz
- t1/2：ln(2)/λz として算出

オザニモド、CC112273、RP101988 及び RP101075 については、バリデート済みの血漿蛋白結合アッセイが利用可能な場合、以下の非結合形 PK パラメータを算出した。

Approved v2.0

- Fu：非結合形濃度 / 総（結合形 + 非結合形）濃度 × 100 として算出
- AUC0-inf,u：AUC 0-inf × Fu として算出
- AUC(0-T),u：AUC(0-T) × Fu として算出
- AUC0-12,u（RP101075 のみ）：AUC0-12 × Fu として算出
- Cmax,u：Cmax × Fu として算出

生物学的分析法：

オザニモド及びその代謝物（CC112273、RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442）の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（HPLC/MS/MS）を用いて測定した。

オザニモド、CC112273、RP101988 及び RP101075 の血漿蛋白結合濃度を平衡透析及びバリデートされた HPLC/MS/MS を用いて測定した。

3.3.11 統計手法

3.3.11.1 被験者数の設定

被験者数の正式な算出は実施しなかった。肝機能障害の各グループの被験者数は、実際の状況を考慮しつつ FDA Guidance for Industry (2003) on Pharmacokinetics in Patients With Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling を参考に選出した。

3.3.11.2 解析対象集団

PK 解析対象集団は、オザニモド単回投与を受け、評価可能な PK パラメータを 1 つ以上算出するのに十分なオザニモド又は代謝物の血漿中濃度データを有する全被験者とした。

安全性解析対象集団は、オザニモド単回投与を受けた全被験者とし、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性データの全ての解析に用いた。

3.3.11.3 安全性

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（12 誘導心電図）のベースラインから各評価時点までの臨床的に意味のある変化を記述統計量でグループ別に要約した。

有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

3.3.11.4 薬物動態

PK パラメータ及び薬物濃度を PK 解析対象集団に基づいて要約した。欠測データが多い（50%超を占めるなど）場合は記述統計量の算出や解析を行わないこととした。投与後 16 時間（オザニモドの

Approved v2.0

Tmax の中央値の 2 倍）以内に嘔吐した被験者は、薬物濃度及び PK パラメータの記述統計量の算出から除外した。

個々の被験者の濃度-時間プロファイルを一覧に示し、線形及び片対数スケールで図に示した。各被験物質の血漿中薬物濃度を、表及び図（線形及び片対数スケール）を用いて、グループ別及び各評価時点別に記述統計量で要約した。

血漿中薬物濃度及び PK パラメータ（該当する場合は非結合形 PK パラメータを含む）は、被験者数、算術平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、変動係数及び幾何平均値などを適宜用いてグループ別及び各評価時点別に記述統計量で要約した。Tmax については、被験者数、最小値、中央値及び最大値のみを示した。

共分散分析を用いて、肝機能障害がオザニモド及び活性代謝物［CC112273、RP101988、RP101075 及び RP101442（定量可能な場合）］の PK に及ぼす影響を推定した。

共分散分析モデルでは、グループを固定効果、年齢及び体重を共変量とした。濃度関連パラメータ［例：AUC0-inf［又は AUC0-inf の特性を適切に評価できない場合は AUC(0-T)］、総 Cmax 及び非結合形 Cmax］は、対数変換後の値を解析に用いた。軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者（試験群）と被験者背景を一致させた肝機能が正常な被験者（対照群）の AUC0-inf、AUC(0-T)及び Cmax の最小二乗幾何平均比とその 90%信頼区間を示した。グループ 1 の被験者とグループ 1 に一致させた肝機能が正常な被験者との間の解析と、グループ 2 の被験者とグループ 2 に一致させた肝機能が正常な被験者との間の解析は別々に実施した。

各被験物質ごとにフォレストプロットを作成した。

3.3.12 結果

3.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

グループ 1 で 8 例が、グループ 2 で 8 例が、及びグループ 3 で 15 例が治験薬の投与を受け、全員が試験を完了した。グループ 3 の 1 例は、グループ 1 の 1 例とグループ 2 の 1 例の両方に一致していた。

3.3.12.2 安全性

- 死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、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。
- 有害事象は、軽度の肝機能障害を有する被験者 8 例中 2 例（25.0%）、中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例中 1 例（12.5%）、肝機能が正常な被験者 15 例中 4 例（26.7%）で報告された。
- 報告された有害事象は、肝機能が正常な被験者 1 例に報告された中等度の有害事象（頭痛）1 件を除き全て軽度であった。
- 治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は 31 例中 5 例（16.1%）で発現した 7 件であった。

Approved v2.0

- 軽度の肝機能障害を有する被験者 8 例中 1 例（12.5%）に、治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断された有害事象が 1 件（腹部膨満）報告された。
- 肝機能が正常な被験者 15 例中 3 例（20.0%）に、治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断された有害事象が 3 件（頭痛、傾眠及び浮動性めまい）報告された。
- 肝機能が正常な被験者 15 例中 1 例（6.7%）に、治験薬との因果関係が多分関連ありと判断された有害事象が 3 件（頭痛、悪心及び嘔吐）報告された。
- 中等度の肝機能障害を有する被験者に、治験薬と関連ありと判断された有害事象は報告されなかった。

- 臨床検査値、バイタルサイン又は心電図では臨床的に意味があると判断された所見は認められず、測定値又はベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

3.3.12.3 薬物動態

本試験の主要 PK 解析は、オザニモド単回投与後の PK を軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との間で比較することであった。

- オザニモド 0.23 mg の単回経口投与後、軽度の肝機能障害を有する被験者でのオザニモド、CC112273 及び RP101988 の総（結合 + 非結合）全身曝露量［AUC(0-T)］は、肝機能が正常な被験者と比べて、それぞれ約 11%低く、約 31%低く、約 14%高かった。ほとんどの被験者で AUC の特性を適切に評価できなかったため、軽度の肝機能障害が RP101075 の全身曝露量（AUC0-12）に及ぼす影響を評価することができなかった。
- オザニモド 0.23 mg の単回経口投与後、中等度の肝機能障害を有する被験者でのオザニモド、CC112273 及び RP101988 の総（結合 + 非結合）全身曝露量［AUC(0-T)］は、肝機能が正常な被験者に比べてそれぞれ約 27%高く、約 33%低く、約 88%高かった。ほとんどの被験者で AUC の特徴を適切に評価できなかったため、中等度の肝機能障害が RP101075 の全身曝露量（AUC0-12）に及ぼす影響を評価することができなかった。
- オザニモド、CC112273、RP101988 及び RP101075 の Fu は全ての群で同程度であった。
- 以上から、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との間で、オザニモド及び 2 つの主要活性代謝物（CC112273 及び RP101988）の曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

3.3.13 結論

- 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者にオザニモド 0.23 mg を単回経口投与したとき、オザニモド及び 2 つの主要活性代謝物（CC112273 及び RP101988）の曝露量に、肝機能が正常な被験者と比較して臨床的に意味のある差異は認められなかった。
- 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者にオザニモド 0.23 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

Approved v2.0

3.4 RPC01-1905 試験（評価資料：モジュール 5.3.3.3-2）

3.4.1 試験の標題

A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of RPC1063 in Healthy Adult Japanese and Caucasian Subjects【RPC01-1905 CSR, Synopsis】

3.4.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.4.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.4.4 試験の相

第 1 相

3.4.5 目的

3.4.5.1 主要目的

日本人健康成人被験者にオザニモド（開発コード：RPC1063）を単回及び反復経口投与したときの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を白人健康成人被験者と比較し、評価する。

3.4.5.2 副次目的

日本人健康成人被験者にオザニモドを単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.4.6 試験デザイン

本試験は、第 1 相、単盲検、プラセボ対照、並行群間比較コホート試験であり、日本人及び白人健康成人被験者を対象にパート 1 で単回投与を評価した後、パート 2 で反復投与を評価した。パート 1 では、被験者 48 例［体重（± 20%）で調整した日本人・白人ペア 24 組］を組み入れ、オザニモド 0.23、0.46 又は 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 0.25、0.5 又は 1 mg）の単回経口投与（各コホート 6 組、合計 18 組）又はプラセボの単回経口投与（各コホート 2 組、合計 6 組）にランダムに割り付けた。パート 2 では、被験者 20 例［体重（± 20%）で調整した日本人・白人ペア 10 組］をオザニモド（8 組）又はプラセボ（2 組）にランダムに割り付け、用量を漸増して反復経口投与［1～4 日目に 0.23 mg を 1 日 1 回（QD）経口投与、5～7 日目に 0.46 mg を QD 経口投与、8～12 日目に 0.92 mg を QD 経口投与］した。

初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。被験者はオザニモド投与 1 日前から PK 検体の最終採取後まで治験実施医療機関に入院した。パート 1 では、投与後 72 時間まで PK 評価用に採

Approved v2.0

血した。パート 2 では、1、5 及び 8 日目の投与後 24 時間まで、10 及び 11 日目の投与前、及び 12 日目の投与後 72 時間まで PK 評価用に採血した。

薬物代謝酵素［アルコールデヒドロゲナーゼ及びアルデヒドデヒドロゲナーゼを含む］やトランスポーターの遺伝子多型ジェノタイピング用に、適格となった全被験者から投与 1 日前に全血 DNA 検体を採取した。

安全性評価のため、身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン測定、24 時間ホルター心電図モニタリング及び臨床検査を実施し、試験期間を通して有害事象を記録した。試験期間を通して併用薬の使用を記録した。

追跡調査として、被験者はパート 1 では 8 日目 ±2 日、パート 2 では 19 日目 ±2 日に来院することとした。

3.4.7 被験者数（計画時及び解析時）

パート 1 では、白人被験者 25 例（計画時：24 例）に治験薬を投与し、25 例を安全性解析対象集団、19 例を PK 解析対象集団、24 例を PD 解析対象集団とした。白人被験者 1 例が試験を中止したため、補充のため別の被験者を組み入れた。また、日本人被験者 24 例（計画時：24 例）に治験薬を投与し、24 例を安全性解析対象集団、18 例を PK 解析対象集団、24 例を PD 解析対象集団とした。パート 2 では、白人被験者 10 例（計画時：10 例）に治験薬を投与し、10 例を安全性解析対象集団、8 例を PK 解析対象集団、10 例を PD 解析対象集団とした。また、日本人被験者 10 例（計画時：10 例）に治験薬を投与し、10 例を安全性解析対象集団、8 例を PK 解析対象集団、10 例を PD 解析対象集団に含めた。オザニモドを投与しなかった被験者は PK 解析対象集団から除外した。

3.4.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18～55 歳で、体重 99 ポンド（45 kg）以上、体格指数（BMI）18.0～30.0 kg/m^2 の健康な男性及び妊娠中又は授乳中でない健康な女性を本試験の組入れ対象とした。体重（±20%）で調整し、日本人と白人のペアとした。

3.4.9 治験薬及び投与方法

3.4.9.1 被験薬及び対照薬、用法及び用量、投与期間

投与期間：

パート 1 では、1 日目にオザニモド 0.23 mg（1 カプセル）、0.46 mg（1 カプセル）、0.92 mg（1 カプセル）又はプラセボ（1 カプセル）を単回経口投与した。

パート 2 では、1～4 日目にオザニモド 0.23 mg（1 カプセル）を、5～7 日目に 0.46 mg（1 カプセル）を、8～12 日目に 0.92 mg（1 カプセル）又は 1～12 日目にプラセボ（1 カプセル）を QD で反復経口投与した。

Approved v2.0

3.4.10 評価項目

3.4.10.1 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

- 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係
- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、24 時間ホルター心電図、及び心電図（12 誘導心電図）の臨床的に意味のある変化

3.4.10.2 薬物動態

各被験物質の以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析法にて、実際の PK 検体採取時間に基づいて算出した。

- パート 1、並びにパート 2 の 1、5 及び 8 日目での Cmax、並びにパート 2 の 12 日目での Cmax,ss
- パート 1、並びにパート 2 の 1、5 及び 8 日目での Tmax、並びにパート 2 の 12 日目での Tmax,ss
- パート 2 の 1、5 及び 8 日目での 1 投与間隔の Cmin、及びパート 2 の 12 日目での Cmin,ss
- パート 1 の 1 日目、並びにパート 2 の 1 及び 12 日目のみでの AUC(0-T)、パート 1 及びパート 2 の 1 日目のみでの AUC0-inf、パート 2 の 1、5 及び 8 日目での AUC0-12（RP101075 のみ）、パート 2 の 12 日目での AUC0-12,ss（RP101075 のみ）、パート 2 の 1、5 及び 8 日目での 1 投与間隔の AUC(TAU)、並びにパート 2 の 12 日目での AUC(TAU)
- パート 1、並びにパート 2 の 1 及び 12 日目での CL/F（オザニモドのみ）
- パート 1 及びパート 2、並びにパート 2 の 12 日目での Vz/F（オザニモドのみ）
- λz（パート 1 及びパート 2）
- t1/2（パート 1 のみ）
- PTR（パート 2 の 12 日目）
- 代謝物［RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442（定量可能な場合）］の AUC0-inf（パート 1）及び AUC(TAU)（パート 2 の 12 日目）（モル単位に基づく）の親化合物（オザニモド）に対する比

生物学的分析法：

オザニモド及びその代謝物（RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442）の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

3.4.10.3 薬力学

オザニモドの PD は、リンパ球数（ベースラインからの変化量及び変化率を含む）を用いて評価した。

Approved v2.0

3.4.11 統計手法

3.4.11.1 被験者数の設定

本試験では正式な被験者数の算出は行わなかった。各用量に組み入れる白人及び日本人をそれぞれ8～10例とすることは本試験の目的を達成するうえで十分な被験者数であると考えられた。

3.4.11.2 解析対象集団

- ランダム化集団は、ランダム化された全被験者とし、被験者の内訳の解析に用いた。
- PK解析対象集団は、オザニモドの投与を1回以上受け、評価可能なPKパラメータを1つ以上算出するのに必要なオザニモド又は代謝物の血漿中濃度データを有する全被験者とした。
- PD解析対象集団は、オザニモド又はプラセボの投与を1回以上受け、評価可能なPDデータを有する全被験者とした。
- 安全性解析対象集団は、オザニモド又はプラセボの投与を1回以上受けた全被験者とし、人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性データの全ての解析に用いた。

3.4.11.3 安全性

安全性評価は、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査、バイタルサイン、コロンビア自殺評価スケール（Part 2 のみ）、24 時間ホルター心電図（第二度以上の房室ブロック及び洞休止のみ）及び心電図パラメータのベースラインから各評価時点までの臨床的に意味のある変化に基づいた。集計は、人種別、用量別、パート別、来院時点別、及び評価時点別に記述統計量を用いて要約した。パート 1 では、単回経口投与の用量ごとのプラセボ群でのデータを人種別に併合した。

安全性解析はいずれも安全性解析対象集団を用いて実施した。有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

3.4.11.4 薬物動態

PK パラメータ及び薬物濃度を PK 解析対象集団に基づいて要約した。欠測データが多い（50%超を占めるなど）場合は記述統計量の算出や解析を行わないこととした。投与後 16 時間（オザニモドの Tmax の中央値の 2 倍）以内に嘔吐した被験者は、薬物濃度及び PK パラメータの記述統計量の算出から除外した。

各被験物質の薬物動態パラメータを一覧で示し、欠測データのないPK解析対象被験者数、算術平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値、最大値、変動係数及び幾何平均値などを適宜用いて記述統計量により要約した。Tmax については、PK 解析対象被験者数、最小値、中央値及び最大値のみを示した。パート 2 の維持用量の定常状態評価は、9～12 日目のトラフ濃度を目視で確認した。

パート 1 で日本人及び白人被験者の PK を比較するため、オザニモド、活性代謝物［RP101988、RP101075 及び RP101442（定量可能な場合）］の主要 PK パラメータ（AUC0-inf 及び Cmax）を対数

Approved v2.0

変換し、人種を固定効果、人種ペアを変量効果とする線形混合効果モデルを用いて評価した。主要PKパラメータについて、白人を基準とした最小二乗幾何平均比とその90%信頼区間（CI）を示した。この解析は用量ごとに実施した。

さらに、パート 1 の各人種群でオザニモドの曝露量が用量に比例して増加する｛用量群間でのAUC0-infの算術平均値［AUC0-infを評価できない場合はAUC(0-T)］及びCmaxの評価に基づく｝と考えられた場合、用量で補正した AUC0-inf 及び Cmax を単回投与の 3 用量で併合し、人種を固定効果、人種ペアを変量効果とする混合効果モデルで評価した。主要PKパラメータについて、白人を基準とした最小二乗幾何平均比とその90%CIを示した。

パート 2 で日本人及び白人被験者の PK を比較するため、オザニモド、活性代謝物［RP101988、RP101075 及び RP101442（定量可能な場合）］の PK パラメータ［AUC(TAU)、Cmax,ss、Cmin,ss］を対数変換し、人種を固定効果、人種ペアを変量効果とする線形混合効果モデルで評価した。

3.4.11.5 薬力学

リンパ球数及びそのベースラインからの変化量及び変化率は、記述統計量を用いて、各パートの各評価時点で人種別及び用量別に要約した。

パート 2 では平均値（SD）及びベースラインからの変化量及び変化率を日本人及び白人で比較できるように示した。

3.4.12 結果

3.4.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳を 3.4.7 項に示す。パート 1 では、白人被験者 1 例が 1 日目にオザニモド 0.46 mg を単回経口投与された後、3 日目に試験を中止した。被験者の最後の PK 検体は 1 日目の投与から 36 時間後に採取されたが PK 評価には不十分であったため、白人被験者が 1 例補充された。

被験者のベースライン及び人口統計学的特性は、投与群間で均衡がとれていた。

3.4.12.2 安全性

試験期間中に認められた全ての有害事象（安全性解析対象集団：白人、日本人、全体）及び因果関係別の有害事象（安全性解析対象集団：白人、日本人、全体）の表をそれぞれ【APPENDIX 1、APPENDIX 2、APPENDIX 3】及び【APPENDIX 4、APPENDIX 5、APPENDIX 6】に示す。

- 死亡に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 1 件の重篤な有害事象（食物アレルギー）が発現したが、オザニモドと関連なしと判断された。
- 治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。パート 1 で白人被験者 1 例に報告された中等度の重篤な有害事象（食物アレルギー）1 件を除き、有害事象はいずれも軽度であった。

Approved v2.0

- パート 1 では、プラセボ投与を受けた白人被験者 6 例中 2 例（33.3%）、オザニモド 0.23 mg 投与を受けた白人被験者 6 例中 1 例（16.7%）に有害事象が発現した。オザニモド 0.46 又は 0.92 mg 投与を受けた白人被験者に有害事象は発現しなかった。
- パート 1 では、日本人被験者での有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。プラセボ、オザニモド 0.46 及び 0.92 mg 投与を受けた日本人被験者でそれぞれ 6 例中 2 例（33.3%）に有害事象が発現し、オザニモド 0.23 mg 投与を受けた日本人被験者 6 例中 1 例（16.7%）に有害事象が発現した。
- パート 2 では、オザニモド投与を受けた白人被験者 8 例中 7 例（87.5%）及び日本人被験者 8 例中 2 例（25.0%）に有害事象が発現した。プラセボ投与を受けた白人又は日本人被験者で有害事象は発現しなかった。

- 臨床検査値、バイタルサイン又は心電図で臨床的に意味のあるものであると判断されたものはなく、測定値又はベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。
- パート 2 の被験者に自殺念慮は認められなかった。
- パート 1 では、オザニモド 0.92 mg 単回投与後の 24 時間ホルター心電図で 2 例の日本人被験者に以下の事象が認められた。1 例では 2 つの独立した所見として、投与後約 17 時間及び 18 時間に洞休止（いずれも 2 秒間持続）が認められ、もう 1 例では投与後約 21 時間に 5 秒間持続するモビッツ I 型第二度房室ブロックが認められた。

3.4.12.3 薬物動態

<u>パート 1：日本人及び白人被験者との間でのオザニモド単回投与後の PK の比較</u>

パート 1 の主要 PK 解析では、単回投与後の PK を日本人被験者と白人被験者との間で比較した。オザニモドの AUC 及び Cmax は、白人及び日本人のいずれにおいても、0.23 mg から 0.92 mg の間で用量に比例して増加すると考えられた。

- 単回経口投与後のオザニモドの曝露量は日本人被験者では白人被験者よりも約 33%～45%高かったが、主要活性代謝物 RP101988 の曝露量は日本人被験者でわずかに低く（8%～15%）、副次的活性代謝物 RP101075 の曝露量に明らかな人種差は認められなかった。曝露量の分布は人種間で大きく重複しており、これらのわずかな差は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

<u>パート 2：日本人及び白人被験者との間でのオザニモド反復投与後の PK の比較</u>

パート 2 の主要 PK 解析では、各投与日の PK をパート 2 に組み入れられた日本人被験者と白人被験者との間で比較した。この解析には、定常状態（12 日目）での GLSMR 及びその 90%CI の比較を含めた。

- 白人被験者と比べて日本人被験者では定常状態におけるオザニモドの曝露量は約 25%～31%高かったが、主要活性代謝物 RP101988 の曝露量はわずかに低かった（9%～17%）。RP101075 の Cmax,ss は日本人被験者で 21%高かったが、AUC(TAU)及び Cmin,ss では日本人被験者で白人被験者と比較して明らかな差は認められなかった。

Approved v2.0

3.4.12.4 薬力学

- 12 日間の反復投与（7 日間の漸増投与後、維持用量として 0.92 mg QD を 5 日間投与）を行ったところ、日本人及び白人被験者でのリンパ球数のベースラインからの減少率（SD）は最大で 40.9%（17.8%）及び 47.3%（10.7%）であった。リンパ球数のベースラインからの変化率は人種間で重複しており、減少率の差は小さかった。

3.4.13 結論

- 白人被験者と比較して、日本人被験者におけるオザニモドの PK 及び PD に臨床的に意味のある明らかな差異は認められなかった。
- 日本人及び白人の健康成人被験者にオザニモドを単回経口投与及び漸増投与を伴う反復経口投与を行ったときの安全性及び忍容性は良好であった。

3.5 RPC01-1906 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.3-3）

3.5.1 試験の標題

A Phase 1, Open-Label Study to Characterize the Pharmacokinetics and Safety of a Single Oral Dose of Ozanimod in Subjects With End Stage Renal Disease

【RPC01-1906 CSR, Synopsis】

3.5.2 治験実施施設及び地域

米国の 2 施設

3.5.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.5.4 試験の相

第 1 相

3.5.5 目的

3.5.5.1 主要目的

末期腎不全を有する被験者にオザニモド（開発コード：RPC1063）を単回経口投与したときの薬物動態（PK）を腎機能が正常な被験者と比較する。

3.5.5.2 副次目的

末期腎不全を有する被験者にオザニモドを単回経口投与したときの安全性を評価する。

Approved v2.0

3.5.6 試験デザイン

本試験は、第 1 相、オープンラベル、単回投与試験であり、末期腎不全を有する被験者 8 例（血液透析の有無を問わない）及び腎機能が正常の被験者 8 例を対象とした。

治験薬投与前 28 日以内にスクリーニング検査を実施し、適格となった被験者は全員が 1 日目にオザニモド 0.23 mg の単回経口投与を受けることとした。血液透析を受けている末期腎不全を有する被験者は、血液透析直後にオザニモドを投与し、72 時間の PK 評価用の採血が完了するまで次の血液透析は行わないこととした（血液透析の非施行期間）。投与 10 日目 ± 2 日に電話による追跡調査を実施することとした。

オザニモド及びその代謝物を測定するため、オザニモド投与後 72 時間まで PK 評価用血液検体及び尿検体を連続的に採取することとした。血漿蛋白結合評価用検体は投与前に採取することとした。安全性及び忍容性を評価するため、身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通して有害事象をモニタリングした。

3.5.7 被験者数（計画時及び解析時）

16 例（計画時：16 例）が治験薬投与を受け、16 例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。

3.5.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18～70 歳で、体重 110 ポンド（50 kg）以上、体格指数（BMI）18.0～40.0 kg/m^2 の非アジア人の男性及び妊娠中又は授乳中でない女性を本試験の組入れ対象とした。血液透析の有無を問わない末期腎不全を有する被験者 8 例及び腎機能が正常の被験者 8 例を対象集団とし、腎機能が正常の被験者は末期腎不全を有する被験者と体重（± 20%）及び年齢（± 10 歳）を一致させた。

3.5.9 治験薬及び投与方法

3.5.9.1 治験薬、用法及び用量、投与期間

1 日目にオザニモド 0.23 mg（1 カプセル）を単回経口投与した。

末期腎不全を有する被験者を「試験群」とし、腎機能が正常な被験者を「対照群」とした。

3.5.10 評価項目

3.5.10.1 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

- 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係
- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン及び心電図（12 誘導心電図）の臨床的に意味のある変化

Approved v2.0

3.5.10.2 薬物動態

オザニモド及び代謝物（CC112273、RP101988 及び RP101075）の以下の PK パラメータを、ノンコンパートメント解析法にて、実際の PK 検体採取時間に基づいて算出した。

- Cmax
- AUC0-inf
- AUC(0-T)
- AUC0-12（RP101075 のみ）
- Tmax
- CL/F
- CLR
- Vz/F
- λz
- t1/2
- Fu
- AUC0-inf,u
- AUC(0-T),u
- Cmax,u
- AUC0-12,u（RP101075 のみ）

生物学的分析法：

オザニモド及びその代謝物（CC112273、RP101988、RP101075、RP101442 及び RP101124）の血漿中濃度及びオザニモド及びその代謝物（RP101988 及び RP101075）の尿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（HPLC/MS/MS）を用いて測定した。オザニモド及びその代謝物（RP101988 及び RP101075）の血漿蛋白結合濃度は、平衡透析後バリデートされた HPLC/MS/MS を用いて測定した。

3.5.11 統計手法

3.5.11.1 被験者数の設定

被験者数の正式な算出は実施しなかった。末期腎不全を有する被験者数は、実際の状況を考慮しつつ FDA Revised Draft Guidance for Industry (March 2010) on Pharmacokinetics in Patients With Impaired Renal Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling を参考に決定した。

3.5.11.2 解析対象集団

PK 解析対象集団は、オザニモド単回投与を受け、評価可能な PK パラメータを 1 つ以上算出するのに十分なオザニモド又はその代謝物の血漿中濃度データを有する全被験者とした。

安全性解析対象集団は、オザニモド単回投与を受けた全被験者とし、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性データの全ての解析に用いた。

Approved v2.0

3.5.11.3 安全性

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（12 誘導心電図）のベースラインから各評価時点までの臨床的に意味のある変化を記述統計量で要約した。

3.5.11.4 薬物動態

血漿中濃度については、定量不能なデータの補完後、評価時点で欠測データのない被験者が各群で 4 例以上存在する場合に図表に要約した。測定された濃度はいずれも、他の箇所に要約されていない場合も含め、個々の被験者の血漿中薬物濃度の時間推移の図表中に示した。PK パラメータについては、各群で 3 例以上得られた場合のみ要約した。投与後 16 時間（オザニモドの Tmax の中央値の 2 倍）以内に嘔吐した被験者は、薬物濃度及び PK パラメータの記述統計量から除外した。

各被験物質の個々の被験者の濃度-時間を一覧にし、線形及び片対数スケールで図に示した。各被験物質の血漿中薬物濃度を、表及び図（線形及び片対数スケール）を用いて、群別及び各評価時点別に記述的統計量で要約した。

血漿中薬物濃度及び PK パラメータは、被験者数、定量限界未満の被験者数、算術平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値、最大値、変動係数、幾何平均値、及び自然対数変換データの SD の指数値の平方根（$SQRT(\exp(s_{ln}^2)-1)$）として算出した幾何平均変動係数などを適宜用いて腎機能群別及び各評価時点別に記述統計量で要約した。Tmax については、被験者数、最小値、中央値及び最大値のみを示した。

固定効果モデルを用いて、腎機能障害がオザニモド及びその活性代謝物（RP101988 及び RP101075）の PK に与える影響を算出した。

本モデルでは、群を固定効果とした。濃度関連パラメータ｛例：AUC0-inf［AUC0-inf の特性を適切に評価できない場合は AUC(0-T)］、総 Cmax 及び非結合形 Cmax｝は、対数変換後の値を解析に用いた。末期腎不全を有する被験者（試験群）と被験者背景を一致させた腎機能が正常な被験者（対照群）の AUC0-inf［AUC0-inf の特性を適切に評価できない場合は AUC(0-T)］及び Cmax の最小二乗幾何平均比とその 90%信頼区間を示した。

各被験物質の蛋白結合（Fu 及び蛋白結合率）を要約し、一覧表に示した。

3.5.12 結果

3.5.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

登録された 16 例の全員が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

Approved v2.0

3.5.12.2 安全性

- 死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 全体で 7 件の有害事象が報告された。末期腎不全を有する被験者 2 例（25.0%）で合計 6 件の有害事象が報告され、腎機能が正常な被験者 1 例（12.5%）で 1 件の有害事象が報告された。
- 最も多く報告された有害事象は頭痛及び悪心であり、それぞれ末期腎不全を有する被験者 2 例に報告された。その他の有害事象はそれぞれ各 1 例に報告された。
- 有害事象の大部分は軽度であった。末期腎不全を有する被験者 1 例に発現した 2 件の有害事象（頭痛及び悪心）は中等度であった。
- 有害事象はいずれも治験薬と関連なし又は関連ないらしいと判断された。
- 臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味があると判断された所見は認められず、測定値又はベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

3.5.12.3 薬物動態

本試験の主要 PK 解析は、オザニモド単回投与後の PK を、末期腎不全を有する被験者と被験者背景を一致させた腎機能が正常な被験者との間で比較することであった。

オザニモド 0.23 mg の単回経口投与後、末期腎不全を有する被験者でのオザニモド、CC112273 及び RP101988 の総（結合 + 非結合）全身曝露量［AUC(0-T)］は、腎機能が正常な被験者と比べて、それぞれ約 27%高く、23%低く、67%高かった。RP101075 ではほとんどの被験者で AUC の特性を適切に評価できなかったため、末期腎不全が RP101075 の曝露量に及ぼす影響を評価することができなかった。

オザニモド、CC112273、RP101988 及び RP101075 の非結合形パラメータの変化量は、総（結合 + 非結合）パラメータの変化量と同程度であった。

3.5.13 結論

- オザニモド 0.23 mg を単回経口投与したとき、オザニモド及び主要活性代謝物（CC112273 及び RP101988）の曝露量に、末期腎不全を有する被験者と腎機能が正常な被験者との間で臨床的に意味のある差異は認められなかった。
- 末期腎不全を有する被験者又は腎機能が正常な被験者にオザニモド 0.23 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

3.6 RPC01-1901 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-1）

3.6.1 試験の標題

A Randomized, Three-Period, Crossover Study of the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of RPC1063 in Healthy Adult Subjects

Approved v2.0

【RPC01-1901 CSR, Synopsis】

3.6.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.6.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.6.4 試験の相

第 1 相

3.6.5 目的

3.6.5.1 主要目的

健康成人被験者にオザニモド（開発コード：RPC1063）を単回経口投与したときの薬物動態（PK）に及ぼす高脂肪食及び低脂肪食の影響を評価する。

3.6.5.2 副次目的

健康成人被験者にオザニモドを空腹時及び食後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.6.6 試験デザイン

本試験は、健康成人被験者を対象にオザニモドを空腹時 1 回及び食後 2 回それぞれ単回投与する第 1 相、単施設、オープンラベル、ランダム化、3 期クロスオーバー試験であった。

治験薬初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。

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。

オザニモド及びその代謝物（RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442）を測定するため、各投与後 72 時間まで PK 評価用血液検体を連続的に採取した。安全性及び忍容性を評価するため、身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通して有害事象をモニタリングした。

Approved v2.0

3.6.7 被験者数（計画時及び解析時）

24 例（計画時：24 例）が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団、最大の PK 解析対象集団及び PK 評価可能集団に含まれた。

3.6.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18～55 歳で、体重 110 ポンド（50 kg）以上、体格指数（BMI）18.0～30.0 kg/m^2 の喫煙しない健康な成人の男性及び妊娠中又は授乳中でない健康な女性を本試験の組入れ対象とした。

3.6.9 治験薬及び投与方法

3.6.9.1 治験薬、用法及び用量、投与期間

治験薬としてオザニモド 0.92 mg（1 カプセル）を経口投与した。

空腹時投与（対照治療）：

- 投与 A：一晩（10 時間以上）絶食後にオザニモド 0.92 mg を単回投与

食後投与（高脂肪食及び低脂肪食摂取後）（被験治療）：

- 投与 B：一晩（10 時間以上）絶食後、高脂肪朝食摂取開始 30 分後にオザニモド 0.92 mg を単回投与
- 投与 C：一晩（10 時間以上）絶食後、低脂肪朝食摂取開始 30 分後にオザニモド 0.92 mg を単回投与

スクリーニング検査を治験薬投与 28 日前～1 日前に実施した。被験者は投与 1 日前に入院した。投与を 1、8 及び 15 日目に実施し、投与間の休薬期間は 7 日間とした。追跡調査を 22 日目に実施した。試験期間は合計で約 7 週間であった。

3.6.10 評価項目

3.6.10.1 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

- 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）及び重篤な有害事象
- 併用薬
- 身体所見
- バイタルサイン
- 心電図（12 誘導心電図）
- 臨床検査値

3.6.10.2 薬物動態

オザニモド及び代謝物（RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442）の以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析法にて、実際の PK 検体採取時間に基づいて算出した。

Approved v2.0

- Cmax
- CL/F（オザニモドのみ）
- Tmax
- AUC(0-T)
- AUC0-inf
- λz
- t1/2
- 終末相における Vz/F

生物学的分析法：

オザニモド及びその代謝物（RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442）の血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

3.6.11 統計手法

3.6.11.1 被験者数の設定

AUC0-inf 及び Cmax を自然対数変換したデータを用いて、食後投与と空腹時投与の母集団幾何平均比（GMR）の 90%信頼区間（CI）が 0.8～1.25 の範囲内に含まれた場合、食事の影響はないと判断した。各投与群の被験者数を 24 例としたとき、AUC0-inf と Cmax のいずれについても片側検定の有意水準を 0.05、各 PK パラメータの自然対数スケールでの投与群間差の標準偏差（SD）を最大 0.35 と仮定した場合、食後又は空腹時の PK パラメータの平均値に違いがあるという帰無仮説を両 PK パラメータで棄却し対立仮説を支持するための検出力は 80%以上となると考えられた。

3.6.11.2 解析対象集団

ランダム化集団は、ランダム化された全被験者とし、被験者の内訳の解析に用いた。

最大の PK 解析対象集団は、治験薬投与を 1 回以上受け、いずれかの濃度時間データが得られている全被験者とした。

PK 評価可能集団は、治験薬投与を 1 回以上受け、評価可能な PK パラメータを 1 つ以上算出するのに十分なオザニモドの血漿中濃度データを有する全被験者とした。

安全性解析対象集団は、治験薬投与を 1 回以上受けた全被験者とし、人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性データの全ての解析に用いた。

3.6.11.3 安全性

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、並びに臨床検査、バイタルサイン及び心電図パラメータについて、ベースラインから各来院時及び各評価時点までの変化を記述統計量で要約した。

有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

Approved v2.0

3.6.11.4 薬物動態

PK パラメータ及び濃度は PK 評価可能集団を用いて要約した。血漿中薬物濃度は、空腹時又は食後投与別及び各規定時点別に記述統計量で要約した。

PK パラメータは、被験者数、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値、変動係数（%）及び幾何平均値などを適宜用いて記述統計量で要約した。

食事の影響の解析：

食事の影響は PK 評価可能集団を用いて解析した。オザニモド及び活性代謝物（RP101988、RP101075 及び RP101442）の主要 PK パラメータ（AUC0-inf、AUC(0-T)及び Cmax）を線形混合効果モデルで解析し、自然対数変換データを用いて空腹時に対する食後の各パラメータの GMR を算出した。線形混合効果モデルでは、投与順序、投与期及び投与を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とした。対数スケールの点推定値及び 90%CI を逆変換して、元のスケールの GMR の推定値を得た。GMR の 90%CI が標準的な同等性の許容域である 80%～125%（0.8～1.25）の範囲内に含まれる場合、食事の影響はないと判断した。90%CI がこれらの範囲から外れた場合、食事が PK パラメータに及ぼす影響を定量化し、記述により説明することとした。

3.6.12 結果

3.6.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

安全性解析対象集団の 24 例の被験者を 6 つの投与順序のそれぞれに 4 例ずつランダムに割り付けた。計 23 例（95.8%）、21 例（87.5%）及び 24 例（100.0%）がそれぞれ投与 A、B 及び C を受けた。6 つの投与順序のうち、4 つの投与順序（ABC、BAC、BCA 及び CAB）に割り付けられた 16 例の被験者は全例が試験を完了した。このうち投与順序 ABC の 1 例は、第 2 投与期で高脂肪食を完食できずにオザニモド投与を受けなかったが試験を継続し、割り付けられた投与順序に従い第 3 投与期で低脂肪食を摂取後にオザニモド投与を受けた。その他の 2 つの投与順序（ACB 及び CBA）に割り付けられた 8 例のうち、3 例が試験を早期に中止した。試験を早期に中止した 3 例は、予定されていた第 3 投与期でのオザニモド投与を受けなかったが、安全性追跡調査来院を完了した。この 3 例の詳細は次のとおりである。投与順序 ACB の 1 例（最終投与は 8 日目）が軽度の有害事象（臨床症状を伴わない肝機能検査異常）により 22 日目に中止した。投与順序 CBA の 1 例（最終投与は 8 日目）が治験実施計画書からの逸脱により 22 日目に中止した（第 3 投与期入院時の尿中薬物検査陽性）。投与順序 ACB の 1 例（最終投与は 8 日目）が治験実施計画書からの逸脱により 22 日目に中止した（この被験者は第 3 投与期で高脂肪食を摂取できなかった）。

3.6.12.2 安全性

安全性の要約を以下に示す。

- 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。

Approved v2.0

- 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。4 例に治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断された有害事象がそれぞれ 1 件発現した［肝機能検査異常、腹痛、頭痛及び第二度房室ブロック（無症候性；モビッツ 1 型）］。
- 1 例で軽度の肝機能検査異常（臨床症状を伴わない）がオザニモドの 2 回目投与の 6 日後（14 日目）の第 3 投与期の入院時に発現し（アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの臨床的に意味のある検査値を含む）、試験中止に至った。3 回目の治験薬投与は行われなかった。本事象は 22 日目までに消失した。
- バイタルサインに関する臨床的に意味のある所見として、1 例で浮動性めまいを伴う収縮期血圧低下が 8 日目の投与前に認められ、ベースライン時に拡張期血圧上昇が認められた 1 例で拡張期血圧上昇が 8 日目に認められた。これらの所見は、治験担当医師によりそれぞれ治験薬と関連なし及び関連ないらしいと判断された。これらの事象は無処置で消失した。
- 身体検査では臨床的に意味のある所見は認められなかった。

3.6.12.3 薬物動態

投与 B を受けなかった 3 例は、投与 C の投与 A との比較でのみ使用した。

オザニモドの薬物動態の結果：

本試験の主要な PK 解析は、最小二乗幾何平均比（GLSMR）及びその 90%CI を算出し、投与 B 及び投与 C を投与 A と比較することであった。

食後投与（高脂肪食又は低脂肪食）での空腹時投与に対する Cmax、AUC(0-T)及び AUC0-inf の GLSMR の 90%CI はいずれも同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であったことから、高脂肪食及び低脂肪食のいずれもオザニモドの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

オザニモドの Tmax の中央値は、空腹時及び低脂肪食摂取後（8.05 時間）と比較して高脂肪食摂取後に 4 時間遅延した（12.00 時間）。しかし、個々の被験者の Tmax の範囲（6.00 から 12.00 時間）はいずれの投与期でも同程度であった。オザニモドの t1/2、CL/F 及び Vz/F の平均値はいずれの投与期でも同程度であった（t1/2：約 19.2 時間、CL/F：177～192 L/h、Vz/F：4746～5253 L）。

RP101988、RP101075 及び RP101442 の薬物動態の結果：

食後投与（高脂肪食又は低脂肪食）での空腹時投与に対する Cmax、AUC(0-T)及び AUC0-inf の GLSMR の 90%CI はいずれも同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であったことから、高脂肪食及び低脂肪食のいずれも RP101988 の曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

高脂肪食摂取後投与での空腹時投与に対する AUC(0-T)の GLSMR の 90%CI は同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であったことから、高脂肪食は RP101075 の AUC(0-T)に影響を及ぼさないこと

Approved v2.0

が示された。高脂肪食摂取後投与での空腹時投与に対する RP101075 の Cmax の GLSMR の 90%CI は、0.80～1.25 の下限からわずかに外れたが、これは臨床的に意味のあるものではないと考えられた。低脂肪食摂取後投与での空腹時投与に対する Cmax 及び AUC(0-T)の GLSMR の 90%CI は同等性の許容域の範囲内（0.80～1.25）であったことから、低脂肪食は RP101075 の曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

代謝物 RP101442 の測定可能な濃度は 1 つのみであった。したがって、RP101442 の薬物動態パラメータは算出せず、濃度データは要約しなかった。

3.6.13 結論

- オザニモドは食事の有無に関わらず服用できる。
- 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。

3.7 RPC01-1902 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-2）

3.7.1 試験の標題

A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effects of a Strong Cytochrome P450 3A and P-glycoprotein Inhibitor (Itraconazole) and Inducer (Rifampin) on the Single-Dose Pharmacokinetics of RPC1063 In Healthy Adult Subjects

【RPC01-1902 CSR, Synopsis】

3.7.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.7.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.7.4 試験の相

第 1 相

3.7.5 目的

3.7.5.1 主要目的

健康成人被験者にオザニモド（開発コード：RPC1063）を単回投与したときの薬物動態（PK）に対して、チトクローム P450（CYP）3A 及び P 糖蛋白（P-gp）の強い阻害薬であるイトラコナゾール並

Approved v2.0

びに CYP3A 及び P-gp の強い誘導薬である rifampin（日本での一般名：リファンピシン）が及ぼす影響を評価する。

3.7.5.2 副次目的

健康成人被験者にイトラコナゾール又は rifampin との併用下又は非併用下で、オザニモドを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.7.6 試験デザイン

本試験は、健康成人被験者を対象とした並行群間比較による第 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、薬物相互作用（DDI）試験であった。

治験薬初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。

36 例の被験者を組み入れ、それぞれ 18 例ずつ 2 群に分ける計画とした。第 1 群及び第 2 群の被験者は、2 つの連続する投与期で以下の投与を受けた。

- 第 1 群投与期 1：
  - 投与 A：一晩絶食後にオザニモド 0.23 mg を単回経口投与（1 日目）し、7 日間休薬した。
- 第 1 群投与期 2：
  - 投与 B：8～10 日目にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回（QD）投与した。
  - 投与 C：11 日目にイトラコナゾール 200 mg + オザニモド 0.23 mg を投与後、12～16 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD 投与した。
  - 投与 B 及び投与 C のいずれにおいても、イトラコナゾールは軽食を摂取後に投与することとしたが、例外として、11 日目（投与 C）のイトラコナゾールは一晩絶食後に投与することとした。11 日目のイトラコナゾール投与 1 時間後にオザニモド 0.23 mg を単回経口投与した。
- 第 2 群投与期 1：
  - 投与 D：一晩絶食後にオザニモド 0.92 mg を単回経口投与（1 日目）し、7 日間休薬した。
- 第 2 群投与期 2：
  - 投与 E：8～13 日目、空腹時（食事の 1 時間前又は食時の 2 時間後）に rifampin 600 mg を QD 投与した。
  - 投与 F：一晩絶食後、14 日目に rifampin 600 mg + オザニモド 0.92 mg を投与した。

オザニモド及び代謝物の血漿中濃度測定のため、オザニモド投与前及びオザニモド投与後 72 時間まで PK 評価用血漿検体を連続的に採取することとした。加えて、第 1 群投与期 2 では、オザニモド投与後 144 時間まで PK 評価用血漿検体を採取することとした。安全性及び忍容性を評価するため、身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通して有害事象をモニタリングした。

投与期 2 のオザニモドの投与は投与期 1 と時間を一致させることとした。追跡調査として、被験者は投与期 2 の最後の PK 検体採取から 7 ± 2 日後に来院することとした。

Approved v2.0

3.7.7 被験者数（計画時及び解析時）

第 1 群では 18 例（計画時：18 例）が治験薬投与を 1 回以上受けた。18 例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。

第 2 群では 18 例（計画時：18 例）が治験薬投与を 1 回以上受けた。18 例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。

3.7.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18～55 歳で、体重 110 ポンド（50 kg）以上、体格指数（BMI）18.0～30.0 kg/m^2 の喫煙しない健康な成人の男性及び妊娠中又は授乳中でない健康な女性を本試験の組入れ対象とした。

3.7.9 治験薬及び投与方法

3.7.9.1 治験薬、用法及び用量、投与期間

第 1 群では、1 日目及び 8～16 日目に治験薬を投与した（合計 10 日間）。第 2 群では、1 日目及び 8～14 日目に治験薬を投与した（合計 8 日間）。

被験薬として、第 1 群ではオザニモド 0.23 mg カプセル（1 及び 11 日目）、第 2 群ではオザニモド 0.92 mg カプセル（1 及び 14 日目）を単回経口投与した。被験薬以外の治験使用薬として、第 1 群ではイトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル、8～16 日目）、第 2 群では rifampin 600 mg（300 mg カプセル、8～14 日目）を 1 日 1 回経口投与した。

投与 A（オザニモド 0.23 mg）及び投与 D（オザニモド 0.92 mg）を対照治療とみなした。投与 C（オザニモド + イトラコナゾール）及び投与 F（オザニモド + rifampin）を被験治療とみなした。

3.7.10 評価項目

3.7.10.1 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

- 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）及び重篤な有害事象
- 併用薬
- 身体所見
- バイタルサイン
- 心電図（12 誘導心電図）
- 臨床検査値

3.7.10.2 薬物動態

オザニモド及びその代謝物（RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442）の以下に示す PK パラメータを、ノンコンパートメント解析法にて実際の PK 検体採取時間に基づいて算出した。

- Cmax

Approved v2.0

- Tmax
- AUC(0-T)
- AUC0-inf
- CL/F（オザニモドのみ）
- 終末相における Vz/F（オザニモドのみ）
- λz
- t1/2

生物学的分析法：

オザニモド及びその代謝物（RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442）の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

3.7.11 統計手法

3.7.11.1 被験者数の設定

対数スケールでの幾何平均比（GMR）の算出に 2 回の片側検定を行うアルゴリズムを用いたところ、評価可能被験者数を各群 14 例としたとき、オザニモドの被験者内変動係数（CV%）を 20%と仮定し、GMR の期待値が 1 に等しいと仮定した場合、80%～125%の同等性の許容域に基づいて、臨床的に意味のある DDI が認められないことを示すための検出力は約 80%となると考えられた。脱落例を見込んで各群 18 例を登録することとした。

3.7.11.2 解析対象集団

PK 解析対象集団は、オザニモド投与を 1 回以上受け、評価可能な PK パラメータを 1 つ以上算出するのに十分なオザニモド又は代謝物の血漿中濃度データを有する全被験者とした。

安全性解析対象集団は、オザニモド投与を 1 回以上受けた全被験者とし、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性データの全ての解析に用いた。

3.7.11.3 安全性

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（12 誘導心電図）のベースラインから各来院時及び各評価時点までの臨床的に意味のある変化を記述統計量で要約した。

有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

3.7.11.4 薬物動態

各被験物質の血漿中薬物濃度は、群別、投与別及び規定時点別に記述統計量で要約した。各被験物質の PK パラメータを一覧で示し、被験者数（n）、算術平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大

Approved v2.0

値、CV%、及び幾何平均値などの記述統計量を適宜用いて要約した。Tmax については、n、最小値、中央値、及び最大値のみを示した。

オザニモド及び活性代謝物（RP101988、RP101075及びRP101442）の主要PKパラメータ（AUC0-inf、AUC(0-T)及び Cmax）を線形混合効果モデルで解析し、オザニモド単独投与（投与 A 又は D）に対するオザニモドとイトラコナゾール又はrifampinの併用投与（投与C又は投与F）の各パラメータのGMRを群別に算出した。GMRの算出には自然対数変換したデータを用いた。割り付けられた群で3つの投与を完了し、比較対象の投与のPKパラメータが得られた被験者のみを比較に用いた。線形混合効果モデルでは、投与を固定効果、被験者を変量効果とした。対数スケールの点推定値及び 90%信頼区間（CI）を逆変換して、元のスケールの GMR の推定値を得た。GMR の 90%CI が標準的な同等性の許容域である 80%～125%の範囲内に含まれる場合、臨床的に意味のある DDI は認められないと判断した。90%CI がこれらの範囲から外れる場合、CYP3A 又は P-gp 調節薬がオザニモドの PK に及ぼす影響を定量化し、臨床的意義を記述することとした。

3.7.12 結果

3.7.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

全被験者を安全性解析対象集団に含めた。

第 1 群では、18 例が投与 A、17 例が投与 B、16 例が投与 C を受け、16 例が試験を完了した。2 例が同意を撤回し、試験を早期に中止した。別の 1 例は、投与 B でイトラコナゾール投与期間中に発現したオザニモドと関連のない発疹のため治験薬の投与（すなわち、投与 C での残りのイトラコナゾール投与）を中止したが、治験は完了した。

第 2 群では、18 例が投与 D、17 例が投与 E、16 例が投与 F を受け、16 例が試験を完了した。2 例が試験を早期に中止した。早期中止の理由は、1 例が同意撤回によるもの、1 例が有害事象（投与 D で発現した第二度房室ブロック）によるものであった。

3.7.12.2 安全性

- 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。有害事象を発現した被験者数を群及び投与別に以下に示す。
  - 第 1 群：
    オザニモド投与：2 例（11.1%）、イトラコナゾール投与：1 例（5.9%）、イトラコナゾール + オザニモド投与：4 例（25.0%）
  - 第 2 群：
    オザニモド投与：3 例（16.7%）、rifampin 投与：2 例（11.8%）、rifampin + オザニモド投与：5 例（31.3%）

Approved v2.0

- 第 1 群で 2 例以上に発現した、オザニモドと関連ありと判断された主な有害事象は、頭痛［2 例（11.1%）］であった。第 2 群のオザニモド投与では、2 例以上に発現した有害事象は報告されなかった。
- いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であった。
- 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。
- 1 例にオザニモド 0.92 mg の単回投与後に第二度房室ブロック（無症候性）が発現し、治験担当医師によりオザニモドと関連ありと判断された。当該有害事象は自然に消失したが、治験薬の投与中止（最終投与：投与 D、1 日目）及び試験中止（6 日目）に至った。本事象は約 11 時間で消失した。他の 1 例に投与 D でのオザニモド 0.92 mg の投与後に第一度房室ブロックが発現し、投与 F でのオザニモド 0.92 mg 投与後に同事象が再発した。この有害事象は治験担当医師によりオザニモドと多分関連ありと判断された。投与量は変更されず、被験者は試験を完了した。13 日目に実施された次の心電図検査の時点で本事象はすでに消失していた。
- 1 例に投与 B でのイトラコナゾール投与後に発疹が発現した。本事象は投与 C の 13 日目に治験薬の投与中止に至った。本事象はオザニモドと関連なしと判断され、本被験者の治験終了前に消失した。
- 1 例に rifampin + オザニモド投与の約 9 日後に臨床的に意味のあるアラニン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高値が認められた。本事象は肝機能検査異常の有害事象として報告され、重症度は軽度で、治験薬と関連あるかもしれないと判断された。
- バイタルサイン及び身体検査では臨床的に意味のある所見は認められなかった。

3.7.12.3 薬物動態

<u>第 1 群：イトラコナゾールがオザニモドに及ぼす影響</u>

第 1 群の主要な PK 解析は、最小二乗幾何平均比及びその 90%CI を算出し、投与 C（イトラコナゾールとオザニモドの反復投与）を投与 A（オザニモド単独投与）と比較することであった。

イトラコナゾールの反復投与はオザニモド及び RP101988 の曝露量に影響を及ぼさなかったが、RP101075 の曝露量をわずかに減少（約 25%）させた。

<u>第 2 群：rifampin がオザニモドに及ぼす影響</u>

第 2 群の主要な PK 解析は、最小二乗幾何平均比及びその 90%CI を算出し、投与 F（rifampin とオザニモドの反復投与）を投与 D（オザニモド単独投与）と比較することであった。

rifampin はオザニモド及び RP101075 の AUC を減少させたが（それぞれ約 25%及び約 14%）、RP101988 の AUC を約 15%増加させた。

Approved v2.0

rifampin はオザニモドの Cmax を約 14%低下させたが、RP101988 及び RP101075 の Cmax をそれぞれ約 70%及び約 20%上昇させた。

3.7.13 結論

- 本試験の結果から、CYP3A 及び P-gp がオザニモドの全体的な代謝及び分布に及ぼす影響は小さいことが示された。
- 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。

3.8 RPC01-1903 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-3）

3.8.1 試験の標題

A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Cyclosporine, a Strong Inhibitor of Both P-glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein, on the Single-Dose Pharmacokinetics of RPC1063 in Healthy Adult Subjects

【RPC01-1903 CSR, Synopsis】

3.8.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.8.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.8.4 試験の相

第 1 相

3.8.5 目的

3.8.5.1 主要目的

健康成人被験者にオザニモド（開発コード：RPC1063）を単回投与したときのオザニモド及びその代謝物の薬物動態（PK）に対して、P 糖蛋白及び乳癌耐性蛋白質の強い阻害薬であるシクロスポリンが及ぼす影響を評価する。

3.8.5.2 副次目的

健康成人被験者にシクロスポリンとの併用又は非併用下でオザニモドを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

Approved v2.0

3.8.6 試験デザイン

本試験は、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り、健康成人被験者を対象にオザニモドを単回投与した。初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。被験者 18 例を連続する 2 投与期に組み入れオザニモド 0.23 mg を単回投与した。投与期 1 では一晩絶食後にオザニモド 0.23 mg を単回経口投与した（投与 A）。投与期 2 では、一晩絶食後にオザニモド 0.23 mg の単回経口投与とシクロスポリン 600 mg を併用で単回経口投与した（投与 B）。投与 A と B の間に 7 日間の休薬期間を設けた。

オザニモドの各投与後 72 時間まで PK 評価用血液検体を連続的に採取し、オザニモド及びその代謝物を測定した。安全性及び忍容性を評価するため、身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通して有害事象をモニタリングした。

3.8.7 被験者数（計画時及び解析時）

被験者 18 例（計画時：18 例）が治験薬投与を受け、18 例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。オザニモドの Tmax の中央値の 2 倍の時点以前に嘔吐した 2 例は、投与 B の PK 解析対象集団から除外した。

3.8.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18～55 歳で、体重 110 ポンド（50 kg）以上、体格指数（BMI）18.0～30.0 kg/m^2 の喫煙しない健康な成人の男性及び妊娠中又は授乳中でない健康な女性を本試験の組入れ対象とした。

3.8.9 治験薬及び投与方法

3.8.9.1 治験薬、用法及び用量、投与期間

投与期 1（投与 A）では、一晩（10 時間以上）絶食後にオザニモド 0.23 mg カプセルを単回経口投与した。

投与期 2（投与 B）では、一晩（10 時間以上）絶食後にオザニモド 0.23 mg カプセルの単回経口投与との併用でシクロスポリン（modified）100 mg カプセルを 6 カプセル経口投与した。

投与期間：

スクリーニングは治験薬投与 28 日前～投与 2 日前に実施した。被験者は投与 1 日前及び投与 7 日目に入院した。投与を 1 及び 8 日目に実施し、休薬期間は投与期 1 の後 7 日間とした。追跡調査を投与 15 日目 ± 2 日に実施することとした。試験期間は合計で約 43 日間（6 週間）であった。

3.8.10 評価項目

3.8.10.1 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

Approved v2.0

- 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）及び重篤な有害事象
- 併用薬
- 身体検査
- バイタルサイン
- 心電図（12 誘導心電図）
- 臨床検査値

3.8.10.2 薬物動態

オザニモド及びその代謝物（RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442）の以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析法にて、実際の PK 検体採取時間に基づいて算出した。

- Cmax
- Tmax
- AUC(0-T)
- AUC0-inf
- CL/F（オザニモドのみ）
- Vz/F（オザニモドのみ）
- λz
- t1/2

生物学的分析法：

オザニモド及びその代謝物（RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442）の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

3.8.11 統計手法

3.8.11.1 被験者数の設定

対数スケールでの幾何平均比（GMR）の算出に 2 回の片側検定を行うアルゴリズムを用いたところ、評価可能被験者数を 14 例としたとき、オザニモドの被験者内変動係数を 20%と仮定し、GMR の期待値が 1 と等しいと仮定した場合、80%～125%の同等性の許容域に基づいて、臨床的に意味のある薬物相互作用が認められないことを示すための検出力は約 80%となると考えられた。脱落例を見込んで 18 例を登録することとした。

3.8.11.2 解析対象集団

PK 解析対象集団は、オザニモド投与を 1 回以上受け、評価可能な PK パラメータを 1 つ以上算出するのに十分なオザニモド又は代謝物の血漿中濃度データを有する全被験者とした。

安全性解析対象集団は、オザニモド投与を 1 回以上受けた全被験者とし、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性データの全ての解析に用いた。

Approved v2.0

3.8.11.3 安全性

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータのベースラインから各評価時点までの臨床的に意味のある変化を記述統計量で要約した。

有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 18.1 を用いて器官別大分類及び基本語にコード化した。

3.8.11.4 薬物動態

PK パラメータ及び濃度を PK 解析対象集団に基づいて要約し、オザニモド及びその代謝物の血漿中濃度を投与期間別及び各評価時点別に記述統計量で要約した。

各被験物質の PK パラメータは、被験者数、算術平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、CV%及び幾何平均値などを適宜用いて記述統計量で要約した。

オザニモド及び薬理学的活性代謝物（RP101988、RP101075 及び RP101442）の主要 PK パラメータ［AUC0-inf、AUC(0-T)及び Cmax］を線形混合効果モデルで解析し、オザニモド単独投与（投与 A）に対するオザニモドとシクロスポリン併用投与（投与 B）の各パラメータの GMR を算出した。GMR の算出には自然対数変換したデータを用いた。投与 A 及び投与 B を完了した被験者のみを比較に用いた。

線形混合効果モデルでは、投与を固定効果、被験者を変量効果とした。対数スケールでの点推定値及び 90%信頼区間（CI）を逆変換して、元のスケールの GMR の推定値を得た。

GMR の 90%CI が標準的な同等性の許容域である 80%～125%の範囲内に含まれる場合、臨床的に意味のある薬物相互作用はないと判断した。CI がこれらの範囲から外れる場合、シクロスポリンがオザニモドの PK に及ぼす影響を定量化し、臨床的意義を記述することとした。

3.8.12 結果

3.8.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

登録された 18 例の全員が両方の投与を受け、試験を完了した。全被験者が安全性解析対象集団に含まれた。

3.8.12.2 安全性

- 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。
- オザニモド単独投与（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（100.0%）の全被験者に有害事象が発現した。
- 投与 B では、2 例以上に発現した有害事象は基本語別で、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%）］、

Approved v2.0

消化不良［3 例（16.7%）］、ほてり［2 例（11.1%）］、嘔吐［2 例（11.1%）］及び熱感［2 例（11.1%）］であった。

- 投与 A の有害事象は軽度で、投与 B の有害事象は全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。投与 A の 1 例に認められた悪心は、治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断され、投与 B の 2 例に認められた悪心は多分関連ありと判断された。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は身体検査では臨床的に意味のある所見は認められなかった。

3.8.12.3 薬物動態

2 例に投与 B の投与から 34 分後及び 53 分後にそれぞれ嘔吐がみられたが、これはオザニモドの Tmax の中央値の 2 倍の時点よりも前であったため、投与 B の薬物濃度及び PK パラメータの記述統計量及び統計比較（投与 B の投与 A との比較）から除外した。

本試験の主要 PK 解析は、オザニモド及び活性代謝物の AUC 及び Cmax の最小二乗幾何平均比とその 90%CI を算出し、投与 B を投与 A と比較することであった。

シクロスポリンはオザニモドの曝露量に影響を及ぼさず、Cmax、AUC(0-T)及び AUC0-inf の投与間の最小二乗幾何平均比の 90%CI はいずれも同等性の許容域の範囲内（0.80～1.25）であった。しかし、シクロスポリンはオザニモドの活性代謝物である RP101988 及び RP101075 の曝露量を約 2 倍に増加させた。

3.8.13 結論

- シクロスポリンはオザニモドの曝露量に影響を及ぼさなかったが、活性代謝物である RP101988 及び RP101075 の曝露量を約 2 倍に増加させた。
- 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。

3.9 RPC01-1907 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-4）

3.9.1 試験の標題

A Phase 1 Study to Characterize the Effects of Ozanimod on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone in Healthy Adult Females【RPC01-1907 CSR, Synopsis】

3.9.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.9.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

Approved v2.0

試験終了日（最後の被験者の完了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.9.4 試験の相

第 1 相

3.9.5 目的

3.9.5.1 主要目的

定常状態でのオザニモド（開発コード：RPC1063）濃度がエチニルエストラジオール（EE）及びノルエチステロン（NE）を含有する経口避妊薬の単回経口投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

3.9.5.2 副次目的

EE 及び NE を含有する経口避妊薬の単回経口投与との併用下でのオザニモドの PK を評価する。

3.9.6 試験デザイン

本試験は、健康な成人女性被験者 24 例を対象とした、第 1 相、単施設、ランダム化、オープンラベル、2 期クロスオーバー試験であった。

本試験参加の適格性を確認するために、投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。適格となった女性被験者 24 例は、各 Period の-1 日目（投与前日）から 3 日目（投与 A）又は 14 日目（投与 B）まで、治験実施医療機関に入院した。被験者を 2 つの投与順（AB 又は BA）のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けた。投与は以下のとおり行った。

- 投与 A：EE 35 µg 及び NE 1 mg を含有する経口避妊薬を単回経口投与した。
- 投与 B：1～4 日目にオザニモド 0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）を 1 日 1 回（QD）投与、5～7 日目にオザニモド 0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）を QD 投与、8～13 日目にオザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）を QD 投与した。12 日目に、オザニモド投与と併用して、EE 35 µg 及び NE 1 mg を含有する経口避妊薬を単回経口投与した。

EE 及び NE の血漿中濃度測定用の PK 検体を、投与 A の投与前から投与後 48 時間まで、及び投与 B の 12 日目の投与前から投与後 48 時間まで採取した。オザニモド及びその薬理活性代謝物（RP101988 及び RP101075）の血漿中濃度測定用の PK 検体を、1、4、7、9、10 及び 11 日目の投与前、並びに 12 日目の投与前から投与後 24 時間まで採取した。身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン測定及び臨床検査を規定の時点で実施し、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）をモニタリングし、安全性及び忍容性を評価した。

各投与日のほぼ同時刻に治験薬を投与した。投与 A と投与 B の間には 14 日間の休薬期間（Period 1 の最終投与から Period 2 の 1 日目まで）を設定した。

Approved v2.0

投与 A と投与 B のいずれにおいても、経口避妊薬は一晩（10 時間以上）絶食後に投与（単独投与又はオザニモドとの併用投与）した。投与 B では、1～11 日目及び 13 日目のオザニモド投与を、低脂肪の朝食の摂取から約 30 分後に実施した。ただし、被験者は朝食を完食しなくてもよいこととした。追跡調査のための電話連絡は、Period 2 の最終投与から 7 ± 2 日後に実施した。

3.9.7 被験者数（計画時及び解析時）

24 例（計画時：24 例）に治験薬を 1 回以上投与し、24 例を安全性解析対象集団、23 例を PK 解析対象集団に含めた（投与順 AB の 1 例は、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められたため PK 解析対象集団に含めなかった）。

3.9.8 対象集団（主な選択基準）

18～60 歳で、体重が 110 ポンド（50 kg）以上、体格指数（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な女性を本試験の組入れ対象とした。

3.9.9 治験薬及び投与方法

投与 A を対照投与とし、1 日目に EE 35 μg 及び NE 1 mg を含有する経口避妊薬を単回経口投与した。投与 B を試験投与とし、1～4 日目にオザニモド 0.23 mg、5～7 日目にオザニモド 0.46 mg、8～13 日目にオザニモド 0.92 mg を QD 経口投与し、12 日目にオザニモド投与と併用して、EE 35 μg 及び NE 1 mg を含有する経口避妊薬を単回経口投与した。

3.9.10 評価項目

3.9.10.1 薬物動態

EE 及び NE の以下の PK パラメータを、ノンコンパートメント解析法にて、実際の PK 検体採取時間に基づいて算出した。

- Cmax
- CL/F
- Tmax
- AUC(0-T)（対数線形台形法を用いて算出）
- AUC0-inf
- λz
- t1/2
- Vz/F

オザニモド及び活性代謝物（RP101988 及び RP101075）の定常状態での以下の PK パラメータを、ノンコンパートメント解析法にて、実際の PK 検体採取時間に基づいて算出した。

- Cmax,ss
- Cmin,ss
- CLss/F（オザニモドのみ）［用量/AUC(TAU)として算出］

Approved v2.0

- Tmax,ss
- AUC(TAU)［RP101075 で AUC(TAU)を推定不能であった場合は AUC0-12］
- λz
- Vss/F（オザニモドのみ）

生物学的分析法：

オザニモド及びその代謝物（RP101988 及び RP101075）の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（HPLC/MS/MS）を用いて測定した。EE 及び NE の血漿中濃度も、バリデートされた HPLC/MS/MS を用いて測定した。

3.9.10.2 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

- 有害事象及び重篤な有害事象
- 併用薬
- 身体所見
- バイタルサイン
- 心電図（12 誘導心電図）
- 臨床検査値

3.9.11 統計手法

3.9.11.1 被験者数の設定

第一種の過誤を 0.05、被験者数を 20 例とし、同等性の判定基準範囲を 0.80～1.25、EE 及び NE の被験者内変動係数（CV%）の最大値を 20%、期待される最小二乗幾何平均比（GLSMR）を 1 と仮定すると、本試験で薬物相互作用が統計学的に有意でないことを示すための検出力は 90%以上となった。被験者が脱落する可能性を考慮して、24 例の被験者を組み入れた。

3.9.11.2 解析対象集団

ランダム化集団は、ランダム化された全被験者とし、被験者の内訳に関する全ての解析に用いた。

PK 解析対象集団は、経口避妊薬又はオザニモドの投与を受け、評価可能な PK パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な血漿中薬物濃度データを有する全被験者とした。

安全性解析対象集団は、経口避妊薬又はオザニモドの投与を 1 回以上受けた全被験者とし、人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性データに関する全ての解析に用いた。

3.9.11.3 薬物動態

PK 解析対象集団を用いて、PK パラメータ及び濃度を要約した。血漿中濃度については、定量不能なデータの補完後、評価時点で欠測データのない被験者が各群で 4 例以上存在する場合に図表に要約した。測定された濃度はいずれも、他の箇所に要約されていない場合も含め、個々の被験者の血

Approved v2.0

漿中薬物濃度の時間推移の図表中に示した。PK パラメータについては、各群で 3 例以上得られた場合のみ要約した。投与 A では投与後 4 時間、投与 B では投与後 16 時間（Tmax の中央値の 2 倍）以内に嘔吐した被験者については、当該投与に関する薬物濃度及び PK パラメータの記述統計量から除外した。

個々の被験者での各被験物質の濃度-時間プロファイルは、一覧及び図（線形及び片対数スケール）に示した。各被験物質の血漿中薬物濃度は、投与別及び時点別に、表及び図（線形及び片対数スケール）で記述統計量により要約した。PK パラメータは、被験者数（n）、算術平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、CV%、幾何平均値及び幾何 CV%などを適宜用いて、記述統計量により投与別に要約した。Tmax 及び Tmax,ss については、n、最小値、中央値及び最大値のみを示した。投与 B におけるオザニモドの定常状態評価は、オザニモド QD 投与時のトラフ（投与前）濃度を目視で確認した。

統計学的解析では、投与 A と投与 B を両方完了した被験者の PK データを用いて、EE 及び NE に関して投与 B（試験投与）と投与 A（対照投与）を比較した。

EE 及び NE の主要 PK パラメータ［Cmax、AUC0-inf 及び AUC(0-T)］を自然対数変換し、投与、順序及び Period を固定効果、被験者内順序を変量効果とする線形混合効果モデルで評価した。自然対数スケールでの点推定値及び 90%信頼区間（CI）を逆変換し、元のスケールでの GLSMR とその 90%CI を推定した。

Cmax 及び AUC0-inf［算出できなかった場合は AUC(0-T)］に関して GLSMR の 90%CI が事前に規定した同等性の判定基準範囲内（0.80～1.25）であった場合、オザニモドは経口避妊薬の PK に影響を及ぼさないと判断した。90%CI がこれらの同等性の判定基準範囲外であった場合、オザニモドが経口避妊薬の PK に及ぼす影響を定量化し、臨床的意義について記載した。

3.9.11.4 安全性

有害事象／重篤な有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査及びバイタルサインのベースラインからベースライン後の各来院及び評価時点までの臨床的に意味のある変化を、記述統計量により要約した。有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

3.9.12 結果

3.9.12.1 被験者の内訳

24 例全例が投与 A の投与を受け、21 例が投与 B の投与を受けた。投与 B の投与前の中止理由は、同意撤回（1 例）及びその他［投与 B のための入院不可（1 例）及び個人的な状況（1 例）］であった。

Approved v2.0

3.9.12.2 薬物動態

Cmax、AUC(0-T)及び AUC0-inf に関して投与間の GLSMR の 90%CI がいずれも同等性の判定基準範囲内（0.80～1.25）であったことから、定常状態でのオザニモドは EE 及び NE のいずれの曝露量にも影響を及ぼさなかった。

3.9.12.3 安全性

- 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。
- 経口避妊薬を単回経口投与したとき（投与 A）、1 例（4.2%）で有害事象が 1 件発現した（注入部位血腫、治験薬と関連なし、重症度は中等度）。
- 1～13 日目にオザニモドを反復投与し、12 日目に経口避妊薬を併用単回経口投与したとき（投与 B）、10 例（47.6%）で有害事象が 1 件以上発現した。
  - 投与 B で比較的よくみられた有害事象は、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 で重症度が中等度であった有害事象は 4 件認められ、内訳は口腔ヘルペス［1 件、1 例（4.8%）］、頭痛［2 件、1 例（4.8%）］及び上気道感染［1 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。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有害事象は、頭痛［2 件、2 例（9.5%）］、下痢［1 件、1 例（4.8%）］、筋痙縮［1 件、1 例（4.8%）］、筋緊張［1 件、1 例（4.8%）］及び不眠症［1 件、1 例（4.8%）］であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は身体検査で臨床的に意味のある所見は認められなかった。

3.9.13 結論

- 定常状態でのオザニモド 0.92 mg の QD 投与は、EE 及び NE を含有する経口避妊薬の PK に影響を及ぼさなかった。
- 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。

3.10 RPC01-1908 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-5）

3.10.1 試験の標題

A Phase 1 Study to Characterize the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction Between Ozanimod and Propranolol or Diltiazem in Healthy Adults【RPC01-1908 CSR, Synopsis】

Approved v2.0

3.10.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.10.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の完了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.10.4 試験の相

第 1 相

3.10.5 目的

3.10.5.1 主要目的

健康成人被験者を対象に、プロプラノロール又はジルチアゼム併用下でオザニモド（開発コード：RPC1063）を投与したときの心臓への影響を評価する。

3.10.5.2 副次目的

健康成人被験者を対象に、プロプラノロール又はジルチアゼム併用下でオザニモドを投与したときの全般的な安全性を評価する。また、健康成人被験者を対象に、オザニモドとプロプラノロール又はジルチアゼムとの薬物間相互作用が生じる可能性について評価する。

3.10.6 試験デザイン

本試験は、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。

本試験参加の適格性を確認するために、投与前 28 日以内に全被験者をスクリーニングした。被験者を 2 群（各群 18 例）に分けて並行して組み入れた。各群の被験者は 3 つの投与期に参加することとし、各投与期の間に 7～10 日間の休薬期間を設定した（休薬期間の長さは同一とした）。第 1 群の被験者［長時間作用型プロプラノロール（LA）の併用投与］は 6 つの投与順（ABC、ACB、BAC、BCA、CAB 又は CBA）のいずれかに、第 2 群の被験者［徐放性ジルチアゼム（ER）の併用投与］は 6 つの投与順（DEF、DFE、EDF、EFD、FDE 又は FED）のいずれかにランダムに割り付け以下のとおり治験薬を投与した。

- 第 1 群（プロプラノロール LA の併用投与）：
  - 投与 A：1～5 日目にプロプラノロール LA のプラセボを 1 日 1 回（QD）投与。5 日目にプロプラノロール LA のプラセボ投与直後に、オザニモド 0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）を単回投与。
  - 投与 B：1～5 日目にプロプラノロール LA 80 mg を QD 投与。5 日目にプロプラノロール LA 投与直後に、オザニモドのプラセボを単回投与。

Approved v2.0

- 投与 C：1～5 日目にプロプラノロール LA 80 mg を QD 投与。5 日目にプロプラノロール LA 投与直後に、オザニモド 0.23 mg を単回投与。

- 第 2 群（ジルチアゼム ER の併用投与）：
  - 投与 D：1～5 日目にジルチアゼム ER のプラセボを QD 投与。5 日目にジルチアゼム ER のプラセボ投与直後に、オザニモド 0.23 mg を単回投与。
  - 投与 E：1～5 日目にジルチアゼム ER 240 mg を QD 投与。5 日目にジルチアゼム ER 投与直後に、オザニモドのプラセボを単回投与。
  - 投与 F：1～5 日目にジルチアゼム ER 240 mg を QD 投与。5 日目にジルチアゼム ER 投与直後に、オザニモド 0.23 mg を単回投与。

各投与期において、被験者は投与前日（-1 日目）に治験実施医療機関に入院し、本試験の参加／継続に関する適格性の再評価を受けた。

投与日に、被験者は割り当てられた投与を受けた。試験期間を通して、薬力学（PD）、薬物動態（PK）及び安全性評価を実施した。被験者は各 6 日目まで、医師の監督下で治験実施医療機関に入院した。

追跡調査のための電話連絡は治験薬の最終投与から 7 ± 2 日後に実施し、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）のモニタリング、併用薬の使用状況及び処置の実施状況を確認した。

3.10.7 被験者数（計画時及び解析時）

各群 18 例（計画時：各群 18 例）に治験薬を 1 回以上投与し、各群 18 例を PD 解析対象集団、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含めた。第 2 群（ジルチアゼム ER 併用投与）では、1 例の薬物濃度が定量不能であったため、投与 F（ジルチアゼム ER + オザニモド）の PK 及び PD 解析から当該被験者を除外した。また、1 例（順序 DFE）は、有害事象（肝機能検査異常）のため、投与 D の後に試験を早期中止し、投与 F 及び投与 E の投与を受けなかった。

3.10.8 対象集団（主な選択基準）

18～55 歳で、体重が 110 ポンド（50 kg）以上、体格指数（BMI）が 18.0～30.0 kg/m^2 の健康な男性及び妊娠中又は授乳中でない健康な女性を本試験の組入れ対象とした。

3.10.9 治験薬及び投与方法

3.10.9.1 治験薬、用法及び用量

プロプラノロール LA 及びジルチアゼム ER、並びにそれぞれに対応するプラセボは、治験実施医療機関から提供された。

プラセボの調製、並びにプロプラノロール LA 及びジルチアゼム ER のオーバーカプセル化は、治験実施医療機関の薬剤師が実施した。

オザニモド及び対応するプラセボは、治験依頼者から提供された。

Approved v2.0

3.10.9.2 投与期間

3 つの投与期でそれぞれ、治験薬を 5 日間投与した。

3.10.10 評価項目

3.10.10.1 薬力学

PD パラメータとして、以下の心血管パラメータを評価した。

- 投与後 0～12 時間における 1 時間ごとの平均心拍数［5 日目のホルター心電図記録の 1 分ごとの心拍数データ（60 間隔）から算出］
- PR 間隔（以下の時点でホルター心電図記録から抽出した 3 回の反復測定心電図に基づき算出。被験者は時点前に仰臥位で 10 分間以上安静にした）
  - 1 日目：投与前 45 分、30 分及び 15 分
  - 5 日目：投与前（投与前 30 分以内）、並びに投与後 1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間
- 平均動脈圧（MAP）（5 日目の収縮期血圧及び拡張期血圧を測定した各時点で算出。MAP = 1/3 × 収縮期血圧 + 2/3 × 拡張期血圧）。
- 心拍数及び MAP に関して、以下のパラメータを算出した。
  - 実測値及びベースラインからの変化量
  - 投与後 0 時間から 12 時間までの心拍数の最低値［HRNadir(0-12h)］、投与後 0 時間から 12 時間までの MAP の最低値［MAPNadir(0-12h)］及び投与後 0～12 時間における最低値を示した時点
- PR 間隔に関して、以下のパラメータを算出した。
  - 実測値及びベースラインからの変化量
  - 5 日目の PR 間隔に対する最大効果（PREmax）。PREmax は、時間を一致させた PR 間隔のベースラインからの最大変化量と定義した（平均値を群間で比較するため、オザニモド、プロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER の単独投与のいずれかに時間を一致させた）。

3.10.10.2 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

- 有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係
- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、ホルター心電図モニタリング及び心電図（12 誘導心電図）の臨床的に意味のある変化

3.10.10.3 薬物動態

以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析法にて、実際の PK 検体採取時間に基づいて算出した。

- オザニモド、RP101988 及び RP101075 の Cmax
- オザニモド、RP101988 及び RP101075 の Tmax
- オザニモド、RP101988 及び RP101075 の AUC0-24（算出可能な場合）

Approved v2.0

- AUC0-12（RP101075 のみ）
- プロプラノロール及びジルチアゼムの Cmax,ss
- プロプラノロール及びジルチアゼムの Tmax,ss
- プロプラノロール及びジルチアゼムの AUC(TAU)

生物学的分析法：

オザニモド、RP101988 及び RP101075 の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（HPLC/MS/MS）を用いて測定した。定量下限値（LLOQ）はオザニモド及び RP101075 で 4.00 pg/mL、RP101988 で 16.0 pg/mL であった。

RP101075 の代謝物に関して、生物学的分析の incurred sample reanalysis（ISR）を実施した結果、許容基準（ISR を実施した試料のうち、少なくとも 3 分の 2 以上の試料において、乖離度が ± 20%以内）を満たさなかった。

ヒト血漿中の総プロプラノロールの定量は、バリデートされた HPLC/MS/MS を用いて実施した。LLOQ は 2.00 ng/mL であった。

ヒト血漿中のジルチアゼムの定量は、バリデートされた HPLC/MS/MS を用いてで実施した。LLOQ は 0.100 ng/mL であった。

3.10.11 統計手法

3.10.11.1 被験者数の設定

被験者数は、実施可能性及びフィンゴリモドを用いた同様の試験の文献の推定に基づき設定した。フィンゴリモドの試験では、HRNadir(0-12h)の標準偏差（SD）（被験者間）の範囲は 5～9 bpm であった［変動係数（CV%）の範囲は 9%～16%であった］。フィンゴリモド／ジルチアゼム比に関する信頼区間（CI）の結果から、被験者内変動（CV%）は約 8%と推定された。

2 標本における正規分布した心拍数の平均値の差の両側 90%CI について、共通の SD がフィンゴリモドの試験の結果に基づき 9 又は 8（又は 7、6、5）であり、CI に真の平均値の差が含まれ、かつ被験者内変動が被験者間変動よりも大きくなることはないと仮定すると、各群の被験者数を 14 例としたとき、条件付き確率 90%超で CI の半値幅が 7（又は 6、5、5）bpm 以下となる。脱落率を 20%と仮定して、各群に 18 例の被験者を組み入れた。

3.10.11.2 解析対象集団

ランダム化集団は、ランダム化された全被験者とした。

PD 解析対象集団は、投与を 1 回以上受けた全被験者とした。

PK 解析対象集団は、実薬の投与を受け、評価可能な PK パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な血漿中薬物濃度データを有する全被験者とした。

Approved v2.0

安全性解析対象集団は、治験薬（実薬又はプラセボ）の投与を 1 回以上受けた全被験者とした。

3.10.11.3 薬力学

HRNadir(0-12h)及び MAPNadir(0-12h)のパラメータについて、線形混合効果モデルを用いて、以下の比較を実施した。本モデルでは、投与、投与期及び順序を固定効果、ベースラインを連続変数の共変量、被験者内順序を変量効果とした。ヒトマスバランス試験（RPC01-1909 試験）で新たな活性代謝物である CC112273 が特定された。CC112273 は t1/2 が長い可能性があるため、持ち越し効果を考慮して、事後（統計解析計画書の最終化後）にモデルに交互作用項（投与 × 投与期）を追加した。最小二乗平均値（LSM）の差及びその 95%CI を記録した。

HRNadir(0-12h)、MAPNadir(0-12h)及び PR 間隔に関して、以下の比較を実施した。

- オザニモド + プロプラノロール LA 併用投与（投与 C：試験投与）とオザニモド単独投与（投与 A：対照投与）の比較：各パラメータの解析には、投与 A 及び投与 C の結果が両方得られた被験者のみを含めた。
- オザニモド + プロプラノロール LA 併用投与（投与 C：試験投与）とプロプラノロール LA 単独投与（投与 B：対照投与）の比較：各パラメータの解析には、投与 B 及び投与 C の結果が両方得られた被験者のみを含めた。
- オザニモド + ジルチアゼム ER 併用投与（投与 F：試験投与）とオザニモド単独投与（投与 D：対照投与）の比較：各パラメータの解析には、投与 D 及び投与 F の結果が両方得られた被験者のみを含めた。
- オザニモド + ジルチアゼム ER 併用投与（投与 F：試験投与）とジルチアゼム ER 単独投与（投与 E：対照投与）の比較：各パラメータの解析には、投与 E 及び投与 F の結果が両方得られた被験者のみを含めた。

フィンゴリモドと β 遮断薬又はカルシウムチャネル遮断薬との併用投与に関する文献データと比較するために、HRNadir(0-12h)及び MAPNadir(0-12h)の自然対数変換データを用いて ad hoc 解析を実施した。

5 日目の時間を一致させた PR 間隔のベースラインからの変化量について解析した。本解析は反復測定混合効果モデルを用いて実施した。本モデルでは、5 日目の投与後の各時点（投与後 1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間）における PR 間隔のベースラインからの変化量を従属変数、投与、順序、投与期、時点及び投与 × 時点の交互作用を固定効果、ベースラインを連続変数の共変量、被験者内順序を変量効果とした。また、投与期別の被験者内の時間を一致させたベースラインからの変化量のベクトルの相関について、最適な共分散構造を用いてモデル化した。試験開始後、ヒトマスバランス試験（RPC01-1909 試験）で新たな活性代謝物である CC112273 が特定された。CC112273 の t1/2 が長い可能性があるため、持ち越し効果を考慮して、事後（統計解析計画書の最終化後）にモデルに交互作用項（投与 × 投与期）を追加した。各時点の LSM の差及びその 95%CI を記録した。

Approved v2.0

3.10.11.4 安全性

有害事象／重篤な有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査、バイタルサイン、ホルター心電図モニタリング及び心電図（12 誘導心電図）のベースラインからベースライン後の各時点までの変化を、記述統計量により投与別に要約した。有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

3.10.11.5 薬物動態

PK 解析対象集団を用いて、PK パラメータ及び濃度を要約した。

各被験物質の PK パラメータは、被験者数（n）、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値、CV%、幾何平均値及び幾何平均 CV%などを適宜用いて、記述統計量により投与別に一覧に示し、要約した。

定常状態でのプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER がオザニモド単回投与時の PK に及ぼす影響を評価することを目的として、オザニモド及びその活性代謝物の Cmax 及び AUC を対数変換し、投与 A 及び投与 D でのオザニモド単独投与（対照投与）と投与 C 及び投与 F でのオザニモド + プロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER の併用投与（試験投与）を、順序、投与及び投与期を固定効果、被験者内順序を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて比較した。試験投与／対照投与（C/A 及び F/D）の最小二乗幾何平均比（GLSMR）及び 90%CI を算出した。各パラメータの解析には、2 つの投与（投与 A 及び投与 C 又は投与 D 及び投与 F）の結果が得られた被験者のみを含めた。

また、オザニモドの単回投与が定常状態でのプロプラノロール又はジルチアゼムの PK に及ぼす影響を評価することを目的として、プロプラノロール及びジルチアゼムの Cmax 及び AUC を対数変換し、投与 B 及び投与 E でのプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER の単独投与（対照投与）と投与 C 及び投与 F でのプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER + オザニモドの併用投与（試験投与）を比較した。試験投与／対照投与（C/B 及び F/E）の GLSMR 及び 90%CI を算出した。各パラメータの解析には、2 つの投与期（投与 B 及び投与 C 又は投与 E 及び投与 F）の結果が得られた被験者のみを含めた。

3.10.12 結果

3.10.12.1 被験者の内訳

第 1 群では、18 例全例がオザニモド、プロプラノロール LA 及びプロプラノロール LA + オザニモドの投与を受けた。第 1 群の全例が試験を完了した。

第 2 群では、18 例全例がオザニモドの投与を受け、17 例がジルチアゼム ER 及びジルチアゼム ER + オザニモドの投与を受けた。17 例が試験を完了し、1 例は有害事象（肝機能検査異常）のため、投与 D の後に試験を早期中止した。

Approved v2.0

3.10.12.2 薬力学

第 1 群（オザニモドとプロプラノロール LA の併用投与）の PD 結果

心拍数への影響

オザニモド単独投与に対するプロプラノロール LA + オザニモド併用投与の HRNadir(0-12h)の LSM の差（95%CI）は 0.47 bpm（-2.18、3.12 bpm）と小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。自然対数変換データを逆変換することで算出したオザニモド単独投与に対するプロプラノロール LA + オザニモド併用投与の HRNadir(0-12h)の LSM 比（90%CI）は、1.01（0.97、1.05）であった。プロプラノロール LA + オザニモド併用投与時の HRNadir(0-12h)は、プロプラノロール LA 単独投与時と比較して 3.60 bpm 低く、95%CI の上限は-2.12 bpm であった。

いずれの投与でも、HRNadir(0-12h)が 40 bpm 未満となった被験者はいなかった。プロプラノロール LA + オザニモド併用投与時に 2 例（11.1%）で HRNadir(0-12h)が 45 bpm 未満となったが、プロプラノロール LA + オザニモド併用投与中に関連する徴候及び症状（例：失神、浮動性めまい）は認められなかった。

MAP への影響

β 遮断薬（プロプラノロール LA など）の血行力学的作用として、血圧低下が挙げられる。プロプラノロール LA 単独投与に対するプロプラノロール LA + オザニモド併用投与の MAPNadir(0-12h)の LSM 差（95%CI）は、-1.67 mmHg（-4.28、0.94 mmHg）と小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。自然対数変換データを逆変換することで算出したプロプラノロール LA 単独投与に対するプロプラノロール LA + オザニモド併用投与の MAPNadir(0-12h)の LSM 比（90%CI）は、0.98（0.95、1.01）であった。プロプラノロール LA + オザニモド併用投与時の MAPNadir(0-12h)は、オザニモド単独投与時と比較して 4.33 mmHg 低く、95%CI の上限は-0.81 mmHg であった。

PR への影響

プロプラノロール LA 単独投与時及びオザニモド単独投与時と比較して、プロプラノロール LA + オザニモド併用投与時の PR 間隔のベースラインからの最大延長時間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

最大 PR 間隔が 200 msec 超であった被験者数は、各投与間で同程度であった（オザニモド単独投与時 3 例、プロプラノロール LA 単独投与時 2 例、プロプラノロール LA + オザニモド併用投与時 2 例）。3 つの各投与後、少なくとも 1 時点で最大 PR 間隔が 200 msec 超となった被験者は 2 例であった。

ベースライン時の PR 間隔が 200 msec 超であり、5 日目も 200 msec 超であった被験者は各投与時に 1 例（5.6%）であった。ベースライン時の PR 間隔が 200 msec 以下であり、5 日目に 200 msec 超に推

Approved v2.0

移した被験者は、オザニモド単独投与時に 2 例（11.1%）、プロプラノロール LA 単独投与時及びプロプラノロール LA + オザニモド併用投与時に各 1 例（5.6%）であった。

徐脈性不整脈

ホルター心電図モニタリング所見は以下のとおりであった。

- モビッツ I 型第二度房室ブロック、洞休止及び心房細動が 4 例に認められた。このうち 2 例では、スクリーニング時のホルター心電図モニタリング所見として、モビッツ I 型第二度房室ブロック及び洞休止が認められた。
- モビッツ I 型第二度房室ブロックはオザニモド単独投与時に 3 例、プロプラノロール LA 単独投与時に 1 例で認められた。洞休止はオザニモド単独投与時に 2 例、プロプラノロール LA 単独投与時に 1 例で認められた。
- 非安静時間中（07：00～23：00）に発現した事象は 1 件のみ（プロプラノロール LA 単独投与時に認められたモビッツ I 型第二度房室ブロック）であった。全投与期のその他の事象はいずれも、安静時間中に発現した。

治験担当医師は、オザニモド単独投与時、プロプラノロール LA 単独投与時及びプロプラノロール LA + オザニモド併用投与時に認められたホルター心電図モニタリング所見はいずれも、臨床的に意味のあるものではないと判断した。

第 2 群（オザニモドとジルチアゼム ER の併用投与）の PD 結果

心拍数への影響

オザニモド単独投与に対するジルチアゼム ER + オザニモド併用投与の HRNadir(0-12h)の LSM 差（95%CI）は-1.39 bpm（-3.17、0.39 bpm）と小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。自然対数変換データを逆変換することで算出したオザニモド単独投与に対するジルチアゼム ER + オザニモド併用投与の HRNadir(0-12h)の LSM 比（90%CI）は、0.98（0.95、1.00）であった。ジルチアゼム ER + オザニモド併用投与時の HRNadir(0-12h)は、ジルチアゼム ER 単独投与時と比較して 4.60 bpm 低く、95%CI の上限は-1.71 bpm であった。

いずれの投与でも、HRNadir(0-12h)が 40 bpm 未満となった被験者はいなかった。ジルチアゼム ER + オザニモド併用投与時に 1 例（6.3%）で HRNadir(0-12h)が 45 bpm 未満となった。本被験者の各投与前の心拍数は同程度であり（54～56 bpm）、併用投与中に関連する徴候及び症状（例：失神、浮動性めまい）は認められなかった。

MAP への影響

カルシウムチャネル遮断薬（ジルチアゼム ER など）の血行力学的作用として、血圧低下が挙げられる。ジルチアゼム ER 単独投与に対するジルチアゼム ER + オザニモド併用投与の MAPNadir(0-12h)の LSM 差（95%CI）は、-2.33 mmHg（-5.23、0.58 mmHg）と小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。自然対数変換データを逆変換することで算出したジルチアゼム ER 単独投与に対するジル

Approved v2.0

チアゼム ER + オザニモド併用投与の MAPNadir(0-12h)の LSM 比（90%CI）は、0.97（0.94、1.00）であった。ジルチアゼム ER + オザニモド併用投与時の MAPNadir(0-12h)は、オザニモド単独投与時と比較して 3.95 mmHg 低く、95%CI の上限は-0.13 mmHg であった。

PR への影響

ジルチアゼム ER 単独投与時と比較して、ジルチアゼム ER + オザニモド併用投与時の PR 間隔のベースラインからの最大延長時間に臨床的に意味のある差は認められなかった。オザニモド単独投与時に対するジルチアゼム ER + オザニモド併用投与時の PR 間隔のベースラインからの最大延長時間の LSM（95%CI）は、17.45 msec（7.75、27.15）であった。これらの結果から、ジルチアゼム ER + オザニモド併用投与時に認められた PR 間隔に対する影響は、ジルチアゼム ER に起因する可能性が高いと考えられた。

最大 PR 間隔が 200 msec 超であった被験者数は、オザニモド単独投与時には 2 例、ジルチアゼム ER 単独投与時及びジルチアゼム ER + オザニモド併用投与時には各 4 例であった。3 つの各投与後、少なくとも 1 時点で最大 PR 間隔が 200 msec 超となった被験者は 2 例であった。

ベースライン時の PR 間隔が 200 msec 超であり、5 日目も 200 msec 超であった被験者は、オザニモド単独投与時に 1 例（5.6%）、ジルチアゼム ER 単独投与時に 1 例（5.9%）、オザニモド + ジルチアゼム ER 併用投与時に 2 例（11.1%）であった。ベースライン時の PR 間隔が 200 msec 以下であり、5 日目に 200 msec 超に推移した被験者は、オザニモド単独投与時に 1 例（5.6%）、ジルチアゼム ER 単独投与時に 3 例（17.6%）、オザニモド + ジルチアゼム ER 併用投与時に 2 例（11.1%）であった。

徐脈性不整脈

ホルター心電図モニタリング所見は以下のとおりであった。

- モビッツ I 型第二度房室ブロック、洞休止、心室性頻脈及び徐脈が 5 例に認められた。このうち 1 例では、スクリーニング時のホルター心電図モニタリング所見として、モビッツ I 型第二度房室ブロック及び洞休止が認められた。
- モビッツ I 型第二度房室ブロックは、全ての投与時（オザニモド単独投与時に 1 例、ジルチアゼム ER 単独投与時に 2 例、ジルチアゼム ER + オザニモド併用投与時に 3 例）に認められた。1 例では、洞休止がジルチアゼム ER 単独投与時とジルチアゼム ER + オザニモド併用投与時の両方で認められた。
- 治験担当医師は、オザニモド単独投与時、ジルチアゼム ER 単独投与時及びジルチアゼム ER + オザニモド併用投与時に認められたホルター心電図モニタリング所見のいずれも、臨床的に意味のあるものではないと判断した。

3.10.12.3 薬物動態

1 例（順序 DFE）は、有害事象（肝機能検査異常）のため、投与 D の後に試験を早期中止し、投与 F 及び投与 E の投与を受けなかった。

Approved v2.0

1 例では投与 F の期間中のジルチアゼム、オザニモド及び代謝物の濃度が LLOQ をわずかに上回るか定量限界未満であったため、これらの濃度及び PK パラメータを、本被験者の投与 F の要約及びプロットから除外した。

オザニモド、RP101988 及び RP101075 の PK 結果

定常状態でのプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER とオザニモドを併用投与したとき、オザニモド、RP101988 及び RP101075 の PK に臨床的に意味のある変化は認められなかった。本試験では、90%CI が事前に規定した同等性の判定基準範囲内（0.80～1.25）であるかを検出するための検出力を考慮に入れなかったが、オザニモド及び RP101988 の Cmax 及び AUC0-24 のオザニモド単独投与時に対するプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER 併用投与時の GLSMR の 90%CI は、この同等性の判定基準範囲内であった。RP101075 の Cmax のオザニモド単独投与時に対するプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER 併用投与時の GLSMR の 90%CI の上限（プロパノール LA 併用投与時：1.27、ジルチアゼム ER 併用投与時：1.31）は、同等性の判定基準範囲の上限である 1.25 からわずかに外れていたが、プロプラノロール LA 併用投与時の点推定値は 1.11、ジルチアゼム ER 併用投与時の点推定値は 1.09 であった。

プロプラノロール及びジルチアゼムの PK 結果

オザニモド単回経口投与を定常状態でのプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER と併用したとき、プロプラノロール又はジルチアゼムの PK に臨床的に意味のある変化は認められなかった。本試験では、90%CI が事前に規定した同等性の判定基準範囲内（0.80～1.25）であるかを検出するための検出力を考慮に入れなかったが、プロプラノロールの Cmax,ss 及び AUC(TAU)のプロプラノロール LA 単独投与時に対するオザニモド併用投与時の GLSMR の 90%CI は、この同等性の判定基準範囲内であった。ジルチアゼムの Cmax,ss の 90%CI も同等性の判定基準範囲内であった。ジルチアゼムの AUC(TAU)のジルチアゼム ER 単独投与時に対するオザニモド併用投与時の GLSMR の 90%CI の下限は 0.785 であり、事前に規定した同等性の判定基準範囲の下限をわずかに下回ったが、点推定値及び 90%CI の上限はいずれも同等性の判定基準範囲内であった。

3.10.12.4 安全性

- 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。
- 第 1 群（プロプラノロール LA の併用投与）で認められた有害事象：
  - 投与 C のプロプラノロール LA 投与中に 1 例で有害事象（軽度の頭痛）が発現した。当該有害事象は治験薬と関連ありとは判断されず、試験中止又は治験薬の投与中止には至らなかった。
- 第 2 群（ジルチアゼム ER の併用投与）で認められた有害事象：
  - いずれかの投与期中に有害事象が 5 例（27.8%）で 1 件以上発現し、投与 D のプラセボ投与中に 2 例（11.1%）、投与 D のオザニモド投与中に 1 例（5.6%）、投与 E のジルチアゼム ER 投与中に 2 例（11.8%）、投与 F のジルチアゼム ER 投与中に 2 例（11.8%）で有害事象が認

Approved v2.0

められた。投与 E のプラセボ投与中、投与 F のオザニモド + ジルチアゼム ER 併用投与中には有害事象は認められなかった。
- 2 例以上に発現した治験薬（プラセボ又はジルチアゼム ER 投与）と関連のある有害事象は、頭痛であった［オザニモドと関連ありと判断された頭痛が認められた被験者は 3 例（16.7%）であった］。
- 有害事象の重症度はいずれも軽度であった。
- 全体で 2 例以上に認められた有害事象は頭痛［4 例（22.2%）］のみであった。
- 1 例で、14～28 日目に（投与 D におけるオザニモド 0.23 mg カプセルの投与 9 日後から）、臨床症状を伴わない軽度の肝機能検査異常の有害事象［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の臨床的に意味のある値を含む］が発現し、試験中止に至った。治験担当医師により、本事象は投与 D で投与された可能性があるオザニモドと関連ありと判断された。本被験者は、順序 DFE における投与 E 及び投与 F の投与を受けず、本事象は 28 日目までに回復した。

- 治験担当医師により有害事象と判断された心電図データはなかった。バイタルサインデータ又は身体検査で、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

3.10.13 結論

- 定常状態でのプロプラノロール LA 又はジルチアゼム ER の併用下でオザニモドを単回投与したとき、心拍数、MAP 及び PR 間隔に臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 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。
- オザニモドとプロプラノロール LA の併用投与時、オザニモド（並びにその代謝物である RP101988 及び RP101075）及びプロプラノロールの PK に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- オザニモドとジルチアゼム ER の併用投与時、オザニモド（並びにその代謝物である RP101988 及び RP101075）及びジルチアゼムの PK に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

3.11 RPC01-1912 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-6）

3.11.1 試験の標題

A Phase 1, Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Effect of the Modulators of the Cytochrome P450 (CYP) 2C8 and/or 3A on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod and CC112273 in Healthy Adult Subjects【RPC01-1912 CSR, Synopsis】

3.11.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

Approved v2.0

3.11.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：2018 年 6 月 20 日

試験終了日（最後の被験者の完了日）：2018 年 8 月 10 日

3.11.4 試験の相

第 1 相

3.11.5 目的

3.11.5.1 主要目的

健康成人被験者を対象として、チトクローム P450（CYP）2C8 及び／又は CYP3A の典型阻害薬又は誘導薬［CYP2C8 の強い阻害薬である gemfibrozil、CYP2C8 の中程度の誘導薬及び CYP3A の強い誘導薬である rifampin（日本での一般名：リファンピシン）、並びに CYP3A 及び P 糖蛋白（P-gp）の強い阻害薬であるイトラコナゾール］がオザニモド（開発コード：RPC1063）及びその活性代謝物［CC112273 及び CC1084037（以前の名称は RP100798）を含む］の単回投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

3.11.6 試験デザイン

本試験は、パート 1 及びパート 2 の 2 パートから構成される、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。各試験パートの層別因子として、性別を用いた。各試験パートを同一の治験実施医療機関で実施した。試験パート及び投与群を以下に示す。

パート 1（CYP2C8 阻害薬による CC112273 曝露量増加の可能性を評価）：

- 投与群 A（対照群）：1 日目にオザニモド 0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）を単回投与。
- 投与群 B（実薬群）：1～17 日目に gemfibrozil 600 mg を 1 日 2 回投与。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（CYP3A 阻害薬又は CYP2C8/3A 誘導薬による CC112273 曝露量減少の可能性を評価）：

- 投与群 C（対照群）：1 日目にオザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 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 1 日 1 回（QD）投与。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。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。

本試験参加の適格性を確認するために、治験薬の初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。適格となった被験者は、-1 日目からオザニモド投与後 336 時間時点の PK 検体最終採取後まで、治験実施医療機関に入院した。オザニモド及び代謝物の血漿中濃度測定用の PK 検体は、投与前からオザニモド投与後 336 時間まで採取した。

Approved v2.0

安全性評価のため、試験期間を通して、身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）及び併用薬をモニタリングした。

オザニモド投与から 75 ± 10 日後に、安全性追跡調査のための電話連絡を実施し、データを収集した。当該データについては、第 1 相継続試験（RPC01-1915 試験）で別途報告した。また、全ての妊娠可能な女性被験者に対して、退院時に自宅用尿妊娠検査キットを提供し、投与 75 ± 10 日後の追跡調査時点で自己検査できるようにした。尿妊娠検査の結果が陽性であった場合、治験担当医師は、可能な限り早期に追跡調査のための来院を実施するように、被験者に指示した。75 日時点の追跡調査後に、必要に応じて確認のために血清妊娠検査を実施した。

3.11.7 被験者数（計画時及び解析時）

パート 1 には 40 例を組み入れ、2 つの投与群（各群 20 例）のいずれかにランダムに割り付けた。パート 2 には 60 例を組み入れ、3 つの投与群（各群 20 例）のいずれかにランダムに割り付けた。

100 例全例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含めた。

3.11.8 対象集団（診断及び主な選択基準）

既往歴又は手術歴、心電図（12 誘導心電図）、身体検査、臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある所見がないことが確認された、18～55 歳で、体格指数（BMI）18.0～30.0 kg/m^2 の健康な男性及び健康な女性を本試験の組入れ対象とした。

3.11.9 治験薬及び投与方法

3.11.9.1 治験薬、用法及び用量

治験薬の詳細を以下に示す。

- オザニモド：0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）又は 0.92 mg カプセル。
- Gemfibrozil：600 mg 錠。
- イトラコナゾール：100 mg カプセル。
- リファンピシン：300 mg カプセル。

治験薬は以下のとおり投与した。

- 投与群 A（対照群）：1 日目にオザニモド 0.46 mg（2 × 0.23 mg カプセル）を単回投与。
- 投与群 B（実薬群）：1～17 日目に gemfibrozil 600 mg を 1 日 2 回投与。4 日目に、gemfibrozil の朝の投与と併用してオザニモド 0.46 mg（2 × 0.23 mg カプセル）を単回投与。
- 投与群 C（対照群）：1 日目にオザニモド 0.92 mg（1 × 0.92 mg カプセル）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（2 × 100 mg カプセル）を QD 投与。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（1 × 0.92 mg カプセル）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（2 × 300 mg カプセル）を QD 投与。8 日目に、リファンピシンと併用してオザニモド 0.92 mg（1 × 0.92 mg カプセル）を単回投与。

Approved v2.0

投与群間の条件を標準化するため、オザニモド（CYP 調節薬の併用の有無を問わない）は、投与前に一晩（10 時間以上）絶食してから投与した。オザニモド投与後 4 時間は、絶食状態を維持した。オザニモドと CYP 調節薬（gemfibrozil、イトラコナゾール、リファンピシン）の併用投与時には、イトラコナゾールとの併用投与時を除き、CYP 調節薬を最初に投与し、その直後にオザニモドを投与した（イトラコナゾールとの併用投与時には、イトラコナゾールを朝に投与し、その 1 時間後にオザニモドを投与した）。

3.11.10 評価項目

3.11.10.1 薬物動態

オザニモド及びその代謝物（CC112273、CC1084037、RP101988、RP112289 及び RP101124）の以下の PK パラメータを、ノンコンパートメント解析法にて、実際の PK 検体採取時間に基づいて算出した。

- Cmax
- Tmax
- AUC(0-T)
- AUC0-inf
- CC112273 及び CC1084037 の AUC0-14d
- CL/F（オザニモドのみ）
- Vz/F（オザニモドのみ）
- λz
- t1/2
- 活性薬物の総和の AUC(0-T)

活性薬物の総和の AUC(0-T)は、分子量で補正した活性薬物（オザニモド、CC112273、CC1084037、RP101988 及び RP112289）の総和の AUC(0-T)の合計として算出した。

RP101075 の incurred sample reanalysis を実施した結果、許容基準を満たさなかったため、RP101075 の PK パラメータは算出せず、活性薬物の総和の AUC(0-T)の算出には含めなかった。

生物学的分析法：

オザニモド及びその代謝物（CC112273、CC1084037、RP101988、RP101075、RP112289 及び RP101124）の血漿中濃度は、バリデートされたクロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

3.11.10.2 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

- 有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係

Approved v2.0

- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、身体所見及び心電図（12誘導心電図）の臨床的に意味のある変化

3.11.11 統計手法

3.11.11.1 被験者数の設定

RPC01-1910 試験における被験者数の設定と同様に、被験物質 CC112273 の AUC(0-T)及び Cmax の変動推定値が 0.33 であったことに基づき被験者数を推定した。

パート 1 及びパート 2 のいずれにおいても、正式な仮説検定は計画しなかった。このため、被験者数は得られる結果の精度に基づいて設定した。標準偏差（SD）を 0.33 と仮定すると、各群の被験者数を 16 例としたとき、自然対数スケールでの両側 90%信頼区間（CI）における平均値の差から限界値までの距離は 0.198 となる。比を 1 とすると、逆変換した CI は約 0.81～1.22 となる。

脱落率は最大 20%と仮定し、評価可能な被験者を各群 16 例確保するために、各群に 20 例の被験者を組み入れた。

3.11.11.2 解析対象集団

PK 解析対象集団は、オザニモドの投与を 1 回以上受け、測定可能な PK 濃度データを 1 つ以上有する全被験者とした。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者とした。

3.11.11.3 薬物動態

PK 解析対象集団を用いて、PK パラメータ及び濃度を要約した。

各投与群の血漿中薬物濃度及び PK パラメータは、PK 解析対象集団を用いて記述統計量により要約した。血漿中濃度については、定量不能なデータの補完後、評価時点で欠測データのない被験者が各群で 3 例以上存在する場合に図表に要約した。測定された濃度はいずれも、他の箇所に要約されていない場合も含め、個々の被験者の血漿中薬物濃度の時間推移の図表中に示した。PK パラメータについては、各群で 3 例以上得られた場合のみ要約した。

血漿中薬物濃度は、被験者数（n）、定量限界未満の被験者数、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値、変動係数（CV%）、幾何平均値及び幾何CV%などを適宜用いて、記述統計量により投与群別及び時点別に要約した。定量限界未満の値は幾何平均値及び幾何 CV%の算出には含めなかった。この値は、表及び図形式（線形及び対数スケール）で要約した。

個々の被験者での濃度-時間プロファイルは、一覧及び図（線形及び対数スケール）に示した。

オザニモド及び代謝物の PK パラメータは、n、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値、CV%、幾何平均値及び幾何 CV%などを適宜用いて、記述統計量によりパート別及び投与群別に要約した。Tmax については、n、最小値、中央値及び最大値のみを示した。

Approved v2.0

CC112273 と CC1084037 の曝露量［濃度、Cmax 及び AUC(0-T)］の関連性を示すため、その他の PK データ（線形回帰線を含めた散布図）も提示した。

オザニモド 0.46 mg と 0.92 mg の単回投与間での用量比例性を評価するために、投与群 A 及び投与群 C の PK パラメータを用いて追加解析を実施した。両群（投与群 A 及び投与群 C）の自然対数変換した用量補正 PK パラメータ［オザニモドでは AUC0-inf 及び Cmax、オザニモド代謝物では AUC(0-T) 及び Cmax］を用いて、投与群及び性別を固定効果とした分散分析（ANOVA）を実施した。

PK 解析対象集団（PK 評価に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者を除外）を用いて、各試験パート内で統計学的比較を実施した。

パート 1 では、gemfibrozil の反復投与がオザニモド単回投与時の PK に及ぼす影響を評価することを目的として、両群（投与群 A 及び投与群 B）の自然対数変換した主要 PK パラメータである AUC0-inf、AUC(0-T)、Cmax 及び AUC0-14d（CC112273 及び CC1084037 のみ）を用いて、投与群を固定効果とした ANOVA を実施した。比較する各投与群で十分な被験者数（各群で男女各 3 例以上）が得られた場合、ANOVA モデルに性別を含めた。主要 PK パラメータに関して、オザニモド単独での単回投与時（対照投与、投与群 A）に対するオザニモド + gemfibrozil 併用投与時（試験投与、投与群 B）の最小二乗平均値の差及び関連する 90%CI を算出した。オザニモド及び代謝物の PK パラメータに関して、投与群 A に対する投与群 B の逆変換した最小二乗幾何平均比（GLSMR）及びその 90%CI を算出した。比率及び CI は、各点推定値及び CI に 100 を乗じた後に算出した。予測プロット、残差分位点プロット及び残差正規性プロット関数の残差に基づき、モデルの仮定を評価した。その他のオザニモド代謝物及び活性薬物の総和の AUC(0-T)についても、同様の比較を実施した。

イトラコナゾールの反復投与がオザニモド及びその代謝物の単回投与時の PK に及ぼす影響（パート 2、投与群 D と投与群 C の比較）、並びにリファンピシンの反復投与がオザニモド及びその代謝物の単回投与時の PK に及ぼす影響（パート 2、投与群 E と投与群 C の比較）についても、上述した手法と同一の手法で評価した。

3.11.11.4 安全性

安全性解析対象集団を用いて、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性に関する全ての解析を実施した。有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査、バイタルサイン及び心電図（12 誘導心電図）のベースラインからベースライン後の各時点までの臨床的に意味のある変化を、記述統計量により要約した。有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

3.11.12 結果

3.11.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

100 例が本試験に組み入れられ、96 例（96.0%）が試験を完了した。

Approved v2.0

試験を完了しなかった 4 例（4.0%）について、以下に示す。

- 投与群 B の 1 例は、有害事象である滑膜炎（治験担当医師により gemfibrozil と関連ありと判断された）のため、9 日目に治験薬の投与及び本試験を中止した。
- 投与群 C の 1 例は、治験実施計画書に従いオザニモドの投与を完了したが、「その他の理由」（治験実施医療機関の報告に基づくと「家族の危機」）のため、治験実施計画書で定義した投与期間中（-1 日目からオザニモド投与後 336 時間まで）（7 日目）に、本試験を早期中止した。したがって、本被験者は投与期間及び試験を完了しなかった。
- 投与群 D の 1 例は、医師の決定（治験実施医療機関の報告に基づくと「被験者の行動」）に基づき、10 日目に治験薬の投与及び本試験を中止した。
- 投与群 E の 1 例は、有害事象である蕁麻疹及びそう痒症（治験担当医師によりリファンピシンと関連ありと判断された）のため、13 日目に治験薬の投与を中止し、14 日目に本試験を中止した。

全体として、人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間でおおむね同様であった。

3.11.12.2 薬物動態

オザニモド 0.46 mg 又は 0.92 mg を単回経口投与したときの、オザニモド及び代謝物の血漿中 PK パラメータ

オザニモド、並びに主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の単回投与時の PK 特性を以下に要約する。

- オザニモド 0.46 及び 0.92 mg の単回経口投与後、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量は用量に比例して増加した。
- CC112273 及び CC1084037 の曝露量は、外因性要因（相互作用薬）の有無に関わらず、強い相関が認められた。
- 単回経口投与後のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Tmax の中央値は、それぞれ約 8、10 及び 16 時間であった。
- オザニモドの t1/2 の平均値は約 20～22 時間であり、CC112273 及び CC1084037 の t1/2 の平均値はいずれも約 10 日間であった。

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

Gemfibrozil（CYP2C8 の強い阻害薬）は、オザニモドの AUC0-inf に影響を及ぼさなかったが、CC112273 及び CC1084037 の AUC(0-T)をそれぞれ約 47%及び 69%増加させた。オザニモドの AUC0-inf に関する GLSMR の 90%CI は、事前に規定した同等性の判定基準範囲内（0.80～1.25）であった。

イトラコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）は、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量（AUC）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。CC112273 の AUC(0-T)に関する GLSMR の 90%CI は、事前に規定した同等性の判定基準範囲内（0.80～1.25）であった。

Approved v2.0

リファンピシン（CYP3Aの強い誘導薬及びCYP2C8の中程度の誘導薬）は、オザニモド、CC112273及び CC1084037 の曝露量（AUC）をそれぞれ約 24%、60%及び 55%減少させた。CC112273 及びCC1084037 に対するリファンピシンの影響は、これら 2 種類の活性代謝物の生成又は消失に CYP3Aが直接関与しないこと、並びにイトラコナゾールが CC112273 及び CC1084037 の PK に影響を及ぼさなかったことから、CYP2C8 の誘導に起因する可能性が高い。

Gemfibrozil 及びリファンピシンの影響に関する結果から、CYP2C8 が CC112273 及びその直接代謝物である CC1084037 の体内動態における重要な酵素の一種であることが示唆された。

3.11.12.3 安全性

- 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。
- 比較的よくみられた有害事象は便秘、頭痛及び着色尿であった。
  - 便秘（全体で 6 例に 7 件発現）：投与群 B の 1 例で gemfibrozil + オザニモド併用投与後に 1 件発現、投与群 D の 1 例でイトラコナゾール + オザニモド併用投与後に 1 件発現、投与群 C の 4 例でオザニモド投与後に 5 件発現した。
  - 頭痛（全体で 5 例に 6 件発現）：投与群 B の 2 例で 3 件発現（1 例は gemfibrozil 単独投与後、1 例は gemfibrozil + オザニモド併用投与期に発現）、投与群 E の 3 例でリファンピシン投与後に 3 件発現した。
  - 着色尿（全体で 3 例に 4 件発現）：投与群 E の 3 例でリファンピシン投与後に 3 件発現し、1 例でリファンピシン + オザニモド併用投与後に 1 件発現した。
- 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。
- 治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、15 例（15.0%）に 30 件認められた。
- 有害事象の件数及び有害事象を発現した被験者数は、投与群 E（リファンピシン + オザニモド併用投与）で最も多かった。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の測定値に、臨床的に意味のある傾向又はベースラインからの変化は認められなかった。
- 1 例でオザニモド 0.92 mg 投与後に無症候性の第二度房室ブロック（モビッツ I 型）が認められた。Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）について、臨床的に意味のある基準範囲外の結果は認められなかった。

3.11.13 結論

- Gemfibrozil（CYP2C8 の強い阻害薬）は、オザニモドの曝露量（AUC0-inf）に影響を及ぼさなかったが、CC112273 及び CC1084037 の曝露量［AUC(0-T)］をそれぞれ約 47%及び 69%増加させた。

Approved v2.0

- イトラコナゾール（CYP3A及びP-gpの強い阻害薬）は、オザニモド、CC112273及びCC1084037の曝露量（AUC）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- リファンピシン（CYP3A の強い誘導薬及び CYP2C8 の中程度の誘導薬）は、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量（AUC）をそれぞれ約 24%、60%及び 55%減少させた。CC112273 及び CC1084037 に対するリファンピシンの影響は、主に CYP2C8 誘導に起因すると考えられた。
- 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。

3.12 RPC01-1913 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-7）

3.12.1 試験の標題

A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo- and Positive-controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Pressor Response to Oral Tyramine in Healthy Adult Subjects【RPC01-1913 CSR, Synopsis】

3.12.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.12.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.12.4 試験の相

第 1 相

3.12.5 目的

3.12.5.1 主要目的

健康成人被験者を対象として、経口 tyramine の昇圧反応に対するオザニモド（開発コード：RPC1063）併用投与の影響を評価する。

3.12.5.2 副次目的

- オザニモドを tyramine と併用投与したときの収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に対する影響を評価する。
- オザニモド及びその活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の薬物動態（PK）を評価する。
- 健康成人被験者を対象として、漸増投与期間を含めて最長 39 日間にわたってオザニモドを投与したときの全般的な安全性を評価する。

Approved v2.0

3.12.5.3 探索的目的

- モノアミンオキシダーゼ-A（MAO-A）活性の天然のマーカーであるジヒドロキシフェニルグリコール（DHPG）に対するオザニモドの影響を評価する。
- 各 tyramine 投与後の tyramine の曝露量を評価する。

3.12.6 試験デザイン

本試験は、第 1 相、ランダム化、二重盲検［被験者及び治験実施医療機関の担当者（薬剤師やその代理人を除く）には最終投与の 7±2 日後の追跡調査来院まで投与内容の盲検性を維持した］、プラセボ及び実薬対照試験であった。

全被験者を第 1 期の投与前 28 日以内に本試験への参加についてスクリーニングした。全被験者は、投与前日（-1 日目）から第 1 期の完了までの最長 10 日間（第 2 期及び第 3 期にランダム化されなかった被験者）、又は投与前日（-1 日目）から第 3 期の完了までの最長 50 日間（第 2 期及び第 3 期にランダム化された被験者）、治験実施医療機関に入院した。

第 1 期：
スクリーニング時に適格性を確認した後、全被験者をランダム化する前に経口 tyramine による昇圧試験を実施し（tyramine 以外の治験薬はいずれも投与しない）、tyramine に対する昇圧反応を測定し、tyramine に対する感受性が極めて低い又は極めて高い被験者を除外した。昇圧反応は、tyramine 投与後 4 時間以内に 3 回連続で測定した収縮期血圧が各測定日に定義したベースライン値から 30 mmHg 以上、上昇するのに必要な tyramine の用量（Tyr30）により評価した。昇圧試験では、各測定日に定義したベースライン値と比較して収縮期血圧に 30 mmHg 以上の持続的な上昇が認められるまで、tyramine を 1 日 1 回（QD）漸増投与（最長 10 日間）した。収縮期血圧の持続的な上昇は、tyramine 投与後 4 時間以内に収縮期血圧を 3 回連続で測定して決定した。各測定日に定義した収縮期血圧のベースライン値は、tyramine 投与前 30 分以内に仰臥位で 10 分間安静にした後、約 5 分間の間隔で 5 回測定した収縮期血圧の平均値と定義した。Tyr30 が 200 mg 以上 800 mg 以下の被験者のみをランダム化した。

被験者を性別で層別化し、各投与群で男女の割合がいずれも 30%以上となるように、1:1:1 の比で 3 つの投与群（phenelzine、オザニモド又はプラセボ）のいずれかに割り付けた。

第 2 期：
ランダム化された投与群に基づき、被験者に治験薬［実薬（phenelzine 又はオザニモド）及び／又はプラセボ］を 1 日 2 回（BID）投与した。Phenelzine 群にランダム化された被験者には、phenelzine 15 mg を 32～38 日目までの 7 日間、BID 投与した。オザニモド群にランダム化された被験者には、オザニモド 1.84 mg（オザニモド塩酸塩 2 mg）を 28 日間（投与開始後 10 日間の漸増投与期間を含

Approved v2.0

む）、QD 投与した。プラセボ群にランダム化された被験者には、プラセボを 28 日間投与した。本試験の盲検を維持するため、phenelzine 又はオザニモドと外観が同一のプラセボを用いた。

第 3 期：
第 2 期の終了後、3 つの全投与群の被験者は最長 11 日間の 2 回目の Tyr30 試験に移行した。Phenelzine 群では tyramine の投与スケジュールが異なるため、第 3 期の tyramine 投与の盲検性を維持した。

心血管系の評価項目として、血圧（収縮期血圧／拡張期血圧）及び心拍数を tyramine の各投与前後に測定した。オザニモド及びその代謝物の PK 評価用の血液検体は、投与期間を通して全投与群の被験者から採取した。Tyramine 濃度を測定するための血液検体は、tyramine の各投与前後に採取した。DHPG 及びリンパ球分画についての薬力学（PD）評価用の血液検体も採取した。

試験期間を通して、身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）及び併用薬についてモニタリングした。さらに、3 誘導心電図を用いて、第 1 期及び第 3 期での tyramine の各投与前後に被験者の安全性をモニタリングした。

追跡期間：
追跡期間は、治験薬最終投与の 7 ± 2 日後の治験実施医療機関への来院、及び治験薬最終投与の 75 ± 10 日後の電話連絡により実施した。最終投与の 75 ± 10 日後の追跡期間のデータを収集し、別の第 1 相継続試験（RPC01-1915 試験）として報告した。

3.12.7 被験者数（計画時及び解析時）

3 つの全投与期を完了する被験者が 54 例となるように、計 92 例を組み入れる計画とした。第 1 期では 92 例が組み入れられたが、そのうち 13 例は第 1 期の完了後にランダム化されなかった。第 2 期では、27 例がプラセボ群に、25 例が phenelzine 群に、27 例がオザニモド群にランダム化され、全被験者が intent-to-treat（ITT）集団に含まれた。ランダム化された被験者のうち、プラセボ群の 23 例（85.2%）、phenelzine 群の 22 例（88.0%）及びオザニモド群の 22 例（81.5%）が本試験を完了し、modified intent-to-treat（mITT）集団に含まれた。mITT 集団の被験者のうち、プラセボ群の 22 例（81.5%）、phenelzine 群の 22 例（88.0%）及びオザニモド群の 21 例（77.8%）が Per Protocol（PP）集団に含まれた。オザニモドの投与を受けた 27 例の全被験者がオザニモド PK 解析対象集団に含まれた。Tyramine の投与を受けたがランダム化されなかった 13 例、プラセボ群の 27 例、phenelzine 群の 25 例及びオザニモド群の 27 例が、PD 解析対象集団及び tyramine PK 解析対象集団に含まれた。

3.12.8 対象集団（診断及び主な選択基準）

年齢が 25～55 歳、体重が 50 kg 以上、体格指数（BMI）が 18.0～30.0 kg/m^2、収縮期血圧の平均値が 90～140 mmHg、拡張期血圧の平均値が 50～90 mmHg であり、既往歴又は手術歴、心電図（12 誘導

Approved v2.0

心電図）、身体検査、臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある所見がなく、健康と判断された男性及び妊娠中又は授乳中ではない女性を本試験への参加に適格とした。

3.12.9 治験薬及び投与方法

3.12.9.1 被験薬及び対照薬、用法及び用量、投与期間

治験薬の詳細は以下のとおりであった。

- オザニモド 0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）カプセル又はオザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）カプセル
- オザニモドのプラセボカプセル
- Phenelzine 15 mg カプセル：フェネルジン塩基 15 mg に相当するフェネルジン硫酸塩を含有する。
- Phenelzine のプラセボカプセル：phenelzine カプセルと外観が一致するようにオーバーカプセル化した、メチルセルロースを充填したスウェーデンオレンジ色のカプセル。
- Tyramine カプセル：tyramine 12.5～800 mg の粉末を含有する灰色のカプセル。

治験薬は以下のとおり投与した。

第 1 期：tyramine 昇圧試験

Day[a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Total dose (mg)	25	50	100	200	300	400	500	600	700	800

[a] Until Tyr30 was identified, up to 10 days total.
Source: Report RPC01-1913 CSR Section 9.4.1

第 2 期：phenelzine 群

Dosing time	IP	Days 11-14	Days 15-17	Days 18-20	Days 21-31	Days 32-38
Morning	Phenelzine	0	0	0	0	1 capsule
	Phenelzine placebo	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	0
	Ozanimod placebo	1 capsule	2 capsules	1 capsule	2 capsules	2 capsules
Evening	Phenelzine	0	0	0	0	1 capsule
	Phenelzine placebo	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	0

IP: investigational product
Source: Report RPC01-1913 CSR Section 9.4.1

Approved v2.0

第 2 期：オザニモド群

Dosing time	IP	Days 11-14	Days 15-17	Days 18-20	Days 21-38
Morning	Ozanimod	1 capsule of 0.23-mg	2 capsules of 0.23-mg	1 capsule of 0.92-mg	2 capsules of 0.92-mg
	Phenelzine placebo	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule
Evening	Phenelzine placebo	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule

IP: investigational product
Source: Report RPC01-1913 CSR Section 9.4.1

第 2 期：プラセボ群

Dosing time	IP	Days 11-14	Days 15-17	Days 18-20	Days 21-38
Morning	Phenelzine placebo	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule
	Ozanimod placebo	1 capsule	2 capsules	1 capsule	2 capsules
Evening	Phenelzine placebo	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule

IP: investigational product
Source: Report RPC01-1913 CSR Section 9.4.1

第 3 期：phenelzine 群

Day[a]	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
Tyramine Total dose (mg)	6.25	12.5	25	37.5	50	75	100	125	150	175	200
IPs BID[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[a] Until Tyr30 was identified, up to 11 days total. The morning dose occurred at approximately the same time as the tyramine dose.
[b] IPs (phenelzine, phenelzine placebo, and ozanimod placebo) continued on Day 38 for the phenelzine group.
IP: investigational product, BID: twice daily
Source: Report RPC01-1913 CSR Section 9.4.1

Approved v2.0

第 3 期：オザニモド群及びプラセボ群

Day[a]	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
Tyramine Total dose (mg)	12.5	25	50	100	200	300	400	500	600	700	800
IPs BID[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[a] Until Tyr30 was identified, up to 11 days total. The morning dose occurred at approximately the same time as the tyramine dose.
[b] IPs (phenelzine placebo, ozanimod placebo, and/or ozanimod) continued as previously assigned on Day 38.
IP: investigational product, BID: twice daily
Source: Report RPC01-1913 CSR Section 9.4.1

3.12.10 評価項目

3.12.10.1 心血管系への影響

Tyramine の各投与前後に、仰臥位で 10 分間以上安静にした後、心血管系の評価項目として血圧（収縮期血圧／拡張期血圧）及び心拍数を以下の時点で測定した。

- Tyramine 投与前 30 分以内：血圧及び心拍数を 5 分間隔で 5 回測定した。
- Tyramine 投与後 0～2 時間：血圧及び心拍数を 5 分間隔で測定した。
- Tyramine 投与後 2～4 時間：血圧及び心拍数を 15 分間隔で測定した。投与後 2～4 時間の間に 30 mmHg を超える収縮期血圧の上昇が 1 回でも認められた場合は、収縮期血圧の測定を再び 5 分間隔で実施した。

Tyramine 感受性因子（TSF）は、第 3 期の Tyr30 に対する第 1 期の Tyr30 の比として定義した。

その他の心血管系評価項目には、心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧が含まれた。

3.12.10.2 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

- 有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係
- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、身体所見及び心電図（12 誘導心電図）の変化

3.12.10.3 薬物動態

PK パラメータ

個々の被験者における tyramine の Cmax は、投与後 0.5 時間及び 1 時間の濃度の平均値として推定した。

オザニモド及び代謝物（CC112273 及び CC1084037）について、第 2 期の 38 日目の以下の PK パラメータを推定した。

Approved v2.0

- Cmax
- Cmin
- Tmax
- AUC0-24
- CC112273 及び CC1084037 の M/P 比は、｛［代謝物 AUC0-24］×［オザニモド分子量（MW）］｝/［（オザニモド AUC0-24）×（代謝物 MW）］として算出した。

生物学的分析法

Tyramine 並びにオザニモド及びその主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

3.12.10.4 薬力学

PD パラメータ

DHPG の血漿中濃度を測定し、MAO-A 活性の間接的なマーカーとして使用した。

生物学的分析法

DHPG の血漿中濃度は、バリデートされた超高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

3.12.11 統計手法

3.12.11.1 被験者数の設定

被験者数は、過去の臨床試験の文献に基づいて設定した。TSF のばらつきは大きく、変動することが指摘されているため、正式な tyramine 昇圧試験には 1 群あたり約 18 例の被験者数が適切であると判断された。

変動係数（CV%）を 100%又は標準偏差（SD）を約 2 と仮定すると、各群の被験者数が 18 例で、両側 90%信頼区間（CI）の推定 CV%が 100%の場合、自然対数変換後の平均値の差の 90%CI の半幅値は 0.564 となる。逆対数変換後の平均値の比を 1 と仮定すると、90%CI は（0.57, 1.76）となる。比を 1.5 と仮定すると、90%CI は（0.93, 2.90）となる。比を 2 と仮定すると、90%CI は（1.14, 3.51）となる。

ランダム化後、被験者の 20%は第 2 期及び第 3 期を完了しないと予想されたため、第 1 期を完了する被験者は 69 例必要であると考えられた。さらに、被験者の 25%では、第 1 期で Tyr30 が特定されないと予想されたことから、54 例が 3 つの全投与期を完了するのに必要な被験者数として、計 92 例を本試験に組み入れた。

3.12.11.2 解析対象集団

- ITT 集団は、ランダム化された全被験者とした。
- mITT 集団は、ITT 集団の全被験者のうち、3 つの全投与期を完了した被験者とした。

Approved v2.0

- PP 集団は、mITT 集団の全被験者のうち、本試験の主要目的の評価に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書の逸脱がなく、第 3 期で Tyr30 を達成した被験者とした。
- オザニモド PK 解析対象集団は、オザニモドの投与を 1 回以上受け、測定可能な血漿中濃度データを 1 つ以上有する全被験者とした。
- Tyramine PK 解析対象集団は、tyramine の投与を 1 回以上受けた全被験者とした。
- PD 解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受け、測定可能な PD データを 1 つ以上有する全被験者とした。
- 安全性解析対象集団は、治験薬（tyramine 及び／又は割り当てられた治験薬）の投与を 1 回以上受けた全被験者とした。

3.12.11.3 心血管系への影響

主解析として、PP 集団（mITT 集団と異なる場合）を用いて、オザニモド群とプラセボ群の TSF を比較した。TSF の対数正規分布を仮定し、投与、投与群及び性別を固定効果とし、第 1 期での Tyr30 を共変量とする分散分析（ANOVA）モデルを使用して、自然対数変換後の TSF についてオザニモド群とプラセボ群を比較した。その他の因子（第 1 期での Tyr30、投与群など）についても、モデルに含めるかどうかを評価した。逆対数変換により、最小二乗幾何平均比（GLSMR）とその 90%CI を算出した。残差分布のプロットを用いて、モデルの仮定について評価した。モデルの仮定を逸脱していた場合は、本解析は探索的なものとし、ノンパラメトリックなどの追加の方法を検討した。

自然対数変換後のデータでモデルの仮定を逸脱していた場合、自然対数変換していないデータ（実際のデータ）を使用してモデルを更に評価した。両方のデータでモデルの仮定を逸脱していた場合、さらなるデータの変換は実施せず、本解析は探索的なものとし、ノンパラメトリック（例：Kruskal-Wallis 検定）などの追加の方法を検討した。

感度解析として、mITT 集団を用いて上記と同様の解析を実施した。

経口 tyramine と併用投与したときの収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に及ぼす影響を評価するため、追加解析を実施した。収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の各測定日の投与前値からの時間加重平均変化量（TWAC）は、0～2 時間及び 2～4 時間の時点における各測定日の投与前値からの変化量の平均値と定義し、時間間隔の長さを重みとして用いた。得られた値は一覧に示し、投与群別、投与期別及び tyramine の用量別に要約した。各測定日の投与前値からの TWAC の平均値（± 標準誤差）と tyramine の用量をプロットした線形スケールの図を、投与群別及び投与期別に作成した。

3.12.11.4 安全性

安全性解析対象集団を用いて、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性の全ての解析を実施した。有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（12 誘導心電図）のベースラインからベースライン後の各時点までの変化について、記述統計量を用いて要約した。

Approved v2.0

有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

3.12.11.5 薬物動態

Tyramine の血漿中濃度は、投与期別、投与群別、試験日別及び名目上の時点別に、記述統計量を用いて要約した。個々の被験者の tyramine の血漿中濃度についても一覧を示した。

Tyramine の Cmax の個別値について、投与群別、投与期別及び tyramine の用量別に要約した。Tyramine の Cmax の平均値（+ SD）と用量との関係について、投与期別及び投与群別に、線形及び対数スケールで図に示した。プラセボ、オザニモド及び phenelzine の投与が tyramine の Cmax に及ぼす影響を評価するため、投与期を固定効果とする ANOVA モデルを用いて、第 3 期（試験投与）と第 1 期（対照投与）の自然対数変換後の tyramine の Cmax について解析した。比較は、以下の tyramine 用量の各投与群に対して実施した：50 mg（3 つの全投与群）、100 mg（3 つの全投与群）、200 mg（オザニモド群及びプラセボ群）及び 300 mg（オザニモド群及びプラセボ群）。各比較について、逆対数変換により、GLSMR とその 90%CI を示した。

オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の血漿中薬物濃度及び PK パラメータは、オザニモド PK 解析対象集団に基づいて要約した。オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の血漿中薬物濃度は、欠測データのない被験者数（n）、定量限界未満の被験者数、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値、CV%、幾何平均値、幾何平均CV%などを適宜用いて、投与群別、試験日別及び名目上の時点別に、記述統計量により表及び図（線形及び対数スケール）に要約した。個々の被験者での濃度を時間ごとに一覧に示し、線形及び対数スケールで図に示した。

オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータは、n、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値、CV%、幾何平均値、幾何平均CV%などの記述統計量により、投与群別及び試験日別（該当する場合）に要約した。Tmax については、n、最小値、中央値及び最大値のみを示した。

3.12.11.6 薬力学

PD 解析対象集団を用いて、DHPG を投与期別、投与群別、試験日別及び名目上の時点別に、適宜、記述統計量を用いて要約した。

3.12.12 結果

3.12.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

92 例の被験者が第 1 期に組み入れられたが、そのうちの 13 例は第 1 期を完了後にランダム化されなかった。第 2 期では、プラセボ群、phenelzine 群及びオザニモド群にそれぞれ 27 例、25 例及び 27 例がランダム化された。ランダム化された被験者のうち試験を完了した被験者は、プラセボ群、phenelzine 群及びオザニモド群でそれぞれ 23 例（85.2%）、22 例（88.0%）及び 22 例（81.5%）であった。

Approved v2.0

プラセボ群の 4 例（14.8%）は治験薬投与を中止し、試験を早期中止した。中止の理由は、治験担当医師の判断 1 例、同意撤回 1 例、その他 2 例であった。

Phenelzine 群の 3 例（12.0%）は治験薬投与を中止し、試験を早期中止した。中止の理由は、有害事象 1 例、その他 2 例であった。

オザニモド群の 5 例（18.5%）は治験薬投与を中止し、試験を早期中止した。中止の理由は、治験担当医師の判断 2 例、同意撤回 1 例、その他 2 例であった。

人口統計学的特性（特に、性別及び体重）は投与群間で類似していた。

3.12.12.2 モノアミンオキシダーゼ活性に対する影響

経口 tyramine の昇圧反応に対する影響

第 1 期における Tyr30 の中央値は、3 つの投与群で同程度（いずれも 400 mg）であった。第 3 期では、Tyr30 の中央値はプラセボ群で最も低く（25 mg）、次いで phenelzine 群（75 mg）及びオザニモド群（200 mg）の順であった。TSF の中央値はプラセボ群で最も高く（14.0）、次いで phenelzine 群（5.17）及びオザニモド群（2.00）の順であった。プラセボ群では TSF の中央値は約 1 になると予想されており、これらの結果から、プラセボ投与による予期しない顕著な昇圧反応が示された。TSF の対数変換値について統計解析したところ、プラセボ群に対する phenelzine 群（実薬対照）の比は約 1.17 であり、この結果からもプラセボ投与による顕著な昇圧反応が示された。

経口 tyramine の全身曝露量に対する影響

第 1 期と比較して第 3 期では、phenelzine 投与により経口 tyramine の全身曝露量（Cmax）は約 9～17 倍に顕著に増加した。一方、経口 tyramine の全身曝露量にプラセボ又はオザニモド投与の影響は認められず、GLSMR の範囲はプラセボ群で 0.782～1.17、オザニモド群で 0.669～1.25 であった。

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

Phenelzine 群では、収縮期血圧の各測定日の投与前値からの TWAC の平均値は、第 1 期及び 3 の tyramine 用量 25 mg では同程度であった。しかしながら、tyramine 用量 50 mg 以上では、収縮期血圧の各測定日の投与前値からの TWAC の平均値は、第 1 期と比較して第 3 期のほうが大きかった。同様に、拡張期血圧の各測定日の投与前値からの TWAC の平均値は、tyramine 用量 37.5 mg 以上では、第 1 期と比較して第 3 期のほうが大きかった。心拍数については、各測定日の投与前値からの TWAC の平均値に、第 3 期と第 1 期の間で一貫した差は認められなかった。

プラセボ群では、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の各測定日の投与前値からの TWAC の平均値は、他の高用量の tyramine 用量よりも、第 3 期の tyramine 用量 12.5 mg（本用量は第 1 期では用いなかった）で最も大きかった。tyramine 用量 25 mg 以上では、3 つの心血管系評価項目における各測定日の投与前値からの TWAC の平均値の推移は、第 1 期と第 3 期で同様であった。

Approved v2.0

オザニモド群では、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の各測定日の投与前値からの TWAC の平均値の推移は、第 1 期と第 3 期で同様であった。

以上の結果より、オザニモドと tyramine を併用投与したときの収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に対する影響は、tyramine 単独投与時と同様であった。

3.12.12.3 薬物動態

オザニモドを 28 日間反復投与したとき、オザニモド並びにその主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 は、以下の PK 特性を示した。

- オザニモド並びに主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の Tmax の中央値は、それぞれ約 8、6 及び 10 時間であった。
- CC112273 及び CC1084037 の AUC0-24 は、オザニモドの AUC0-24 に対してそれぞれ約 16 倍及び 3 倍であった。
- オザニモド並びにその主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の曝露量（Cmax、AUC0-24 及び Cmin）の個体間変動（CV%）は 35%未満であった。

3.12.12.4 安全性

- 死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。
- 5 例が有害事象のため治験薬投与及び試験を中止した。その内訳は、phenelzine 群 1 例（治験薬と関連ありと判断された嘔吐）及び第 1 期で tyramine を投与されたがランダム化されなかった 4 例［治験薬と関連ありと判断された交感神経作動作用及び高血圧クリーゼ（2 件）、並びに治験薬と関連なしと判断された尿道炎］であった。
- 全体として、本試験期間を通じて 83 例（90.2%）に 283 件の有害事象が発現し、そのほとんどは第 1 期及び第 3 期の tyramine 投与期間に報告された。
- 第 1 期（tyramine 昇圧試験）で 2 例以上に報告された有害事象は、交感神経作動作用［50 例（54.3%）］、頭痛［8 例（8.7%）］、排便回数減少［4 例（4.3%）］、悪心［3 例（3.3%）］、背部痛、浮動性めまい及び高血圧クリーゼ［各 2 例（2.2%）］であった。高血圧クリーゼは tyramine を 400 及び 500 mg の用量で投与した 2 例（2.2%）に認められた。これらの被験者はランダム化されなかった。
- 第 2 期（プラセボ、phenelzine 又はオザニモド投与）でいずれかの投与群の 2 例以上に報告された有害事象は、下痢［プラセボ群 1 例（3.7%）、phenelzine 群 6 例（24.0%）、オザニモド群 2 例（7.4%）、以下同順］、頭痛［3 例（11.1%）、4 例（16.0%）、0 例］、排便回数減少［2 例（7.4%）、1 例（4.0%）、2 例（7.4%）］及び咽喉刺激感［2 例（7.4%）、0 例、0 例］であった。下痢及び頭痛の発現割合は、プラセボ群及びオザニモド群と比較して、phenelzine 群で高かった。オザニモド群では頭痛は認められなかった。

Approved v2.0

- 第 3 期（プラセボ、phenelzine 又はオザニモド投与の併用による 2 回目の tyramine 昇圧試験）でいずれかの投与群の 2 例以上に報告された有害事象は、交感神経作動作用［プラセボ群 18 例（72.0%）、phenelzine 群 19 例（76.0%）、オザニモド群 13 例（54.2%）、以下同順］、頭痛［0 例、7 例（28.0%）、7 例（29.2%）］、悪心［1 例（4.0%）、9 例（36.0%）、3 例（12.5%）］、浮動性めまい［3 例（12.0%）、1 例（4.0%）、1 例（4.2%）］、筋骨格系胸痛［1 例（4.0%）、3 例（12.0%）、1 例（4.2%）］及び高血圧クリーゼ［0 例、2 例（8.0%）、2 例（8.3%）］であった。交感神経作動作用の発現割合は、オザニモド群と比較して、phenelzine 群及びプラセボ群で高かった。頭痛及び高血圧クリーゼの発現割合は、phenelzine 群とオザニモド群で同程度であったが、プラセボ群では頭痛及び高血圧クリーゼは認められなかった。高血圧クリーゼは tyramine を 100 及び 150 mg の用量で投与した phenelzine 群の 2 例（8.0%）に認められた。高血圧クリーゼはオザニモド群の 2 例（8.3%）でも認められたが、これらの被験者は、より高用量の tyramine 投与を受けていた（200 及び 600 mg）。悪心及び筋骨格系胸痛の発現割合は phenelzine 群で最も高く、浮動性めまいの発現割合はプラセボ群で最も高かった。
- 全ての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。
- 全体として、77 例（83.7%）に 169 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現し、そのほとんどは第 1 期及び第 3 期の tyramine 投与期間に報告された。
- 臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に、臨床的に意味のある徴候やベースラインからの変化は認められなかった。本試験期間にリンパ球数が 200 細胞/μL を下回った被験者はいなかった。
- 身体検査に臨床的に意味のある異常所見はなかった。
- プラセボ群の 3 例に基準値範囲外の Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）が認められたが、いずれの結果も臨床的に重要ではないと判断された。
- 第 1 期で tyramine を投与されたがランダム化されなかった 1 例に、心電図で交感神経作動作用の有害事象と合致する臨床的に意味のある異常所見が認められた。交感神経作動作用の重症度は軽度で、治験薬と関連ありと判断された。

3.12.13 結論

経口 tyramine の昇圧反応に対するオザニモド投与の影響は、プラセボ群で予期しない顕著な昇圧反応が認められたため評価することができなかった。しかしながら、オザニモドの投与は、腸管及び肝臓の MAO-A 及びモノアミンオキシダーゼ-B（MAO-B）の基質である経口 tyramine の全身曝露量に影響を及ぼさなかった。このことから、オザニモドの主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 は、*in vivo* で MAO-A 及び MAO-B を阻害しないことが示された。

Approved v2.0

3.13 RPC01-1914 試験（評価資料：モジュール 5.3.3.4-8）

3.13.1 試験の標題

A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Blood Pressure and Heart Rate Response to Pseudoephedrine in Healthy Adult Subjects【RPC01-1914 CSR, Synopsis】

3.13.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.13.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：2018 年 7 月 11 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2018 年 9 月 ■ 日

3.13.4 試験の相

第 1 相

3.13.5 目的

3.13.5.1 主要目的

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（開発コード：RPC1063）の反復投与の影響を評価する。

3.13.5.2 副次目的

- 健康成人被験者を対象として、pseudoephedrine を単回投与したときの拡張期血圧及び心拍数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。
- 健康成人被験者を対象として、オザニモドを反復投与したときの全般的な安全性を評価する。
- オザニモド、オザニモドの代謝物及び pseudoephedrine の薬物動態（PK）を評価する。

3.13.5.3 探索的目的

- オザニモドの主要活性代謝物 CC112273 が血小板中のモノアミンオキシダーゼ-B（MAO-B）活性に及ぼす影響を評価する。
- オザニモド及びその活性代謝物の曝露－反応解析のため、追加の心血管系データを収集する。

3.13.6 試験デザイン

本試験は第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。適格性が確認された約 60 例の健康被験者を組み入れ、男性又は女性を層別因子として 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 でランダム化した（各投与群 30 例）。

治験薬の初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。適格となった被験者は-2 日目（投与 2 日前）から 31 日目まで治験実施医療機関に入院した。被験者は 1 日 1 回（QD）30 日間（投与開始

Approved v2.0

後の 10 日間の漸増投与を含む）プラセボ又はオザニモドの投与を受けた。30 日目に、pseudoephedrine 60 mg をプラセボ又はオザニモドと併用して単回経口投与した。

29 日目及び 30 日目の 0 時間（投与前）並びに投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 及び 24 時間に、10 分間以上安静後の仰臥位で、心血管系評価項目の血圧及び心拍数を 3 回ずつ測定した。

オザニモド及び代謝物の PK 評価用の血液検体を、1、5、8 及び 28 日目の投与前及び投与後 24 時間まで連続的に採取した。オザニモド及び代謝物のトラフ濃度評価用の血液検体を、26、27 及び 30 日目の投与前に採取した。Pseudoephedrine の PK 評価用の血液検体を 30 日目の投与前及び投与後 24 時間まで連続的に採取した。

血小板中 MAO-B 活性の測定用の薬力学（PD）血液検体を、スクリーニング時、1、5、8 及び 26～30 日目の投与前、並びに 1 日目及び 28 日目の投与後 12 時間に採取した。

連続 24 時間ホルター心電図を-1、1、5、8 及び 28 日目に記録した。

安全性評価のため、身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通して有害事象及び併用薬をモニタリングした。

被験者は、31 日目に治験実施医療機関を退院後、安全性の追跡調査のため、治験薬最終投与の 7 ± 2 日後に治験実施医療機関に来院した。また、安全性の追跡調査のため、最終投与の 75 ± 10 日後に電話連絡を行い、データを収集した。妊娠可能な全ての女性被験者には、退院時に自宅用の尿妊娠検査キットを提供し、治験薬最終投与の 75 ± 10 日後に自己検査を実施した。尿妊娠検査の結果が陽性であった場合、治験担当医師は被験者にできる限り速やかに追跡調査の予約を取るよう指示した。必要に応じて、75 日間の追跡調査後も含めて、確認のために血清妊娠検査を実施した。

3.13.7 被験者数（計画時及び解析時）

56 例（計画時：60 例）をランダム化した（各投与群に 28 例）。54 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。ランダム化された全 56 例を intent-to-treat（ITT）集団に含め、54 例を安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団に含めた。また、52 例を modified intent-to-treat（mITT）集団、Per Protocol（PP）集団及び PK 解析対象集団に含めた。

3.13.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢が 18～55 歳、体格指数（BMI）が 18.0～30.0 kg/m^2、収縮期血圧の平均値が 90～140 mmHg、拡張期血圧の平均値が 50～90 mmHg であり、既往歴又は手術歴、心電図（12 誘導心電図）、身体検査、臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある所見がなく、健康と判断された男性及び女性を本試験への参加に適格とした。

Approved v2.0

3.13.9 治験薬及び投与方法

3.13.9.1 被験薬及び対照薬、用法及び用量、投与期間

治験薬の詳細は以下のとおりであった。

- オザニモド 0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）カプセル又はオザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）カプセル
- オザニモドのプラセボカプセル
- Pseudoephedrine 60 mg 錠

治験薬は以下のとおり投与することとした。

- 1～4 日目：オザニモド 0.23 mg（1 × 0.23 mg カプセル）又はプラセボ（1 × プラセボカプセル）を QD 投与
- 5～7 日目：オザニモド 0.46 mg（2 × 0.23 mg カプセル）又はプラセボ（2 × プラセボカプセル）を QD 投与
- 8～10 日目：オザニモド 0.92 mg（1 × 0.92 mg カプセル）又はプラセボ（1 × プラセボカプセル）を QD 投与
- 11～29 日目：オザニモド 1.84 mg（2 × 0.92 mg カプセル）又はプラセボ（2 × プラセボカプセル）を QD 投与
- 30 日目：オザニモド 1.84 mg（2 × 0.92 mg カプセル）又はプラセボ（2 × プラセボカプセル）を pseudoephedrine 60 mg（1 × 60 mg 錠）と併用投与

3.13.10 評価項目

3.13.10.1 心血管系への影響

主要な心血管系評価項目は、測定時刻を一致させた 30 日目の収縮期血圧の 29 日目からの最大変化量とした。変化量は、29 日目の対応する時間の収縮期血圧値を 30 日目の値から差し引くことによって算出した。変化量の最大値は、各被験者について算出した。

副次的な心血管系評価項目には以下が含まれた。

- 測定時刻を一致させた 30 日目の拡張期血圧及び心拍数の 29 日目からの最大変化量
- 30 日目の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の 24 時間平均値の 29 日目の 24 時間平均値からの変化量
- 29 日目及び 30 日目における収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の 24 時間平均値
- 測定時刻を一致させた 30 日目の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の 29 日目からの変化量
- 収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の実測値

3.13.10.2 安全性

安全性は以下の項目により評価した。

Approved v2.0

- 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係
- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、身体所見及び心電図（12 誘導心電図）の臨床的に意味のある変化

3.13.10.3 薬物動態

以下のオザニモド、オザニモドの活性代謝物（CC112273、CC1084037、RP101988、RP101442 及び RP112289）及び不活性代謝物（RP101124）の PK パラメータ（1、5、8 及び 28 日目）、並びに pseudoephedrine の PK パラメータ（30 日目）を推定した。

- 1 投与間隔の Cmax
- 1 投与間隔の Cmin（pseudoephedrine を除く）
- Tmax
- AUC0-24
- オザニモド及びその代謝物の追加の PK パラメータ
  - 26～30 日目の投与前の濃度又はトラフ濃度
  - 薬物関連物質の AUC0-24 の総和（1、5、8 及び 28 日目）
  - 各薬物関連物質の AUC0-24 が総薬物関連物質 AUC0-24 に占める割合（1、5、8 及び 28 日目）
  - 活性薬物の AUC0-24 の総和（1、5、8 及び 28 日目）
  - 各活性薬物の AUC0-24 が総活性薬物 AUC0-24 に占める割合（1、5、8 及び 28 日目）

総薬物関連物質 AUC0-24 は、オザニモドの AUC0-24 及び分子量で補正した全ての代謝物の AUC0-24 の合計として算出した。総活性薬物 AUC0-24 は、オザニモドの AUC0-24 及び分子量で補正した全ての活性代謝物の AUC0-24 の合計として算出した。

RP101075 の PK パラメータは、実試料の再分析で許容基準を満たさなかったため算出せず、総活性薬物 AUC0-24 の算出にも含めなかった。

<u>生物学的分析法</u>

オザニモド、オザニモドの活性代謝物（CC112273、CC1084037、RP101988、RP101075、RP101442 及び RP112289）及び不活性代謝物（RP101124）並びに pseudoephedrine の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

3.13.10.4 薬力学

血小板中における MAO-B 活性を用いてオザニモドの PD を評価した。

Approved v2.0

生物学的分析法

ヒト血小板中の MAO-B 活性を、モノアミンオキシダーゼアッセイキット（生体試料中のアミンオキシダーゼ活性を定量的に測定するための高感度で簡易的な蛍光分析法）及びプレートリーダーを用いて測定した。

3.13.11 統計手法

3.13.11.1 被験者数の設定

被験者数は、RPC01-1911 試験から得られた収縮期血圧のベースラインからの変化量の被験者間変動の推定値である 14 mmHg を用いて設定した。

正式な仮説検定は計画しなかった。被験者数の設定には precision approach を用いた。各投与群の被験者数を 25 例とすると、標準偏差（SD）の推定値が 14 mmHg の場合、収縮期血圧の平均値の差の両側 90%信頼区間（CI）の半値幅は 6.64 となる。

感度を目的として実施した、対照群 25 例、実薬群 25 例の並行群間デザインのデータに対して 2 つの片側検定を用いた平均値の非劣性検定（感度の確認のため）を実施した場合、平均値の真の差が 0、SD が 14、上限が 10 である場合、有意水準 5%で検出力は 83%となる。

評価可能被験者を各投与群で 25 例確保するため、脱落率を最大 20%と仮定し、各投与群に 30 例（合計 60 例）の被験者を組み入れる計画とした。

3.13.11.2 解析対象集団

- ITT 集団は、ランダム化された全被験者とした。
- mITT 集団は、ITT 集団の全被験者のうち、割り当てられた全ての治験薬の投与を完了した被験者とした。
- PP 集団は、mITT 集団の全被験者のうち、本試験の主要目的の評価に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書違反がない被験者とした。また、29 日目及び 30 日目の投与後 24 時間までの各時点で 1 つ以上の評価可能なデータを有する被験者を心血管系解析の対象とした。
- PK 解析対象集団は、オザニモドの投与を 1 回以上受け、評価可能な血漿中濃度データを 1 つ以上有する全被験者とした。
- PD 解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受け、評価可能な PD データを 1 つ以上有する全被験者とした。
- 安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者とした。

Approved v2.0

3.13.11.3 心血管系への影響

主解析

PP集団（mITT集団と異なる場合）を用いて、各被験者の30日目及び29日目の各時点における3回測定の平均値から測定時刻を一致させた最大変化量を算出した。測定時刻を一致させた30日目の収縮期血圧の29日目からの最大変化量は、記述統計量を用いて要約した。オザニモドとpseudoephedrineの併用投与とプラセボとpseudoephedrineの併用投与を比較するため、投与群を固定効果（カテゴリカル変数）とする共分散分析（ANCOVA）を用いて統計解析を行った。最小二乗平均値（LSM）の差（オザニモドとpseudoephedrineの併用投与時の収縮期血圧 − プラセボとpseudoephedrineの併用投与時の収縮期血圧）とその90%CIを示した。

29日目の投与前の収縮期血圧を連続変数として、性別と共にモデルへの組み込みを検討した。29日目の投与前の収縮期血圧は、p値が0.1以下の場合のみモデルに組み込んだ。性別は、各投与群に男女の被験者が各3例以上いる場合のみモデルに組み込んだ。

副次的解析

以下の評価項目について記述統計量を用いて要約した。

- 測定時刻を一致させた30日目の拡張期血圧及び心拍数の29日目からの最大変化量
- 30日目の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の24時間平均値の29日目の24時間平均値からの変化量
- 29日目及び30日目における収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の24時間平均値
- 測定時刻を一致させた30日目の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の29日目からの変化量
- 収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の実測値

収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の24時間平均値を算出した。

測定時刻を一致させた30日目の拡張期血圧及び心拍数の29日目からの最大変化量、並びに30日目の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の24時間平均値の29日目の24時間平均値からの変化量について、主解析と同様のANCOVAを以下のように適用した。

- 測定時刻を一致させた30日目の拡張期血圧及び心拍数の29日目からの最大変化量：
  投与群を固定効果（カテゴリカル変数）として、LSMの差［オザニモドとpseudoephedrineの併用投与時の拡張期血圧（又は心拍数）− プラセボとpseudoephedrineの併用投与時の拡張期血圧（又は心拍数）］とその90%CIを示した。29日目の投与前の拡張期血圧（又は心拍数）を連続変数として、性別と共にモデルへの組み込みを検討した。29日目の投与前の拡張期血圧（又は心拍数）は、p値が0.1以下の場合のみモデルに組み込んだ。性別は、各投与群に男女の被験者が各3例以上いる場合のみモデルに組み込んだ。
- 30日目の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の24時間平均値の29日目の24時間平均値からの変化量：
  投与群を固定効果（カテゴリカル変数）として、LSMの差［オザニモドとpseudoephedrine

Approved v2.0

の併用投与時の収縮期血圧（又は、拡張期血圧若しくは心拍数）－プラセボと pseudoephedrine の併用投与時の収縮期血圧（又は、拡張期血圧若しくは心拍数）］とその 90%CI を示した。29 日目の収縮期血圧（又は、拡張期血圧若しくは心拍数）の 24 時間平均値を連続変数として、性別と共にモデルへの組み込みを検討した。29 日目の収縮期血圧（又は、拡張期血圧若しくは心拍数）の 24 時間平均値は、p 値が 0.1 以下の場合のみモデルに組み込んだ。性別は、各投与群に男女の被験者が各 3 例以上いる場合のみモデルに組み込んだ。

- 測定時刻を一致させた 30 日目の心拍数の 29 日目からの最大変化量の ANCOVA において、30 日目の心拍数の投与前値の 29 日目の投与前値からの変化量を連続変数の共変量としてモデルに含めて、追加の感度解析を実施した。この追加の感度解析は、30 日目の 24 時間平均値の 29 日目の 24 時間平均値からの変化量についても実施した。

3.13.11.4 安全性

安全性解析対象集団を用いて、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性の全ての解析を実施した。有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（12 誘導心電図）のベースラインからベースライン後の各時点までの臨床的に意味のある変化について、記述統計量を用いて要約した。

有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

3.13.11.5 薬物動態

PK 解析対象集団におけるオザニモド、オザニモドの代謝物及び pseudoephedrine の血漿中濃度及び PK パラメータを要約した。血漿中濃度については、定量不能なデータの補完後、評価時点で欠測データのない被験者が各群で 3 例以上存在する場合に図表に要約した。測定された濃度は、他の箇所に要約されていない場合も含め、個々の被験者の血漿中薬物濃度の時間推移の図表中に示した。PK パラメータについては、欠測データのない被験者が各群で 3 例以上存在する場合のみ要約した。投与後 16 時間（オザニモドの Tmax の中央値の 2 倍）以内に嘔吐した被験者は、薬物濃度及び PK パラメータの記述統計量から除外することとした。

血漿中薬物濃度は、欠測データのない被験者数（n）、定量限界未満の被験者数、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値、変動係数（CV%）、幾何平均値、幾何平均CV%などを適宜用いて、投与群別、試験日別及び名目上の時点別に記述統計量により要約した。定量限界未満の値は、幾何平均値及び幾何平均 CV%の算出に含めなかった。血漿中薬物濃度の要約及び個々の被験者における血漿中薬物濃度を表及び図（線形及び対数スケール）に示した。

オザニモド、オザニモドの代謝物及び pseudoephedrine の PK パラメータは、n、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値、CV%、幾何平均値、幾何平均CV%（適切な場合、自然対数変換したデータの累乗 SD の平方根として算出）などの記述統計量により、投与群別及び試験日別に要約した。Tmax については、n、最小値、中央値及び最大値のみを示した。

Approved v2.0

CC112273、CC1084037 及びその他の代謝物の定常状態評価は、26～30 日目のトラフ濃度を目視で確認した。

Pseudoephedrine を単回投与したときの曝露量に対するオザニモド反復投与の影響を推定するため、プラセボ又はオザニモドのいずれかと併用投与したときの pseudoephedrine の主要 PK パラメータ（Cmax 及び AUC0-24）について分散分析を実施した。主要 PK パラメータを対数変換し、投与群を固定効果とした混合効果モデルで評価した。性別は、各投与群に男女の被験者が各 3 例以上いる場合のみ、固定効果としてモデルに含めた。Pseudoephedrine とオザニモドを併用投与した場合（試験治療）と pseudoephedrine とプラセボを併用投与した場合（対照治療）について、対数変換後の主要 PK パラメータの LSM の差を求めた。逆対数変換により、プラセボ群に対するオザニモド群の幾何 LSM の比とその 90%CI を算出した。残差分布のプロットを用いて、モデルの仮定について評価した。

また、1、5、8 及び 28 日目における CC112273 と CC1084037 の曝露量（濃度、Cmax 及び AUC0-24）の関係を図（散布図及び線形回帰直線）で示した。

3.13.11.6 薬力学

PD 解析対象集団を用いて、血小板中 MAO-B 活性を投与群別及び名目上の時点別に記述統計量を用いて要約した。CC112273 濃度と血小板中 MAO-B 活性の関係について探索的に評価した。

追加解析には以下を含めた。

- 血小板中 MAO-B 活性の実測値に加えて、ベースラインからの変化量及び変化率を、各来院時で投与群別に要約した。ベースラインは、治験薬初回投与前の利用可能な最終評価と定義した。
- 血小板中 MAO-B 活性の実測値、ベースラインからの変化量及び変化率について、各来院時で各投与群の性別ごとにそれぞれ要約した。
- プラセボ群のみについて、血小板中 MAO-B 活性の実測値、ベースラインからの変化量及び変化率の平均値（標準誤差）を、各来院時で性別ごとにプロットした。
- 血小板中 MAO-B 活性の実測値、ベースラインからの変化量及び変化率の平均値（標準誤差）を、各来院時で投与群別にプロットした。
- 血小板中 MAO-B 活性のベースラインからの変化量について、反復測定混合効果モデルを用いて解析した。ベースラインの血小板中 MAO-B 活性、投与、性別及び来院を固定効果として含めた。被験者を変量効果として追加した。
- CC112273 の血漿中濃度と血小板中 MAO-B 活性のベースラインからの変化量の関係についてプロットした。
- CC1084037 の血漿中濃度と血小板中 MAO-B 活性のベースラインからの変化量の関係についてプロットした。

Approved v2.0

3.13.12 結果

3.13.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

56 例の被験者がランダム化され、52 例（ITT 集団の 92.9%）が試験を完了した。

以下の 4 例（ITT 集団の 7.1%）は試験を完了しなかった。

- プラセボ群の 1 例は、-1 日目に試験を中止した。
- プラセボ群の 1 例は、頭痛の有害事象のため、1 日目の治験薬投与前に試験を中止した。
- プラセボ群の 1 例は、6 日目までの試験手順を完了した後、試験を中止した。
- プラセボ群の 1 例は、肝機能検査異常の有害事象のため 15 日目に投与を中止し、19 日目に試験を中止した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、オザニモド群とプラセボ群で類似していた。

3.13.12.2 心血管系への影響

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。

3.13.12.3 安全性

安全性の結果を以下に要約する。試験期間中に認められた全ての有害事象及び因果関係別の有害事象の表をそれぞれ【APPENDIX 7】及び【APPENDIX 8】に示す。

- 死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。プラセボ群の 1 例が肝機能検査異常の有害事象のため投与を中止した。当該事象は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- 全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。
- 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。リンパ球数が 200 細胞/μL を下回った被験者は認められなかった。
- Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）に基準値範囲外の値は認められなかった。

3.13.12.4 薬物動態

<u>反復投与後のオザニモド及び代謝物の PK</u>

オザニモドの反復投与後 28 日目における、オザニモド及びその代謝物の PK プロファイルは以下のとおりであった。

- オザニモド、その代謝物 CC112273 及び CC1084037、及び RP101124 の循環血中の曝露量はそれぞれ総薬物関連（活性 + 不活性）曝露量の約 5%、66%、13%、及び 10%であった。その他の代謝物（RP101988、RP101442 及び RP112289）の循環血中の曝露量は総薬物関連（活性 + 不活性）曝露量の 10%未満であった。

Approved v2.0

- オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の循環血中の曝露量は活性薬物の総曝露量のそれぞれ約 6%、73%及び 15%であり、それらを合わせると活性薬物の総曝露量の約 94%を占めた。その他の微量活性代謝物（RP101988、RP101442 及び RP112289）の循環血中の曝露量が活性薬物の総曝露量に占める割合は残りの 6%であった。
- CC112273 及び CC1084037 の AUC0-24 は、それぞれオザニモドの AUC0-24 の 13 倍及び 2.6 倍であった。
- オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Cmax 及び AUC0-24 の被験者間変動（%CV）は同程度（35%以下）であった。
- CC112273 と CC1084037 の曝露量の間には強い相関が認められた。

Pseudoephedrine の PK

Cmax 及び AUC0-24 の投与群間での幾何 LSM 比の 90%CI は全て、影響なしと判断される範囲内（0.80～1.25）であったことから、pseudoephedrine の曝露量に対するオザニモドの反復投与の影響は認められなかった。

3.13.12.5 薬力学

血小板中 MAO-B 活性のベースラインからの変化量と血漿中 CC112273 濃度との間に相関は認められなかった。なお、本試験の血漿中 CC112273 濃度の範囲は、再発性多発性硬化症患者にオザニモド 0.92 mg を QD で投与したときの CC112273 の Cmax,ss の平均値（RPC01-1001 試験）を含んでいた。また、回帰直線の傾きは 0 に近く、95%CI は 0 を含んでいた。同様に、血小板中 MAO-B 活性のベースラインからの変化量と血漿中 CC1084037 濃度との間にも相関は認められず、回帰直線の傾きは 0 に近く、95%CI は 0 を含んでいた。

3.13.13 結論

- 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。
- 中枢性 MAO-B 活性のバイオマーカーであるヒト血小板中 MAO-B 活性に対して、CC112273 及び CC1084037 は *in vivo* における阻害作用を示さなかった。
- 健康被験者にオザニモドを反復投与したときのオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の循環血中の曝露量は、活性薬物の総曝露量のそれぞれ約 6%、73%及び 15%であった。オザニモド、CC112273 及び CC1084037 を合わせると、循環血中の活性薬物の総曝露量の約 94%であった。CC112273 と CC1084037 の曝露量（Cmax 及び AUC）の間には強い相関が認められた。
- 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。

Approved v2.0

3.14 RPC01-1915 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-9）

3.14.1 試験の標題

A Phase 1, Multi-center, Extension Study to Further Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Ozanimod and Active Metabolites in Healthy Adult Subjects【RPC01-1915 CSR, Synopsis】

3.14.2 治験実施施設及び地域

米国の 2 施設

3.14.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.14.4 試験の相

第 1 相

3.14.5 目的

3.14.5.1 主要目的

第 1 相試験（RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験）のオザニモド（開発コード：RPC1063）の最終投与から 75 ± 10 日後までの安全性データを得る。

3.14.5.2 副次目的

オザニモドの薬力学（PD）を更に評価するため、健康成人被験者にオザニモドを反復投与したときのリンパ球数の回復の経過の追加データを得る。

3.14.5.3 探索的目的

オザニモド及び活性代謝物の薬物動態（PK）を更に評価するため、健康成人被験者にオザニモドを反復投与したときの消失相の追加データを得る。

3.14.6 試験デザイン

本試験は、第 1 相、多施設共同、継続試験であった。第 1 相試験［RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験（先行試験）］の最終投与から 75 ± 10 日後までの安全性データ、並びに RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験の最終投与から 75 ± 10 日後までの PK/PD データを収集した。本試験は 2 つのパートで構成された。

- 必須パート（安全性の必須データの収集）：先行試験に組み入れた患者から同意を取得し、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）、重篤な有害事象、妊娠検査結果及び併用薬のデータを最終投与から 75 ± 10 日後までの追跡期間に収集し、本試験で報告した。

Approved v2.0

- 任意パート（PK/PD の任意のスパースな検体採取）：RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験の適格被験者は、最終投与から 75 ± 10 日後までの追跡期間に PK/PD 評価用検体を 4 回採取した。被験者は同意説明書に署名後、以下の 3 つの採取順序のうちの 1 つにランダムに割り付けられ、追跡期間中に 4 回、いずれも午前 8 時頃から午前 11 時頃に検体採取のために治験実施医療機関を来院した。
  - 採取順序 1：検体採取 a（投与後 10～13 日）、検体採取 c（投与後 21～27 日）、検体採取 f（投与後 42～48 日）、検体採取 i（投与後 65～85 日）
  - 採取順序 2：検体採取 b（投与後 14～20 日）、検体採取 d（投与後 28～34 日）、検体採取 g（投与後 49～55 日）、検体採取 i（投与後 65～85 日）
  - 採取順序 3：検体採取 c（投与後 21～27 日）、検体採取 e（投与後 35～41 日）、検体採取 h（投与後 56～64 日）、検体採取 i（投与後 65～85 日）

RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験のオザニモドが投与された被験者から採取された PD 評価用検体は、潜在的な PK 及び PD 変動要因（例：薬物代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型）の解明の一助として、必要に応じて薬理ゲノミクス解析に供することを可とした。

3.14.7 被験者数（計画時及び解析時）

本試験は継続試験であるため、被験者数の設定は行わなかった。RPC01-1912 試験から 100 例、RPC01-1913 試験から 79 例及び RPC01-1914 試験から 53 例、計 232 例の被験者が必須パートに組み入れられた（安全性解析対象集団）。また、RPC01-1913 試験から 23 例及び RPC01-1914 試験から 35 例、計 58 例の被験者が任意パートに組み入れられ、3 つの採取順序のうちの 1 つにランダムに割り付けられた（ランダム化解析対象集団）。任意パートの計 55 例（94.8%）が PD 解析対象集団に含まれた。

3.14.8 対象集団（選択基準の概要）

必須パートは、RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験に登録され、オザニモド又は該当する治験薬を 1 回以上投与された被験者を組入れ対象とした。任意パートは、以下に示した基準を満たした被験者を組入れ対象とした。

- RPC01-1913 試験において、少なくとも第 2 期及び投与後 7 ± 2 日の追跡調査を終了した被験者。RPC01-1914 試験において、投与後 7 ± 2 日の追跡調査を終了した被験者
- 先行試験において、PK 又は PD 評価に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者
- 試験スケジュール、要求及び制約事項などを理解し、また、それらに応じることが可能であり、書面による同意が得られた被験者

3.14.9 治験薬及び投与方法

本試験は継続試験であるので、治験薬投与を行わなかった。先行試験での治験薬及び投与方法は、3.11.9 項、3.12.9 項及び 3.13.9 項を参照のこと。

3.14.10 評価項目

3.14.10.1 薬物動態

先行試験でオザニモドが投与され、本試験の任意パートに組み入れられた被験者のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度を評価した。

生物学的分析法：

オザニモド並びにその活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

3.14.10.2 薬力学

本試験の任意パートに組み入れられた被験者のリンパ球数を評価した。

3.14.10.3 安全性

有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。

3.14.11 統計手法

3.14.11.1 被験者数の設定

本試験は継続試験であるため、被験者数の設定は行わなかった。

3.14.11.2 解析対象集団

ランダム化解析対象集団：PK/PD 評価のための任意パートにランダムに割り付けられた全被験者

安全性解析対象集団：RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験又は RPC01-1914 試験に登録され、オザニモド又は該当する治験薬を 1 回以上投与された全被験者（RPC01-1913 試験の第 1 期の期間中に中止となった被験者を除く）

PD 解析対象集団：任意パートに組み入れられ、1 つ以上の PD データを有し、先行試験でリンパ球数の評価に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった全被験者

3.14.11.3 安全性

安全性解析対象集団は有害事象の解析に用いた。有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係は、先行試験別、処置別及び時間別に記述統計量を用いて要約した。

有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

Approved v2.0

3.14.11.4 薬力学

リンパ球数を先行試験別、処置別及び時間別に記述統計量で要約した。ベースライン及び最終投与後 85 日目までのリンパ球数のスパゲッティ・プロットを、先行試験別及び処置別に示した。

3.14.11.5 薬物動態

オザニモド及びその活性代謝物の血漿中濃度を一覧にした。

3.14.12 結果

3.14.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

全被験者 232 例のうち 231 例（99.6%）が必須パートを完了した。全被験者 58 例のうち 57 例（98.3%）が任意パートを完了した。先行試験である RPC01-1913 試験の被験者 1 例が追跡不能となったため、本試験の必須パート及び任意パートを早期に中止した。任意パートに登録された被験者の人口統計学的特性、特に、年齢、民族、人種、体重、身長及び体格指数（BMI）は、ランダム化された採取順序間で類似していた。

3.14.12.2 薬力学

10 日間のオザニモドの漸増投与［オザニモド 0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）1 日 1 回（QD）を 4 日間、0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）QD を 3 日間、0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）QD を 3 日間］後にオザニモド 1.84 mg（オザニモド塩酸塩 2 mg）QD を 28 日間反復経口投与したとき、リンパ球数はオザニモドの最終投与から 65～85 日後にベースライン値に回復した。健康成人被験者におけるリンパ球数の経時的変化のさらなる評価には、PK/PD モデリングでの検討が有用と考えられる。

3.14.12.3 安全性

安全性の結果を以下に要約する。

- 全体的に、死亡、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象又は重度の有害事象は認められなかった。
- 先行試験である RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験からの被験者のオザニモド群及びプラセボ群の全体的な有害事象のプロファイルは類似していると考えられた。
- PT 別の有害事象で 2 例以上から報告された有害事象はなかった。
- 先行試験である RPC01-1912 試験及び RPC01-1913 試験からの被験者に発現した有害事象は全て軽度であった。先行試験である RPC01-1914 試験でプラセボ群であった被験者の 1 例（4.0%）に中等度の有害事象が 1 件（歯膿瘍）発現し、オザニモド群であった被験者の 1 例（3.6%）に中等度の有害事象が 2 件（頭痛及び外傷後頭痛）発現した。
- 先行試験である RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験からの被験者に発現した有害事象は全て治験薬とは関連なしと判断された。先行試験である RPC01-1912 試験の投与群 E であった被験者の 1 例（5.0%）に治験薬と関連ありと判断された 2 件の有害事象［アラニンアミノトランスフェ

Approved v2.0

ラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加］が発現した。両有害事象とも 29 日目、即ち、リファンピン 600 mg の最終投与から 8 日と 3 時間 37 分後（オザニモド 0.92 mg の最終投与から約 21 日後）に発現し、その重症度は軽度と判断された。AST 増加は持続したが、36 日目に回復した（持続期間：6 日間と 12 時間 15 分）。ALT 増加も持続したが 51 日目に回復した（持続期間：21 日間と 22 時間 22 分）。

3.14.13 結論

全体的に、先行試験である RPC01-1912 試験、RPC01-1913 試験及び RPC01-1914 試験と比較して、本継続試験において安全性が懸念されるような新たな知見は認められなかった。

3.15 RPC-1063-CP-001 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-10）

3.15.1 試験の標題

A Phase 1, Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Cyclosporine on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod and Major Active Metabolites in Healthy Adult Subjects【RPC-1063-CP-001 CSR, Synopsis】

3.15.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.15.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：2019 年 10 月 4 日

試験終了日（最後の被験者の完了日）：2019 年 12 月 ■ 日

3.15.4 試験の相

第 1 相

3.15.5 目的

3.15.5.1 主要目的

健康成人被験者を対象に、乳癌耐性蛋白質（BCRP）の典型阻害薬であるシクロスポリンをオザニモドと併用で単回経口投与したときのオザニモド（開発コード：RPC1063）及びその主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

3.15.5.2 副次目的

健康成人被験者を対象に、オザニモドを単独又はシクロスポリン単回経口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を評価する。

Approved v2.0

3.15.5.3 探索的目的

健康成人被験者を対象に、シクロスポリンをオザニモドと併用で単回経口投与したときの微量活性代謝物である RP101988 の PK に及ぼす影響を評価する。

3.15.6 試験デザイン

本試験は、第 1 相、ランダム化、並行群間、オープンラベル試験であった。40 例を組み入れ、以下の 2 つの投与群（各群 20 例）のいずれかにランダムに割り付けた（層別因子として性別を用いた）。

- オザニモド 0.46 mg 群（投与群 A、対照群）：オザニモド 0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）の単回経口投与
- オザニモド 0.46 mg + シクロスポリン 600 mg 群（投与群 B、試験群）：オザニモド 0.46 mg の単回経口投与 + シクロスポリン 600 mg の単回経口投与

BCRP の典型阻害薬として、シクロスポリンを選択した。また、シクロスポリンは中程度のチトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬、P 糖蛋白（P-gp）及び有機アニオントランスポーター（OATP）阻害薬でもある。

本試験参加の適格性を確認するために、治験薬の初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。適格となった被験者は、-1 日目から PK 検体最終採取後（オザニモド投与後 336 時間時点）まで治験実施医療機関に入院した。オザニモド及び代謝物の血漿中濃度測定用の PK 検体を、投与前からオザニモド投与後 336 時間まで採取した。安全性追跡調査のために、オザニモド投与から 60 ± 5 日後に被験者に電話連絡した。

3.15.7 被験者数（計画時及び解析時）

40 例（計画時：40 例）を解析し、内訳はオザニモド 0.46 mg 群 20 例、オザニモド 0.46 mg + シクロスポリン 600 mg 群 20 例であった。40 例全例（100%）を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

3.15.8 対象集団（主な選択基準）

既往歴又は手術歴、心電図（12 誘導心電図）、身体検査、臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある所見がないことが確認された、18～55 歳で、体重 110 ポンド（50 kg）以上、体格指数（BMI）18.0～30.0 kg/m^2 の健康な男性及び妊娠中又は授乳中でない健康な女性を本試験の組入れ対象とした。

3.15.9 治験薬及び投与方法

3.15.9.1 対照薬、用法及び用量

オザニモド 0.46 mg カプセルの単回経口投与

Approved v2.0

3.15.9.2 被験薬、用法及び用量

シクロスポリン 100 mg カプセルの単回経口投与

3.15.9.3 投与期間

1 日目にオザニモド 0.46 mg 又はオザニモド 0.46 mg + シクロスポリン 600 mg を単回経口投与した。試験参加期間は 88 ± 5 日間（約 12 週間）であり、内訳はスクリーニング期間が投与前最長 4 週間、投与期間及び電話連絡による追跡調査期間が約 8 週間であった。

3.15.10 評価項目

3.15.10.1 薬物動態

オザニモド、CC112273、CC1084037 及び RP101988 の主要 PK パラメータとして、以下のパラメータを推定した。

- Cmax
- AUC0-inf（オザニモドのみ）
- AUC(0-T)

オザニモド、CC112273、CC1084037 及び RP101988 の副次 PK パラメータとして、以下のパラメータを推定した。

- Tmax
- CL/F（オザニモドのみ）
- Vz/F（オザニモドのみ）
- t1/2

生物学的分析法：

オザニモド、CC112273、CC1084037 及び RP101988 の血漿中濃度は、バリデートされた方法を用いて測定した。

3.15.10.2 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

- 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係
- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、身体所見、心電図（12 誘導心電図）、並びに併用薬及び処置の記録に関する臨床的に意味のある変化

3.15.11 統計手法

3.15.11.1 被験者数の設定

正式な仮説検定は計画しなかった。

Approved v2.0

被験者数は、十分な精度の PK パラメータの推定に基づき設定した。オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Cmax 及び AUC の被験者間変動［変動係数（CV%）］が 48%以下であることに基づき（RPC01-1912 試験）、PK パラメータの最小二乗幾何平均比（GLSMR）（試験群／対照群）の真の比を 1 と仮定すると、各群の被験者数を 18 例（計 36 例）としたとき、90%信頼区間（CI）は（0.77、1.30）と推定される。

被験者が脱落する可能性を考慮して、各群 20 例の被験者を組み入れた。

3.15.11.2 解析対象集団

PK 解析対象集団は、オザニモドの投与を 1 回以上受け、測定可能な PK 濃度データを 1 つ以上有する全被験者とした。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者とした。

3.15.11.3 薬物動態

血漿中薬物濃度及び PK パラメータは、算術平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、CV%、幾何平均値及び幾何 CV%などを適宜用いて、記述統計量により投与群別及び時点別（適宜）に要約した。

シクロスポリンがオザニモド及びその主要活性代謝物の PK に及ぼす影響を評価することを目的として、PK 解析対象集団（PK 評価に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者を除外）を対象に、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の自然対数変換した主要 PK パラメータ［Cmax、AUC(0-T)又は AUC0-inf］を用いて分散分析を実施した。また、オザニモドの微量活性代謝物である RP101988 に関しても分散分析を実施した。本モデルでは、投与群を固定効果（カテゴリカル変数）とした。本モデルを用いて、オザニモド 0.46 mg 群（投与群 A、対照群）及びオザニモド 0.46 mg + シクロスポリン 600 mg 群（投与群 B、試験群）の最小二乗幾何平均値を推定し、GLSMR（試験群／対照群）及びその 90%CI を算出した。固定効果（カテゴリカル変数）に性別を追加したモデルを適宜検討し、その詳細は統計解析計画書に示すこととした。

3.15.11.4 安全性

安全性解析対象集団を用いて、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性に関する全ての解析を実施した。

有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査、バイタルサイン及び心電図（12 誘導心電図）のベースラインからベースライン後の各時点までの臨床的に意味のある変化を、記述統計量により要約した。有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 23.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

Approved v2.0

3.15.12 結果

3.15.12.1 被験者の内訳

全体として、40 例（100%）が投与を完了し、内訳はオザニモド 0.46 mg 群が 20 例（100%）、オザニモド 0.46 mg + シクロスポリン 600 mg 群の 20 例（100%）であった。40 例全例（100%）が PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

3.15.12.2 薬物動態

オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の Cmax、AUC(0-T)、AUC0-168 及び AUC0-inf に関する GLSMR の 90%CI は 1 を含んでいたことから、シクロスポリン併用下及び非併用下で、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の曝露量に有意な差はないことが示された。

シクロスポリンは、RP101988 の Cmax 及び AUC(0-T)をそれぞれ 96%及び 75%増加させた。RP101988 は微量活性代謝物（定常状態でのオザニモド及び代謝物の活性成分の曝露量の約 5%を占める）であるため、この増加は臨床的に意味のあるものではないと判断された。

3.15.12.3 安全性

- 死亡、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止若しくは試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 全体として、15 例（37.5%）に有害事象が 1 件以上発現した。有害事象の大半がオザニモド 0.46 mg + シクロスポリン 600 mg 群で認められた［オザニモド 0.46 mg 群：2 例（10.0%）、オザニモド 0.46 mg + シクロスポリン 600 mg 群：13 例（65.0%）］。オザニモド 0.46 mg + シクロスポリン 600 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は、悪心、下痢、熱感及び頭痛であった。
- 有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重度の有害事象は認められなかった。
- オザニモドと関連のある有害事象の大半が、オザニモド 0.46 mg + シクロスポリン 600 mg 群で認められた［オザニモド 0.46 mg 群：0 例、オザニモド 0.46 mg + シクロスポリン 600 mg 群：5 例（25.0%）］。オザニモド 0.46 mg + シクロスポリン 600 mg 群の 7 例（35.0%）に、シクロスポリンと関連のある有害事象が 1 件以上認められた。治験薬と関連のない有害事象が 8 例に認められた［オザニモド 0.46 mg 群：2 例（10.0%）、オザニモド 0.46 mg + シクロスポリン 600 mg 群：6 例（30.0%）］。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は身体検査と関連する有害事象は認められなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の測定値に、臨床的に意味のある傾向又はベースラインからの変化は認められなかった。

3.15.13 結論

- シクロスポリン（BCRP の典型阻害薬）は、オザニモド又はその主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の全体の曝露量（AUC）に、有意な又は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- シクロスポリンは、RP101988 の Cmax 及び AUC(0-T)をそれぞれ 96%及び 75%増加させた。

Approved v2.0

- 健康成人被験者にオザニモド 0.46 mg を単独又はシクロスポリン 600 mg 単回経口投与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。

3.16 RPC-1063-CP-005 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-11）

3.16.1 試験の標題

A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Active-controlled (Phenelzine), Comparator-controlled (Rasagiline), Multiple-dose, Parallel-group Study to Investigate the Pressor Effect of Oral Tyramine During Ozanimod Treatment in Healthy Adult Subjects【RPC-1063-CP-005 CSR, Synopsis】

3.16.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.16.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：2021 年 7 月 19 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.16.4 試験の相

第 1 相

3.16.5 目的

3.16.5.1 主要目的

健康成人被験者を対象として、経口 tyramine の昇圧反応に対するオザニモド（開発コード：RPC1063）併用投与の影響を Tyramine 感受性因子（TSF）の測定により評価する。

3.16.5.2 副次目的

- 健康成人被験者での、オザニモドを経口 tyramine と併用投与したときの収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に対する影響を評価する。
- 健康成人被験者での、経口 tyramine の昇圧反応に対する phenelzine の影響を tyramine 投与後 4 時間以内に 3 回連続で測定した収縮期血圧が各測定日に定義したベースライン値から 30 mmHg 以上、上昇するのに必要な tyramine の用量（Tyr30）の測定により評価する。
- 健康成人被験者での、経口 tyramine の昇圧反応に対するラサギリンの影響を Tyr30 の測定により評価する。
- 健康成人被験者での、オザニモド及びその主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の薬物動態（PK）を評価する。
- 健康成人被験者でのオザニモドの全般的な安全性を、経口 tyramine の併用投与の有無別に最長 79 日間評価する。
- 健康成人被験者での、経口 tyramine 投与後の tyramine 曝露量を評価する。

Approved v2.0

3.16.6 試験デザイン

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

スクリーニング（治験薬投与前 28 日以内）から電話による最終の安全性追跡調査までの試験期間は、最長で 203 ± 10 日間（約 30 週間）であった。

スクリーニング期：
被験者を投与前 28 日以内に本試験への参加についてスクリーニングした。

第 1 期：
第 1 期には、各投与群で 18 例以上が完了するよう約 136 例を組み入れることとした。ランダム化前に経口 tyramine による昇圧試験を実施し（tyramine 以外の治験薬はいずれも投与しない）、tyramine に対する昇圧反応を測定し、tyramine に対する感受性が極めて低い又は極めて高い被験者を除外した。

第 2 期に適格とした Tyr30 が 200 mg 以上 700 mg 以下の被験者のみをランダム化した。Tyr30 低値（200 mg 以上 400 mg 以下）と Tyr30 高値（500 mg 以上 700 mg 以下）に分類し、ランダム化の層別因子とした。

各投与群における各性別及び Tyr30（高値又は低値）の割合がそれぞれ 40%以上となるように性別及び Tyr30 で層別化し、約 115 例を 1:1:1:1:1 の比で 5 つの投与群［ラサギリン、phenelzine、治療用量のオザニモド、治療用量を超えるオザニモド（高用量）又はプラセボ］のいずれかにランダムに被験者を割り付けた。

第 2 期：
ランダム化後は、被験者及び治験実施医療機関の担当者（薬剤師や指名された者を除く）は治験薬の投与に盲検化された。治験薬投与の盲検化には、ダブルダミー法を用いた。Phenelzine、ラサギリン及び phenelzine／ラサギリンのプラセボは、オーバーカプセル化して外観を一致させた。オザニモド実薬カプセルと外観を一致させたオザニモドのプラセボカプセルを提供した。

被験者は以下に示す 5 つの投与群のいずれかにランダムに割り付けられた：ラサギリン群、Phenelzine 群、オザニモド治療用量群、オザニモド高用量群、プラセボ群。

第 3 期：
第 3 期の治験薬投与には tyramine が含まれており（73 日目に単盲検で実施した tyramine 偽投与を除く）、被験者及び治験実施医療機関の担当者は盲検性を維持した（phenelzine 群の tyramine 投与スケジュールは、ラサギリン群、オザニモド治療用量群、オザニモド高用量群及びプラセボ群とは異なるため）。

Approved v2.0

全投与群で 72 日目と同用量の投与を継続した。適切なプラセボを適宜投与した。73 日目に、全被験者は単盲検下（被験者のみ盲検）で、tyramine の偽投与及び tyramine のプラセボを投与された。73 日目の tyramine の偽投与により Tyr30 に達した（陽性反応を示した）被験者は、試験を中止し、試験中止時の手順を投与後約 24 時間かつ治験薬最終投与から 1 週間を超えない期間に完了した。73 日目に Tyr30 に達しなかった被験者は、74～85 日目までの最長 12 日間、tyramine 投与（すなわち、tyramine 昇圧試験）を継続した。第 3 期を完了（すなわち、Tyr30 に達したか又は 85 日目の投与を完了したかのいずれか早い方）した被験者は、試験中止時の手順を tyramine 最終投与後約 24 時間かつ治験薬最終投与から 1 週間を超えない期間に完了した。

追跡期間：
第 2 期で治験薬を投与された被験者は、治験薬最終投与の 30 ± 10 日後及び 90 ± 10 日後の 2 回、電話連絡による安全性の追跡調査を受けた。第 1 期に試験を中止した被験者は、電話連絡による安全性の追跡調査を受けなかった。

また、妊娠可能な女性被験者（第 1 期で中止した被験者を除く）には、退院時に自宅用尿妊娠検査キットを提供し、投与 90 ± 10 日後の安全性追跡調査で自己検査できるようにした。又は、投与 90 ± 10 日後の安全性追跡調査来院時に尿妊娠検査を実施した（退院時の自宅用尿妊娠検査キットは提供されなかった）。

3.16.7 被験者数（計画時及び解析時）

約 136 例を本試験に組み入れる計画とした。

145 例が安全性、薬力学（PD）及び Tyramine PK 解析対象集団に含まれた。128 例が intent-to-treat（ITT）集団に、99 例が per-protocol（PP）集団及び modified ITT（mITT）集団に含まれた。オザニモド PK 解析対象集団は 53 例であった。

3.16.8 対象集団（診断及び主な選択基準）

25 歳以上 55 歳以下、体格指数（BMI）が 18.0～30.0 kg/m^2 で、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査結果より健康と判断された成人の男性及び妊娠中又は授乳中でない女性を、本試験の組入れ対象とした。

3.16.9 治験薬及び投与方法

3.16.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

治験薬は以下のとおり投与した。

<u>第 1 期：tyramine 昇圧試験</u>

Day[a]	1	2	3	4	5	6	7
Tyramine total dose (mg)	100	200	300	400	500	600	700

Approved v2.0

[a] Until Tyr30 is achieved, up to 7 days (Day 7). Only subjects who achieve Tyr30 at doses ≥ 200 mg and ≤ 700 mg of tyramine will be randomized and enter Period 2.
Source: Report RPC-1063-CP-005 CSR Section 3.4.1

第 2 期：ラサギリン群

Dosing time	IP	Days 8-11	Days 12-14	Days 15-17	Days 18-58	Days 59-72
Morning	Rasagiline 1 mg	0	0	0	0	1 capsule
	Ozanimod placebo	1 capsule	1 capsule	1 capsule	2 capsules	2 capsules
Evening	Phenelzine / Rasagiline placebo	0	0	0	0	1 capsule

IP: investigational product
Source: Report RPC-1063-CP-005 CSR Section 3.4.1

第 2 期：phenelzine 群

Dosing time	IP	Days 8-11	Days 12-14	Days 15-17	Days 18-58	Days 59-72
Morning	Phenelzine 15 mg	0	0	0	0	1 capsule
	Ozanimod placebo	1 capsule	1 capsule	1 capsule	2 capsules	2 capsules
Evening	Phenelzine 15 mg	0	0	0	0	1 capsule

IP: investigational product
Source: Report RPC-1063-CP-005 CSR Section 3.4.1

第 2 期：オザニモド治療用量群

Dosing time	IP	Days 8-11	Days 12-14	Days 15-17	Days 18-58	Days 59-72
Morning	Phenelzine / Rasagiline placebo	0	0	0	0	1 capsule
	Ozanimod	1 capsule of 0.23 mg	1 capsule of 0.46 mg	1 capsule of 0.92 mg	1 capsule of 0.92 mg	1 capsule of 0.92 mg
	Ozanimod placebo	0	0	0	1 capsule	1 capsule
Evening	Phenelzine/ Rasagiline placebo	0	0	0	0	1 capsule

IP: investigational product
Source: Report RPC-1063-CP-005 CSR Section 3.4.1

Approved v2.0

第 2 期：オザニモド高用量群

Dosing time	IP	Days 8-11	Days 12-14	Days 15-17	Days 18-58	Days 59-72
Morning	Phenelzine / Rasagiline placebo	0	0	0	0	1 capsule
	Ozanimod	1 capsule of 0.23 mg	1 capsule of 0.46 mg	1 capsule of 0.92 mg	2 capsules of 0.92 mg	2 capsules of 0.92 mg
Evening	Phenelzine/ Rasagiline placebo	0	0	0	0	1 capsule

IP: investigational product
Source: Report RPC-1063-CP-005 CSR Section 3.4.1

第 2 期：プラセボ群

Dosing time	IP	Days 8-11	Days 12-14	Days 15-17	Days 18-58	Days 59-72
Morning	Phenelzine / Rasagiline placebo	0	0	0	0	1 capsule
	Ozanimod placebo	1 capsule	1 capsule	1 capsule	2 capsules	2 capsules
Evening	Phenelzine/ Rasagiline placebo	0	0	0	0	1 capsule

IP: investigational product
Source: Report RPC-1063-CP-005 CSR Section 3.4.1

Approved v2.0

第 3 期（2 回目の Tyramine 昇圧試験）：ラサギリン群

Day[a]	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
Tyramine (mg)[b]	0	6.25	12.5	25	50	100	150	200	300	400	500	600	700
Rasagiline 1 mg[b]	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule
Ozanimod placebo[b]	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules
Phenelzine / Rasagiline placebo[c]	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule

IP: investigational product

[a] Until Tyr30 is achieved, up to 13 days (Day 85).
[b] Administer in the morning. The morning doses should be administered at approximately the same time.
[c] Administer in the evening.
Source: Report RPC-1063-CP-005 CSR Section 3.4.1

第 3 期（2 回目の Tyramine 昇圧試験）：phenelzine 群

Day[a]	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
Tyramine (mg)[b]	0	6.25	12.5	25	37.5	50	75	100	125	150	175	200	225
Phenelzine 15 mg[b]	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule
Ozanimod placebo[b]	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules

Approved v2.0

Day[a]	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
Phenelzine 15 mg [c]	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule

IP: investigational product

[a] Until Tyr30 is achieved, up to 13 days (Day 85).
[b] Administer in the morning. The morning doses should be administered at approximately the same time.
[c] Administer in the evening.
Source: Report RPC-1063-CP-005 CSR Section 3.4.1

第 3 期（2 回目の Tyramine 昇圧試験）：オザニモド治療用量群

Day[a]	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
Tyramine (mg) [b]	0	6.25	12.5	25	50	100	150	200	300	400	500	600	700
Phenelzine / Rasagiline placebo [b]	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule
Ozanimod 0.92 mg [b]	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule
Ozanimod placebo [b]	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule
Phenelzine / Rasagiline placebo [c]	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule

IP: investigational product

[a] Until Tyr30 is achieved, up to 13 days (Day 85).
[b] Administer in the morning. The morning doses should be administered at approximately the same time.
[c] Administer in the evening.
Source: Report RPC-1063-CP-005 CSR Section 3.4.1

Approved v2.0

第 3 期（2 回目の Tyramine 昇圧試験）：オザニモド高用量群

Day[a]	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
Tyramine (mg)[b]	0	6.25	12.5	25	50	100	150	200	300	400	500	600	700
Phenelzine / Rasagiline placebo[b]	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule
Ozanimod 0.92 mg[b]	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules
Phenelzine / Rasagiline placebo[c]	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule

IP: investigational product

[a] Until Tyr30 is achieved, up to 13 days (Day 85).
[b] Administer in the morning. The morning doses should be administered at approximately the same time.
[c] Administer in the evening.
Source: Report RPC-1063-CP-005 CSR Section 3.4.1

第 3 期（2 回目の Tyramine 昇圧試験）：プラセボ群

Day[a]	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
Tyramine (mg)[b]	0	6.25	12.5	25	50	100	150	200	300	400	500	600	700
Ozanimod Placebo[b]	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules	2 capsules
Phenelzine / Rasagiline placebo[b]	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule

Day[a]	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
Phenelzine / Rasagiline placebo [c]	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule

IP: investigational product

[a] Until Tyr30 is achieved, up to 13 days (Day 85).
[b] Administer in the morning. The morning doses should be administered at approximately the same time.
[c] Administer in the evening.
Source: Report RPC-1063-CP-005 CSR Section 3.4.1

Approved v2.0

3.16.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当せず。

3.16.10 評価項目

3.16.10.1 安全性

安全性評価項目には、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに安全性に関連する臨床検査値、心電図、バイタルサイン及び身体所見の臨床的に意味のある変化を含めた。

3.16.10.2 薬物動態

事前に規定した時点で血液検体を採取し、オザニモド及び 2 つの活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）の血漿中濃度を測定した。

オザニモド投与群での第 2 期 72 日目のオザニモド及びその代謝物（CC112273 及び CC1084037）の以下に示す PK パラメータを、ノンコンパートメント解析及び実際の PK 検体採取時間に基づいて推定した：Cmax、Cmin、Tmax、AUC0-24。また、70～85 日目までのオザニモド及びその代謝物（CC112273 及び CC1084037）の Ctrough を報告した。定常状態評価は、トラフ値を目視で確認した。分子量で補正した代謝物（CC112273 及び CC1084037）の親化合物（オザニモド）に対する比（M/P_AUC）は、｛［代謝物 AUC0-24］×［オザニモド分子量（MW）］｝/［（オザニモド AUC0-24）×（代謝物 MW）］として算出した。

血漿中 tyramine 濃度を報告した。tyramine 投与後 0.5 時間及び 1 時間の血漿中 tyramine 濃度（Cave；tyramine 投与後 0.5 時間及び 1 時間の血漿中 tyramine 濃度の平均値と定義）の平均値を算出した。

3.16.10.3 薬力学

TSF は、第 3 期の Tyr30 に対する第 1 期の Tyr30 の比として定義した。

Tyr30 は、tyramine 投与後 4 時間以内に 3 回連続で測定した収縮期血圧が各測定日に定義したベースライン値から 30 mmHg 以上、上昇するのに必要な tyramine の用量と定義した。また、（高血圧を低下させるレスキュー治療の標準治療として）降圧薬のフェントラミンを投与したときに収縮期血圧がベースラインから 60 mmHg 上昇、又は絶対値が 180 mmHg まで上昇した場合にも、Tyr30 に達したとみなした。この場合、フェントラミンが血圧に影響を及ぼすため、3 回連続の血圧測定において、その日に規定したベースライン値から 30 mmHg 以上の収縮期血圧上昇が維持されない可能性がある。その他の心血管系評価として、心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧を評価した。

Approved v2.0

3.16.11 統計手法

3.16.11.1 被験者数の設定

被験者数は、過去の臨床試験の文献に基づいて設定した。TSF のばらつきは大きく、変動することが指摘されているため、tyramine 昇圧試験には 1 群あたり約 18 例の被験者数が適切と判断された。

公表文献及び米国食品医薬品局（FDA）のレビュードキュメントに基づくと、TSF の変動係数（CV%）は 100%～400%の範囲であり、報告されている CV%の平均値は約 160%である。CV%が 160%、標準偏差（SD）が約 1.13、TSF の幾何平均比（GMR）の真の値が 1 であると仮定すると、各群の被験者数が 18 例（計 90 例）のとき、TSF の GMR の両側 90%信頼区間（CI）は（0.53, 1.89）となる。真の比を 1.5 と仮定すると、90% CI は（0.79, 2.84）となり、比を 2 と仮定すると、90% CI は（1.06, 3.78）となる。

ランダム化後、各投与群の被験者の約 20%は第 2 期及び第 3 期を完了しないと予想されたため、第 1 期を完了する被験者は各投与群 23 例（計 115 例）必要であると考えられた。さらに、被験者の約 15%は、第 1 期で Tyr30 に達しないと予想されたことから、90 例（各投与群 18 例）が 3 つの全投与期を完了するのに必要な被験者数として、約 136 例を本試験に組み入れる計画とした。追加被験者は、女性及び男性被験者のバランスを保って（層別ランダム化により各投与群で各性別が 40%以上となるよう）組み入れた。

3.16.11.2 解析対象集団

- ITT 集団は、ランダム化された全被験者とした。
- mITT 集団は、ITT 集団の全被験者のうち、3 つの全投与期を完了した被験者とした。
- PP 集団は、mITT 集団の全被験者のうち、本試験の主要目的の評価に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書違反がなく、73 日目の tyramine 偽投与で Tyr30 に達しない被験者とした。重大な治験実施計画書違反が認められず、73 日目の tyramine 偽投与で Tyr30 に達した被験者がいなかった場合は、PP 集団を用いる解析に mITT 集団を用いた。
- オザニモド PK 解析対象集団は、オザニモドの投与を 1 回以上受け、オザニモド、CC112273 又は CC1084037 の評価可能な血漿中濃度データを 1 つ以上有する全被験者とした。
- オザニモド PK 評価可能集団は、オザニモドの投与を 1 回以上受け、オザニモド、CC112273 又は CC1084037 の評価可能な PK パラメータを 1 つ以上有する全被験者とした。
- Tyramine PK 解析対象集団は、tyramine の投与を 1 回以上受け、tyramine の評価可能な血漿中濃度データを 1 つ以上有する全被験者とした。
- Tyramine PK 評価可能集団は、tyramine の投与を 1 回以上受け、tyramine の評価可能な PK パラメータを 1 つ以上有する全被験者とした。
- PD 解析対象集団は、治験薬（tyramine 及び／又はランダム化された治療）の投与を 1 回以上受け、評価可能な PD データを 1 つ以上有する全被験者とした。

Approved v2.0

- 安全性解析対象集団は、治験薬（tyramine 及び／又はランダム化された治療）の投与を 1 回以上受けた全被験者とした。

3.16.11.3 安全性

安全性評価は、試験期間中、有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン及び身体所見に基づき実施した。特に明記しない限り、全ての安全性解析には安全性解析対象集団を用いた。

規定外来院で収集した全てのデータは一覧表にのみ含め、要約表には含めなかった。

有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 25.1 を用いてコード化した。

3.16.11.4 薬物動態

PK 一覧表には全て、オザニモド PK 解析対象集団及び Tyramine PK 解析対象集団を用いた。PK の要約には全て、オザニモド PK 評価可能集団及び Tyramine PK 評価可能集団を用いた。解析には、オザニモド、CC112273、CC1084037 及び tyramine の有効なデータを含めた。

オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の血漿中薬物濃度推移は、各群の被験者数（N）、欠測データのない被験者数（n）、定量限界未満の被験者数、算術平均値、SD、CV%、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、幾何 CV%などを適宜用いて、投与期別、投与群別、試験日別及び名目上の採取時点別に、記述統計量を用いて要約した。個々の被験者での血漿中濃度推移を図に示した。投与群別に個々の被験者の血漿中濃度推移を重ねて表示した。各被験物質について、平均（+SD）血漿中濃度-時間推移を図示し、全ての投与を同じ図に重ねた。

個々の被験者のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータの要約統計量（N、n、平均値、SD、CV%、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、幾何平均 CV%）を、投与期別、投与群別及び試験日別に表に示した。Tmax については、中央値及び範囲を示した。その他の PK パラメータについては、平均値及び SD を示した。

Ctrough 値を投与群別及び試験日別に一覧にして要約し、図示した。定常状態評価は、トラフ値を目視で確認した。

血漿中 tyramine 濃度は、投与期別、投与群別、試験日別及び規定時間別に記述的に要約した。Tyramine の血漿中 Cave（tyramine 投与後 0.5 時間及び 1 時間の血漿中 tyramine 濃度の平均値と定義）を、投与期別、投与群別及び試験日別に記述統計量を用いて要約した。Ttyramine 投与量に対する血漿中 Cave を投与群別に図示した。

3.16.11.5 薬力学（心血管系評価）

PD 解析対象集団を用いて、心血管系評価項目の血圧及び心拍数、並びに Tyr30 及び TSF を一覧データに示した。Tyr30 に達した被験者数及び割合を tyramine の用量別、投与期別及び投与群別に要約し

Approved v2.0

た。投与期別に、全投与群の Tyr30 に達した被験者の割合及び Tyr30 用量を示す累積頻度分布プロットを作成した。

3.16.12 結果

3.16.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

第 1 期には 145 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。第 2 期には 128 例が組み入れられ、ランダム化された。ランダム化されなかった 17 例の理由は、その他（Try30 未達、試験手順の非遵守など）が 6 例、有害事象が 4 例、医師の判断が 5 例、被験者による同意撤回が 2 例であった。

組み入れられた 145 例のうち、100 例（69.0%）が治療を完了し、99 例（68.3%）が試験を完了した。試験を中止した 46 例（31.7%）の中止理由は、有害事象が 15 例（10.3%）、被験者による同意撤回が 12 例（8.3%）、その他（追跡不能、試験手順の不遵守、家族の緊急事態、Try30 未達及び第 1 期での中止など）が 11 例（7.6%）、医師の判断が 7 例（4.8%）及び追跡不能が 1 例（0.7%）であった。

3.16.12.2 安全性

第 1 期では、145 例中 120 例（82.8%）に有害事象が発現し、そのうち 112 件は tyramine に関連のある事象であった。4 例が治験薬投与を中止し、試験を中止した。

第 2 期には、128 例中 97 例（75.8%）に有害事象が発現し、その内訳はラサギリン群 21 例（84.0%）、phenelzine 群 17 例（68.0%）、オザニモド治療用量群 18 例（66.7%）、オザニモド高用量群 21 例（80.8%）、プラセボ群 20 例（80.0%）であった。有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった。9 例（ラサギリン群 2 例、phenelzine 群 1 例、オザニモド治療用量群 2 例、プラセボ群 4 例）が有害事象により治験薬投与を中止し、試験を中止した。

第 3 期には、128 例中 92 例（71.9%）に有害事象が発現し、その内訳はラサギリン群 15 例（60.0%）、phenelzine 群 17 例（68.0%）、オザニモド治療用量群 19 例（70.4%）、オザニモド高用量群 24 例（92.3%）、プラセボ群 17 例（68.0%）であった。2 例（オザニモド高用量群 1 例、プラセボ群 1 例）が治験薬投与を中止し、試験を中止した。

有害事象の重症度は、第 1 期の tyramine 昇圧試験中に発現した 1 件（狭心症）を除いて、全て軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

Tyramine の影響を注意深くモニタリングした結果、オザニモドの治療用量又は治療用量を超える用量、ラサギリン、phenelzine 及びプラセボの投与は、いずれもおおむね安全で忍容性も良好であった。

3.16.12.3 薬物動態

オザニモド 0.92 mg（オザニモド治療用量群）又はオザニモド 1.84 mg（オザニモド高用量群）を 1 日 1 回反復投与したときの Tmax の中央値は、投与後 6 時間と推定され、オザニモドの Cmax の幾何

Approved v2.0

平均値（幾何 CV%）はそれぞれ 245 pg/mL（41.3%）及び 509 pg/mL（31.2%）であった。オザニモドの Cmin の幾何平均値（幾何 CV%）は、オザニモド治療用量群で 108 pg/mL（43.5%）、オザニモド高用量群で 176 pg/mL（69.7%）であった。24 時間の検体採取期間の全身曝露量（AUC0-24）の幾何平均値（幾何 CV%）はオザニモド治療用量群で 4223 pg•h/mL（37.4%）、オザニモド高用量群で 8341 pg•h/mL（29.5%）であった。

オザニモドの治療用量又は治療用量を超える用量を 1 日 1 回反復投与したとき、CC112273 の Cmax の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ 4068 pg/mL（58.0%）及び 10567 pg/mL（39.5%）であり、Tmax の推定中央値は投与後 8 時間であった。CC112273 の Cmin の幾何平均値（幾何 CV%）はオザニモド治療用量群で 3059 pg/mL（60.9%）、オザニモド高用量群で 7346 pg/mL（37.6%）であった。24 時間の検体採取期間の全身曝露量（AUC0-24）の幾何平均値（幾何 CV%）はオザニモド治療用量群で 84151 pg•h/mL（58.9%）、オザニモド高用量群で 211507 pg•h/mL（35.6%）であった。

オザニモド 0.92 mg 又は 1.84 mg を 1 日 1 回反復投与したときの代謝物 CC112273 の全身曝露量は、オザニモドの全身曝露量よりも大きかった（約 25 倍）。AUC0-24 の M/P 比はオザニモド治療用量群で 22.4、オザニモド高用量群で 28.5 であった。

オザニモドの治療用量又は治療用量を超える用量を 1 日 1 回反復投与したとき、CC1084037 の Cmax の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 847 pg/mL（61.8%）及び 2184 pg/mL（38.0%）であり、Tmax の推定中央値は投与後 3～8 時間であった。CC1084037 の Cmin の幾何平均値（幾何 CV%）はオザニモド治療用量群で 506 pg/mL（70.6%）、オザニモド高用量群で 1365 pg/mL（42.7%）であった。24 時間の検体採取期間の全身曝露量（AUC0-24）の幾何平均値（幾何 CV%）はオザニモド治療用量群で 15872 pg•h/mL（65.8%）、オザニモド高用量群で 41868 pg•h/mL（37.5%）であった。

オザニモド 0.92 mg 又は 1.84 mg を 1 日 1 回反復投与したときの代謝物 CC1084037 の全身曝露量はオザニモドの全身曝露量よりも大きかった（約 5 倍）。AUC0-24 の M/P 比はオザニモド治療用量群で 4.21、オザニモド高用量群で 5.62 であった。代謝物 CC1084037 の全身曝露量は CC112273 の約 5 倍であった。

オザニモド及びその主要代謝物の全身曝露量は、おおむね用量比例性を示した。オザニモドの用量を 2.0 倍に増加させると、Cmin、Cmax 及び AUC0-24 値は約 1.6～2.7 倍増加した。

ベースラインと比較して、phenelzine は血漿中 tyramine 濃度を有意に上昇させており、これは経口 tyramine 感受性が高まっていることと一致する。ベースラインと比較して、同程度の低用量（100 及び 200 mg）の tyramine では、オザニモド及び治療用量を超える用量のオザニモドは tyramine 濃度に影響を及ぼさなかったが、ラサギリンでは tyramine 濃度にわずかな数値上の差が認められた。高用量をオザニモド及びラサギリンと併用したときの tyramine 濃度の比較では、第 1 期及び第 3 期の両方で Tyr30 に達した被験者の脱落が認められたためバイアスが生じている。なお、tyramine 濃度を投与群間で比較する際には、被験者数を考慮する必要がある。Tyramine の用量増加に伴い被験者は

Approved v2.0

Tyr30に達した時点で脱落し始めるため、多数の脱落例がみられた治験薬と脱落例がみられなかった治験薬の平均濃度を直接比較することはバイアスを生じる可能性がある。

Tyramine の PK 結果は、TSF に対する phenelzine の強い正の作用、ラサギリンの中程度の作用、オザニモドがほとんど影響しなかったことと一致している。

3.16.12.4 薬力学

TSF の幾何平均値は、オザニモド治療用量群（1.137）、オザニモド高用量群（1.087）及びプラセボ群（1.010）ではいずれも 1 に近かった。予想されたとおり、TSF の幾何平均値は陽性対照の phenelzine 群では統計学的に有意に 1 より高く（5.426）、対照のラサギリン群ではわずかではあるものの 1 より統計学的に有意に高かった（1.375）。

Phenelzine 群、ラサギリン群、オザニモド治療用量群又はオザニモド高用量群とプラセボ群をそれぞれ統計学的に比較した。TSF はプラセボ群と比較して、オザニモド治療用量群［最小二乗幾何平均比（GLSMR）1.29］及びオザニモド高用量群（GLSMR 1.12）で同程度であった。TSF はプラセボ群と比較して、陽性対照の phenelzine 群では統計学的に有意に高く（GLSMR 5.51）、ラサギリン群ではわずかであるが統計学的に有意に高かった（GLSMR 1.49）。

第 1 期から第 3 期にかけて、Tyr30 はオザニモド治療用量群（12%減少、GLSMR 0.88）及びオザニモド高用量群（8%減少、GLSMR 0.92）で意味のある減少を示さなかった。プラセボ群では、第 1 期から第 3 期にかけての Tyr30 減少率は 1%であった（GLSMR 0.99）。陽性対照群及び実薬対照群では、第 1 期から第 3 期にかけての Tyr30 減少率は、ラサギリン群で 27%（GLSMR 0.73）、phenelzine 群で 92%（GLSMR 0.18）であった。

本試験では tyramine 投与期間にわたって収縮期血圧がコントロールされた。Tyr30 に達した時点で、tyramine 投与を中止した。収縮期血圧が 60 mmHg 超上昇又は 180 mmHg に達した場合は、レスキュー薬を使用した。したがって、いずれの投与群でも、Tyr30 での収縮期血圧のベースラインからの変化量が第 3 期と第 1 期で異なることは予想されなかった。ベースラインから第 3 期と第 1 期の収縮期血圧の変化量には、プラセボ群及び phenelzine 群と比較してオザニモド治療用量群及びラサギリン群で有意差が認められなかった。

3.16.13 結論

- 健康成人にオザニモドを治療用量（0.92 mg）又は治療用量を超える用量（1.84 mg）で投与したとき、tyramine 感受性に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。
- Phenelzine（陽性対照）は、健康成人被験者における tyramine 感受性を統計学的に有意に上昇させた。
- ラサギリン（実薬対照）は健康成人被験者における tyramine 感受性をわずかではあるが統計学的に有意に上昇させた。
- 予想されたように、プラセボは経口 tyramine に対する昇圧反応に影響を及ぼさなかった。

Approved v2.0

- 経口 tyramine に対する昇圧反応を綿密にモニタリングしたところ、ラサギリン群、phenelzine 群、オザニモド治療用量群、オザニモド高用量群及びプラセボ群を含む全ての投与群で、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に対する影響は同程度であった。
- オザニモド、CC112273 及び CC1084037 濃度は 70 日目（用量漸増期間を含めオザニモドを 63 日間以上投与）に定常状態に達し、オザニモドと tyramine の併用投与後も定常状態は持続した。
- ベースラインと比較して、phenelzine は血漿中 tyramine 濃度を有意に上昇させ、経口 tyramine に対する感受性の上昇と一致する。
- ベースラインと比較して、tyramine を同程度の低用量（100 及び 200 mg）で投与したとき、オザニモド及び治療用量を超える用量のオザニモドは tyramine 濃度に影響を及ぼさなかったが、ラサギリンでは tyramine 濃度にわずかな数値上の差が認められた。高用量 tyramine をオザニモド又はラサギリンと併用したときの tyramine 濃度の比較では、第 1 期及び第 3 期のいずれも Tyr30 に達した被験者が脱落したためバイアスが生じている。
- 本試験の健康成人被験者では、tyramine の併用下及び非併用下でのオザニモド投与は、プラセボ群と比較しておおむね安全で忍容性は良好であった。

4 臨床薬力学（PD）試験

4.1 RPC01-102 試験（評価資料：モジュール 5.3.4.1-1）

4.1.1 試験の標題

A Phase 1, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled, Parallel-Group, Nested Crossover, Thorough QT/QTc Study to Evaluate the Effect of Therapeutic and Supratherapeutic Multiple Doses of RPC1063 on Cardiac Repolarization in Healthy Male and Female Subjects【RPC01-102 CSR, Synopsis】

4.1.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

4.1.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

4.1.4 試験の相

第 1 相

4.1.5 目的

4.1.5.1 主要目的

男女の健康被験者を対象としてオザニモド（開発コード：RPC1063）を治療用量［オザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）］及び治療用量を超える用量［オザニモド 1.84 mg（オザニモド

Approved v2.0

塩酸塩 2 mg）］で投与したときの補正 QT 間隔（QTc）の延長の有無を、プラセボと比較して評価する。

4.1.5.2 副次目的

- 陽性対照（モキシフロキサシン 400 mg）を投与したとき、プラセボで補正した QTc 間隔の変化量が 5 msec 超となることを示し、本試験の分析感度を確認する。
- オザニモド及びその代謝物の薬物動態（PK）を評価する。
- オザニモドの安全性及び忍容性を評価する。

4.1.5.3 探索的目的

漸増投与期間中の心拍数をモニターし、オザニモド投与後の心拍数の変化を評価すると共に、ベースライン及びプラセボとの差を評価する。

4.1.6 試験デザイン

本試験は、男女の健康被験者を対象とした単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ及び陽性対照、並行群間、ネステッドクロスオーバー、QT/QTc 評価（TQT）試験であった。オザニモドを予定治療用量（0.92 mg/日）及び治療用量を超える用量（1.84 mg/日）で投与したときの影響について、プラセボと比較した。モキシフロキサシン 400 mg は、心筋再分極に対する影響の陽性対照として用いた。

スクリーニング来院（-28～-3 日目）の後、適格と判定された被験者は-2 日目に治験実施医療機関に入院した。-1 日目に、テレメトリー式心電計を用いて、24 時間のベースライン心電図プロファイルを計測した。

治験薬投与初日（1 日目）に、被験者を性別で層別化し、全体の男女比がおおよそ 1:1 となるように、3 つの投与群のいずれかに 2:1:1 の比でランダムに割り付けた。

3 つの投与群は以下のとおり定義した。

- グループ 1（約 60 例）：
  オザニモドを 1 日 1 回（QD）投与する（1～14 日目）。オザニモドは漸増投与することとし、0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）を 4 日間、0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）を 3 日間、0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）を 3 日間、1.84 mg（オザニモド塩酸塩 2 mg）を 4 日間投与する。モキシフロキサシンのプラセボを単回投与する（2 日目及び 17 日目）。
- グループ 2a（約 30 例）：
  オザニモドのプラセボを、グループ 1 と一致する数のカプセルとして QD 投与する（1～14 日目）。モキシフロキサシン 400 mg を単回投与する（2 日目）。モキシフロキサシンのプラセボを単回投与する（17 日目）。
- グループ 2b（約 30 例）：
  オザニモドのプラセボを、グループ 1 と一致する数のカプセルとして QD 投与する（1～14

Approved v2.0

日目）。モキシフロキサシンのプラセボを単回投与する（2 日目）。モキシフロキサシン 400 mg を単回投与する（17 日目）。

グループ 2a 及び 2b のデータを併合して、併合プラセボ群とした。

集中的な心電図評価を、2 日目（モキシフロキサシンの評価）、10 日目（オザニモド 0.92 mg の評価）、14 日目（オザニモド 1.84 mg の評価）及び 17 日目（モキシフロキサシンの 2 回目評価）に実施した。

被験者は、19 日目の退院（投与後 120 時間の心電図計測及び PK 評価用検体採取の完了後）まで、治験実施医療機関に滞在した。全ての被験者は、オザニモド又は対応するプラセボの最終投与の 14 日後以降に、追跡調査のため、治験実施医療機関に来院した。

絶食の食事制限及びその他の制限を設定した。全ての被験者は、-1 日目（ベースライン心電図プロファイルの計測日）の前に少なくとも 10 時間、並びに 1～14 日目及び 17 日目の治験薬投与前に 10 時間絶食した。投与後 1.5 時間に、被験者に軽い朝食又は軽食（最大 350 kcal）を提供した。投与後 4.5 時間に、標準的な低脂肪かつ炭水化物ベースの食事を提供した。投与前 1 時間及び投与後 1 時間は、治験薬投与時の水を除いて、水分摂取は禁止とした。それ以外の時間は自由に水分摂取できた。

治験実施医療機関に入院中は、被験者に標準的な食事を提供した。1～14 日目は、昼食を投与後約 4 時間に提供した。-1～19 日目に、標準的な食事（朝食、昼食、夕食及び軽食）を規定された時間に提供した。

また、全ての被験者はスクリーニング及び追跡調査の来院前に、6 時間絶食した。

被験者は、治験薬初回投与 2 週間前から追跡調査来院までの間、コーヒー、紅茶、コーラ等のカフェイン含有飲料の過剰摂取（1 日 4 杯を超える抽出したコーヒーに相当）を避けた。入院 3 日前から退院までは、カフェインを含む化合物の摂取は禁止した。治験実施医療機関で提供される飲料及び食品はカフェイン抜きのものであった。

被験者はスクリーニングから追跡調査来院までの間、過度のアルコール摂取（男性で 1 日 3 単位超、女性で 1 日 2 単位超）を避けた。入院 3 日前から退院までの間は、アルコールを含む化合物の摂取を禁止した。被験者は入院（-2 日目）の 7 日前から追跡調査来院までの間、キニーネ若しくはキニーネ含有化合物（例：トニックウォーター）、又はグレープフルーツジュース若しくはオレンジジュースを摂取しなかった。

本試験には、非喫煙者のみを適格とした。過去の喫煙歴がある者は、スクリーニングの少なくとも 6 ヵ月前から禁煙し、血液検査でコチニンが陰性であることを確認した。本試験中、被験者はタバコ製品（例：紙巻きタバコ、葉巻、噛みタバコ、ガム、パッチ）を含むニコチン含有物を使用しなかった。

Approved v2.0

被験者は、治験実施医療機関への入院 48 時間前から入院中は、本試験中の通常の活動レベルの変更、ジョギング、及びあらゆる種類の激しい運動を控えた。

上記に加えて、QT/QTc 間隔の過度の変動と本試験の検出力の仮定に影響を及ぼす可能性を最小限にするため、被験者は、特に集中的な評価を受ける際は、身体的、精神的又は感情的ストレスを可能な限り避けた。

各試験日、特に心電図評価日に活動の標準化を行い（例：被験者は毎朝同じ時間にベッドから出て、毎日同じ時間に食事をする）、テレメトリー式心電図データへの交絡効果を最小限に抑えた。心電図評価日には、心電図の測定前及び測定後の各 20 分間、被験者を仰臥位にした。

安全性を監視し、オザニモドが心拍数に及ぼす影響を評価するため、初回投与日（1 日目）及び各漸増投与日（5、8 及び 11 日目）に、24 時間のテレメトリー式心電図検査を実施した。これらのデータの評価では、心電図プロファイルを目的として-1 日目に計測した 24 時間のテレメトリーデータをベースラインとして使用した。

4.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

124 例（計画時：120～132 例）を本試験に組み入れ、ランダム化した。これらの被験者のうち、113 例が試験を完了した。ランダム化された全ての被験者を、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。

4.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

健康な男性又は女性で、年齢 18～45 歳、体格指数（BMI）が 18～29 kg/m^2、体重が 50 kg 以上で、スクリーニングから治験薬最終投与後 90 日まで認められた避妊法を使用することに同意した者を、本試験への参加に適格とした。女性被験者は、閉経後又は妊娠可能な女性で、スクリーニング時及び入院時（-2 日目）の血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査が陰性であることとした。

4.1.9 治験薬及び投与方法

4.1.9.1 被験薬及び対照薬、用法及び用量、投与期間

オザニモド及びオザニモドのプラセボは、14 日間 QD 経口投与した（1～14 日目）。

<u>オザニモド</u>

0.23 mg カプセル及び 0.92 mg カプセルを、以下の用量となるように 1～14 日目に投与した（グルー

Approved v2.0

プ 1 のみ）：0.23 mg/日（1～4 日目）、0.46 mg/日（5～7 日目）、0.92 mg/日（8～10 日目）及び 1.84 mg/日（11～14 日目）。

オザニモドのプラセボ

1～14 日目までのオザニモドの投与するカプセル数と一致するように、同数のプラセボカプセルを投与した（グループ 2a 及び 2b のみ）。

4.1.9.2 陽性対照薬、用法及び用量、投与期間

モキシフロキサシン及びモキシフロキサシンのプラセボは、2回単回経口投与した（2 日目及び17 日目）。

モキシフロキサシン（陽性対照）

モキシフロキサシン 400 mg 錠を、2 日目（グループ 2a のみ）及び 17 日目（グループ 2b のみ）に単回投与した。

モキシフロキサシンのプラセボ

モキシフロキサシンのプラセボ錠を、2 日目（グループ 1 及び 2b のみ）及び 17 日目（グループ 1 及び 2a のみ）に単回投与した。

4.1.10 評価項目

4.1.10.1 薬力学

QT 間隔の評価のための連続心電図記録

薬力学（PD）評価（QT 間隔の評価）のための連続 12 誘導心電図は、以下の試験日に取得した。

- -1 日目（ベースライン）：
  0 時間（投与前）、並びに投与後 1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間
  （治験薬投与日における投与後の検体採取と時間を一致させた）
- 2 日目及び 10 日目：
  0 時間（投与前）、並びに投与後 1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間
- 14 日目：
  0 時間（投与前）、並びに投与後 1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96 及び 120 時間
  （投与後 72 時間は 17 日目の投与前に該当し、投与後 96 時間及び 120 時間はそれぞれ 18 日目及び 19 日目に該当する）
- 17 日目：
  0 時間（投与前）、並びに投与後 1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間

標準 12 誘導心電図は、治験実施医療機関から提供されたエクスポートファイルから中央心電図評価施設がダウンロードした。中央心電図評価施設は、名目上の時点（投与を基準とする）の約 10 分以

Approved v2.0

内で心電図を 3 回抽出した。全ての心電図は、コンピュータ支援（半自動化）された方法と手動によるオーバーリード（判定）を用いて、中央心電図評価施設が盲検下で読み取った。

安全性及び心拍数評価のための連続心電図モニタリング

安全性評価のための連続 24 時間の心電図モニタリングは、投与開始日である 1 日目並びに漸増投与日である 5、8 及び 11 日目に実施した。モニタリングは治験薬投与の 15 分以上前に開始し、投与後 24 時間まで継続した。

連続（安全性）心電図データを保存し、オザニモドの漸増投与日及び漸増投与期間中の心拍数の変化を評価するためのさらなる心拍数解析に使用した。

4.1.10.2 安全性

有害事象

有害事象は、被験者が同意文書に署名した時点から最後の追跡調査来院（すなわち、オザニモド又は対応するプラセボの最終投与から少なくとも 14 日後）まで収集した。

臨床検査

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査は、スクリーニング時、-2、-1、1、2、4、5、8、10、11、14 及び 17 日目、並びに追跡調査来院時に実施した。血清妊娠検査は、妊娠可能な女性を対象として、スクリーニング時、-2 日目及び追跡調査来院時に実施した。ウイルス血清学的検査（B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全症ウイルス）は、スクリーニング時に実施した。乱用薬物、アルコール及びコチニン検査は、スクリーニング時及び-2 日目に実施した。

バイタルサイン

血圧、心拍数及び体温は、スクリーニング時、-2 日目及び-1 日目、1～14 日目及び 17 日目の投与前、並びに追跡調査来院時の朝に、予定された治験薬投与時刻とほぼ同時刻に測定した。また、1 日目及び 5 日目に、仰臥位及び立位での血圧及び心拍数を、投与後 6 時間にわたって 1 時間ごとに測定した。

標準（安全性）12 誘導心電図

臨床的に意味のある心電図異常を検出するため、スクリーニング時、-2、1 及び 5 日目（投与前及び投与後 6 時間）並びに追跡調査来院時に、安全性心電図検査を実施した。

身体所見

完全な身体検査は、スクリーニング時及び-2 日目に実施した。簡略化した身体検査は、1、2、5、8、

10、11、14 及び 17 日目、並びに追跡調査来院時に実施した。体重はスクリーニング時及び-2 日目に測定した。

4.1.10.3 薬物動態

血液検体（3 mL）を、2、10、14 及び 17 日目の以下の時点で採取した：0 時間（投与前）、並びに投与後 1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間（投与後 24 時間の採血時点は、それぞれ 3、11、15 及び 18 日目に該当する）。14 日目における治療用量を超える用量でのオザニモド投与後は、投与後 48、72、96 及び 120 時間に追加の血液検体を採取した（投与後 72 時間の採血時点は 17 日目の投与前に該当し、投与後 96 時間及び 120 時間の採血時点はそれぞれ 18 日目及び 19 日目に該当する）。

全ての血液検体は、3 回の心電図抽出（名目上の時点に対して ± 5 分で抽出）との干渉を避けるため、PD（QT 間隔）の名目上の評価時点から 5 分以内に採取した。

オザニモド及びその活性代謝物（RP101075、RP101442 及び RP101988）の血漿中濃度の測定には、バリデートされたヒト血漿用の液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いた。盲検性と条件の一貫性を維持するため、全てのグループ（プラセボ投与及びモキシフロキサシン投与を含む）で血液検体を採取した。しかしながら、プラセボ及びモキシフロキサシンの投与後に採取した血液検体は、必要な場合（すなわち、QTc 間隔に関する分析感度が十分でなかった場合）にのみ測定することとした。

4.1.11 統計手法

4.1.11.1 被験者数の設定

本試験の予定被験者数（計 120～132 例）は、以下の仮定に基づいて設定した。なお、ベースラインで調整した Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）の被験者間標準偏差（SD）は 11.0 msec と仮定した（類似デザインの試験データに基づく）。ベースラインからの変化量の被験者内変動にも同じ SD を用いた。

オザニモドについては、プラセボと比較したオザニモドの QTcF 間隔に対する真の影響は、0～24 時間までの 9 つの各時点において 3 msec であると仮定した。全ての時点において、プラセボで調整した投与効果の片側 95%信頼区間（CI）の上限が 10 msec 未満であると結論する検出力は、時点間の相関の大きさに応じて、74%～97%と推定された。検出力の下限値である 74%は、時点間が完全に独立であるとする仮定に基づくものであるが、実際にはこれは現実的な値ではないと考えられた。

モキシフロキサシンについては、QTcF 間隔に対する影響は、最も影響の大きい時点で少なくとも 12 msec であると予想した。この影響について、観測されたプラセボとの差の最大値が有意に 5 msec 超となることを示す検出力は、95%片側検定を用いて約 97%であった。

Approved v2.0

4.1.11.2 薬力学

心電図／QT 間隔の解析

解析対象集団：
心電図データの解析は心電図解析対象集団を用いて実施した。心電図解析対象集団には、ベースライン及び治験薬投与後の少なくとも 1 つの時点で心電図データが得られ、治験実施計画書からの重大な逸脱又は違反がない全被験者を含めた。

欠測又は欠損データの取扱い：
欠測データの補完は行わなかった。被験者の心電図データが欠測していた場合、該当する時点の解析から当該被験者を除外した。治験実施計画書に規定された漸増投与を行わなかったが（例：有害事象のため）、心電図データが予定された時点で得られた場合、それらの心電図データは用量の変更について調整せずに解析に含めた。

3 回抽出した心電図の平均化：
名目上の各時点で心電図を 3 回抽出した。統計解析のため、心電図から直接測定した間隔（RR、QT、PR、QRS）について、3 回抽出した心電図から各時点の平均値を算出した。これらの平均値に基づいて、各時点における派生パラメータ（心拍数 = 60/RR、QTc 間隔など）を算出した。

試験特有の QTc 間隔の算出及び QT 間隔補正の評価：
QT 間隔と RR 間隔の関係は、被験者ごとに検討した。RR 間隔で QT 間隔を補正する標準的な方法である Bazett 法と Fridericia 法の 2 つを用いた。これら 2 つの標準的補正法から算出した QTc 間隔は、それぞれ QTcB（Bazett 法）及び QTcF（Fridericia 法）と表記され、Bazett 補正式では $QTcB = QT/\sqrt{RR}$、Fridericia 補正式では $QTcF = QT/\sqrt[3]{RR}$（RR 間隔は秒単位）と定義されている。各被験者について、ベースラインプロファイル日（-1 日目）のみのデータを用いて、ln(QT) を ln(RR) に対して回帰し、回帰直線の傾きを求めた。これらの傾きの全被験者の中央値を λ（本試験特有の補正係数）とし、QT/RR^{λ} として定義される試験特有の QTc 間隔の算出に使用した。この補正法は、Van de Water らによって提唱された線形補正と類似しているが、指数補正式が得られるように改変されたものである。同じデータのサブセット（ベースラインプロファイル日のみ）を用いて、標準 QTc 間隔、QTcF 間隔及び QTcB 間隔も同様の方法で RR 間隔に対して回帰した（自然対数変換後）。補正によって QT 間隔と心拍数との関連が正しく排除された場合、これらの回帰直線の傾きの平均値は 0 に近くなる。このことを検証するため、（QTcF 間隔と QTcB 間隔について個別に）全被験者の傾きの中央値とその 95%CI を算出した。中央値の CI は、Mood and Graybill によって記述され、Royston によって拡張された、二項分布に基づく手法を使用して求めた。QTcF 間隔の 95%CI に 0 が含まれる場合、QTcF 間隔を本試験の主要評価項目として使用することとした。95%CI に 0 が含まれない場合は、QTcF 間隔の代わりに試験特有の QTc 間隔を主要評価項目とすることとした（その場合、QTcF 間隔は副次評価項目とすることとした）。

主解析：

主要評価項目は、時間を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）とした。この値について、ベースラインの QTcF 間隔を共変量とし、性別及び投与群を因子とした共分散分析を用いて、オザニモド群（グループ 1）と併合プラセボ群（グループ 2a 及び 2b）の間で時点ごとに比較した。全ての時点で、プラセボ補正したΔQTcF［ΔΔQTcF（プラセボのΔQTcF 平均値を用いて算出）］の片側 95%CI の上限が非劣性マージンである 10 msec を下回った場合、オザニモドが心筋再分極に影響しない（又はプラセボに対する非劣性）と結論できることとした。これらの解析は、治療用量での投与日（10 日目）と治療用量を超える用量での投与日（14 日目）についてそれぞれ実施した。10 日目では投与後 0、1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間、14 日目では投与後 0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96 及び 120 時間の時点を解析に含めた。投与後 0 時間は、被験者がこれらの時点で治験薬投与を受けていたため、解析に含めた。14 日目の投与後 96 時間及び 120 時間の時点の解析では、グループ 2a のみをプラセボ群として使用した（グループ 2b の被験者は、投与後 72 時間の時点の直後にモキシフロキサシンの投与を受けたため）。これらの解析結果は、図と表の両方の形式で示した。

副次的解析：

副次評価項目は、試験特有の QTc 間隔、QTcB 間隔、RR 間隔、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、補正前の QT 間隔、心拍数で調整した PR 間隔（PRa 及び PRc）、並びに心電図形態パターンの変化であった。心拍数、RR 間隔、試験特有の QTc 間隔、QTcB 間隔、QT 間隔、PR 間隔、PRa、PRc 及び QRS 間隔の各評価項目については、非劣性検定に CI を用いないことを除き、主要評価項目と同様に解析した。結果は表形式で（RR 間隔については図も追加して）示した。

外れ値の解析：

QTc 間隔の絶対値が 450、480 及び 500 msec を超える場合と、QTc 間隔のベースラインからの増加量が 30 及び 60 msec を超える場合について、頻度表を示した。これらの表は、3 回抽出の平均値に基づいて作成した（ただし、-1 日目の 0 時間及び 24 時間の時点の場合は、6 回抽出の平均値を算出し、これを単一のベースライン時点と見なした）。QTc 間隔の値は最も近いミリ秒単位で一覧としたが、内部的には（計算ソフトの中では）、算出された値として（丸められずに）保存された。その結果、内部に保存された数値が閾値を超えたかどうかによって、丸められた値がいずれかの閾値と等しいときに、閾値を超えたとカウントされた場合とカウントされなかった場合が生じる可能性があった。頻度表は、心電図評価日である-1 日目（ベースライン）、10 日目（治療用量）及び 14 日目（治療用量を超える用量）のみ作成した。これは、プラセボ群の一部の被験者では他の時点でモキシフロキサシンの投与を受けており、オザニモドとプラセボ間の比較に交絡が生じる可能性があったためである。各評価項目の頻度表では、オザニモド群（グループ 1）と併合プラセボ群（グループ 2a 及び 2b）を比較した。各評価日において、異常が少なくとも 1 回発現した被験者数、異常を示した心電図の総数、異常を示した心電図の（被験者ごとの）割合の平均値及び標準偏差（SD）を示した。異

Approved v2.0

常が少なくとも 1 回発現した被験者数と異常を示した心電図の総数は、適切な分母と割合も示した。評価日は、-1 日目（-1 日目の 0～24 時間までの全ての時点）、10 日目（10 日目の 0～24 時間までの全ての時点）及び 14 日目（14 日目の 0～72 時間までの全ての時点）としてグループ化した。

形態学的データ：
形態学的異常についての頻度表を示した。これらの頻度表は個々の被験者の心電図記録に基づくものであった。形態学的異常は、データ転送合意に示されたとおりのグループに割り当てられ、一覧にされた。頻度表は、技術的評価、全体評価、軸評価、洞調律及び洞不整脈、T 波形態、上室調律、心房心室伝導異常、心室内伝導評価、室肥大／拡大、再分極異常、並びに心室異常のグループ別に示した。対象とする時点は、外れ値の解析同様に限定し、グループ化した。いずれの投与群（オザニモド群又は併合プラセボ群）においても、全体での発生数が心電図 5 つ以下の異常は、通常は個別に集計しなかった。読取り不能と判断された心電図は、技術的評価を除く全ての集計から除外した。

分析感度：
分析感度の確認を目的として、投与後 2 時間及び 3 時間の QTcF 間隔の平均値を算出したため、分析感度の評価には後述の解析のみを実施し、多重性の補正は不要であった。この解析では、プラセボとモキシフロキサシンを投与した AB/BA クロスオーバーデザインとして、グループ 2a 及び 2b のデータのみを使用した。期間 1 は 2 日目のデータ（グループ 2a はモキシフロキサシン、グループ 2b はプラセボ）、期間 2 は 17 日目のデータ（グループ 2a はプラセボ、グループ 2b はモキシフロキサシン）とした。オザニモド群におけるベースラインと治療用量を超える用量の投与の時間間隔を再現するため、-1 日目のデータを 17 日目のデータのベースラインとして使用し、14 日目のデータを 2 日目のデータのベースラインとして使用した。分散分析モデルには、投与（モキシフロキサシン又はプラセボ）、期間及び被験者をカテゴリー因子として含めた。モキシフロキサシン群とプラセボ群との差の片側 95%CI の下限が 5 msec を上回った場合、分析感度が確認されたものとした。この解析で分析感度が確認されなかった場合は、異なるベースラインの定義を用いた感度解析の結果も提示することとした。投与後 2 時間及び 3 時間の平均値の解析に加えて、各時点（投与後 1、2、3、4、5、6、12 及び 24 時間）での解析結果を示した。これらの解析結果は、図と表の両方の形式で示した。

記述的解析：
心電図パラメータの記述統計量を時点別及び投与群別に表に示した。表に含めた心電図パラメータは、RR 間隔、QT 間隔、QTcF 間隔、試験特有の QTc 間隔、QTcB 間隔、QRS 間隔及び PR 間隔であった。記述統計量は、被験者数、平均値、SD、最小値、中央値及び最大値であり、絶対値と時間を一致させたベースラインからの変化量の両方について結果を示した。ベースラインからの変化量に

ついては、95%CI の上限と下限も示した。これらの表では、時点を投与群内に記載した。RR 間隔、QT 間隔及び様々な QTc パラメータの平均値を時間に対してプロットした図を示した。

心拍数解析

1 分間ごとのテレメトリーデータを処理して、1 時間ごとの平均データを作成した。投与前平均値（15 分間のデータに基づく）を除き、全ての統計解析はこれらの 1 時間ごとの平均データに基づいて行った。テレメトリーデータを処理して、投与時間を基準とした 1 時間ごとの平均心拍数を算出した。

1 時間ごとの心拍数データの要約：
投与前日及び各評価日の 1 時間ごとの心拍数を投与群別に要約して示した。使用した記述統計量は、被験者数、平均値、中央値、SD、並びに 10、25、75 及び 90 パーセンタイル値であった。時間を一致させた 1 時間ごとの心拍数の前日からの変化量について、1 時間ごとの心拍数絶対値と同じ記述統計量を用いて要約した。変化量は、ベースライン日（-1 日目）及び前回の漸増投与日に対する相対値として算出した。さらに、1 時間ごとの心拍数の投与前心拍数（投与前 15 分間の平均値）からの変化量についても、1 時間ごとの心拍数絶対値と同じ記述統計量を用いて要約した。

1 日の心拍数の最低値（HRNadir）の要約：
被験者ごとに、1 日の HRNadir、投与後 1～12 時間における HRNadir、及び投与後 13～24 時間における HRNadir を算出した。これらのデータについて、投与群別に平均値及び SD を用いて要約した。1 日の HRNadir に関する頻度表を示した。1 日の HRNadir は、最も近い整数に四捨五入したうえで、カテゴリーに割り当てた。例えば、1 日の HRNadir が 49.64 bpm の場合は、50 bpm に四捨五入して、50 bpm 以上 55 bpm 未満のカテゴリーに割り当てた。したがって、このカテゴリーには、1 日の HRNadir（四捨五入前）が 49.5000～54.4999 bpm の被験者を含めた。

解析対象集団：
心拍数データの要約は、心拍数解析対象集団を用いて行った。心拍数解析対象集団には、ベースライン及び治験薬初回投与後の少なくとも 1 つの時点で、少なくとも一部の心拍数データが得られ、治験実施計画書からの重大な逸脱又は違反がない全被験者を含めた。

欠測又は欠損データの取扱い：
欠測データの補完は行わなかった。心拍数データが欠測していた場合、該当する時点の解析から当該被験者を除外した。治験実施計画書に規定された漸増投与を行わなかったが（例：有害事象のた

Approved v2.0

め）、心拍数データが予定された時点で得られた場合、それらの心拍数データは用量の変更について調整せずに解析に含めた。

データ一覧：
全ての被験者（心拍数解析対象集団から除外された被験者を含む）を対象に、人口統計学的データ及び 1 時間ごとの心拍数を一覧にした。

4.1.11.3 安全性

安全性解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 15.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。安全性データは、適宜、記述統計量を用いて要約した。正式な統計解析は実施しなかった。

4.1.11.4 薬物動態

PK/PD データの解析

PK/PD 解析は、オザニモド及びその活性代謝物（RP101075、RP101442 及び RP101988）についてそれぞれ行った。線形モデリング法を用いて、血漿中薬物濃度と QTcF 間隔の変化量（時間を一致させ、ベースラインで調整した QTcF 間隔）との関係（存在する場合）を定量化した。10 日目の投与前から 17 日目の投与前までの全ての時点を解析に含めた（すなわち、1 つの解析で治療用量及び治療用量を超える用量の両方をカバーした）。定量下限（LLOQ）未満の血漿中濃度は、プラセボ群の被験者では 0 に置換し、オザニモド群の被験者では LLOQ の半分の濃度に置換した。各時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量を算出し、QTcF 間隔の変化量を求めた。全ての被験者（プラセボ群の被験者を含む）のデータをモデルフィッティング過程に含め、1 日の個別の時間での指標因子を含めることによって、日内（時間）効果をフィッティングした。この方法は、各時点におけるプラセボ群の QTcF 間隔の平均変化量を実薬群の被験者のデータから差し引く「ダブルデルタアプローチ」に類似しているが、誤差分散の正確な推定値が得られる。線形混合効果モデルの当てはめを行った。QTcF 間隔の（ベースラインからの）変化量 vs 薬物濃度をプロットした散布図を作成し、線形回帰分析で得られた回帰直線についても図中に示した。同じ回帰直線に基づいて、各用量での Cmax 平均値における QTcF 間隔延長の予測値を、その（片側）95%CI の上限と共に示した。QTcF 間隔延長の予測値に関する CI の上限は、標準的な線形モデルアプローチで得られた分散から算出した。推定量の分散を算出した。データを目視にて確認し、線形モデルから逸脱していた場合、非線形モデル（例：2 次及び 3 次項を含むモデル）を検討した。

Approved v2.0

4.1.12 結果

4.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

本試験全体では、計 124 例の被験者を組み入れ、そのうち 113 例が試験を完了した。オザニモド群（グループ 1）及び併合プラセボ群（グループ 2a 及び 2b）には、それぞれ 62 例がランダム化された。

オザニモド群では、56 例（90.3%）が試験を完了し、6 例（9.7%）が試験を早期中止した。中止理由の内訳は、同意撤回（2 例）及び非重篤な有害事象（4 例）［湿疹（1 例）、ウイルス感染（1 例）、蕁麻疹（1 例）及び心室性頻脈（1 例）］であった。

併合プラセボ群では、57 例（91.9%）が試験を完了し、5 例（8.1%）が試験を早期中止した。中止理由の内訳は、同意撤回（1 例）、非重篤な有害事象（3 例）［心室性頻脈（1 例）、上気道感染（1 例）、並びに潮紅、胃食道逆流性疾患及び悪心（1 例）］及び治験担当医師の判断（1 例）であった。

治験実施計画書からの逸脱

PK 検体採取における逸脱は次のとおりであった：14 日目の投与前（グループ 1、2a 及び 2b の各 1 例）及び 17 日目の投与後 1 時間又は 3 時間（グループ 1 及び 2b の各 1 例）に、一部の被験者で PK 検体が採取されなかった。これらの逸脱による PK の結果への影響は最小限であった。また、安全性の結果には、逸脱による影響は認められなかった。

ベースライン及び人口統計学的特性

全体として、組み入れられた被験者は女性よりも男性のほうが多かった［男性 72 例（58.1%）、女性 52 例（41.9%）］。被験者の年齢の範囲は 18～45 歳で、ほとんどの被験者は白人［88 例（71.0%）］であり、ヒスパニック系／ラテン系［63 例（50.8%）］と非ヒスパニック系／非ラテン系［61 例（49.2%）］の被験者の割合は同程度であった。年齢、性別、人種、身長、体重及び BMI には、投与群間で意味のある差は認められなかった。

4.1.12.2 曝露の状況

ほとんどの被験者は、予定された治験薬投与を受けた。治験実施計画書どおりに投与が行われなかった被験者は 124 例中 6 例（4.8%）であった。

4.1.12.3 薬力学

QT 間隔に対する影響

治療用量（0.92 mg）及び治療用量を超える用量（1.84 mg）のオザニモドが QTcF 間隔に及ぼす影響を、併合プラセボ群と比較した。解析したデータは、オザニモドを 0.92 mg 及び 1.84 mg の用量で投

Approved v2.0

与したときの投与後 24 時間及び 120 時間までの連続 12 誘導心電図記録から得られたものであった。QTcF 間隔に対するオザニモド（グループ 1）の影響は、ΔΔQTcF を評価することにより、併合プラセボ群と比較した。オザニモド（グループ 1）の治療用量及び治療用量を超える用量の両方で、QTcF 間隔はプラセボと比較してベースラインからわずかに延長した。また、片側 95%CI の上限は規制当局が懸念する値（10 msec）を一貫して下回り、1 つの時点（0.92 mg/日の投与後 12 時間）を除く全ての時点でオザニモドとプラセボの差の点推定値は 0 よりわずかに大きい程度であった。さらに、波形形態に顕著な変化はなかった。薬物の非影響下での ln(QT) の ln(RR) に対する回帰直線の傾きの中央値は 0.335 であり、Fridericia 補正式の指数（0.333）に極めて近かった。被験者ごとの ln(QTcF) の ln(RR) に対する回帰直線の傾きの 95%CI は-0.025～0.021 であり、明らかに 0 を含むことから、QTcF 間隔を本試験の主要評価項目とする妥当性が確認された。

陽性対照（モキシフロキサシン）の QT 間隔に対する影響

モキシフロキサシン 400 mg の単回投与が QTcF 間隔に及ぼす影響をプラセボと比較した。モキシフロキサシンは投与後 24 時間を除く全ての時点で、QTcF 間隔を統計学的に有意に延長させた。ベースラインからの最大の延長は投与後 3 時間で認められ、投与後 2、3 及び 4 時間の時点で片側 95%CI の下限は 5 msec を上回った。モキシフロキサシン投与後 2 時間及び 3 時間の時点での QTcF 間隔延長の平均値及びその 90%CI（下限は 7.4 msec、投与効果の推定値は 9.4 msec）は、分析感度について事前に定義した 5 msec の閾値を上回った。したがって、この結果から、陽性対照としてモキシフロキサシンを用いた本試験の分析感度が確認された。

QT 間隔の外れ値の解析

「外れ値」の QTcF 間隔を有する被験者及び心電図について、数と割合を示した。その結果、QT 間隔に臨床的に意味がある可能性がある延長が認められる被験者のサブセットは存在しないことが示された。QTcF 間隔が 450 msec 超の心電図は、3 例の被験者に 6 件認められた。よりリスクの高い閾値として 480 msec を用いて検討したところ、QTcF 間隔がこの閾値を超える心電図はなかった。より感度の高い方法として、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec を超える場合について検討した。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者は、オザニモド群及び併合プラセボ群で各 8 例であった。しかしながら、よりリスクの高い閾値として QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec を超える場合について検討したところ、この閾値を超えた被験者は 1 例のみであった。これらの 4 つの解析結果は全て、オザニモド群及び併合プラセボ群には、QT 間隔に臨床的に意味がある可能性がある延長が認められる被験者のサブセットは存在しないという評価を裏付けるものである。

1 時間ごとの平均心拍数に対する影響

-1 日目の 24 時間ベースラインモニタリング期間中の平均心拍数、並びに 1、5、8 及び 11 日目の 24 時間モニタリング期間中の 1 時間ごとの平均心拍数を示した。心拍数には両投与群で日内リズムが

Approved v2.0

認められ、日中は上昇し、夜間の睡眠時にはベースラインに戻った。本試験の漸増投与レジメンでは、0.23 mg という低い開始用量を採用しており、より高い用量（例：0.92 mg）を固定用量として 1 日目から投与した第 1 相試験で観察された結果と比較して、1 日目の心拍数に対して初回投与が及ぼす影響を減弱させたと考えられた。オザニモド群では、1 日目の日中の心拍数上昇はプラセボと比較して小さく、夜間の時間帯ではプラセボとの差は小さかった。残りの漸増投与期間において、1 日目以降に治療用量を超える用量（1.84 mg）まで漸増投与しても、オザニモド群の被験者に臨床的に意味のある心拍数のさらなる低下は認められなかった。

各測定日の平均 HRNadir に対する影響

1、5、8 及び 11 日目における平均 HRNadir（1 時間ごとに 24 時間測定したときの平均 HRNadir）を評価した。臨床的に問題となる徐脈のエピソードはなく、両投与群における HRNadir（各測定日の HRNadir）は同程度であり、オザニモド群の平均値はプラセボ群より 5 bpm 以上低くはなかった。予想されたとおり、1、5、8 及び 11 日目の HRNadir は、投与後最初の 12 時間では午後と夕方の時間帯に約 65～68 bpm まで上昇し、その後、モニタリング期間後半の被験者が睡眠中の 12 時間で約 60 bpm に戻った。

各測定日の 1 時間ごとの平均心拍数のベースラインからの変化

1、5、8 及び 11 日目における 1 時間ごとの平均心拍数の各測定日のベースライン（投与前）からの変化量を評価した。全般的に、心拍数は治験薬投与後 2～16 時間ではベースラインから上昇し、その後夜間に低下した。オザニモド群の被験者では、併合プラセボ群の被験者よりも日中の心拍数の上昇が小さく、この差は投与後最初の 12 時間で最も顕著であった。オザニモド群と併合プラセボ群の間での平均心拍数のベースラインからの変化量の差は、被験者が睡眠中の時間帯（投与後 18～24 時間）では限定的であった。

各測定日の HRNadir のレベルごとの被験者の分布

各測定日の HRNadir について、レベルごとの被験者の分布を評価した。オザニモド群とプラセボ群のいずれにおいても、HRNadir は一般的に夜間の睡眠時に認められた。大部分の被験者では、各測定日の HRNadir は 60 bpm 未満であったが、その割合はプラセボ群よりオザニモド群で全般的に高かった。各測定日の HRNadir が 45 bpm 未満の被験者は少なく、この範囲の値を示した被験者の数は、オザニモド群とプラセボ群で同程度であった。各測定日の HRNadir が 35～39 bpm のカテゴリーに含まれた被験者は 1 例のみであった（オザニモドを治療用量を超える 1.84 mg の用量で投与後）。

4.1.12.4 安全性

試験期間中に認められた全ての有害事象及び治験薬との因果関係別の有害事象の表をそれぞれ【APPENDIX 9】及び【APPENDIX 10】に示す。

Approved v2.0

- 全体では、94 例に 1 件以上の有害事象が発現した。オザニモド投与を受けた被験者［48 例（77.4%）］とプラセボ投与を受けた被験者［46 例（74.2%）］の間で、有害事象の発現割合に差はみられなかった。ほとんどの有害事象（70/94 例、74.5%）は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。有害事象の重症度は全て軽度又は中等度であった。本試験中に、死亡、重篤な有害事象、又は重度の有害事象は認められなかった。
- 最もよくみられた有害事象は投与部位反応であり、発現割合はオザニモド群（62.9%）と併合プラセボ群（64.5%）で同程度であった。その他の有害事象で全体の 4%超に認められた事象は、頭痛［オザニモド群 9 例（14.5%）、併合プラセボ群 7 例（11.3%）］、筋骨格系胸痛［オザニモド群 3 例（4.8%）、併合プラセボ群 3 例（4.8%）］及び起立性低血圧又は症候性起立性低血圧［オザニモド群 5 例（8.1%）、併合プラセボ群 1 例（1.6%）］であった。
- 7 例の被験者が非重篤な有害事象により投与及び試験を中止した。治験薬と関連なし（関連なし、関連ないらしい）と判断された投与及び試験中止に至った有害事象は、オザニモド群ではウイルス感染、併合プラセボ群では心室性頻脈及び上気道感染であった。治験薬と関連あり（関連あるかもしれない、多分関連あり、関連あり）と判断された投与及び試験中止に至った有害事象は、オザニモド群では湿疹、蕁麻疹及び心室性頻脈、併合プラセボ群では胃食道逆流性疾患、潮紅及び悪心であった。
- 連続心電図モニタリングに伴う皮膚刺激事象（投与部位反応）は、オザニモド群及び併合プラセボ群でそれぞれ 39 例（62.9%）及び 40 例（64.5%）に認められた。
- 最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は起立性低血圧又は症候性起立性低血圧［オザニモド群 5 例（8.1%）、併合プラセボ群 1 例（1.6%）］であり、次いで頭痛［オザニモド群 3 例（4.8%）、併合プラセボ群 2 例（3.2%）］、浮動性めまい［オザニモド群 2 例（3.2%）、併合プラセボ群 1 例（1.6%）］、悪心［オザニモド群 0 例、併合プラセボ群 2 例（3.2%）］及び第二度房室ブロック［オザニモド群 1 例（1.6%）、併合プラセボ群 1 例（1.6%）］であった。
- 心臓関連の有害事象の発現割合は、オザニモド群と併合プラセボ群で同程度であり、一過性かつ自己限定的な第一度房室ブロック［オザニモド群 1 例（1.6%）、併合プラセボ群 0 例］及び第二度房室ブロック［オザニモド群 1 例（1.6%）、併合プラセボ群 1 例（1.6%）］、並びに短時間で非持続性の心室性頻脈［オザニモド群 2 例（3.2%）、併合プラセボ群 3 例（4.8%）］に限られていた。
- 感染症関連の有害事象［オザニモド群：咽頭炎及びウイルス感染、併合プラセボ群：上気道感染及び外陰部腟炎］の発現は少なく、治験薬と関連なしと判断された。
- ほとんどの臨床検査値は、試験期間を通して基準値範囲内で推移した。オザニモド群では、リンパ球数及び白血球数の平均値に減少が認められたが、これらの変化は有害事象に関連するものではなく、治験薬投与の変更や試験中止には至らなかった。リンパ球数の減少は、オザニモドの作用機序から予想されたものであった。肝機能検査やその他の生化学検査の平均値に経時的な変化は認められなかったが、両投与群の数例の被験者では、追跡調査時に肝機能検査値又はクレアチンキナーゼの上昇が認められた。1 例の被験者では、追跡調査時の血清妊娠検査が陽性であった。当該被験者は妊娠中絶を選択した。

Approved v2.0

- 併用薬は、健康被験者を対象としたこの期間の試験に典型的なものであった。ほとんどの被験者は、予防の目的や心電図リードの装着による様々な種類の皮膚刺激の軽減を目的として、局所ヒドロコルチゾンを併用した。
- 身体検査、肺機能検査又はコロンビア自殺重症度評価尺度において、意味のある所見は認められなかった。

4.1.12.5 薬物動態

オザニモドの t1/2 の平均値は、14 日目（1.84 mg 投与後）では 20.1 時間であった。Vz/F の平均値は大きく、2、10 及び 14 日目における範囲は 7101～8826 L であった。Tmax の中央値は、2、10 及び 14 日目でいずれも 6.08 時間であった。オザニモドの Cmax 及び AUC0-t の平均値は、用量増加に伴って増加した。CL/F の平均値は用量間で類似しており、2、10 及び 14 日目における範囲は 306～349 L/h であった。治療用量（0.92 mg）及び治療用量を超える用量（1.84 mg）の投与レジメンにより、血漿中濃度は定常状態の約 91%～96%に到達した（20.1 時間の t1/2 に基づく）。

オザニモドの活性代謝物（RP101075、RP101442 及び RP101988）の PK パラメータの平均値を算出した。RPC101075 及び RP101988 については、Cmax 及び AUC0-t の平均値は、いずれもオザニモドの用量増加に伴って増加した。また、Tmax 及び t1/2 の値は、オザニモドと同程度であった（RP101075：2、10 及び 14 日目における Tmax の中央値の範囲は 4.08～6.08 時間、t1/2 の平均値は 14 日目で 21.5 時間。RP101988：2、10 及び 14 日目における Tmax の中央値の範囲は 4.08～6.08 時間、t1/2 の平均値は 14 日目で 19.1 時間）。RP101442 の血漿中濃度は、2 日目及び 10 日目では LLOQ（8 pg/mL）未満であり、14 日目では少数の被験者（62 例中 10 例）でのみ検出可能であった。これらの被験者では、Tmax の中央値は大きく、Cmax の平均値は 11.5 pg/mL であった。

4.1.13 結論

- QTcF 間隔への影響を評価した結果、オザニモドが心筋再分極に意味のある影響を及ぼす可能性が否定されたことから、本試験の主要目的が達成され、本 TQT 試験は陰性であると結論付けられた。
- モキシフロキサシン投与により、予想された QTc 間隔の延長（Δ Δ QTcF の 95%CI の下限が 5 msec 超）が認められことから、本試験の副次目的である分析感度が確認された。
- 治療用量（0.92 mg）及び治療用量を超える用量（1.84 mg）のオザニモド投与レジメンにより、血漿中濃度は定常状態の約 91%～96%に到達した（20.1 時間の t1/2 に基づく）。
- 全体的に、オザニモドの忍容性は良好であり、死亡、重篤な有害事象、又は重度の有害事象は認められなかった。
- 最もよくみられた有害事象（発現割合 4%超）は、投与部位反応（連続心電図モニタリングに用いた電極に起因する）、頭痛、筋骨格系胸痛及び起立性低血圧であった。
- 心臓関連の有害事象は、オザニモド群と併合プラセボ群で類似しており、一過性で自然に治癒した第一度房室ブロック及び第二度房室ブロック、並びに一過性の心室性頻脈に限られていた。これらの事象は、健康被験者を対象とした第 1 相試験でしばしば観察されるものであ

Approved v2.0

り、オザニモド群と併合プラセボ群で少数の被験者で認められ、発現割合及び発現パターンは両投与群で類似していた。
- 注目すべき肝、感染性、肺、眼又は悪性腫瘍の有害事象は認められなかった。
- 本試験で用いた 0.23 mg から開始する漸増投与レジメンは、1 日目及び漸増投与期間中の漸増投与日の心拍数に対して初回投与が及ぼす影響を減弱させると考えられた。

4.2 RPC01-1910 試験（評価資料：モジュール 5.3.4.1-2）

4.2.1 試験の標題

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Adaptive, Phase 1 Study to Characterize the Cardiac Effects of Ozanimod Re-initiation After Different Drug Washout Intervals【RPC01-1910 CSR, Synopsis】

4.2.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

4.2.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

4.2.4 試験の相

第 1 相

4.2.5 目的

4.2.5.1 主要目的

健康成人被験者を対象として、オザニモド（開発コード：RPC1063）を漸増投与し、異なる休薬期間の後に維持用量［オザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）］で投与再開した場合の心臓に及ぼす影響を、漸増投与したときと比較して評価する。

4.2.5.2 副次目的

- 健康成人被験者を対象として、オザニモドを異なる休薬期間の後に維持用量 0.92 mg で投与再開した場合の全般的な安全性を評価する。
- 漸増投与時及び定常状態におけるオザニモドの心臓への影響を評価する。
- オザニモド及びその活性代謝物の薬物動態（PK）を評価する。

4.2.5.3 探索的目的

モデリング及びシミュレーションのための追加の薬力学（PD）データを収集する。

4.2.6 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検（被験者及び治験実施医療機関の担当者のみが盲検化された）、プラセボ対照、アダプティブ、第 1 相試験であり、連続した 2 つの投与期で構成された。第 1 期と第 2 期の間に、異なる休薬期間を設定した。本試験では 3、7 及び 14 日間の 3 つの休薬期間を評価した。

72 例の適格被験者を組み入れ、休薬期間が異なる 3 つの群（層）それぞれで、3 つの投与群のうちの 1 つにランダム化することとした。第 1 期では、全ての被験者にオザニモド又はプラセボを 1 日 1 回（QD）28 日間経口投与した。第 1 期の 28 日目の最終投与後の各休薬期間に続いて、第 2 期では全ての被験者にオザニモド又はプラセボを単回経口投与した。

3 つの投与群は以下のように定義した。

- AA 群：オザニモドを 1～4 日目に 0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）、5～7 日目に 0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）、8～28 日目に 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）の用量で OD 投与し（第 1 期）、休薬後にオザニモド 0.92 mg を単回投与（第 2 期）
- AP 群：オザニモドを 1～4 日目に 0.23 mg、5～7 日目に 0.46 mg、8～28 日目に 0.92 mg の用量で OD 投与し（第 1 期）、休薬後にプラセボを単回投与（第 2 期）
- PP 群：プラセボを 1～28 日目に QD 投与し（第 1 期）、休薬後にプラセボを単回投与（第 2 期）

第 2 期の完了後に中間解析を実施し、（1）現在の休薬期間で被験者数が適切であったか否か、及び（2）休薬期間の追加を検討すべきか否かについて判断した。休薬期間を追加する場合は、追加した休薬期間の層内で被験者をランダム化することとした。最大 3 つの休薬期間を追加し、72 例（1 つの休薬期間ごとに 24 例を組み入れ、AA 群に 16 例、AP 群に 2 例、PP 群に 6 例をランダム化）を追加で組入れできることとした。

AA 群及び PP 群を用いて、主解析として、異なる休薬期間後に投与再開した場合の心臓に及ぼす影響を評価した。PD の探索的解析では、AP 群を含めて評価した。

治験薬投与前 28 日以内（-28～-2 日目）に、本試験への参加について全被験者をスクリーニングした。スクリーニング期間中、被験者は治験実施医療機関に 24 時間滞在し、連続ホルター心電図モニタリングを実施した。第 1 期では、投与 1 日前（-1 日目）から 31 日目（最終投与の約 72 時間後）まで治験実施医療機関に入院した。オザニモド又はプラセボを 1～28 日目に QD 投与し、連続ホルター心電図（投与前 1 時間から投与後 24 時間まで）を第 1 期の 1、5、8 及び 28 日目に記録した。試験期間中、PK 及び PD 評価用に血液検体をスパースに採取した。PK 評価用の連続的な血液検体は、評価スケジュールに従って、第 1 期の 1、5、8 及び 28 日目に、投与後 24 時間までの事前に規定された時点で採取した。

Approved v2.0

休薬期間 3 日群を除き、休薬期間 7 日群及び休薬期間 14 日群の被験者は、PK 及び PD 評価用の採血のため、第 1 期終了後の休薬期間中に、それぞれ 1 回及び 3 回、治験実施医療機関に朝来院した。この来院日は、第 1 期の最終投与の 5 ± 1 日後（休薬期間 7 日群及び休薬期間 14 日群）、並びに第 1 期の最終投与の 8 ± 1 日後及び 11 ± 1 日後（休薬期間 14 日群）とした。

第 2 期では、被験者は投与 1 日前（第 2 期の-1 日目）から 4 日目（第 2 期の最終投与の約 72 時間後）まで治験実施医療機関に入院した。1 日目にオザニモド又はプラセボを単回投与し、連続ホルター心電図（投与前 1 時間から投与後 24 時間まで）を記録した。PK 評価用の連続的な血液検体は、評価スケジュールに従って、第 2 期の 1 日目に投与後 24 時間までの事前に規定された時点で採取した。4 日目に治験実施医療機関を退院後、全ての被験者は、追加の PK 及び PD 評価用の採血のため、第 2 期の最終投与の 7 ± 1 日後、10 ± 1 日後及び 14 ± 1 日後の朝に治験実施医療機関に来院した。これらの来院時には、有害事象のモニタリング及び併用薬の確認を実施した。追跡調査は、第 2 期の最終投与の 14 ± 1 日後に実施した。

身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通して有害事象及び併用薬をモニタリングした。

4.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

全体で 72 例の組入れを計画した。休薬期間 3 日群、休薬期間 7 日群及び休薬期間 14 日群にそれぞれ 24 例、26 例及び 24 例が組み入れられた。AA 群又は AP 群にランダム化され、オザニモドを少なくとも 1 回投与された被験者は、休薬期間 3 日群、休薬期間 7 日群及び休薬期間 14 日群でそれぞれ 18 例、20 例及び 18 例であった。3 つの休薬期間群で各 6 例が PP 群にランダム化され、プラセボを少なくとも 1 回投与された。

休薬期間 3 日群では、AA 群の 1 例を modified intent-to-treat（mITT）集団から除外し（当該被験者は投与を完了しなかった）、2 例を治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol 集団）から除外した（1 例は投与を完了せず、別の 1 例には除外基準#3 に該当する治験実施計画書からの逸脱があった）。オザニモドを投与された全ての被験者 18 例を、PK 解析対象集団、安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団に含めた。

休薬期間 7 日群では、AA 群の 2 例を mITT 集団及び Per Protocol 集団から除外した（これらの被験者は投与を完了しなかった）。オザニモドを投与された全ての被験者 20 例を、PK 解析対象集団、安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団に含めた。

休薬期間 14 日群では、AA 群の 1 例及び AP 群の 1 例を mITT 集団及び Per Protocol 集団から除外した（これらの被験者は投与を完了しなかった）。オザニモドを投与された全ての被験者 18 例を、PK 解析対象集団、安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団に含めた。

Approved v2.0

いずれかの休薬期間群で PP 群にランダム化され、プラセボを投与された全ての被験者 18 例を、安全性解析対象集団、mITT 集団、Per Protocol 集団及び PD 解析対象集団に含めた。

4.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢が 18～55 歳、体格指数（BMI）が 18.0～30.0 kg/m^2 で、既往歴又は手術歴、心電図（12 誘導心電図）、身体検査、臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある所見がなく、健康と判断された男性及び女性を本試験への参加に適格とした。

4.2.9 治験薬及び投与方法

4.2.9.1 被験薬及び対照薬、用法及び用量、投与期間

治験薬として、オザニモド 0.23、0.46 若しくは 0.92 mg カプセル（オザニモド塩酸塩としてそれぞれ 0.25、0.5 又は 1 mg）又はプラセボカプセルを経口投与した。

投与期間

第 1 期：AA 群及び AP 群にランダム化された被験者には、オザニモドを 1～4 日目に 0.23 mg（1 カプセル）、5～7 日目に 0.46 mg（1 カプセル）、8～28 日目に 0.92 mg（1 カプセル）の用量で（約 24 時間ごとに）QD 反復投与した。PP 群にランダム化された被験者には、1～28 日目にプラセボ（1 カプセル）を QD 反復投与した。

第 2 期：AA 群にランダム化された被験者には、1 日目にオザニモド 0.92 mg（1 カプセル）を単回投与した。AP 群及び PP 群にランダム化された被験者には、1 日目にプラセボ（1 カプセル）を単回投与した。

4.2.10 評価項目

4.2.10.1 心血管系への影響

オザニモドの心血管系への影響は、以下の項目により評価した。

- 第 2 期の心拍数の最低値（HRNadir）の第 1 期の漸増投与期の HRNadir からの変化量（cfp1 HRNadir）
- 投与後 0～12 時間の心拍数の測定当日の投与前値からの最大減少量［CFPmin HR(0-12h)］
- HRNadir 到達時間
- 房室ブロック及び洞停止の発現頻度及び発現期間

4.2.10.2 安全性

安全性は以下の項目により評価した。

- 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係

Approved v2.0

- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、身体所見及び心電図（12 誘導心電図）の臨床的に意味のある変化

4.2.10.3 薬物動態

PK パラメータ

オザニモド及びその代謝物（CC112273 及び RP101988）の以下の PK パラメータを、ノンコンパートメント解析及び実際の PK 検体採取時間に基づいて推定した。

第 1 期：

- 1 日目：Cmax、Tmax 及び AUC(TAU)
- 28 日目：Cmax、Tmax、Cmin、AUC(TAU)、CL/F（オザニモドのみ）、Vz/F（オザニモドのみ）、t1/2 及び PTR

トラフ濃度は第 1 期でのみ算出した。

第 2 期：

- Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(TAU)、AUC0-inf、CL/F（オザニモドのみ）、Vz/F（オザニモドのみ）及び t1/2
- データから許容可能な場合、AP 群の被験者については、第 2 期の濃度データを用いて第 1 期の 28 日目の PK パラメータ（例：AUC0-inf、t1/2、CL/F 及び Vz/F）を推定することとした。

また、以下のパラメータを算出した。

- 累積係数：［用量で補正した第 1 期の 28 日目の AUC(TAU)/1 日目の AUC(TAU)］として算出
- AUC(TAU) P2/P1：［第 2 期の 1 日目の AUC(TAU)/第 1 期の 28 日目の AUC(TAU)］として算出
- 第 1 期の 1 日目及び 28 日目、並びに第 2 期の 1 日目における各代謝物の M/P 比：｛［代謝物 AUC(TAU)］×［オザニモド分子量（MW）］｝/｛［オザニモド AUC(TAU)］×（代謝物 MW）｝として算出

生物学的分析法

オザニモド及びその活性代謝物（CC112273 及び RP101988）の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

4.2.10.4 薬力学

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

4.2.11 統計手法

4.2.11.1 被験者数の設定

被験者数は、RPC01-102 試験（QT/QTc 評価試験）のデータを用いて、ベースラインの HRNadir を共変量とした HRNadir の探索的共分散分析による残差変動の推定値に基づいて設定した。残差変動の推定値は、標準偏差（SD）として 3 bpm であった。

HRNadir の 2 標本正規平均差の両側 90%信頼区間（CI）について、共通の SD を 3 と仮定し、各休薬期間の投与群（各 AA 群及び PP 群の合計）ごとの被験者数を 12 例とすると、CI が真の平均差を含んでいる場合に CI の半値幅が最大 3 bpm となる条件付き確率は 90%超であった。脱落率又は評価不能率を約 20%と仮定して、各休薬期間について 16 例を組み入れることとした。

最終投与後の回復を含むリンパ球数の経時推移に関するモデリング及びシミュレーションのため、第 1 期にオザニモド、第 2 期にプラセボを投与する 6 例の被験者（AP 群）を組み入れ、第 1 期の最終投与の 28 日後まで、リンパ球数を測定することとした。

4.2.11.2 解析対象集団

- mITT 集団は、ランダム化された全被験者のうち、両投与期（第 1 期及び第 2 期）を完了し、第 1 期の 1、5 及び 8 日目並びに第 2 期の 1 日目のホルター心電図記録を完了した被験者とした。
- Per Protocol 集団は、mITT 集団の全被験者のうち、本試験の主要目的の評価に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書違反がない被験者とした。
- PK 解析対象集団は、オザニモドの投与を受け、評価可能な PK パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な血漿中薬物濃度データを有する全被験者とした。
- PD 解析対象集団は、オザニモド又はプラセボの投与を 1 回以上受け、評価可能な PD データを有する全被験者とした。
- 安全性解析対象集団は、オザニモド又はプラセボの投与を 1 回以上受けた全被験者とした。

4.2.11.3 心血管系への影響

第 2 期の 1 日目における投与後 0～12 時間の HRNadir［HRNadir(0-12h)］について、第 1 期の 1 日目の HRNadir(0-12h) からの変化量を、休薬期間別の AA 群と休薬期間全体で併合した PP 群で比較した。投与を固定効果とし、第 1 期の 1 日目の HRNadir(0-12h)、性別、及び投与と第 1 期の 1 日目の HRNadir(0-12h) の交互作用を追加効果として検討する共分散分析を用いた。最小二乗平均値の差とその 90%CI を示した。

特に指定がない限り、1 時間ごとの心拍数（実測値）、心拍数の投与前値からの変化量、CFPmin HR(0-12h)、HRNadir(0-12h) 及び HRNadir(0-12h) 到達時間の解析には、mITT 集団及び Per Protocol 集団（mITT 集団と異なる場合）を使用した。

Approved v2.0

心拍数及び心拍数の投与前値からの変化量は、休薬期間別（3、7 及び 14 日間）、投与期別（第 1 期及び第 2 期）、投与群別（AA 群、AP 群及び PP 群）、投与日別、及び名目上の時点別に、記述的に要約した。

HRNadir(0-12h)、CFPmin HR(0-12h) 及び HRNadir(0-12h) 到達時間は、休薬期間別、投与期別、投与群別及び投与日別に要約した。

安全性解析対象集団を用いて、房室ブロック及び洞停止の発現頻度及び発現期間を、投与群別、投与期／投与日別、並びに日中（0～12 時間）及び夜間（12～24 時間）ごとに、記述的に要約した。第二度、第三度及び高度の房室ブロックについて報告した。第一度房室ブロックは正常亜型と考えられるため、評価対象としなかった。

PP 群については、休薬期間全体でプールし、投与期別、投与日別及び名目上の時点別に要約した。さらに、休薬期間全体で第 1 期の AA 群及び AP 群をプールし、投与日別及び名目上の時点別に要約した。

4.2.11.4 安全性

安全性解析対象集団を用いて、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性の解析を実施した。試験治療下で発現した有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（12 誘導心電図）のベースラインからベースライン後の各時点までの臨床的に意味のある変化について、記述統計量を用いて要約した。

有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

4.2.11.5 薬物動態

PK 解析対象集団における PK パラメータ及び血漿中濃度を要約した。血漿中濃度については、定量不能なデータの補完後、評価時点で欠測データのない被験者が各群で 3 例以上存在する場合に図表に要約した。測定された濃度はいずれも、他の箇所に要約されていない場合も含め、個々の被験者の血漿中薬物濃度の時間推移の図表中に示した。PK パラメータについては、欠測データのない被験者が各群で 3 例以上存在する場合のみ要約した。投与後 16 時間（オザニモドの Tmax の中央値の 2 倍）以内に嘔吐した被験者は、薬物濃度及び PK パラメータの記述統計量から除外した。

個々の被験者での各被験物質の濃度を時間ごとに一覧に示し、線形及び対数線形スケールで図に示した。第 1 期（オザニモド投与）の血漿中薬物濃度は、各被験物質について休薬期間全体でプールし、投与日別及び名目上の規定時点別に記述統計量により要約した。第 2 期の血漿中薬物濃度は、休薬期間別に表及び図（線形及び対数線形スケール）で記述統計量により要約した。各被験物質の濃度を pg/mL 及び pmol/L で要約した。

Approved v2.0

血漿中薬物濃度は、欠測データのない被験者数（n）、定量限界未満の被験者数、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値、変動係数（CV%）、幾何平均値、幾何平均CV%などを適宜用いて記述統計量により要約した。

オザニモド及び代謝物（定量可能な場合）の PK パラメータは、n、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値、CV%、幾何平均値、幾何平均CV%などの記述統計量により、投与日別に一覧に示し、要約した。Tmax については、n、最小値、中央値及び最大値のみを示した。

第 1 期（オザニモド投与）の PK パラメータは、休薬期間全体でプールした後、記述統計量により要約した。第 2 期の PK パラメータは、休薬期間別に記述統計量により要約した。各被験物質の定常状態評価は、第 1 期の 8～28 日目の投与前の濃度を目視で確認した。

4.2.11.6 薬力学

3 つの休薬期間中のリンパ球数の回復について、図に示した。第 1 期のリンパ球数並びにベースラインからの変化量及び変化率について、休薬期間全体で投与群を併合して要約した。第 2 期のリンパ球数並びにベースラインからの変化量及び変化率については、休薬期間別に要約した。

4.2.12 結果

4.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

全体として、休薬期間 3 日群、休薬期間 7 日群及び休薬期間 14 日群のそれぞれ 23 例（95.8%）、24 例（92.3%）及び 22 例（91.7%）の被験者が本試験を完了した。人口統計学的特性及びベースライン特性は、休薬期間 3 日群、休薬期間 7 日群及び休薬期間 14 日群のオザニモド投与被験者と、休薬期間全体で併合したプラセボ投与被験者の間でおおむね類似していた。

4.2.12.2 心血管系への影響

- 休薬期間 3 日群、休薬期間 7 日群及び休薬期間 14 日群において、プールしたプラセボの差の平均値で調整した第 2 期の 1 日目と第 1 期の 1 日目の HRNadir(0-12h) の差の平均値は全て、投与再開後の最大減少の平均値が-5 bpm を上回り、両側 90%CI の下限値が-8 bpm を上回っていた。これらの結果から、最長で連続 14 日間の休薬後に維持用量でオザニモドの投与を再開しても、心拍数に意味のある変化は認められないと考えられた。
- プラセボ投与の被験者を含め全ての被験者で認められた心拍数のパターンは日内リズムと一致しており、12～24 時間の心拍数の減少も通常の日内変動と一致していた。
- オザニモドの漸増投与期間中、CFPmin HR(0-12h) はプラセボ群で-9.45～-7.79 bpm、オザニモド群で-11.9～-8.70 bpm であった。5 日目（0.46 mg）及び 8 日目（0.92 mg）のオザニモド群の投与前心拍数は、1 日目（0.23 mg）よりも約 5 bpm 低かった。オザニモド群の CFPmin HR(0-12h) は 5 及び 8 日目で同様であり、これは 1 日目よりも約 3 bpm 低かった。HRNadir(0-12h) 到達時間の中央値は、オザニモド群（4.0 時間）及びプラセボ群（3.0～4.0 時間）で同程度であった。

Approved v2.0

- 6 例の被験者のホルター心電図記録に、14 件の事前に規定された心臓関連事象が認められたが、投与群（オザニモド又はプラセボ）又は投与日との明らかな関連は認められなかった。投与再開後、休薬期間 14 日群のオザニモド投与被験者 1 例でのみ、モビッツ I 型の第二度房室ブロックが認められた。

4.2.12.3 安全性

安全性の結果を以下に要約する。試験期間中に認められた全ての有害事象（休薬 3 日間、7 日間、14 日間、合計）及び因果関係別の有害事象（休薬 3 日間、7 日間、14 日間、合計）の表をそれぞれ【APPENDIX 11、APPENDIX 12、APPENDIX 13、APPENDIX 14】及び【APPENDIX 15、APPENDIX 16、APPENDIX 17、APPENDIX 18】に示す。

- 死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。オザニモド投与を受けた被験者 1 例が、肝機能検査異常（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）の有害事象のため、治験薬投与及び試験を中止した。
- 第 1 期で最もよくみられた有害事象は医療機器使用部位刺激感（心電図リードの装着に伴う）であり、オザニモド投与を受けた被験者（休薬期間を併合した AA 群及び AP 群）で 9 例（16.1%）、プラセボ投与を受けた被験者（休薬期間を併合した PP 群）で 1 例（5.6%）に認められた。
- 本試験の有害事象の重症度は全て軽度又は中等度であった。
- 有害事象の発現件数及び有害事象を発現した被験者の数は、オザニモド投与を受けた被験者とプラセボ投与を受けた被験者の間でほぼ均等に分布していた。
- リンパ球数に対するオザニモドの薬理作用以外に、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある傾向やベースラインからの変化は認められなかった。
- Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）に臨床的に意味のある基準範囲外の値は認められなかった。

4.2.12.4 薬物動態

- オザニモド、CC112273 及び RP101988 の Tmax の中央値は、それぞれ約 8～10 時間、10 時間及び 6 時間であった。
- 28 日目におけるオザニモド及び RP101988 の t1/2 の平均値は約 20～22 時間であった。CC112273 の t1/2 の平均値は 387 時間であった。
- CC112273 の AUC(TAU)の M/P 比は、1 日目（0.23 mg）の約 3 から 28 日目（0.92 mg）の約 16 に増加した。対照的に、RP101988 の AUC(TAU)の M/P 比は、1 日目と 28 日目のいずれにおいても約 1 であった。
- 第 2 期におけるオザニモド及び RP101988 の曝露量［Cmax 及び AUC(TAU)］は、休薬期間に関わらず同様であった。対照的に、第 2 期における CC112273 の Cmax 及び AUC(TAU)は、休薬期間 3 日群で休薬期間 7 日群及び休薬期間 14 日群よりも高かった。これは、CC112273 の t1/2 が長いため、第 1 期から残留する CC112273 濃度が第 2 期に大きく影響したことを示している。

4.2.12.5 薬力学

リンパ球数の平均値は 14 日目まで時間依存的に減少し、28 日目の最終投与まで緩徐な減少が続いた。28 日目のリンパ球数の平均値は、おおむね臨床的に意味のある基準値下限（1.0×10^9 細胞/L）未満であった。リンパ球数の平均値は 28 日目の最終投与後 3 日以内に臨床的に意味のある基準値範囲に回復した。しかし、投与再開前の休薬期間中には、リンパ球数のベースラインレベル（1 日目の投与前）へ回復しなかった。

試験期間中にリンパ球数が 200 細胞/μL を下回った被験者は認められず、リンパ球数の過剰反応により試験を中止した被験者もいなかった。

4.2.13 結論

オザニモドは、最長で連続 14 日間の休薬後に、再度漸増投与することなく、維持用量である 0.92 mg で安全に投与再開することができる。

4.3 RPC01-1911 試験（評価資料：モジュール 5.3.4.1-3）

4.3.1 試験の標題

A Phase 1 Study to Characterize the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ozanimod Following Administration of Different Multiple-Dose Regimens in Healthy Adult Caucasian and Japanese subjects 【RPC01-1911 CSR, Synopsis】

4.3.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

4.3.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

4.3.4 試験の相

第 1 相

4.3.5 目的

4.3.5.1 主要目的

白人及び日本人健康成人被験者を対象として異なる反復投与レジメンにより投与したときのオザニモド（開発コード：RPC1063）及びその活性代謝物の薬物動態（PK）を評価する。

Approved v2.0

4.3.5.2 副次目的

白人及び日本人健康成人被験者を対象として異なる反復投与レジメンで投与したときのオザニモドの薬力学（PD）及び全体的な安全性を評価する。また、オザニモド及びその活性代謝物の曝露－反応解析を裏付ける追加データを得る。

4.3.5.3 探索的目的

日本人被験者でのオザニモド及びその活性代謝物の PK を白人被験者と比較する。

4.3.6 試験デザイン

本試験は、第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験であった（被験者及び治験実施医療機関の担当者のみが盲検化された）。本試験は同時に実施する 2 パートで構成することとした。パート A では白人を 42 例、パート B では日本人を 42 例組み入れた。各パートの被験者を 4 つの投与群のいずれかに 2:2:2:1 の比でランダムに割り付けた。

- オザニモド 0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）を 28 日間 1 日 1 回（QD）経口投与（最初の 7 日間の漸増投与を含む）
- オザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）を 28 日間 QD 経口投与（最初の 7 日間の漸増投与を含む）
- オザニモド 1.84 mg（オザニモド塩酸塩 2 mg）を 28 日間 QD 経口投与（最初の 10 日間の漸増投与を含む）
- プラセボを 28 日間 QD 経口投与

治験薬投与前 28 日以内に全被験者をスクリーニングした。被験者は治験薬投与 2 日前から投与 33 日目（最終投与の約 120 時間後）まで治験実施医療機関に入院した。治験薬投与 1 日前、投与 1 日目及び 28 日目に連続ホルター心電図を記録した。投与期間を通して、PK 及び PD 評価用にスパースに採血した。1 日目の投与後 24 時間まで、及び 28 日目の最終投与後 120 時間まで、PK 評価用に連続的に採血した。PK 評価用の尿検体は、28 日目の投与後 24 時間採取した。被験者は、33 日目に治験実施医療機関を退院後、追加の PK 又は PD 評価用の採血のため、36 日 ± 1、39 日 ± 1 及び 42 日 ± 1 日目の朝に治験実施医療機関に来院することとした。追跡調査は 42 日 ± 1 日目に実施した。

ファーマコゲノミクス解析用に、適格となった全被験者から投与 1 日前に全血 DNA 検体を採取した。全血 DNA 検体は、潜在的な PK 変動（例：薬物代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型）の解明の一助として、必要に応じて解析することとした。

身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通して有害事象及び併用薬をモニタリングした。

4.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

パート A では、白人被験者 42 例（計画時：42 例）を組み入れた。オザニモド又はプラセボ投与を受けた白人被験者 42 例を安全性及び PD 解析対象集団、オザニモド投与を受けた 36 例を PK 解析対象集団とした。パート B では、日本人被験者 39 例（計画時：42 例）を組み入れた。オザニモド又はプラセボ投与を受けた日本人被験者 39 例を安全性及び PD 解析対象集団、オザニモド投与を受けた 33 例を PK 解析対象集団に含めた。

4.3.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18～55 歳で、体重が 99 ポンド（45 kg）以上、体格指数（BMI）が 18.0～30.0 kg/m^2 の健康な白人及び日本人の男性及び妊娠中又は授乳中でない女性。

4.3.9 治験薬及び投与方法

4.3.9.1 被験薬及び対照薬、用法及び用量、投与期間

治験薬としてオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg 又はプラセボを QD 経口投与した。

オザニモド 0.46 mg 及び 0.92 mg にランダム割付けされた被験者には、最初の 7 日間のオザニモドの漸増投与として、1～4 日目に 0.23 mg、5～7 日目に 0.46 mg を QD 投与した。オザニモド 1.84 mg にランダム割付けされた被験者には、最初の 10 日間のオザニモドの漸増投与として、1～4 日目に 0.23 mg、5～7 日目に 0.46 mg、8～10 日目に 0.92 mg を QD 投与した。漸増投与後、28 日目まで 0.46、0.92 又は 1.84 mg を QD 投与した。プラセボ群にランダム化された被験者には、1 日目から 28 日目までプラセボを QD 投与した。

4.3.10 評価項目

4.3.10.1 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

- 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係
- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、身体所見及び心電図（12 誘導心電図）の臨床的に意味のある変化
- ホルター心電図で測定した 1 時間ごとの平均心拍数、第二度以上の房室ブロック、及び洞休止

4.3.10.2 薬物動態

オザニモド及び活性代謝物（CC112273 及び RP101988）の以下の PK パラメータを、ノンコンパートメント解析法にて、実際の PK 検体採取時間に基づいて算出した。

1 日目：1 投与間隔の Cmax、Tmax、及び 1 投与間隔の AUC(TAU)

Approved v2.0

28 日目：Cmax、Tmax、1 投与間隔の Cmin、AUC(TAU)、CL/F（オザニモドのみ）、Vz/F（オザニモドのみ）及び t1/2

また、以下のパラメータを算出した。

- 各被験物質の PTR は、Cmin に対する Cmax の比として算出した（注：Cmin は、28 日目での 24 時間投与間隔の濃度を用いて算出した）。
- 用量で補正した 28 日目［28 日目の AUC(TAU)/1 日目の AUC(TAU)］の各測定項目の累積係数
- 各代謝物の M/P 比は、｛［代謝物 AUC(TAU)］ × ［オザニモド分子量（MW）］｝/｛［オザニモド AUC(TAU)］ ×（代謝物 MW）｝として算出した（1 及び 28 日目）。

定常状態評価は、11～28 日目の投与前濃度を目視で確認した。

生物学的分析法：

オザニモド及びその活性代謝物（CC112273 及び RP101988）の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

尿分析に使用した分析法である RPC1063.HUU.1 及び CC112273.HUU.1 では、いずれも試料の再分析が発生したが、差異率が 33%超であり 20%を上回っていたことから、許容基準を満たさなかった。

したがって、オザニモド、CC112273 及び RP101988 の尿中濃度は尿中 PK パラメータの算出に利用できなかった。

4.3.10.3 薬力学

オザニモドの PD は、血液学的検査の結果から得られたリンパ球数（測定値、ベースラインからの変化量及び変化率）を用いて評価した。

4.3.11 統計手法

4.3.11.1 被験者数の設定

本試験は探索的第 1 相試験であるため、正式な被験者数の算出は実施しなかった。各パートの被験者数を白人被験者 42 例（パート A）、日本人被験者 42 例（パート B）とすることで、本試験の目的を十分に達成できると考えられた。

4.3.11.2 解析対象集団

PK 解析対象集団は、オザニモドを投与され、評価可能な PK パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な薬物濃度データを有する全被験者とした。

PD 解析対象集団は、治験薬（オザニモド又はプラセボ）を 1 回以上投与され、評価可能な PD データを有する全被験者とした。

安全性解析対象集団は、治験薬（オザニモド又はプラセボ）を 1 回以上投与された全被験者とした。

4.3.11.3 安全性

安全性評価は、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査、バイタルサイン及び心電図（12 誘導心電図）のベースラインから各評価時点までの臨床的に意味のある変化に基づいた。集計は、投与群別に記述統計量により要約した。

有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

ホルター心電図の記録から、1 分間の心拍数データ 60 個を用いて 1 時間ごとの心拍数を算出した。1 時間ごとの心拍数及び投与前からの変化量を投与群別及び時点別に記述統計量により要約した。房室ブロック及び洞休止の発現割合は、投与群別、試験日別、日中（0～12 時）及び夜間（12～24 時）ごとに記述統計量により要約した。

4.3.11.4 薬物動態

PK データは、パート別、1 日目投与（0.23 mg）別、及び 28 日目投与（0.46、0.92、1.84 mg）別に要約した。血漿中濃度については、定量不能なデータの補完後、評価時点で欠測データのない被験者が各群で 3 例以上存在する場合に図表に要約した。測定された濃度はいずれも、他の箇所に要約されていない場合も含め、個々の被験者の血漿中薬物濃度の時間推移の図表中に示した。PK パラメータについては、各群で 3 例以上得られた場合のみ要約した。投与後 16 時間（オザニモドの Tmax の中央値の 2 倍）以内に嘔吐した被験者は、薬物濃度及び PK パラメータの記述統計量から除外した。

個々の被験者での各被験物質の濃度を時間ごとに一覧に示した。各被験物質の血漿中薬物濃度は、1 日目投与別、28 日目投与（各用量）別、及び規定時点別に、各試験パートについて別々に表及び図（線形及び対数スケール）で記述統計量により要約した。各被験物質の濃度を pg/mL 及び pmol/L で要約した。

血漿中薬物濃度は、欠測データのない被験者数（n）、定量限界未満の被験者数、算術平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値、最大値、変動係数（CV%）、幾何平均値、幾何平均 CV%などを適宜用いて記述統計量により要約した。

各被験物質の血漿中 PK パラメータは、n、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値、CV%、幾何平均値、及び幾何平均 CV%などの記述統計量により、1 日目投与及び 28 日目投与（各用量）別に一覧に示し、要約した。Tmax については、n、最小値、中央値、及び最大値のみを示した。投与群別の各被験物質の定常状態評価は、試験期間を通して投与前の濃度を目視で確認した。

日本人被験者でのオザニモド及びその活性代謝物の PK を白人被験者と比較するために、各被験物質の主な PK パラメータ［AUC(TAU)、Cmax 及び Cmin］は典型的な体重 70 kg の被験者の値［AUC(TAU),norm、Cmax,norm 及び Cmin,norm］として示した。

Approved v2.0

その体重補正後のPKパラメータを対数変換し、性及び民族を固定効果、年齢を変量効果とする線形モデルにより評価した。白人を対照群として最小二乗幾何平均比（GLSM）及びその 90%信頼区間（CI）で要約した。

白人及び日本人のそれぞれの群内で、投与量を 1 mg として用量補正した Day28 の AUC、Cmax の GLSM 及びその 90%CI より探索的に用量比例性を評価した。

4.3.11.5 薬力学

リンパ球数の測定値及びそのベースラインからの変化（変化量及び変化率）は、記述統計量を用いて、パートごとに投与群別及び時点別に要約した。

平均値（± SD）及びベースラインからの変化（変化量及び変化率）は、パートごとに個別に示した。

リンパ球数プロファイルの測定値、ベースラインからの変化量及び変化率の実際の測定時点に基づくスパゲッティ・プロットをパートごとに個別に投与群別に作成した。

4.3.12 結果

4.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

パート A では、白人被験者 42 例が本試験に組み入れられ、40 例が試験を完了した。オザニモド 0.46 mg 群の 1 例が 33 日目までの試験手順を完了して追跡不能となり、同群の 1 例が 4 日目に試験を中止した。パート B では、日本人被験者 39 例が本試験に組み入れられ、全員が試験を完了した。人口統計学的特性は各人種内の投与群間で均衡がとれていた。年齢及び性別は日本人と白人で同様であった。しかし、日本人の体重の平均値は白人より約 11 kg 低かった。

4.3.12.2 安全性

試験期間中に認められた全ての有害事象（パート A：白人、パート B：日本人）及び因果関係別の有害事象（パート A：白人、パート B：日本人）の表をそれぞれ【APPENDIX 19、APPENDIX 20】及び【APPENDIX 21、APPENDIX 22】に示す。

- 死亡、重度の有害事象、重篤な有害事象、又は治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 用量依存的な有害事象は認められなかった。
- 白人被験者では、プラセボ群 6 例中 3 例（50.0%）、オザニモド 0.46 mg 群 12 例中 7 例（58.3%）、オザニモド 0.92 mg 群 12 例中 5 例（41.7%）、オザニモド 1.84 mg 群 12 例中 4 例（33.3%）［オザニモド投与を受けた被験者全体では 36 例中 16 例（44.4%）］に 1 件以上の有害事象が発現した。
- 日本人被験者では、プラセボ群 6 例中 1 例（16.7%）、オザニモド 0.46 mg 群 11 例中 4 例（36.4%）、オザニモド 0.92 mg 群 10 例中 5 例（50.0%）、オザニモド 1.84 mg 群 12 例中 5 例

Approved v2.0

（41.7%）［オザニモド投与を受けた被験者全体では 33 例中 14 例（42.4%）］に 1 件以上の有害事象が発現した。
- 有害事象の大半は軽度であり、オザニモドとの因果関係はなしと判断された。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は身体検査で臨床的に意味のある所見又は顕著な傾向は認められなかった。
- 第二度房室ブロックは白人被験者では認められなかった。白人及び日本人被験者に認められた洞休止、並びに日本人被験者に認められたモビッツ I 型第二度房室ブロックは臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

4.3.12.3 薬物動態

白人及び日本人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg を 28 日間 QD 投与（0.46 及び 0.92 mg 群では最初の 7 日間の漸増投与、1.84 mg 群では最初の 10 日間の漸増投与を含む）したときの、オザニモド及びその活性代謝物（CC112273 及び RP101988）の PK 特性は以下のとおりであった。なお、CC112273 の活性代謝物である CC1084037 は本試験では評価しなかった。

- 低脂肪食摂取後に経口投与したとき、オザニモドの吸収は緩徐で変動が大きかった。白人被験者では、オザニモドの Tmax の中央値は 1 日目で 8 時間、28 日目で 6～8 時間であった。日本人被験者では、オザニモドの Tmax の中央値は 1 日目で 12 時間、28 日目で 8～10 時間であった。主要活性代謝物 CC112273 の Tmax の中央値は、白人被験者では 1 日目に 10 時間、28 日目に約 6 時間、日本人被験者では 1 日目に 16 時間、28 日目に約 10 時間であった。微量活性代謝物 RP101988 の Tmax の中央値は 1 日目と 28 日目で同程度であり、白人被験者で約 6 時間、日本人被験者で約 6～8 時間であった。
- 白人被験者では、オザニモドの曝露量は 0.46～1.84 mg QD の範囲で用量に比例して増加した。CC112273 及び RP101988 の曝露量は 0.46～0.92 mg QD の範囲で用量に比例して増加した。しかし、0.92～1.84 mg QD の範囲では、CC112273 は用量比を下回る増加を、RP101988 は用量比を上回る増加を示した。日本人被験者では、オザニモド、CC112273 及び RP101988 の曝露量は 0.46～1.84 mg QD の範囲で用量に比例して増加した。
- オザニモドと微量活性代謝物 RP101988 の t1/2 は同様であり、被験者間変動は小さかった。オザニモド及び RP101988 の t1/2 の平均値（CV%）は、白人被験者で約 19～27 時間（15%～23%）、日本人被験者で約 19～28 時間（17%～23%）であった。一方、主要活性代謝物 CC112273 はオザニモド及び RP101988 と比較して t1/2 が長く、被験者間変動が大きかった（CV%：白人で 44%～91%、日本人で 46%～66%）。CC112273 の t 1/2 の中央値は白人で約 13～16 日、日本人で約 10～13 日であった。
- オザニモド及び RP101988 は、白人及び日本人被験者のいずれも維持用量で約 6 日後に定常状態に達した。CC112273 の濃度は、被験者の約 60%では維持用量の投与開始後約 16～18 日で定常状態に達すると考えられた。しかし、残りの 40%の被験者では、28 日目まで濃度が上昇し続けた。
- オザニモド及び RP101988 の 28 日目の累積係数は、白人及び日本人被験者のいずれも 3 用量（0.46、0.92、1.84 mg QD）全てで約 2 倍であった。白人被験者では、CC112273 の 28 日目の累

Approved v2.0

積係数は、0.46 と 0.92 mg QD の用量間で同程度であったが（約 11～13 倍）、1.84 mg QD の用量で低かった（約 8 倍）。日本人被験者では、CC112273 の 28 日目の累積係数は、3 用量とも約 13～15 倍であった（0.46、0.92、1.84 mg QD）。

- CC112273 の 1 日目の曝露量は、白人及び日本人被験者のいずれも親化合物であるオザニモドの曝露量よりも約 3 倍高かった。CC112273 の 28 日目の曝露量は、白人被験者では親化合物であるオザニモドの曝露量よりも約 14～18 倍高く、日本人被験者では親化合物であるオザニモドの曝露量よりも約 18～21 倍高かった。一方、RP101988 の 1 及び 28 日目の曝露量は、白人及び日本人被験者のいずれも親化合物であるオザニモドの曝露量と同程度であった。

日本人被験者でのオザニモド及びその活性代謝物 CC112273 及び RP101988 の曝露量を白人被験者と比較した探索的解析の結果は以下の通りであった。

- オザニモド 0.23 mg の初回投与後のオザニモド、CC112273 及び RP101988 の曝露量に日本人と白人との間で臨床的に意味のある明らかな差異は認められなかった。
- オザニモド 0.46 又は 0.92 mg QD を反復投与したときのオザニモド、CC112273 及び RP101988 の曝露量に日本人と白人との間で臨床的に意味のある明らかな差異は認められなかった。オザニモド 1.84 mg QD を反復投与したときの CC112273 の 28 日目の曝露量は、日本人で白人よりも約 2 倍高かったが、オザニモド及び RP101988 の曝露量は、オザニモドの Cmin を除き日本人と白人との間で同程度であった。

4.3.12.4 薬力学

PD の結果を以下に要約する。

- オザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg QD の 28 日間投与により、リンパ球数の用量依存的な減少が白人及び日本人被験者で認められた。
- 投与終了時（28 日目）のリンパ球数のベースラインからの減少率の平均値は、オザニモド 0.46 及び 0.92 mg QD 群では白人被験者と日本人被験者との間で同程度であったが、オザニモド 1.84 mg QD 群では日本人被験者（-67%）で白人被験者（-57%）よりも大きかった。
- 白人及び日本人健康被験者でオザニモドの 28 日間の反復投与を終了すると、リンパ球数はほとんどの被験者で約 8 日以内におおむね基準値範囲に回復した。

4.3.13 結論

- 本試験では、白人及び日本人の健康成人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg QD を 28 日間反復投与したときの、オザニモド及びその活性代謝物である CC112273 及び RP101988 の PK 特性を検討した。オザニモドと微量活性代謝物 RP101988 の PK 特性は類似していた。一方、主要活性代謝物 CC112273 では t1/2 が長い、蓄積が顕著であるなど、オザニモドの PK 特性とは異なっていた。
- 白人及び日本人の健康成人被験者にオザニモド 0.46、0.92 又は 1.84 mg QD を 28 日間反復投与したところ、用量依存的なリンパ球数の減少が認められた。オザニモドの 28 日間の反復投与を終了すると、リンパ球数はほとんどの被験者で約 8 日以内におおむね基準値範囲に回復した。

Approved v2.0

- オザニモド 0.46 又は 0.92 mg QD を反復投与したところ、白人と比べて日本人でのオザニモド、CC112273 及び RP101988 の PK 及び PD に臨床的に意味のある差異は認められなかった。オザニモド 1.84 mg QD を反復投与したところ、白人と比べて日本人では CC112273 の 28 日目の曝露量が高く、薬力学的作用も大きかった。
- 白人及び日本人の健康成人被験者にオザニモド 0.46 又は 0.92 mg QD を 28 日間反復投与（最初の 7 日間の漸増投与を含む）したとき、及び 1.84 mg QD を 28 日間反復投与（最初の 10 日間の漸増投与を含む）したときの安全性はおおむね良好であり、忍容性も良好であった。

4.4 RPC01-1001 試験（参考資料：モジュール 5.3.4.2-1）

4.4.1 試験の標題

A Phase 1, Multicenter, Randomized, 12-Week, Open-label Study to Evaluate the Multiple-dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RPC1063 in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis【RPC01-1001 CSR, Synopsis】

4.4.2 治験実施施設及び地域

米国の 6 施設

4.4.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

4.4.4 試験の相

第 1 相

4.4.5 目的

4.4.5.1 主要目的

再発性多発性硬化症患者を対象としてオザニモド（開発コード：RPC1063）を反復投与したときの薬物動態（PK）を評価する。

4.4.5.2 副次目的

再発性多発性硬化症患者を対象としてオザニモドを反復投与したときの薬力学（PD）を評価し、PK と PD の関係を評価する。さらに、再発性多発性硬化症患者にオザニモドを反復投与したときの安全性を評価する。

Approved v2.0

4.4.6 試験デザイン

本試験は、再発性多発性硬化症患者を対象とした、ランダム化、オープンラベル、並行群間、12 週間反復投与試験であった。

治験薬の初回投与前 28 日以内に、本試験への参加について被験者をスクリーニングした。適格性が確認された約 24 例の被験者を組み入れ、第 1 群又は第 2 群のいずれかに 1:1 にランダムに割り付けた。

- 第 1 群：オザニモド 0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）を 1 日 1 回（QD）反復経口投与
- 第 2 群：オザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）を QD 反復経口投与

全被験者でオザニモドの投与開始の最初の 7 日間は漸増投与した［1～4 日目にオザニモド 0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）を QD 反復経口投与、5～7 日目に 0.46 mg を QD 反復経口投与］。漸増投与後は 85 ± 5 日目まで 0.46 mg（第 1 群）又は 0.92 mg（第 2 群）を QD 反復経口投与した。なお、本試験を終了し、組入れ基準に適格であった被験者は、オザニモドのオープンラベル継続試験（RPC01-3001 試験）に移行した。

被験者は、1 日目（初回投与日）及び 85 ± 5 日目（最終回投与日）に約 10 時間、5 及び 8 日目に約 6 時間、いずれも PK 用検体の逐次採血及び心臓モニタリングのために治験実施医療機関に滞在した。試験期間を通して PK 及び PD 用検体を採取した。身体検査、心電図（12 誘導心電図）、バイタルサイン、臨床検査及びコロンビア自殺評価尺度を用いた評価をスケジュールに従って実施した。安全性評価のため、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）及び重篤な有害事象のモニタリングをスケジュールに従って実施した。総合障害度評価尺度を用いた評価をスケジュールに従って実施した。試験期間を通して併用薬の使用をモニタリングした。

4.4.7 被験者数（計画時及び解析時）

被験者 24 例（計画時：24 例）がランダム化され、オザニモドが 1 回以上投与された［第 1 群：13 例（0.46 mg）、第 2 群：11 例（0.92 mg）］。全 24 例を PK 解析対象集団、PD 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

4.4.8 対象集団（診断及び主な選択基準）

18～55 歳の男性又は女性で、2010 年改訂版 McDonald 診断基準を用いて再発性多発性硬化症と診断され、再発性多発性硬化症と合致する再発の臨床経過及び磁気共鳴画像上の脳病変歴を有し、ベースライン時の総合障害度評価尺度が 0～6.0 の患者を組み入れた。

4.4.9 治験薬及び投与方法

4.4.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

治験薬としてオザニモド 0.23、0.46 及び 0.92 mg カプセルを QD 経口投与した。

Approved v2.0

オザニモドの投与開始後の最初の 7 日間は漸増投与した（1～4 日目に 0.23 mg を QD 経口投与、5～7 日目に 0.46 mg を QD 経口投与）。漸増投与後は 85 ± 5 日目まで 0.46 mg（第 1 群）又は 0.92 mg（第 2 群）を QD 経口投与した。

4.4.10 評価項目

4.4.10.1 薬物動態

オザニモド及びその代謝物［CC112273、RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442（定量可能な場合）］の以下の PK パラメータを、ノンコンパートメント法で実際の PK 検体採取時間に基づいて算出した。

- 1 日目の Cmax 及び 85 日目の Cmax,ss
- 1 日目の Tmax 及び 85 日目の Tmax,ss
- 85 日目の Cmin,ss
- 1 日目の AUC(TAU)及び 85 日目の AUC(TAU)
- 85 日目の CL/F（オザニモドのみ）
- 85 日目の Vz/F（オザニモドのみ）
- 85 日目の t1/2
- 85 日目の PTR
- 1 及び 85 日目の AUC(TAU)の M/P 比
- 85 日目の AUC(TAU)の累積係数（オザニモド、CC112273、RP101988 及び RP101075）

定常状態評価は、8～85 日目の投与前濃度を目視で確認した。

生物学的分析法：

オザニモド及びその代謝物（CC112273、RP101988、RP101075、RP101124 及び RP101442）の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

4.4.10.2 薬力学

オザニモドの PD は、リンパ球数並びにベースラインからの変化量及び変化率を用いて評価した。

4.4.10.3 安全性

安全性は以下の項目を評価した。

- 有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係
- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、心電図（12 誘導心電図）及びコロンビア自殺評価尺度の臨床的に意味のある変化

4.4.10.4 その他

- 総合障害度評価尺度のベースラインからの変化

Approved v2.0

4.4.11 統計手法

4.4.11.1 被験者数の設定

本試験は仮説検証を目的としない臨床薬理試験である。各用量に組み入れる被験者数を約 12 例とすることはオザニモドの PK 及び PD を評価するうえで十分な数であると考えられた。

4.4.11.2 解析対象集団

- ランダム化集団は、ランダム化された全被験者とし、被験者の内訳の解析に用いた。
- PK 解析対象集団は、オザニモドの投与を 1 回以上受け、評価可能な PK パラメータを 1 つ以上算出するのに十分なオザニモド又は代謝物の血漿中濃度データを有する全被験者とした。
- PD 解析対象集団は、オザニモドの投与を 1 回以上受け、評価可能な PD データを有する全被験者とした。
- 安全性解析対象集団は、オザニモドの投与を 1 回以上受けた全被験者とし、人口統計学的特性、ベースライン特性、総合障害度評価尺度及び安全性データの解析に用いた。

4.4.11.3 薬物動態

PK データは、1 日目投与（0.23 mg）別及び 85 日目投与（0.46 及び 0.92 mg）別に要約した。血漿中濃度については、定量不能なデータの補完後、評価時点で欠測データのない被験者が各群で 3 例以上存在する場合に図表に要約した。測定された血漿中濃度はいずれも、他の箇所に要約されていない場合も含め、個々の被験者の血漿中薬物濃度の時間推移は図表中に示した。PK パラメータについては、欠測データのない被験者が各群で 3 例以上存在する場合のみ要約した。投与後 16 時間（オザニモドの Tmax の中央値の 2 倍）以内に嘔吐した被験者は、血漿中濃度及び PK パラメータの記述統計量から除外した。

個々の被験者での各測定対象物質の血漿中薬物濃度の時間推移は図表中に示した。

各測定対象物質の血漿中濃度は、用量別及び評価時点別に表及び図（線形及び対数スケール）で記述統計量により要約した。

各測定対象物質の 8 日目から 85 日目までの投与前濃度はスパゲッティ・プロットで示した。

85 日目の平均血漿中薬物濃度の時間推移は、用量別に各測定対象物質の濃度を重ね合わせた図及び測定対象物質別に各用量での濃度を重ね合わせた図（線形及び対数スケール）で示した。

オザニモド及び代謝物（定量可能な場合）の PK パラメータを一覧で示すと共に、記述統計量で要約した。血漿中濃度及び PK パラメータは、1 日目は第 1 群及び第 2 群を統合し、85 日目は群別に要約した。

Approved v2.0

4.4.11.4 薬力学

リンパ球数並びにベースラインからの変化［変化量及び変化率（%）］は、用量別及び評価時点別に記述統計量を用いて要約した。リンパ球数は、1 日目は第 1 群及び第 2 群を統合し、他の日は群別に要約した。

投与期では、平均値［標準偏差（SD）］並びにベースラインからの変化［変化量及び変化率（%）］を、いずれも第 1 群及び第 2 群を重ね合わせた図で示した。さらに、投与終了後では個々の被験者のリンパ球数プロファイルの実際の測定時点に基づくスパゲッティ・プロットを重ね合わせ、群別に示した。各被験者の最終投与時点をベースラインとした。

4.4.11.5 安全性

安全性評価は、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査、バイタルサイン及び総合障害度評価尺度のベースラインから各評価時点までの変化について、用量別、来院時点別及び評価時点別に記述統計量を用いて要約した。

有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

各群で 1、5 及び 8 日目の心拍数（脈拍から算出）を重ね合わせた図を作成した。各群の心拍数の最低値は、1、5 及び 8 日目でそれぞれ各カテゴリーに当てはまる被験者の例数及び割合（%）で評価した。心拍数の最低値は投与後 1、2、3、4、5 及び 6 時間に収集した脈拍数を基に算出した。

4.4.12 結果

4.4.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

24 例が本試験に組み入れられ、22 例が試験を完了した。第 1 群の 2 例が早期に試験を中止した。そのうち、1 例は試験から離脱し、1 例はオープンラベル継続試験（RPC01-3001 試験）に移行した。被験者のベースライン及び人口統計学的特性は、第 1 群及び第 2 群間で均衡がとれていた（平均年齢：約 39 歳、平均体重：約 87 kg、女性：71%、白人：75%）。

4.4.12.2 薬物動態

本試験の主要目的は、再発性多発性硬化症患者にオザニモドを反復投与したときのオザニモドの PK を評価することであった。

5 例の被験者［第 1 群（0.46 mg）の 2 例、第 2 群（0.92 mg）の 3 例］が、1 日目投与後 24 時間の採血の前に 2 日目の投与を受けた。これらの被験者における 1 日目投与後 24 時間の全ての測定対象物質の血漿中薬物濃度は、PK パラメータの算出及び濃度の図表から除外した。その他の試験期間中に発生した、PK パラメータの算出に影響がない、又は潜在的な影響があるかもしれないと考えられた

Approved v2.0

PK 検体採取に関する逸脱は、血漿中薬物濃度データ及び算出された PK パラメータのレビュー時に全て影響がないと判断された。

第 2 群の 1 例の被験者は 3 及び 4 日目の投与が行われなかった。本被験者は再度漸増投与を開始した。本被験者の PK データ（血漿中薬物濃度及び PK パラメータ）は、1 及び 85 日目のデータとして一覧及び要約に含めたが、間の期間のデータは一覧にも要約にも含めず、データセット内にのみ示した。

第 1 群の 1 例の被験者は 4 日目に誤って 2 回投与されてしまったため、本被験者のデータは 5 日目の要約には含めなかった。本被験者は 82 日目の投与が行われず、85 日目より前に嘔吐（有害事象）が発現した。本被験者の 85 日目の PK パラメータは算出したが、いずれも要約から除外した。また、本被験者の血漿中濃度も表や図の要約からは除外した。

第 2 群（0.92 mg）の 1 例の被験者で 1 日目の投与前に血漿中にオザニモドが検出された。検出濃度は Cmax の 5%以上であったが、解析に影響を及ぼすとは考えられず、また、定量下限を若干超えた程度でアーティファクトと考えられたため、本被験者の PK パラメータは要約に含めた。

PK の結果を以下に要約する。

- オザニモド、RP101988 及び RP101075 の Tmax の中央値は約 6～8 時間であった。個々の被験者において、CC112273 の Tmax は約 0～24 時間でありバラツキが大きかった。また、24 時間に Tmax を示す被験者が多いにも関わらず中央値は約 6～10 時間であり、投与量と投与日間でバラツキが大きかった。しかしながら、投与後 10～24 時間の間に PK 検体の採取が実施されていないことから、CC112273 の Tmax の評価に対しては、PK 検体の採取スケジュールが適切でなかった可能性がある。CC112273 の PTR は 1.63 であり、オザニモド及びその他の活性代謝物に比べて低かった。
- 85 日目のオザニモド、RP101988 及び RP101075 の Cmax,ss 並びに AUC(TAU)の個体間変動（CV%）は約 29%～45%であった。同様に、CC112273 は約 40%～63%であった。
- 85 日目の CC112273、RP101988 及び RP101075 の AUC(TAU)の M/P 比は、それぞれ約 23～39、約 1.2～1.4 及び約 0.14～0.18 であった。
- オザニモド、RP101988 及び RP101075 の t1/2 の平均値は約 17～25 時間であった。CC112273 の t1/2 の平均値は約 236～308 時間（約 10～13 日）であった。しかしながら、最終回投与後の消失相を捉えるための十分に長い期間での PK 検体の採取が実施されていないことから、CC112273 の t1/2 の評価に対しては、PK 検体の採取スケジュールが適切でなかった可能性がある。
- オザニモド、RP101988 及び RP101075 の血漿中濃度は 28 日目までに定常状態に達しており、このことは t1/2 からも妥当と考えられた。血漿中 CC112273 濃度は 28～85 日目の間に定常状態に達していると考えられたが、28、56 及び 85 日目の間で PK 検体（トラフ濃度用の検体）の採取が実施されていないことから、定常状態の評価に対しては、PK 検体の採取スケジュールが適切でなかった可能性がある。
- 微量代謝物である RP101442 の血漿中濃度は、ほとんどの被験者で測定できなかった。

Approved v2.0

- オザニモド及び微量活性代謝物である RP101988 の累積係数は約 2 倍であった。一方、主要な活性代謝物である CC112273 の累積係数は約 28～32 倍であった。

4.4.12.3 薬力学

漸増投与中の 5 及び 8 日目のリンパ球数のベースラインからの変化率の平均値（SD）は、投与群間で同様であった。漸増投与後にリンパ球数が用量依存的に減少することが示された。リンパ球数の減少は 56 日目まで持続した。リンパ球数のベースラインからの減少率の平均値は 56 日目と 85 日目の間で同等であり、いずれの投与群でも 56 日目までに最小値あるいはプラトーに達したと考えられた。リンパ球数のベースラインからの減少率の平均値の最小値は、0.46 及び 0.92 mg 投与群で、それぞれ約 50%及び 70%であった。さらに、リンパ球数は、0.92 mg 投与時の方が 0.46 mg 投与時よりも早く、治療効果が期待される値まで減少した（28 日目）。最終投与後の被験者のリンパ球数データは変動が大きく、投与中止後のリンパ球数が元に戻るまでの期間を十分に評価することはできなかった。

4.4.12.4 安全性

安全性の結果を以下に要約する。

- 死亡、重篤な有害事象、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。
- 第 1 群（0.46 mg）の 6 例（46.2%）及び第 2 群（0.92 mg）の 10 例（90.9%）に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。
- 2 例以上の被験者で発現した有害事象は、頭痛、四肢痛、不安、下痢、季節性アレルギー、尿路感染及びビタミン D 減少であった。
- 1 件を除き、全ての有害事象は軽度又は中等度であった。第 2 群（0.92 mg）の 1 例で重度の疼痛（報告者の用語：body aches）が発現したが、治験担当医師によりオザニモドと関連ないらしいと判断された。
- 1 件を除き、全ての有害事象は治験担当医師によりオザニモドと関連なし又は関連ないらしいと判断された。第 2 群（0.92 mg）の 1 例でオザニモドと関連あるかもしれないと判断された心電図 T 波振幅減少（報告者の用語：flattened T waves）が 1 件発現した。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図及びコロンビア自殺評価尺度に、臨床的に意味のある傾向やベースラインからの変化は認められなかった。
- 漸増投与を通して、心拍数（測定値及び投与前からの変化量）に臨床的に意味のある差は認められなかった。
- Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）の延長及び第二度房室ブロックは認められなかった。

4.4.12.5 その他

総合障害度評価尺度にベースラインからの変化は認められなかった。

Approved v2.0

4.4.13 結論

- 再発性多発性硬化症患者におけるオザニモド及び活性代謝物である RP101988 並びに RP101075 の PK 特性は、健康成人被験者を対象とした臨床試験で認められた PK 特性と同様であった。主要な活性代謝物である CC112273 の PK 特性（長い t1/2、顕著な蓄積、低い PTR）は、オザニモド、RP101988 及び RP101075 とは異なっていた。
- オザニモド 0.46 mg 及び 0.92 mg の QD 投与により用量依存的なリンパ球数の減少が認められ、その減少率（約 50%～70%）は再発性多発性硬化症における $S1P_1$ 受容体調節薬の臨床的な有効性に関連する値と同程度であった。リンパ球数は、0.92 mg 投与時の方が 0.46 mg 投与時よりも早く、治療効果が期待される値まで減少した（28 日目）。
- 再発性多発性硬化症患者にオザニモド 0.46 mg 及び 0.92 mg を約 12 週間 QD 投与したときの安全性はおおむね良好であり、忍容性も良好であった。

4.5 RPC-1063-CP-004 試験（参考資料：モジュール 5.3.4.2-2）

4.5.1 試験の標題

A Phase 1, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Effect of Mild or Moderate Hepatic Impairment on the Multiple-dose Pharmacokinetics of Ozanimod【RPC-1063-CP-004 CSR, Synopsis】

4.5.2 治験実施施設及び地域

米国の 3 施設

4.5.3 試験期間

試験開始日：2020 年 12 月 18 日

試験終了日：2022 年 4 月 6 日

4.5.4 試験の相

第 1 相

4.5.5 目的

4.5.5.1 主要目的

軽度又は中等度の肝障害を有する被験者にオザニモド（開発コード：RPC1063）を反復経口投与したときのオザニモド、並びにその主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

4.5.5.2 副次目的

軽度又は中等度の肝障害を有する被験者にオザニモドを反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

4.5.6 試験デザイン

本試験は、軽度又は中等度の肝障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者を対象とした、第 1 相、多施設共同、非ランダム化、オープンラベル、並行群間試験であった。

肝障害の程度は、肝疾患の重症度を示す Child-Pugh 分類を用いてスクリーニング中に判定した。

以下のとおり、被験者を投与群 1～3 に組み入れた。

- 軽度肝障害群（投与群 1）：Child-Pugh スコアが 5～6 の被験者約 8 例。
- 中等度肝障害群（投与群 2）：Child-Pugh スコアが 7～9 の被験者約 8 例。
- 肝機能正常群（投与群 3）：投与群 1 及び投与群 2 の被験者と条件を一致させた被験者約 8～16 例。オザニモドを投与する被験者数を低減させることを目的として、肝機能が正常な被験者を、肝障害を有する複数の被験者と条件を一致させた。性別、年齢（± 10 歳）、体重（± 20%）及び喫煙状況に基づき、被験者の条件を一致させた。

被験者を投与群 1 及び投与群 2 に並行して組み入れた。投与群 1 又は投与群 2 の被験者が試験を完了した後に、投与群 3 に条件を一致させた被験者を組み入れた。

本試験参加の適格性を確認するために、投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。被験者は治験実施医療機関に-1 日目から 15 日目まで入院した。全被験者に対して、1～4 日目にオザニモド 0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）を 1 日 1 回（QD）経口投与、5～7 日目にオザニモド 0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）を QD 経口投与、8 日目にオザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）を単回経口投与した。

試験期間は、スクリーニングから最終追跡調査来院までの約 100 ± 3 日間とした。

4.5.7 被験者数（計画時及び解析時）

26 例（計画時：最大 32 例）に治験薬を 1 回以上投与し、このうち 8 例が軽度の肝障害を有する被験者（投与群 1）、8 例が中等度の肝障害を有する被験者（投与群 2）、10 例が肝機能が正常な被験者（投与群 3）であった。

4.5.8 対象集団（診断及び主な選択基準）

18～75 歳で、体格指数（BMI）18.0～40.0 kg/m^2 の軽度若しくは中等度の肝障害を有する又は肝機能が正常な男性及び妊娠中又は授乳中でない女性を、本試験の組入れ対象とした。

4.5.9 治験薬及び投与方法

4.5.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

オザニモド 0.23 mg カプセル、1～4 日目に QD 投与

オザニモド 0.46 mg カプセル、5～7 日目に QD 投与

Approved v2.0

オザニモド 0.92 mg カプセル、8 日目に単回投与

4.5.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当せず。

4.5.10 評価項目

4.5.10.1 安全性

安全性評価には、試験治療下で発現した有害事象（以下、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死亡の発現状況、臨床検査及びバイタルサイン測定の結果、並びに心電図（12 誘導心電図）所見及び身体検査所見を含めた。

4.5.10.2 薬物動態

1、5 及び 8 日目のオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の薬物濃度-時間データに基づき、以下のノンコンパートメント方法により PK パラメータを算出した（算出可能な場合）。

- Cmax（濃度-時間データから直接算出）
- Cmax,u［Cmax * 非結合型分率（fu）として算出］
- Cmin（濃度-時間データから直接算出）（5 及び 8 日目のみ）
- Cmin,u（Cmin * fu として算出）（5 及び 8 日目のみ）
- Tmax（濃度-時間データから直接算出）
- AUC(TAU)
- AUC(TAU),u［AUC(TAU) * fu として算出］
- CC112273 及び CC1084037 の分子量で補正した AUC(TAU)の M/P 比

8 日目には、以下のパラメータを追加で測定した。

- AUC(0-T)（線形-線形台形法を用いて算出）
- AUC(0-T),u［AUC(0-T) * fu として算出］
- AUC0-inf［AUC(0-T) + Ct / λz として算出。Ct は定量可能な最終血漿中濃度、λz は終末相の消失速度定数を指す］
- AUC0-inf,u（AUC0-inf * fu として算出）
- t1/2［ln(2)/λz として算出］
- CL/F［投与量/AUC(TAU)として算出］（オザニモドのみ）
- Vz/F｛投与量/［AUC(TAU) * λz］として算出｝（オザニモドのみ）

非結合型パラメータの算出に際して、1 日目の投与前検体にオザニモド、CC112273 及び CC1084037 を添加し、fu を正確に算出できるようにした。

診断目的で以下の PK パラメータを算出し、一覧に示したが、これらの値は要約しなかった。

- λz（自然対数変換した血漿中濃度-時間曲線の終末相の線形回帰に基づき算出。3 つ以上のデータポイントを用いて算出した。自然対数変換した血漿中濃度-時間プロファイルの終末相が線形

の低下を示さなかった場合、又は回帰係数（Rsq）が 0.8 未満であった場合は、パラメータλzを推定しなかった。）

- 時間の下限（λz lower）（λzの算出に含めた）
- 時間の上限（λz upper）（λzの算出に含めた）
- データポイント数（λz N）（λzの算出に用いた）
- Rsq（λzの算出に用いた）
- AUC%extrap｛［AUC0-inf - AUC(0-T)）］/ AUC0-inf * 100 として算出｝（オザニモドのみ）。AUC%extrap が 20%超であった場合、データ一覧で AUC0-inf 及び関連パラメータ（CL/F 及び Vz/F）に印を付け、全ての記述統計量及び統計学的解析からこれらのデータを除外した。

生物学的分析法

オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度並びに蛋白結合率は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。

4.5.11 統計手法

4.5.11.1 被験者数の設定

正式な被験者数の算出は行わなかった。各肝障害群の被験者数は、実施可能性に関する考察及び FDA のガイダンス文書に基づき設定した。

4.5.11.2 解析対象集団

PK 解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受け、測定可能な PK 濃度データを 1 つ以上有する全被験者とした。

評価可能な PK 解析対象集団は、評価可能な PK パラメータを 1 つ以上有する全被験者とした。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者とした。

4.5.11.3 安全性

安全性評価は、有害事象、バイタルサイン、心電図（12 誘導心電図）、身体検査及び臨床検査の結果に基づき実施した。特に断らない限り、安全性の結果はいずれも安全性解析対象集団を用いて提示した。有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 25.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

4.5.11.4 薬物動態

採取した PK 検体及び個々の値の一覧は、PK 解析対象集団を用いて提示した。全ての PK データ一覧、解析表、統計学的解析及び全ての平均値については、評価可能な PK 解析対象集団を用いて提示した。

Approved v2.0

PK 解析対象集団を用いて、個々の血漿中濃度及び蛋白結合率のデータ一覧を提示した。また、血漿中濃度及び蛋白結合率は、評価可能な PK 解析対象集団を対象として、記述統計量［各群の被験者数（N）、欠測データのない被験者数（n）、定量下限値未満の被験者数、算術平均値、標準偏差、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%を適宜用いる］により、被験物質別、試験日別、群別［軽度肝障害群（投与群 1）、軽度肝障害と条件を一致させた正常肝機能群（投与群 3）、中等度肝障害群（投与群 2）、中等度肝障害と条件を一致させた正常肝機能群及び全ての正常肝機能群（投与群 3）］及び時点別（適宜）に要約した。

総薬物（結合型＋非結合型）の血漿中濃度の平均値（± 標準偏差）は、線形及び片対数スケールを用いて時点に基づきプロットした。個々の血漿中（総薬物）濃度は、線形及び片対数スケールを用いて実際の測定時点に基づきプロットした。

肝障害がオザニモド、CC112273 及び CC1084037 の PK に及ぼす影響を評価することを目的として、評価可能な PK 解析対象集団（PK 評価に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者を除外）を対象に、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の自然対数変換した主要 PK パラメータ（総薬物 AUC、非結合型 AUC、Cmin 及び Cmax）を用いて分散分析を実施した。別のモデルを用いて、軽度肝障害群と軽度肝障害と条件を一致させた正常肝機能群との比較、中等度肝障害群と中等度肝障害と条件を一致させた正常肝機能群との比較を実施した。本モデルでは、肝機能群を固定効果、対応するペアを変量効果とした。本モデルを用いて、条件を一致させた正常肝機能群（対照群）に対する肝障害群（試験群）の最小二乗幾何平均値を推定した。PK パラメータの最小二乗幾何平均比（GLSMR）（試験群／対照群）、「ペアの」被験者内 CV%及び対応する 90%信頼区間を算出した。

フォレストプロットを用いて、オザニモド、CC112273 及び CC1084037（総薬物及び非結合型薬物）の Cmax、Cmin 及び AUC を肝機能群間で比較した。

PK パラメータ（総薬物及び非結合型薬物の Cmax、Cmin、AUC、CL/F、Vz/F 及び t1/2）と肝機能指標（例：Child-Pugh スコア、血清アルブミン濃度、プロトロンビン時間）との関連性について、グラフの提示や回帰分析により探索的に評価した。被験物質（オザニモド、CC112273 及び CC1084037）別及び試験日（1、5 及び 8 日目）別にそれぞれ解析した。

Tmax データは、ノンパラメトリック法を用いて解析した。群間差（肝障害群及び条件を一致させた正常肝機能群）の中央値に関して、Wilcoxon の順位和検定を用いて、Hodges-Lehmann 推定量及びその 90%信頼区間を算出した。

4.5.12 結果

4.5.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

全体として、26 例の被験者が治験薬の投与を 1 回以上受け、内訳は投与群 1（軽度肝障害群）が 8 例、投与群 2（中等度肝障害群）が 8 例、投与群 3（正常肝機能群）が 10 例であった。26 例全例（100.0%）が投与及び本試験を完了した。

人口統計学的特性及びベースライン特性（特に年齢、性別、体重及び喫煙状況）は正常肝機能群と肝障害群間、及び各肝障害群間でおおむね類似していた。性別は男性及び女性共に 13 例（50.0%）であった。平均年齢は 58.9 歳（範囲：40～72 歳）、ベースライン時の BMI の平均値は 29.11 kg/m^2（範囲：23.1～36.7 kg/m^2）であった。白人は 21 例（80.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人は 5 例（19.2%）であった。民族は被験者の大半（15 例、57.7%）がヒスパニック系又はラテン系であった。Child-Pugh スコアの中央値は投与群 1（軽度肝障害群）で 6.00（範囲：5.0～6.0）、投与群 2（中等度肝障害群）で 7.50（範囲：6.0～9.0）であった。

4.5.12.2 安全性

本試験で、軽度又は中等度の肝障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者にオザニモド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。

全体として、本試験期間中、6 例（23.1%）に有害事象が 1 件以上発現した。本試験期間中に死亡、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、いずれの有害事象も試験終了時までに回復した。

2 例以上に発現した有害事象はなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象（季節性アレルギー、口腔咽頭痛）が 2 例（7.7%）に認められた。中等度の有害事象である季節性アレルギーを発現した 1 例（3.8%）を除き、その他の有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

個々の臨床検査値、バイタルサイン、身体検査又は心電図の結果に、有害事象として報告されたものはなかった。

4.5.12.3 薬物動態

1～4 日目にオザニモド 0.23 mg、5～7 日目に 0.46 mg 及び 8 日目に 0.92 mg を QD 経口投与したとき、1 日目と 5 日目のオザニモドの曝露量は、軽度又は中等度の肝障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者で同程度であった。8 日目のオザニモドの曝露量［Cmax、AUC(TAU)及び AUC(0-T)］は、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝障害を有する被験者で約 60%増加し、中等度の肝障害を有する被験者でわずかに（17%～36%）増加した。しかし、AUC0-inf に関しては、肝障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者で差は認められなかったことから、全体として、オザニモドのクリアランス又は定常状態の AUC に対する肝障害の影響はないことが示唆された。肝障害を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比較してオザニモドの蓄積が多く認められたが、増加の程度

Approved v2.0

と肝障害の重症度との関連性は認められなかった。肝機能が正常な被験者 1 例ではオザニモドの曝露量が極めて低く［例：AUC(0-T)は当該群の幾何平均値の 1/10 未満であった］、本被験者を投与群 1（軽度肝障害群）の 1 例及び投与群 2（中等度肝障害群）の 1 例に一致させていた。その結果、投与群 3（軽度肝障害と条件を一致させた正常肝機能群）及び投与群 3（中等度肝障害と条件を一致させた正常肝機能群）の Cmax、Cmin、AUC(TAU)及び AUC(0-T)の幾何平均値が大幅に低下し、AUC0-inf を除く全てのオザニモドの曝露量パラメータについて、8 日目の GLSMR が高くなった。本被験者の AUC%extrap が 20%超であったため、AUC0-inf を統計学的解析（記述統計量及び統計学的比較）から除外したが、この除外は統計学的解析に影響を及ぼさなかった。したがって、8 日目におけるオザニモドの AUC0-inf は Cmax、AUC(TAU)及び AUC(0-T)などのその他の曝露量パラメータよりも信頼度が高いと考えられた。上記の外れ値を除いて、感度解析を実施した。肝機能が正常な被験者に対する軽度の肝障害を有する被験者の Cmax、Cmin、AUC(TAU)及び AUC(0-T)の GLSMR は、それぞれ 126.46、113.69、125.23 及び 112.51 であり、肝機能が正常な被験者に対する中等度の肝障害を有する被験者の Cmax、Cmin、AUC(TAU)及び AUC(0-T)の GLSMR は、それぞれ 104.44、110.68、101.95 及び 81.10 であった。上述の外れ値を除いた場合、Cmax、Cmin、AUC(TAU)及び AUC(0-T)に関して、軽度又は中等度の肝障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との間に大きな差は認められなかった。

1～4 日目にオザニモド 0.23 mg、5～7 日目に 0.46 mg、8 日目に 0.92 mg を QD 経口投与したとき、8 日目における CC112273 の曝露量［AUC(0-T)］は、条件を一致させた肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝障害を有する被験者で約 2 倍となったが、中等度の肝障害を有する被験者では 38%増加したのみであった。AUC(0-T)の GLSMR はばらつきが大きく、CV%は軽度の肝障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との比較時に 78.7%、中等度の肝障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との比較時に 50.3%であった。CC112273 の曝露量［AUC(0-T)］の増加と肝障害の重症度との関連性は認められなかった。

同様にオザニモドを QD 経口投与したときの 8 日目における CC1084037 の曝露量［AUC(0-T)］は、条件を一致させた肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝障害を有する被験者で 2 倍となったが、中等度の肝障害を有する被験者では 61%増加したのみであった。AUC(0-T)の GLSMR はばらつきが大きく、CV%は軽度の肝障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との比較時に 109.1%、中等度の肝障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との比較時に 61.2%であった。CC1084037 の曝露量［AUC(0-T)］の増加と肝障害の重症度との関連性は認められなかった。

オザニモド、CC112273 及び CC1084037 の fu の平均値は、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝障害を有する被験者で約 10%～13%、中等度の肝障害を有する被験者で約 25%～53%増加した。非結合型 PK パラメータ［Cmax,u、Cmin,u、AUC(TAU),u、AUC(0-T),u 及び／又は AUC0-inf,u］は、

Approved v2.0

総薬物で算出されたPKパラメータをおおむね反映しており、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度及び中等度の肝障害を有する被験者で全ての被験物質の非結合型曝露量の増加が認められた。

オザニモド又はその主要代謝物のPKパラメータと肝機能指標（Child-Pughスコア、血清アルブミン及びプロトロンビン時間を含む）に相関は認められなかった。

4.5.13 結論

- オザニモドを8日間漸増投与したときのCC112273及びCC1084037の全身曝露量は、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度又は中等度の肝障害を有する被験者でおおむね高かった。CC112273及びCC1084037のAUC(0-T)は、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝障害を有する被験者で約2倍となったが、中等度の肝障害を有する被験者ではそれぞれ38%及び61%増加したのみであった。CC112273及びCC1084037のAUC(0-T),u（蛋白結合率で補正）は、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度又は中等度の肝障害を有する被験者で約2倍となった。
- オザニモドを8日間漸増投与したときのオザニモドのAUC0-infに関して、軽度又は中等度の肝障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との間に差は認められなかった。AUC0-inf,u（蛋白結合率で補正）は、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝障害を有する被験者で25%、中等度の肝障害を有する被験者で18%増加した。
- オザニモド、CC112273及びCC108403のfuの平均値は、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度又は中等度の肝障害を有する被験者でわずかに高かった。
- オザニモド又はその主要代謝物のPKパラメータと肝機能指標（Child-Pughスコア、血清アルブミン及びプロトロンビン時間）に相関は認められなかった。CC112273及びCC108403の全身曝露量の増加と肝障害の重症度との関連性は認められず、曝露量増加の一因はばらつきによる可能性も考えられた。
- 本試験で、軽度又は中等度の肝障害を有する被験者にオザニモド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 有効性及び安全性試験

5.1 RPC01-3103試験（評価資料：モジュール5.3.5.1-1）

5.1.1 試験の標題

A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Oral Ozanimod to Evaluate Efficacy and Long-Term Safety in Japanese Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis【RPC01-3103 CSR, Synopsis】

5.1.2 治験実施施設及び地域

日本の60施設

Approved v2.0

5.1.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：2019 年 6 月 3 日

データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

5.1.4 試験の相

第 2／3 相

5.1.5 目的

5.1.5.1 主要目的

- 日本人の中等症又は重症の活動性潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象として、オザニモド（開発コード：RPC1063）2 用量［0.46 mg 1 日 1 回（QD）及び 0.92 mg QD］の有効性における用量反応性を評価し、オザニモドのプラセボと比較した有効性を 12 週時点の臨床的改善によって検証する。

5.1.5.2 副次目的

- 12 週時点における臨床的寛解によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 12 週時点における臨床的改善によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 12 週時点における内視鏡的改善の達成によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 12 週時点における粘膜治癒の達成によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 9 週時点における臨床的改善によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- オザニモドの Quality of Life（QOL）改善効果を、EuroQol-5 Dimension（EQ-5D）のベースラインから 12 週時点までの変化を用いてプラセボと比較評価する。
- 52 週時点における臨床的寛解によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 52 週時点における臨床的改善によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 52 週時点における内視鏡的改善の達成によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 52 週時点における粘膜治癒の達成によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 維持期への移行時にコルチコステロイドを使用していた被験者を対象として、52 週時点におけるステロイドフリー寛解達成によるオザニモドの有効性をプラセボと比較評価する。
- 導入期及び維持期におけるオザニモドの安全性及び忍容性を評価する。
- オザニモドの長期安全性を評価する。

5.1.6 試験デザイン

本治験は、日本人の中等症又は重症の UC 患者を対象として、オザニモドを経口投与したときの用量反応性の評価と、有効性のプラセボとの比較評価並びに長期安全性の評価を行う、第 2／3 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験であった。

スクリーニング時のコルチコステロイド使用（あり／なし）及び生物製剤療法歴（あり／なし）を割付因子として用い、以下の 3 つの投与群に 1:1:1 の比率でランダムに被験者を割り付けた。

- オザニモド 0.46 mg カプセルの QD 経口投与
- オザニモド 0.92 mg カプセルの QD 経口投与
- プラセボカプセルの QD 経口投与

本治験は、導入期、維持期及び任意参加のオープンラベル継続投与期の 3 期で構成された。12 週時点の臨床的改善においてレスポンダーと判定された被験者は、40 週間の維持期へ移行し、導入期と同じ治療を継続した。12 週時点でノンレスポンダーと判定された被験者、維持期への移行後に疾患再燃した被験者、及び維持期を完了して臨床的改善を維持している被験者は、オープンラベル継続投与期に移行することができた。

5.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

198 例（計画時：約 195 例）をランダム化し、治験薬を投与した。

5.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

治験薬初回投与の 3 ヵ月以上前に UC と診断された、18 歳以上 75 歳以下の日本人の男女を対象とした。UC の診断は、臨床所見及び内視鏡検査により確定し、病理組織学的検査報告書により確認することとした。UC は、病変の長さが肛門縁から 15 cm 以上であることがベースライン時の内視鏡検査により確認されており、活動期（Mayo スコアが 6～12 ポイントで、内視鏡所見サブスコアが 2 ポイント以上、直腸出血サブスコアが 1 ポイント以上、かつ排便回数サブスコアが 1 ポイント以上の場合と定義）であることとした。

被験者はアミノサリチル酸又はコルチコステロイドによる治療歴を有することとし、登録時にアミノサリチル酸又は prednisone のいずれか一方又は両方による治療を受けている者は、導入期に当該治療を継続することとした。重症かつ広範囲に及ぶ大腸炎、クローン病又は分類不能腸炎を有する者、クローン病による瘻孔の既往歴若しくは現症、顕微鏡的大腸炎、放射線大腸炎又は虚血性大腸炎を有する者、便検査で病原体陽性又は毒素産生性 *Clostridioides difficile* 検査陽性の者は除外した。被験者は臨床的に重要な肝疾患、神経系疾患、肺疾患、眼疾患、内分泌系疾患、精神疾患又はその他の重要な全身性疾患を有していないこととした。また、被験者は臨床的に重要な心血管系疾患の既往歴若しくは現症、糖尿病（1 型糖尿病、コントロール不良の 2 型糖尿病、又は重大な合併症を伴う糖尿病）の既往歴又はぶどう膜炎若しくは黄斑浮腫の既往歴を有していないこととした。

5.1.9 治験薬及び投与方法

5.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

導入期

2 つの実薬群のいずれかにランダム化された被験者には、導入期の開始 7 日間は用量漸増（オザニモド 0.23 mg を 4 日間投与後、0.46 mg を 3 日間投与）で投与した。8 日目以降は、割り付けられた用量

Approved v2.0

（0.46 mg 又は 0.92 mg）のオザニモドを 12 週まで、11 週間投与した。12 週時点でノンレスポンダーと判定された被験者は、オープンラベル継続投与期に移行することができた。

維持期

導入期を完了し、導入期の 12 週時点で臨床的改善が認められた被験者は、40 週間（治験実施計画書改訂第 4.0 版より 52 週間から 40 週間に短縮された）の維持期へ移行した。維持期では、導入期と同じ用量の治験薬を引き続き投与した。52 週時点のデータベースロック及び解析が完了し、解析結果が得られるまで、治験担当医師、治験実施医療機関スタッフ及び被験者に対して、個々の被験者の投与に関する盲検性を維持した。

オープンラベル継続投与期

導入期を完了して 12 週時点でノンレスポンダーと判定された被験者、維持期を完了して臨床的改善を維持している被験者、又は維持期への移行後に疾患再燃した被験者は、オープンラベル継続投与期に移行することができた。オープンラベル継続投与期では、全被験者にオザニモド 0.92 mg を QD で経口投与する計画とした。オープンラベル継続投与期の開始 7 日間は用量漸増（オザニモド 0.23 mg を 4 日間、0.46 mg を 3 日間投与）で投与した後、オザニモド 0.92 mg を投与する計画とした。オープンラベル継続投与期の投与開始から 12 週間後に臨床的改善が認められなかった被験者では、試験を中止することとした。オープンラベル継続投与期は、日本でのオザニモドの UC 治療薬としての上市まで又は治験依頼者による開発プログラムの中止まで継続する。

5.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

導入期では、プラセボ群にランダム化された被験者に、1～7 日目にオザニモドの用量漸増に対応するプラセボを、8 日目以降は対応するプラセボを 12 週間 QD で経口投与した。1 日目にプラセボ群にランダム化され、維持期に移行した被験者は、対応するプラセボの投与を 40 週間継続した。

5.1.10 評価項目

本項には、導入期及び維持期のデータ、及びデータカットオフ時点（最後の被験者が投与 52 週の来院を完了した時点）で利用可能なオープンラベル継続投与期のデータを含める。これには、intent-to-treat（ITT）集団を対象とした 12 週時点の有効性の主要評価項目の解析を含む。

5.1.10.1 有効性

本試験の主要評価項目は、12 週時点で完全 Mayo スコアに基づく臨床的改善（完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下又は絶対値が 1 ポイント以下）が認められた被験者の割合とした。

副次評価項目は以下のとおりとした。

Approved v2.0

- 12 週時点で定義 1 の臨床的寛解（完全 Mayo スコアが 2 ポイント以下で、かつ各サブスコアが全て 1 ポイント以下）が認められた被験者の割合
- 12 週時点で定義 2 の臨床的寛解［直腸出血サブスコアが 0 ポイントで、排便回数サブスコアが 1 ポイント以下で（かつ排便回数サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下し）、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下］が認められた被験者の割合
- 12 週時点で 9 ポイント Mayo スコアに基づく臨床的改善（9 ポイント Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上かつ 35%以上低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下又は絶対値が 1 ポイント以下）が認められた被験者の割合
- 12 週時点で内視鏡的改善（内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下）が認められた被験者の割合
- 12 週時点で粘膜治癒（内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下で、かつ Geboes index スコアが 2.0 未満）が認められた被験者の割合
- 9 週時点で部分的 Mayo スコアに基づく臨床的改善（部分的 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上かつ 30%以上低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下又は絶対値が 1 ポイント以下）が認められた被験者の割合
- 12 週時点の EQ-5D のベースラインからの変化量
- 52 週時点で定義 1 の臨床的寛解が認められた被験者の割合
- 52 週時点で定義 2 の臨床的寛解が認められた被験者の割合
- 52 週時点で完全 Mayo スコアに基づく臨床的改善が認められた被験者の割合
- 52 週時点で 9 ポイント Mayo スコアに基づく臨床的改善が認められた被験者の割合
- 52 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合
- 52 週時点で粘膜治癒が認められた被験者の割合
- 52 週時点でステロイドフリー寛解（期間の長さは問わない）が認められた被験者の割合

5.1.10.2 安全性

安全性は、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象及び注目すべき有害事象の種類、発現割合、重症度及びオザニモドとの因果関係に基づき評価した。治験担当医師は、同意取得から治験薬最終投与後 90 日までに発現した全ての有害事象を記録した。治験薬最終投与後 90 日より後は、治験薬との因果関係が疑われる全ての重篤な有害事象を記録した。また、特定の臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見の異常も評価した。

5.1.10.3 薬物動態

1 日目、導入期の 12 週時点、維持期の 16 週、48 週及び 52 週時点、早期終了来院時、並びに最終投与の 30 日後及び 90 日後の追跡調査来院時に薬物動態評価用の血液検体を採取した。

Approved v2.0

5.1.10.4 薬力学

便中カルプロテクチン（FCP）、リンパ球数、血漿中蛋白バイオマーカー［サイトカイン、ケモカイン、その他の炎症マーカー（蛋白質、脂質等）］を評価した。

5.1.11 統計手法

5.1.11.1 被験者数の設定

UC 患者を対象とした第 2 相試験（RPC01-202 試験）及び他の UC 治療薬のプラセボ対照試験の結果から、12 週時点で臨床的改善が認められる被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群、オザニモド 0.46 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ約 60%、55%及び 32%と想定された。これらの仮定に基づき、両側 χ^2 検定による 2 標本仮説検定を $\alpha = 0.05$ で行う場合、検出力 90%でオザニモド 0.92 mg 群とプラセボ群との間に 28 パーセントポイント以上の差が検出できる被験者数は、1 群あたり 65 例になり、すなわち 1:1:1 割付けで合計 195 例となる。

5.1.11.2 解析対象集団

有効性及び QOL の解析は ITT 集団を対象に実施した。主要評価項目及び選択した副次評価項目については、感度解析として Per Protocol（PP）集団を対象とした解析も実施した。安全性の解析は全て安全性解析対象集団を対象に実施した。

- ITT 集団：スクリーニングされ、ランダム化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者。ITT 集団の被験者は、実際に投与された治験薬に関わらず、ランダム化された治験薬に従って解析した。
- 安全性解析対象集団：ランダム化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者。安全性解析対象集団の被験者は、実際に投与された治験薬に従って解析した。
- PP 集団：ITT 集団のうち、治験実施計画書を遵守した全ての被験者

5.1.11.3 有効性

12 週時点で臨床的改善が認められた被験者の割合の主解析は、スクリーニング時のコルチコステロイド使用（あり／なし）及び生物製剤療法歴（あり／なし）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて実施した。オザニモドの各群とプラセボ群との対比較は実施するが、オザニモド群間での比較は行わなかった。解析結果は、臨床的改善が認められた被験者の例数、割合、割合の加重差、オッズ比とその 95%信頼区間及び p 値で表した。その他の 2 値データの有効性評価項目は、主要評価項目と同じ方法で解析した。

5.1.11.4 安全性

有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 26.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化し、表を作成した。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、及び注目すべき有害事象の発現割合を要約し、オザニモド 0.92 mg 群の発現割合の

Approved v2.0

降順に示した。関連する臨床検査項目（肝酵素値、腎機能検査値、血液学的検査値等）はグループ化し、まとめて示した。個々の被験者の値を一覧表で示し、基準範囲からの逸脱値には印を付けた。ベースラインからの変化のシフトテーブル及び解析結果を作成した。バイタルサイン及び心電図の各パラメータのベースラインからの変化を要約した。バイタルサインパラメータの異常値及び心電図結果の外れ値の発現割合を一覧表で示した。

5.1.12 結果

5.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

ランダム化された被験者は 198 例で、内訳はプラセボ群 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。大部分の被験者（プラセボ群 90.8%、オザニモド 0.46 mg 群 86.8%、オザニモド 0.92 mg 群 89.2%）が導入期の 12 週評価を完了した。主な治験薬の投与中止理由（降順）は、プラセボ群で効果不十分（4.6%）、オザニモド 0.46 mg 群で効果不十分（5.9%）及び有害事象（2.9%）、オザニモド 0.92 mg 群で有害事象及び被験者による同意撤回（各 3.1%）であった。

維持期に移行した被験者は 97 例（ランダム化された被験者の 49.0%）で、内訳はプラセボ群 20 例（30.8%）、オザニモド 0.46 mg 群 37 例（54.4%）、オザニモド 0.92 mg 群 40 例（61.5%）であった。維持期を完了した被験者はプラセボ群 12 例（18.5%）、オザニモド 0.46 mg 群 30 例（44.1%）、オザニモド 0.92 mg 群 35 例（53.8%）であった。主な治験薬の投与中止理由は疾患再燃であり、その割合はプラセボ群（5 例、7.7%）の方がオザニモド 0.46 mg 群（4 例、5.9%）及びオザニモド 0.92 mg 群（3 例、4.6%）よりも高かった。

オープンラベル継続投与期に移行した被験者は 168 例であり、内訳は導入期から移行した被験者が 79 例（47.0%）、維持期への移行後に疾患再燃した被験者が 12 例（7.1%）、維持期を完了した被験者が 77 例（45.8%）であった。オープンラベル継続投与期に移行した 168 例のうち、52 例（31.0%）が治験薬投与を中止した。主な治験薬の投与中止理由は効果不十分（22 例、13.1%）であった。

ITT 集団の主な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は投与群間で均衡がとれていた。性別は男性の割合が約 64%、年齢の中央値は 43 歳、大部分の被験者が 65 歳未満、体重の中央値は約 62 kg であった。スクリーニング時にコルチコステロイド使用ありの被験者の割合は約 23%、生物製剤治療歴ありの被験者の割合は約 21%であった。

5.1.12.2 有効性

12 週時の主要な有効性の解析結果を Table 5.1.12.2-1 に示す。

主要評価項目である 12 週時点で完全 Mayo スコアに基づく臨床的改善が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 群（61.5%）の方がプラセボ群（32.3%）よりも統計学的に有意に高かった（層別化 CMH 検定、p = 0.0006）。また、12 週時点で完全 Mayo スコアに基づく臨床的改善が認められた被験者の割合は、オザニモド 0.46 mg 群（52.9%）の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高か

Approved v2.0

った（層別化 CMH 検定、p = 0.0158）。割合のプラセボ群との差の推定値は、オザニモド 0.92 mg 群（30.1%）の方がオザニモド 0.46 mg 群（20.6%）よりも大きかった。

副次評価項目である、12 週時点で 9 ポイント Mayo スコアに基づく臨床的改善が認められた被験者の割合、12 週時点で臨床的寛解（定義 1 及び 2）が認められた被験者の割合、12 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合、及び 12 週時点で粘膜治癒が認められた被験者の割合の結果は、主要評価項目の結果と一致していた。

52 週時点で臨床的寛解（定義 1 及び 2）が認められた被験者の割合、52 週時点で臨床的改善（完全 Mayo スコアに基づく、及び 9 ポイント Mayo スコアに基づく）が認められた被験者の割合、52 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合、52 週時点で粘膜治癒が認められた被験者の割合、及び 52 週時点でステロイドフリー寛解を達成した被験者の割合の結果から、12 週時点での有効性が 52 週時点でも維持されていることが示された。

オープンラベル継続投与期にオザニモド 0.92 mg を 52 週以上投与された被験者の結果から、オザニモド 0.92 mg の長期有効性は 52 週を超えて維持されていた。

Approved v2.0

Table 5.1.12.2-1:　主要な有効性の解析結果（ITT 集団）

Endpoint	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Primary Endpoint			
Subjects in Clinical Response (Complete Mayo Score)[a] at Week 12	21 (32.3%)	36 (52.9%)	40 (61.5%)
Odds Ratio (95% CI)[b]	–	2.432 (1.182, 5.006)	3.630 (1.724, 7.643)
Difference in proportions (95% CI)[b]	–	0.206 (0.044, 0.367)	0.301 (0.140, 0.462)
p-value[b]	–	0.0158	0.0006
Secondary Endpoints			
Subjects in Clinical Response (9-point Mayo score)[c] at Week 12	13 (20.0%)	33 (48.5%)	38 (58.5%)
Odds Ratio (95% CI)[b]	–	3.805 (1.744, 8.305)	6.068 (2.708, 13.595)
Difference in proportions (95% CI)[b]	–	0.284 (0.131, 0.437)	0.393 (0.241, 0.546)
p-value[b]	–	0.0006	<0.0001
Subjects in Clinical Remission (Definition 1)[d] at Week 12	1 (1.5%)	9 (13.2%)	11 (16.9%)
Odds Ratio (95% CI)[b]	–	9.696 (1.199, 78.421)	13.397 (1.641, 109.403)
Difference in proportions (95% CI)[b]	–	0.116 (0.030, 0.202)	0.151 (0.056, 0.246)
p-value[b]	–	0.0118	0.0029
Subjects in Clinical Remission (Definition 2)[e] at Week 12	1 (1.5%)	12 (17.6%)	16 (24.6%)
Odds Ratio (95% CI)[b]	–	11.618 (1.543, 87.465)	18.350 (2.322, 145.037)
Difference in proportions (95% CI)[b]	–	0.160 (0.063, 0.256)	0.224 (0.115, 0.333)
p-value[b]	–	0.0021	0.0002
Subjects with Endoscopic Improvement[f] at Week 12	5 (7.7%)	19 (27.9%)	19 (29.2%)
Odds Ratio (95% CI)[b]	–	4.504 (1.567, 12.949)	4.501 (1.590, 12.742)
Difference in proportions (95% CI)[b]	–	0.202 (0.076, 0.328)	0.211 (0.080, 0.341)
p-value[b]	–	0.0027	0.0023

Approved v2.0

Table 5.1.12.2-1:　主要な有効性の解析結果（ITT 集団）

Endpoint	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects with Mucosal Healing[g] at Week 12	1 (1.5%)	4 (5.9%)	5 (7.7%)
Odds Ratio (95% CI)[b]	–	3.909 (0.424, 36.013)	5.925 (0.604, 58.146)
Difference in proportions (95% CI)[b]	–	0.044 (-0.020, 0.108)	0.064 (-0.008, 0.135)
p-value[b]	–	0.1870	0.0884
Subjects in Clinical Response (Complete Mayo Score)[a] at Week 52	11 (16.9%)	32 (47.1%)	32 (49.2%)
Odds Ratio (95% CI)[b]	–	4.399 (1.961, 9.871)	4.810 (2.123, 10.896)
Difference in proportions (95% CI)[b]	–	0.300 (0.151, 0.450)	0.322 (0.170, 0.474)
p-value[b]	–	0.0002	0.0001
Subjects in Clinical Response (9-point Mayo score)[c] at Week 52	10 (15.4%)	31 (45.6%)	32 (49.2%)
Odds Ratio (95% CI)[b]	–	4.681 (2.030, 10.792)	5.550 (2.376, 12.961)
Difference in proportions (95% CI)[b]	–	0.301 (0.154, 0.447)	0.340 (0.191, 0.489)
p-value[b]	–	0.0002	<0.0001
Subjects in Clinical Remission (Definition 1)[d] at Week 52	5 (7.7%)	12 (17.6%)	21 (32.3%)
Odds Ratio (95% CI)[b]	–	2.601 (0.849, 7.962)	6.151 (2.082, 18.171)
Difference in proportions (95% CI)[b]	–	0.099 (-0.012, 0.209)	0.247 (0.118, 0.377)
p-value[b]	–	0.0882	0.0004
Subjects in Clinical Remission (Definition 2)[e] at Week 52	5 (7.7%)	12 (17.6%)	19 (29.2%)
Odds Ratio (95% CI)[b]	–	2.628 (0.852, 8.106)	4.835 (1.677, 13.938)
Difference in proportions (95% CI)[b]	–	0.098 (-0.012, 0.207)	0.214 (0.085, 0.343)
p-value[b]	–	0.0883	0.0019

Approved v2.0

Table 5.1.12.2-1:　主要な有効性の解析結果（ITT 集団）

Endpoint	Placebo (N=65)	Ozanimod 0.46 mg (N=68)	Ozanimod 0.92 mg (N=65)
Subjects with Endoscopic Improvement[f] at Week 52	6 (9.2%)	17 (25.0%)	23 (35.4%)
Odds Ratio (95% CI)[b]	–	3.342 (1.207, 9.256)	5.458 (2.015, 14.785)
Difference in proportions (95% CI)[b]	–	0.156 (0.033, 0.280)	0.261 (0.125, 0.397)
p-value[b]	–	0.0172	0.0004
Subjects with Mucosal Healing[g] at Week 52	3 (4.6%)	8 (11.8%)	12 (18.5%)
Odds Ratio (95% CI)[b]	–	2.842 (0.707, 11.418)	4.650 (1.235, 17.508)
Difference in proportions (95% CI)[b]	–	0.072 (-0.019, 0.163)	0.137 (0.030, 0.245)
p-value[b]	–	0.1305	0.0158

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

[a] Clinical response is defined as: A reduction from Baseline in the Complete Mayo score of >= 3 points and >= 30%, and a reduction from Baseline in the RBS of >= 1 point or an absolute RBS of <= 1 point.
[b] Odds ratio (active/placebo), treatment difference, and p-value for comparison between the active and placebo arms are based on the CMH test, stratified by prior biologic agents and corticosteroid use (yes or no).
[c] Clinical response is defined as: A reduction from Baseline in the 9-point Mayo score of >= 2 points and >= 35%, and a reduction from Baseline in the RBS of >= 1 point or an absolute RBS of <= 1 point.
[d] Clinical remission (Definition 1) is defined as: Complete Mayo score of <= 2 points and with no individual subscore of > 1 point.
[e] Clinical remission (Definition 2) is defined as: RBS = 0 and SFS <= 1 (and a decrease of >= 1 point from the Baseline SFS) and Endoscopy subscore <= 1.
[f] Endoscopic improvement is defined as: Endoscopy subscore of <= 1 point.
[g] Mucosal Healing is defined as: Endoscopy subscore of <= 1 point and a Geboes index score < 2.0.

CI, Confidence interval; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; RBS, Rectal bleeding subscore; SFS, Stool frequency subscore.
Source: Report RPC01-3103 CSR Synopsis Table 4

5.1.12.3　安全性

試験期間中に認められた全ての有害事象（導入期、導入期及び維持期、並びにオープンラベル継続投与期）及び治験薬と関連のある有害事象（導入期、導入期及び維持期、並びにオープンラベル継続投与期）の表をそれぞれ【APPENDIX 23、APPENDIX 24、APPENDIX 25】及び【APPENDIX 26、APPENDIX 27、APPENDIX 28】に示す。また、重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を【APPENDIX 29】に示す。

全体として、オザニモド 0.46 mg 及びオザニモド 0.92 mg の忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であった。主な結果を以下に要約する。

Approved v2.0

- **導入期及び維持期**

  導入期及び維持期で 198 例の被験者に治験薬が投与された。そのうちの 133 例にオザニモドが 1 回以上投与され［オザニモド 0.46 mg（67 例）、オザニモド 0.92 mg（65 例）］、22 例にオザニモドが 52 週以上投与された。

  – 有害事象：因果関係及び重症度を問わない有害事象の要約を以下に示す。
    - ♦ 導入期では、有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった［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）］。オザニモド群での発現割合がプラセボ群よりも高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎及び発熱であった。

      導入期及び維持期では、有害事象の発現割合はオザニモド群の方がプラセボ群よりも高かった［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）］。オザニモド群での発現割合がプラセボ群よりも高かった有害事象は、上咽頭炎、発熱、頭痛、潰瘍性大腸炎及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。
    - ♦ 導入期の曝露期間で調整した有害事象の発現率（100 人年あたり）は、プラセボ群で 359.85、オザニモド 0.46 mg 群で 408.1、オザニモド 0.92 mg 群で 381.3 であり、投与群間で同程度であった。導入期及び維持期の有害事象の発現率（100 人年あたり）はプラセボ群で 369.55、オザニモド 0.46 mg 群で 336.42、オザニモド 0.92 mg 群で 324.81 であり、投与群間で同程度であった。オープンラベル継続投与期の有害事象の発現率（100 人年あたり）は 309.71 であった。導入期及び維持期での有害事象の発現率（100 人年あたり）は、導入期と比べて増加しなかった。
  – 重度の有害事象：導入期では、重度の有害事象の発現割合は全体的に低かった［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）］。複数の被験者に認められた重度の有害事象は、潰瘍性大腸炎のみであった。導入期及び維持期では、重度の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群で 7.4%（5/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 1.5%（1/65 例）であった。
  – 治験薬と関連ありと判断された有害事象：導入期では、治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、オザニモド 0.92 mg 群で他の 2 群と比べて高かった［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）］。オザニモド 0.46 mg 群又は 0.92 mg 群のいずれかで複数の被験者に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、肝機能検査値上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及び肝機能異常であった。導入期及び維持期では、治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、プラセボ群で 13.8%（9/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群で 20.6%（14/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 32.3%（21/65 例）であった。
  – 死亡：導入期及び維持期では、死亡した被験者はいなかった。
  – 重篤な有害事象：

Approved v2.0

- ♦ 導入期では、重篤な有害事象の発現割合はオザニモド 0.46 mg 群（5.9%、4/68 例）及び 0.92 mg群（6.2%、4/65例）でプラセボ群（3.1%、2/65例）と比べて高かった。オザニモド群で認められた重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎（オザニモド 0.46 mg 群 4 例、オザニモド0.92 mg群3例）及び双極性障害（オザニモド0.92 mg群1例）であった。12日目に発現した 1 件の重篤な潰瘍性大腸炎は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。
- ♦ 導入期及び維持期では、重篤な有害事象の発現割合はオザニモド0.46 mg群（7.4%、5/68例）及び0.92 mg群（7.7%、5/65例）でプラセボ群（3.1%、2/65例）と比べて高かった。維持期で認められた重篤な有害事象は、オザニモド 0.46 mg 群の片麻痺（1 例）及び 0.92 mg 群の COVID-19（1 例）であった。これらの有害事象は治験薬と関連なしと判断された。

– <u>治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象：</u>

- ♦ 導入期では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 3.1%（2/65 例）、オザニモド 0.46 mg 群で 4.4%（3/68 例）、オザニモド 0.92 mg 群で 4.6%（3/65 例）であった。オザニモド群で複数の被験者で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加［プラセボ群及びオザニモド 0.46 mg 群で発現なし、オザニモド0.92 mg群で3.1%（2例）］、AST増加［プラセボ群及びオザニモド0.46 mg群で発現なし、オザニモド 0.92 mg 群で 3.1%（2 例）］及び潰瘍性大腸炎［プラセボ群で 1.5%（1例）、オザニモド0.46 mg群で2.9%（2例）、オザニモド0.92 mg群で発現なし］であった。その他、プラセボ群の 1 例で重篤な間質性肺疾患により治験薬の投与が中止された。
- ♦ 維持期では、オザニモド 0.46 mg 群の片麻痺（1 例）及びオザニモド 0.92 mg 群の黄斑浮腫（1 例）により治験薬の投与が中止された。

– <u>注目すべき有害事象：</u>

本試験中に発現した注目すべき有害事象は、大部分が非重篤かつ治験薬の投与中止に至らず、適切な治療により回復又は介入なしで回復した。

- ♦ 起立性低血圧に関連する事象：導入期及び維持期にオザニモド0.92 mg群の1例で起立性低血圧が注目すべき有害事象として報告された。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと報告された。本事象の転帰は回復と報告された。
- ♦ 肺への影響：導入期及び維持期にオザニモドのいずれの投与群でも、肺への影響に関連する注目すべき有害事象は報告されなかった。
- ♦ 肝臓への影響：導入期にオザニモド 0.92 mg 群の 1 例に非重篤で重症度が軽度の薬物性肝障害が認められ、治験薬の投与が中止された。本事象は、日本での診断基準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。
- ♦ 黄斑浮腫：維持期にオザニモド 0.92 mg 群の 1 例で黄斑浮腫が認められた。本事象は非重篤かつ軽度であり、転帰は回復であった。
- ♦ 悪性腫瘍：導入期及び維持期を通じて、悪性腫瘍に該当する注目すべき有害事象は認められなかった。

Approved v2.0

- ♦ 重篤な感染症又は日和見感染：導入期に重篤な感染症は発現しなかった。その他、導入期及び維持期に非重篤な帯状疱疹がオザニモド群の 3 例に認められた。
- ♦ PRES（可逆性後白質脳症症候群）：報告されなかった。
- ♦ PML（進行性多巣性白質脳症）：報告されなかった。

– **臨床検査：**
- ♦ オザニモド 0.46 mg 群及び 0.92 mg 群では、リンパ球数は投与後 2 週時点で速やかに減少し、5 週時点の付近で一定となった。これは、オザニモドの薬理作用による循環リンパ球数の減少と一致するものである。血液学的検査値に顕著な異常は認められなかった。
- ♦ 肝機能検査値（AST、ALT、総ビリルビン）のベースラインからの変化量の平均値は、オザニモド群でプラセボ群と比べて大きかった。導入期では、ULN の 3 倍超の ALT 上昇がオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認められた。オザニモド 0.92 mg 群の 1 例では ULN の 10 倍超の ALT 上昇が認められ、薬物性肝障害（医師記載語）が注目すべき有害事象として報告された。ただし、本被験者の総ビリルビンは基準範囲内であり、臨床症状は認められなかった。ULN の 3 倍超の AST 上昇はオザニモド 0.46 mg の 1 例（1.5%）及び 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認められた。ULN の 5 倍超の AST 上昇はオザニモド 0.92 mg 群の 2 例（3.2%）で認められた。ALT 又は AST が ULN の 3 倍超となった被験者で、肝障害を示唆する症状は認められなかった。治験薬投与期間中、ALT 又は AST の ULN の 3 倍超への上昇とビリルビンの ULN の 2 倍超への上昇が同時に認められた被験者はいなかった。

– **心電図、バイタルサイン及び身体所見：**
- ♦ 導入期及び維持期では、心電図、バイタルサイン（心拍数、脈拍数、血圧を含む）及び身体所見の臨床的に重要な異常はいずれの投与群でも認められなかった。

- **オープンラベル継続投与期**

– **有害事象：**本報告作成時点でオープンラベル継続投与期は継続中であり、データカットオフ日時点のデータを以下に示す。
- ♦ 有害事象の発現割合は 81.5%（137/168 例）であった。比較的よくみられた（被験者の 5%以上）有害事象は COVID-19、上咽頭炎、発熱、リンパ球減少症、頭痛、肝機能異常、関節痛及び咳嗽であった。
- ♦ 曝露期間で調整した有害事象の発現率（100 人年あたり）は 309.71 であった。オープンラベル継続投与期での有害事象の発現率（100 人年あたり）は、導入期と比べて増加しなかった。

– **重度の有害事象：**重度の有害事象の発現割合は 3.6%（6/168 例）であった。
– **治験薬と関連ありと判断された有害事象：**治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は 31.0%（52/168 例）であった。リンパ球減少症及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現率（100 人年あたり）は、導入期のオザニモド 0.92 mg 群と比べて高かった。
– **死亡：**追跡調査期間中（治験薬最終投与から 99 日後）に 1 例が自殺既遂により死亡した。
– **重篤な有害事象：**重篤な有害事象の発現割合は 7.1%（12/168 例）であった。1 例に発現したリンパ増殖性障害が重篤な有害事象として報告され、治験薬と関連ありと判断された。

Approved v2.0

- 治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象：
  - 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。リンパ増殖性障害及び精巣癌が重篤な有害事象として報告され、治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも 1 例にのみ発現した事象であった。
- 注目すべき有害事象：本試験中に発現した注目すべき有害事象は、大部分が非重篤かつ治験薬の投与中止に至らず、適切な治療により回復又は介入なしで回復した。
  - 起立性低血圧に関連する事象：1 例で発現した徐脈が注目すべき有害事象として報告された。本事象は非重篤で、重症度は中等度であった。本事象の転帰は回復と報告された。
  - 肺への影響：肺への影響に関連する注目すべき有害事象は報告されなかった。
  - 肝臓への影響：1 例に肝不全が報告され、治験薬の投与が中止された。
  - 黄斑浮腫：黄斑浮腫又は黄斑浮腫に関連する有害事象は認められなかった。
  - 悪性腫瘍：リンパ増殖性障害及び精巣癌が各 1 例で発現した。これらの事象は重篤で、重症度は重度であり、治験薬の投与が中止された。本被験者から採取さ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（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）が示唆された。リンパ増殖性障害の転帰は軽快と報告された。精巣癌の転帰は回復と報告された。
  - 重篤な感染症又は日和見感染：重篤な感染症として虫垂炎（2 例）、蜂巣炎及び感染性腸炎（各 1 例）が認められた。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。オザニモド投与を受けた 5 例で非重篤な帯状疱疹が認められた。
  - PRES：報告されなかった。
  - PML：報告されなかった。
- 臨床検査：
  - ALC の平均値は、治験薬投与期間中の最終来院時にベースラインからの減少が維持されていた。
- 心電図、バイタルサイン及び身体所見：
  - 心電図、バイタルサイン（心拍数、脈拍数、血圧を含む）及び身体所見の臨床的に重要な異常はいずれの投与群でも認められなかった。

5.1.12.4 薬物動態の結果

本試験の薬物動態データを他の第 2 相及び第 3 相試験のデータと併合して母集団薬物動態解析を実施し、被験者の共変量がオザニモド及び他の関連する活性代謝物の曝露量に及ぼす影響を評価した。曝露量－反応解析も適宜実施した。母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析の結果は、別の報告書で報告する（モジュール 5.3.3.5-3、5.3.3.5-4、5.3.3.5-5）。

5.1.12.5 薬力学の結果

FCP（腸の炎症マーカー）、C反応性蛋白及びリンパ球数は、オザニモドの両群でプラセボ群と比べて大きく減少した。

Approved v2.0

5.1.13 結論

中等症又は重症の日本人活動性 UC 患者にオザニモド 0.46 mg 又は 0.92 mg を 12 週間投与した結果、臨床的、内視鏡的及び病理組織学的に評価した疾患活動性に関してプラセボよりも良好な結果が得られ、用量依存性が認められた。ほぼ全ての有効性の評価項目でオザニモド 0.92 mg の結果は 0.46 mg よりも良好であった。52 週時点でも同様の結果であった。12 週時点でレスポンダーと判定された被験者の大部分は維持期で有効性が維持されていた。導入期では、プラセボ群と比べてオザニモド群で特定の有害事象の用量依存的な発現割合の増加は認められなかった。日本人被験者で確認された安全性プロファイルは、中等度又は重度の UC 患者集団でのオザニモドの既知の安全性プロファイル及び予測される有害事象と一致した。オザニモドの臨床プログラムでこれまでに得られた結果と比べて、新たな安全性シグナルは検出されなかった。また、オザニモド 0.46 mg 及び 0.92 mg の忍容性はおおむね良好であった。これらの有効性に関する知見が得られ、安全性及び忍容性の結果が許容可能であったことから、UC 治療薬としてのオザニモドのベネフィット・リスクプロファイルが良好であることが示された。以上の結果から、オザニモド 0.92 mg が日本人 UC 患者の新たな治療選択肢となる可能性が示された。

5.2 RPC01-202 試験（参考資料：モジュール 5.3.5.1-2）

5.2.1 試験の標題

A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction Therapy with RPC1063 in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis【RPC01-202 CSR, Synopsis】

5.2.2 治験実施施設及び地域

多施設共同 - 欧州、北米及びアジア太平洋地域の 13 ヵ国 57 施設に少なくとも 1 例がランダム化された。

5.2.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：2012 年 12 月 26 日

試験終了日（最後の被験者の完了日）：2015 年 3 月 10 日

5.2.4 試験の相

第 2 相

Approved v2.0

5.2.5 目的

5.2.5.1 主要目的

- 中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（UC）を有する被験者を対象に、第 8 週時点の臨床的寛解導入を指標として、オザニモド（開発コード：RPC1063）の有効性をプラセボと比較する。

5.2.5.2 副次目的

- 第 8 週及び第 32 週時点の臨床的改善、臨床的寛解及び粘膜治癒を指標として、オザニモドの有効性をプラセボと比較する。
- 本試験期間中におけるオザニモドの全体的な安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

5.2.5.3 探索的目的

- 抗腫瘍壊死因子（TNF）療法歴のある被験者を対象に、導入療法による臨床的改善、寛解及び粘膜治癒を指標として、オザニモドの有効性をプラセボと比較する。
- 第 8 週時点の組織学的寛解導入を指標として、オザニモドの有効性をプラセボと比較する。
- UC を有する被験者を対象に、オザニモドの薬物動態及び薬力学を評価する。

5.2.6 試験デザイン

本試験は、多施設共同、並行群間試験であり、ランダム化二重盲検プラセボ対照寛解導入期、探索的寛解維持期及びオープンラベル投与期から構成された。

本試験対象集団は、スクリーニング時に 18～75 歳の成人の中等症から重症の活動性 UC 患者（Mayo スコアが 6～12、内視鏡所見サブスコアが 2 以上と定義）とし、組入れ時に経口アミノサリチル酸又は prednisone の投与を受けていることとした。抗 TNF 療法歴のある患者は組入れ可（ただし抗 TNF 療法を実施中の患者は組入れ不可）とし、ランダム化時に抗 TNF 療法歴（あり又はなし）に基づき層別化した。

<u>寛解導入期</u>

寛解導入期には、7 日間の漸増投与を行った後に、割り当てられた用量を 8 週間投与した（合計投与期間：9 週間）。寛解導入期の評価は、割り当てられた用量で第 8 週時点に実施した。

適格となった被験者を、プラセボ、オザニモド 0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）又はオザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）を 1 日 1 回（QD）投与する 3 群のいずれかに 1:1:1 の比でランダムに割り付けた。

実薬投与群にランダム化された被験者は、寛解導入期に 7 日間の漸増投与［オザニモド 0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）を 4 日間投与した後に、オザニモド 0.46 mg を 3 日間投与］を受け、8 日目から割り当てられた用量の投与を開始した。

寛解維持期

寛解導入期を完了し、第 8 週時点でレスポンダーであった被験者は 24 週間の寛解維持期に移行し、寛解導入期と同一の割り当てられた用量を継続した。各被験者の治療は、全被験者が第 32 週に達するまで盲検化された。本報告には寛解維持期終了時までのデータを含める。

任意のオープンラベル投与期

寛解導入期を完了し、第 8 週時点でノンレスポンダーであった被験者及び寛解維持期を完了した又は寛解維持期に疾患再燃が認められた被験者は、オープンラベル期に参加可能であった。オープンラベル期には、全被験者にオザニモド 0.92 mg QD 投与した。オープンラベル期の結果は 5.4 項に示す。

安全性評価

安全性評価のため、バイタルサイン測定、心電図（12 誘導心電図）、24 時間ホルター心電図モニタリング、光学的干渉断層検査、肺機能検査及び臨床検査を実施した。

5.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：180 例、解析時：197 例

5.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準：

- 18～75 歳の男性又は女性
- スクリーニングの 2 ヵ月以上前に、内視鏡所見及び組織学的所見に基づき UC と診断された者
- 内視鏡検査で 15 cm 以上の病変が確認された活動性 UC を有する者
- 活動性 UC（Mayo スコアが 6～12、内視鏡所見サブスコアが 2 以上と定義）を有する者
- 経口アミノサリチル酸又は prednisone（30 mg 以下、又は同等の薬剤）の投与を受けている者

主な除外基準：

- 重症で広範囲に及ぶ大腸炎を有する者
- クローン病若しくは分類不能大腸炎と診断された者、又はクローン病による瘻孔を有する若しくは既往がある者
- 生物学的製剤又はその他の治験薬を、ランダム化前の消失半減期の 5 倍の期間以内に投与された者
- スクリーニング前の 2 週間以内に、5-アミノサリチル酸又はステロイドの局所直腸投与を受けた者
- リンパ球除去療法、ナタリズマブ又はフィンゴリモドによる治療歴がある者

Approved v2.0

- 肝機能障害がみられる者、又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の基準値上限（ULN）の 2 倍超の上昇又は直接ビリルビンの ULN の 1.5 倍超の上昇が持続している者
- 好中球数が 1500/μL 未満、白血球数が 3500/μL 未満、又はリンパ球数が 800/μL 未満である者
- スクリーニング時に肺機能検査の 1 秒量又は努力肺活量が予測値の 70%未満である者

5.2.9 治験薬及び投与方法

5.2.9.1 被験薬、用法及び用量

使用したオザニモド経口カプセルの含量は、0.23、0.46 及び 0.92 mg であった。

5.2.9.2 投与期間

投与期間は計 33 週間であり、内訳は漸増投与期が 1 週間、寛解導入期が 8 週間、寛解維持期が 24 週間であった。

5.2.9.3 対照薬、用法及び用量

プラセボ経口カプセル

5.2.10 評価項目

5.2.10.1 有効性

定義

臨床的寛解：Mayo スコア又は部分的 Mayo スコアに基づく臨床的寛解の定義は、スコアが 2 ポイント以下で、かつ個々のサブスコアが全て 1 ポイント以下とした。

臨床的改善：Mayo スコアに基づく臨床的改善の定義は、Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上減少し、更に直腸出血サブスコア（RBS）がベースラインから 1 ポイント以上減少又は RBS が 1 ポイント以下とした。部分的 Mayo スコアに基づく臨床的改善の定義は、部分的 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上かつ 30%以上減少し、更に RBS がベースラインから 1 ポイント以上減少又は RBS が 1 ポイント以下とした。

粘膜治癒：粘膜治癒の定義は、内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下とした。

組織学的寛解：組織学的寛解の定義は、Geboes スコアが 2.0 未満とした。

主要評価項目

- 第 8 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合

主な副次有効性評価項目（順位付け）

- 第 8 週時点で臨床的改善が認められた被験者の割合
- 第 8 週時点の Mayo スコアのベースラインからの変化量

Approved v2.0

- 第 8 週時点で粘膜治癒が認められた被験者の割合

その他の副次有効性評価項目

- 第 32 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合
- 第 32 週時点で臨床的改善が認められた被験者の割合
- 第 32 週時点で粘膜治癒が認められた被験者の割合

探索的有効性評価項目

- 抗 TNF 療法歴のある被験者（初回の抗 TNF 療法実施時に抵抗性を示した被験者又は抗 TNF 療法に対する反応が消失し、抗 TNF 療法不耐容となった被験者）のうち、第 8 週時点で臨床的改善、寛解又は粘膜治癒が認められた被験者の割合
- 第 8 週時点で組織学的寛解が認められた被験者の割合

5.2.10.2 安全性

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注目すべき有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係を要約し、また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（12 誘導心電図）及び肺機能検査結果のベースラインからの変化量を評価した。

5.2.10.3 薬物動態及び薬力学

- 薬物動態評価のための検体採取を実施し、投与期間中の規定の評価時点におけるオザニモド及び活性代謝物の血漿中濃度を測定
- 盲検下での血液学的検査によるリンパ球数の算出
- 血漿中蛋白バイオマーカー（サイトカイン、ケモカイン、及びその他の炎症性蛋白）
- 便を用いた便中バイオマーカー（便中ラクトフェリン及びカルプロテクチン）の解析
- 総免疫グロブリン（Ig） - IgA、IgG、IgM

5.2.11 統計手法

5.2.11.1 被験者数の設定

被験者数は、寛解導入期終了時における寛解達成率のオザニモド群及びプラセボ群間の比較に基づき設定した。プラセボ群の寛解達成率を 10%と仮定すると、各群の被験者数を 60 例としたとき、有意水準 0.05 の両側検定で寛解達成率の 21%以上の改善（実薬投与群の寛解達成率が 31%以上）を検出するための検出力は 80%となる。

本試験では、寛解維持期の評価項目に関して検出力は考慮に入れなかった。

5.2.11.2 解析対象集団

intent-to-treat（ITT）集団には、ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者を含め、ランダム化時に割り当てられた治療に基づき解析した。Per Protocol 集団には、ITT 集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められず、オザニモド／プラセボの投与遵守率が 80%～120%で

Approved v2.0

あった被験者を含めた。安全性解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者を含め、実際に投与された最高用量のオザニモドに基づき解析した。

全ての有効性評価項目は主に ITT 集団を用いて解析し、統計解析計画書の記載に従い治療失敗規則を適用した。

5.2.11.3 有効性

比較の階層性

評価項目の検定及び比較には閉手順（階層的検定手順）を用いた。第 8 週時点の主要評価項目及び主な副次評価項目を臨床的寛解、臨床的改善、Mayo スコアの変化量、粘膜治癒の順で検定し、それぞれの評価項目について初めに 0.92 mg とプラセボを比較し、次に 0.46 mg とプラセボを比較した。事前に規定した検定がいずれも統計学的に有意（$p < 0.05$）であった場合、これらの比較についてそれぞれ、有意水準 0.05 の両側検定に基づいて評価した。ただし、比較結果が統計学的に有意でなかった場合、以降の比較はいずれも探索的とみなし、p 値は名目上の値であると判断した。

主解析

主要評価項目である第 8 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合は、抗 TNF 療法歴（あり又はなし）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

副次及び探索的解析

割合に基づく評価項目は、主解析と同一の手法を用いて解析した。連続変数の副次評価項目（Mayo スコアの変化量など）は、投与群及び抗 TNF 療法歴を効果、当該の評価項目のベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。

5.2.11.4 安全性

安全性の評価は安全性解析対象集団を用いて実施した。いずれの安全性の結果に対しても、統計学的仮説検定を計画しなかった。各被験者の試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）及び重篤な有害事象の発現割合、治験薬との因果関係及び重症度を基本語（PT）別に要約した。また、注目すべき有害事象を要約した。有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 15.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び PT にコード化した。特定の臨床検査値（数値データ）については、要約表（実測値及びベースラインからの変化量を含める）を投与群別に示した。必要に応じて、シフトテーブルを用いて臨床検査データを要約した。バイタルサイン、心電図（12 誘導心電図）、ホルター心電図モニタリング及び肺機能検査結果について、要約表（実測値及びベースラインからの変化量を含める）に示した。

Approved v2.0

5.2.12 結果

5.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

ランダム化された被験者は 199 例であり、内訳はプラセボ群 66 例、オザニモド 0.46 mg 群 66 例、オザニモド 0.92 mg 群 67 例であった。ランダム化された被験者 199 例のうち、197 例（99.0%）が治験薬の投与を受け、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。全体として、ランダム化された被験者のうち 186 例（93.5%）が寛解導入期を完了した。寛解導入期を完了した被験者の割合は投与群間で同程度であった（プラセボ群 90.9%、オザニモド 0.46 mg 群 95.5%、オザニモド 0.92 mg 群 94.0%）。ランダム化された被験者のうち、103 例（51.8%）が寛解維持期に移行し、内訳はプラセボ群 25 例（37.9%）、オザニモド 0.46 mg 群 36 例（54.5%）、オザニモド 0.92 mg 群 42 例（62.7%）であった。寛解維持期に移行した被験者のうち、91 例（88.3%）が寛解維持期を完了した。寛解維持期を完了した被験者の割合はプラセボ群で 84.0%、オザニモド 0.46 mg 群で 83.3%、オザニモド 0.92 mg 群で 95.2%であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性

ITT 集団には男性 58.4%、白人 92.4%が含まれ、ベースライン時の年齢及び体重の平均値はそれぞれ 40.8 歳及び 74.2 kg であった。ベースライン時の Mayo スコアの平均値（標準偏差）は 8.5（1.52）であり、左側結腸に限局した UC を有する被験者の割合は 62.4%、広範囲に及ぶ UC を有する被験者の割合は 37.6%であった。スクリーニング時にアミノサリチル酸を使用していた被験者の割合は 82.2%、全身性コルチコステロイドを使用していた被験者の割合は 35.0%であった。

5.2.12.2 有効性

臨床的寛解が認められた被験者の割合はオザニモド 0.92 mg 群（16.4%）でプラセボ群（6.2%、p = 0.0482）と比較して統計学的に有意に高かったことから、本試験の主要評価項目が達成された。また、オザニモド 0.46 mg 群における寛解達成率（13.8%）はプラセボ群よりも高かったが（階層手順で 2 番目の比較）、この差は統計学的に有意ではなかった（p = 0.1422）。したがって、以降の階層的統計検定はいずれも探索的とみなし、p 値は名目上の値であると判断された。オザニモド 0.92 mg 群では、主な 3 つの副次評価項目（臨床的改善、Mayo スコアのベースラインからの変化量及び粘膜治癒）のいずれに関しても、第 8 週時点で名目上有意な改善が認められた。主要評価項目及び全ての主な副次評価項目の第 8 週時点の改善の程度は、プラセボ群、オザニモド 0.46 mg 群、オザニモド 0.92 mg 群の順に高かったことから、用量反応性が示唆された。

オザニモド 0.92 mg 群では、第 8 週時点で認められた臨床的寛解、臨床的改善、Mayo スコアの変化量及び粘膜治癒の改善は、第 32 週（寛解維持期終了時）まで持続し、各評価項目の名目上の p 値は

0.05 未満であった。また、組織学的寛解が認められた被験者の割合は第 32 週時点で更に改善した（名目上の p 値 = 0.0006）。

5.2.12.3 薬力学

オザニモドの作用機序と合致する結果として、リンパ球数が経時的かつ用量依存的に減少した。第 8 週時点のリンパ球数のベースラインからの変化量は、プラセボ群で+16.6%、オザニモド 0.46 mg 群で-32.3%、オザニモド 0.92 mg 群で-49.2%であった。第 32 週時点のリンパ球数のベースラインからの変化量は、プラセボ群で+4.8%、オザニモド 0.46 mg 群で-32.3%、オザニモド 0.92 mg 群で-60.8%であった。

5.2.12.4 安全性

有害事象

有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の全体の発現割合は、プラセボ群及び全オザニモド群で同程度であった。本試験で死亡は認められなかった。寛解導入期及び寛解維持期の併合解析で比較的よくみられた有害事象は、潰瘍性大腸炎（再燃）（全オザニモド群 3.8%、プラセボ群 7.7%）、貧血（全オザニモド群 2.3%、プラセボ群 6.2%）、悪心（全オザニモド群 2.3%、プラセボ群 3.1%）及び頭痛（全オザニモド群 1.5%、プラセボ群 4.6%）であった。寛解導入期に全オザニモド群で最もよくみられ、かつプラセボ群よりも発現割合が高かった有害事象は、ALT 増加（3.0%）、発熱（3.0%）、関節痛（2.3%）及び発疹（2.3%）であり、プラセボ群ではこれらの各有害事象の発現は認められなかった。寛解維持期には、いずれの有害事象の発現割合にも投与群間で特記すべき差は認められなかった。寛解導入期及び寛解維持期の併合解析で、重篤な有害事象はプラセボ群（6 例）の方がオザニモドの各用量群（オザニモド 0.46 mg 群 1 例、オザニモド 0.92 mg 群 3 例）よりも多く発現した。全オザニモド群で認められた重篤な有害事象は、異常高熱（オザニモド 0.46 mg 群 1 例）、潰瘍性大腸炎（悪化）（オザニモド 0.92 mg 群 2 例）及び大腸腺腫（オザニモド 0.92 mg 群 1 例）であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなく、いずれの事象も回復した。全体として、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 4 例［潰瘍性大腸炎（悪化）2 例、自己免疫性溶血性貧血 1 例、関節痛 1 例］、全オザニモド群で 4 例［潰瘍性大腸炎（悪化）2 例、異常高熱 1 例、第一度房室ブロック及び洞性徐脈 1 例］に認められた。

心臓モニタリング

1、5 及び 8 日目の 24 時間ホルター心電図モニタリングでは、症候性徐脈は認められなかった。1 日目の投与後最初の 6 時間時点の心拍数の最低値に関する解析では、オザニモド投与被験者 1 例の心拍数が一過性に 45 bpm 未満となったが（1 時間ごとのバイタルサイン測定に基づく）、ホルター心電図モニタリングで 1 時間あたりの平均心拍数が 45 bpm 未満となった被験者はいなかった。1 日目のオザニモド投与後最初の 6 時間において、1 時間ごとのバイタルサイン測定に基づく心拍数の群平

Approved v2.0

均値に 0.7 bpm を超える投与前ベースラインからの減少は認められず、ホルター心電図モニタリングに基づく 1 時間あたりの平均心拍数の群平均値に 3.6 bpm を超える投与前ベースラインからの減少は認められなかった。

本 CSR 作成日以降（本試験のオープンラベル継続投与期の最終データベースロック時点のデータ評価中）に、1 日目の 24 時間ホルター心電図モニタリングに基づく心臓所見として、第二度 I 型房室ブロック又は洞休止が 7 例で特定された。これら 7 例のうち、4 例は 1 日目にオザニモド 0.23 mg の投与を受け、3 例はプラセボの投与を受けた。オザニモド投与被験者 4 例のうち、3 例では 1 日目の心拍数の最低値が 45 bpm 未満となった。これらのホルター心電図所見のいずれも、有害事象（徐脈又は伝導遅延を含む）を伴っておらず、治療を必要としなかった。

臨床検査

リンパ球数が基準値下限未満（900 細胞/μL 未満）への推移は、第 8 週時点ではオザニモド 0.46 mg 群 17 例（26.2%）、オザニモド 0.92 mg 群 32 例（47.8%）に認められ、第 32 週時点ではオザニモド 0.46 mg 群 11 例（30.6%）、オザニモド 0.92 mg 群 30 例（71.4%）に認められた。しかし、治験薬の休薬が必要なリンパ球数 200 細胞/μL 未満）となった被験者は認められなかった。

オザニモド投与被験者 4 例で、ベースライン時には認められていなかった ALT の ULN の 3 倍以上の上昇が認められた。本所見は一過性かつ無症候性であり、オザニモドを休薬することなく低下した。ULN の 5 倍以上の ALT 上昇及び ULN の 3 倍以上の AST 上昇は認められなかった。

肺機能検査の結果は、プラセボ群とオザニモド群で同様の推移を示した。

5.2.13 結論

オザニモド 0.92 mg QD 経口投与では、寛解導入期及び寛解維持期を通して、臨床的寛解、臨床的改善、粘膜治癒及び組織学的寛解に関して有効性が示された。主要評価項目及び全ての主な副次評価項目の寛解導入期終了時の改善の程度は、プラセボ群、オザニモド 0.46 mg 群、オザニモド 0.92 mg 群の順に高かったことから、用量反応性が示唆された。全体として、本試験では、オザニモドの忍容性はおおむね良好であり、安全性シグナルは認められなかった。本試験で得られたベネフィット・リスクプロファイルは良好であったことから、UC の治療薬として本剤の開発を継続することが支持された。

5.3 RPC01-3101 試験（参考資料：モジュール 5.3.5.1-3）

5.3.1 試験の標題

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis【RPC01-3101 CSR, Synopsis】

Approved v2.0

5.3.2 治験実施施設及び地域

250 施設に 1012 例が組み入れられた。北米、欧州、アジア太平洋地域、南米及び南アフリカの 370 施設のうち、30 ヵ国 285 施設で少なくとも 1 例が本試験のスクリーニングを受けた。

5.3.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

寛解導入期終了日（寛解導入期における最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

寛解維持期終了日（寛解維持期における最後の被験者の最終来院日）：2020 年 3 月 27 日

試験終了日（追跡調査期間の最後の被験者の最終来院日）：2020 年 6 月 17 日

5.3.4 試験の相

第 3 相

5.3.5 目的

5.3.5.1 主要目的

導入療法

潰瘍性大腸炎（UC）を有する成人被験者を対象に、臨床的寛解導入を指標としてオザニモド（開発コード：RPC1063）の有効性をプラセボと比較する。

維持療法

UC を有する成人被験者を対象に、臨床的寛解維持を指標としてオザニモドの有効性をプラセボと比較する。

5.3.5.2 副次目的

導入療法

- UC を有する成人被験者を対象に、臨床的改善導入を指標としてオザニモドの有効性をプラセボと比較する。
- UC を有する成人被験者を対象に、内視鏡的改善を指標としてオザニモドの有効性をプラセボと比較する。
- UC を有する成人被験者を対象に、組織学的寛解を指標としてオザニモドの有効性をプラセボと比較する。
- UC を有する全被験者を対象に、オザニモド導入療法の安全性及び忍容性を検討する。

維持療法

- UC を有する成人被験者を対象に、臨床的改善維持を指標としてオザニモドの有効性をプラセボと比較する。

Approved v2.0

- UC を有する成人被験者を対象に、内視鏡的改善を指標としてオザニモドの有効性をプラセボと比較する。
- 寛解導入に至った UC を有する成人被験者を対象に、臨床的寛解維持を指標としてオザニモドの有効性をプラセボと比較する。
- 本試験のベースライン時にコルチコステロイドが投与されていた UC を有する成人被験者を対象に、コルチコステロイドフリー寛解を指標としてオザニモドの有効性をプラセボと比較する。
- UC を有する成人被験者を対象に、臨床的寛解の持続性を指標としてオザニモドの有効性をプラセボと比較する。
- UC を有する全被験者を対象に、オザニモド維持療法の安全性及び忍容性を検討する。

5.3.6 試験デザイン

本試験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験で、寛解導入期及び寛解維持期の 2 期構成とした。寛解導入期を完了し、臨床的改善又は寛解が認められた被験者は、寛解維持期へ移行できることとした。

本試験に青年を組み入れる予定であったが、米国及び EU の規制当局との合意の上で青年の組入れが中止された。したがって、本試験に青年は組み入れられなかった。

5.3.6.1 寛解導入期

本試験の寛解導入期は 2 コホートで構成された。これらのコホートでは、以下のとおり被験者に計 10 週間投与し、臨床的改善／寛解について評価した。

- コホート 1：スクリーニング時のコルチコステロイド使用（あり又はなし）及び抗腫瘍壊死因子（TNF）療法歴（あり又はなし）に基づき層別化して、被験者を二重盲検下でオザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）又はプラセボを 1 日 1 回（QD）投与する群のいずれかに 2:1 の比でランダムに割り付けた。
- コホート 2：オープンラベル下でオザニモド 0.92 mg を QD 投与した。

コホート 1 又はコホート 2 の組入れ前 5 週間のスクリーニング期間中に被験者の寛解導入期への適格性を判定した。

本試験には、抗 TNF 療法歴のある被験者及び抗 TNF 療法歴のない被験者を両方組み入れた。コホート 1 に組み入れる抗 TNF 療法歴のある被験者の割合は上限約 30%とした。コホート 1 に組み入れた抗 TNF 療法歴のある被験者の割合がランダム化時に上限である約 30%に達した後に、コホート 2 への抗 TNF 療法歴のある被験者の組入れを開始することとした。抗 TNF 療法歴のない被験者については、コホート 1 への組入れを継続し、コホート 1 への組入れが終了した後にのみ、コホート 2 へ組み入れることとした。コホート 2 に組み入れる抗 TNF 療法歴のある被験者の割合は上限約 50%とした。

Approved v2.0

全被験者は、7 日間の漸増投与［1～4 日目にオザニモド 0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）又は対応するプラセボ（対応するプラセボはコホート 1 のみ）を投与、5～7 日目にオザニモド 0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）又は対応するプラセボを QD 投与］を行った。8 日目以降は、オザニモド 0.92 mg 又は対応するプラセボを QD、計 9 週間（第 10 週まで）で治験薬の投与を開始した。

寛解導入期終了時に臨床的改善（3 項目又は 4 項目による Mayo スコアで定義）が認められたコホート 1 又はコホート 2 の被験者が寛解維持期に移行した。寛解導入期を完了し、臨床的改善が認められなかった被験者については、以下に示す任意のオープンラベル継続投与試験へ参加可能であった。

5.3.6.2 寛解維持期

寛解導入期の第 10 週時点で臨床的改善が認められた被験者を、オザニモド 0.92 mg 又は対応するプラセボを盲検下で投与する群のいずれかに 1:1 の比で再ランダム割付けした。寛解導入期にプラセボ群にランダム化され、第 10 週時点で臨床的改善が認められた被験者については、寛解維持期に二重盲検下でプラセボの投与を継続した。

寛解維持期に再ランダム割付けされた被験者については、再ランダム割付け前に第 10 週時点の臨床的寛解（3 項目又は 4 項目による Mayo スコアで定義）（あり又はなし）及び第 10 週時点のコルチコステロイド使用（あり又はなし）で層別化した。寛解維持期の第 52 週時点で、被験者の疾患活動性／有効性について評価した。

寛解維持期を完了した被験者又は寛解維持期に疾患再燃が認められた被験者は、オープンラベル継続投与試験（RPC01-3102 試験）に参加可能であった。

寛解導入期又は寛解維持期中に試験を中止した被験者、寛解導入期を完了したが、寛解維持期又はオープンラベル継続投与試験のいずれにも参加しなかった被験者、又は寛解維持期を完了したがオープンラベル継続投与試験に参加しなかった被験者は、最終投与から 90 日間の安全性追跡調査期間に移行した。

5.3.7 被験者数（計画時、組入れ時及び解析時）

計画時

本試験の計画時の組入れ被験者数は、寛解導入期のコホート 1 に約 600 例及びコホート 2 に 400 例、寛解維持期に約 420 例とした。

組入れ時

本試験に計 1012 例が組み入れられ、そのうち寛解導入期を完了して寛解維持期に移行したのは 526 例であった。

Approved v2.0

解析時

寛解導入期では、intent-to-treat（ITT）集団（全ての有効性解析の対象）及び安全性解析対象集団（全ての安全性解析の対象）となったのはそれぞれ、コホート 1 のオザニモド群 429 例、プラセボ群 216 例、コホート 2 のオザニモド群 367 例であった。

寛解維持期では、ITT 集団及び安全性解析対象集団となったのはそれぞれ、プラセボ群 69 例、オザニモド-プラセボ群 227 例、オザニモド-オザニモド群 230 例であった。

5.3.8 対象集団（診断及び主な選択基準）

本試験の主な適格性基準は、年齢が 18～75 歳で、治験薬投与から 3 ヵ月以上前に UC と診断された者とした。UC の診断は、臨床的及び内視鏡的エビデンスから確認され、病理組織報告により裏付けられており、ベースライン時の内視鏡検査で肛門縁から 15 cm 以上に及ぶ UC 病変が確認され、活動性 UC［4 項目による Mayo スコアが 6～12、内視鏡所見サブスコアが 2 以上、直腸出血サブスコア（RBS）が 1 以上、かつ排便回数サブスコア（SFS）が 1 以上と定義］であった。また、被験者は経口アミノサリチル酸、prednisone 又は budesonide Multi Matrix のうち少なくとも 1 剤の投与を受けており、寛解導入期中はその投与を継続した。

5.3.9 治験薬及び投与方法

5.3.9.1 被験薬、用法及び用量

寛解導入期

1～4 日目にはオザニモド 0.23 mg を QD 投与し、5～7 日目に 0.46 mg に増量して QD 投与した。8 日目に 0.92 mg に増量し、その後計 9 週間投与した。オザニモドは経口カプセルを用いて投与した。

寛解維持期

オザニモド 0.92 mg カプセルを 42 週間にわたり QD 経口投与した。

5.3.9.2 投与期間

寛解導入期

7 日間の漸増投与後、9 週間、合計 10 週間投与した。

寛解維持期

寛解維持期の投与期間は 42 週間とした。

Approved v2.0

5.3.9.3 対照薬、用法及び用量

寛解導入期

オザニモドに対応するプラセボを 7 日間漸増投与した後、9 週間、合計 10 週間投与した。プラセボは経口カプセルを用いて投与した。

寛解維持期

オザニモドに対応するプラセボを 42 週間にわたり QD 経口投与した。

5.3.10 評価項目

5.3.10.1 有効性

導入療法

- 主要評価項目：第 10 週時点で臨床的寛解［3 項目による Mayo スコアで、RBS が 0、SFS が 1 以下（及び SFS がベースラインから 1 ポイント以上減少）、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 以下（脆弱性なし）］が認められた被験者の割合
- 副次評価項目：
  - 第 10 週時点で臨床的改善（3 項目による Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上かつ 35%以上減少し、更に RBS がベースラインから 1 ポイント以上減少又は RBS が 1 ポイント以下）が認められた被験者の割合
  - 第 10 週時点で内視鏡的改善［内視鏡所見サブスコアが 1 以下（脆弱性なし）］が認められた被験者の割合
  - 第 10 週時点で粘膜治癒［内視鏡所見サブスコアが 1 以下（脆弱性なし）かつ Geboes スコアが 2.0 未満（上皮陰窩及び粘膜固有層内に好中球なし、好酸球増加なし、陰窩破壊なし、かつびらん、潰瘍及び肉芽組織なし）］が認められた被験者の割合
- その他の評価項目：
  - 第 10 週時点で臨床的寛解（4 項目による Mayo スコアで、スコアが 2 ポイント以下かつ個々のサブスコアが 1 ポイント以下）が認められた被験者の割合
  - 第 10 週時点で臨床的改善（4 項目による Mayo スコアで、Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上減少し、更に RBS がベースラインから 1 ポイント以上減少又は RBS が 1 ポイント以下）が認められた被験者の割合

維持療法

- 主要評価項目：第 52 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合
- 副次評価項目：
  - 第 52 週時点で臨床的改善が認められた被験者の割合
  - 第 52 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合
  - 第 10 週時点で寛解がみられた被験者のうち、第 52 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合

Approved v2.0

- コルチコステロイドフリー寛解（ベースライン時にコルチコステロイドを使用していた被験者における、12 週間以上のコルチコステロイド非投与での第 52 週時点の臨床的寛解）が認められた被験者の割合
- 第 52 週時点で粘膜治癒が認められた被験者の割合
- 持続的な臨床的寛解（寛解維持期に移行した全被験者における第 10 週及び第 52 週時点の臨床的寛解）が認められた被験者の割合

- その他の評価項目：
  - 第 52 週時点で臨床的寛解（4 項目による Mayo スコアに基づく）が認められた被験者の割合
  - 第 52 週時点で臨床的改善（4 項目による Mayo スコアに基づく）が認められた被験者の割合

5.3.10.2 安全性

導入療法及び維持療法

試験治療下で発現した有害事象（以下、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注目すべき有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係を要約し、また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（12 誘導心電図）及び肺機能検査結果のベースラインからの変化量を評価した。

5.3.11 統計手法

5.3.11.1 被験者数の設定

寛解導入期

コホート 1：以前実施した第 2 相試験（RPC01-202 試験）の寛解導入期におけるオザニモド 0.92 mg の結果に基づき、オザニモド群の 16%以上、プラセボ群の約 6%が寛解導入期終了時に臨床的寛解を達成すると予想した。コホート 1 に 2:1 の比でランダムに割り付ける被験者数を約 600 例（オザニモド 0.92 mg 群 400 例、プラセボ群 200 例）としたとき、両側有意水準 0.05 の Fisher の直接確率検定で 10%の群間差を検出するための検出力は 90%以上となる。

コホート 2：第 2 相試験（RPC01-202 試験）の結果に基づき、オザニモド投与被験者の 60%以上が寛解導入期終了時に臨床的改善を達成すると予想した。オザニモドによる臨床的改善が認められる被験者を約 420 例確保し、寛解維持期に約 400 例の被験者を組み入れるためには（脱落率 5%と仮定）、寛解導入期には全体で約 900 例の被験者を組み入れ、このうち 700 例にオザニモドを投与する必要があった。したがって、コホート 2 には、追加で約 300 例のオザニモド 0.92 mg を投与する被験者を組み入れることとした。

Approved v2.0

寛解維持期

導入療法による臨床的改善が以前認められた UC 患者を対象としたランダム化治療中止試験において、プラセボ群における第 52 週時点での寛解達成率は 16%と仮定された。被験者数を 400 例（各群 200 例）としたとき、両側有意水準 0.05 の Fisher の直接確率検定で寛解達成率の 14%以上の統計学的に有意な改善（実薬投与群の寛解達成率が 30%以上）を検出するための検出力は 90%となる。オザニモド導入療法により臨床的改善が認められた被験者の 5%が寛解維持期に移行しないと仮定すると、寛解導入期終了時点で、オザニモドによる臨床的改善が認められる被験者が約 420 例必要であった。

プラセボ群における第 10 週時点で寛解を達成した被験者の第 52 週時点の寛解達成率（remission-in-remitter 率）を 16%と仮定した。被験者数を 120 例（各群 60 例）としたとき、両側有意水準 0.05 の Fisher の直接確率検定で remission-in-remitter 率の 24%以上の統計学的に有意な改善（実薬投与群の remission-in-remitter 率が 40%以上）を検出するための検出力は約 80%となる。コホート 2 はオープンラベルであるため、本コホートにおける第 10 週時点での寛解達成率をモニタリングした。コホート 2 から寛解維持期に移行する寛解達成者が 66 例未満となることが明らかになった場合は、移行例を約 66 例とするために必要な寛解達成者数に基づきコホート 2 の被験者数を増加させることで、寛解維持期に移行可能なコホート 2 の被験者数を増加することとした。

5.3.11.2 有効性

寛解導入期

第 10 週時点で臨床的寛解（3 項目による Mayo スコアで定義）が認められた被験者の割合に関する主解析は、ITT 集団を対象に、スクリーニング時のコルチコステロイド使用（あり又はなし）及び抗 TNF 療法歴（あり又はなし）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて、両側有意水準 5%で実施した。寛解が認められた被験者数、寛解達成率、寛解達成率の加重差、オッズ比、並びに対応する 95%信頼区間（CI）及び p 値を用いて結果を提示した。治療失敗基準に該当した被験者については、ノンレスポンダー補完を用いて補完した。

複数の評価項目で全体の第一種の過誤率を制御するために、3 つの主な副次評価項目は、階層検定の閉手順の順序に従って検定した。主要評価項目が統計学的に有意であった場合、第 10 週時点で臨床的改善（3 項目による Mayo スコアで定義）が認められた被験者の割合を有意水準 5%で検定した。当該評価項目が有意であった場合、第 10 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合を有意水準 5%で検定した。3 つの主な副次評価項目について、統計学的に有意でない結果が得られるまでこの検定手順を継続した。統計学的に有意でない結果が得られた場合、残りの主な副次評価項目はいずれも探索的なものとみなした。その他の副次評価項目については、多重性を調整せずに、非階層的な検定を実施した。

Approved v2.0

被験者の割合を提示する副次及びその他の有効性評価項目についてはいずれも、主要評価項目で規定した検定と同一のCMH検定を用いて検定を実施した。ベースラインからの変化量を提示する有効性評価項目についてはいずれも、ベースラインの注目すべき応答パラメータ、スクリーニング時のコルチコステロイド使用及び抗 TNF 療法歴で調整した共分散分析モデルを用いて解析した。ベースラインからの変化量について未調整の平均値及び標準偏差（SD）を、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化量の差について調整済みの最小二乗平均値（LSM）、標準誤差及び95%CIを示した。また、p値も示した。

寛解維持期

第 52 週時点で臨床的寛解（3 項目による Mayo スコアで定義）が認められた被験者の割合に関する主解析は、寛解維持期 ITT 集団を対象に、寛解導入期の第 10 週時点の臨床的寛解（あり又はなし）及び寛解導入期の第 10 週時点のコルチコステロイド使用（あり又はなし）で層別化した CMH 検定を用いて、両側有意水準 5%で実施した。寛解が認められた被験者数、寛解達成率、寛解達成率の加重差、オッズ比、並びに対応する 95%CI 及び p 値を用いて結果を提示した。治療失敗基準に該当した被験者については、ノンレスポンダー補完を用いて補完した。

複数の評価項目で全体の第一種の過誤率を制御するために、6 つの主な副次評価項目は、階層検定の閉手順の順序に従って検定した。主要評価項目が統計学的に有意であった場合、第 52 週時点で臨床的改善（3 項目による Mayo スコアで定義）が認められた被験者の割合を有意水準 5%で検定した。当該評価項目が有意であった場合、第 52 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合を有意水準 5%で検定した。6 つの主な副次評価項目について、統計学的に有意でない結果が得られるまでこの検定手順を継続した。統計学的に有意でない結果が得られた場合、残りの主な副次評価項目はいずれも探索的なものとみなした。その他の副次評価項目については、多重性を調整せずに、非階層的な検定を実施した。

被験者の割合を提示する副次及びその他の有効性評価項目についてはいずれも、主要評価項目で規定した検定と同一のCMH検定を用いて検定を実施した。ベースラインからの変化量を提示する有効性評価項目についてはいずれも、ベースラインの注目すべき応答パラメータ、寛解導入期の第 10 週時点の臨床的寛解及び寛解導入期の第 10 週時点のコルチコステロイド使用で調整した共分散分析モデルを用いて解析した。ベースラインからの変化量について未調整の平均値及びSDを、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化量の差について調整済みの LSM、標準誤差及び 95%CI を示した。また、p値も示した。

5.3.11.3 安全性

安全性解析はいずれも安全性解析対象集団を用いて実施した。

Approved v2.0

本試験期間中に有害事象をモニタリングし、各投与群における有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係についてデータを解析した。有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 22.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。治験薬の初回投与以降に発現した有害事象、又は治験薬の初回投与前に発現し、治験薬の初回投与以降に重症度が悪化した有害事象を、試験治療下で発現した有害事象とみなした。安全性解析対象集団を用いて、有害事象を SOC 及び PT 別に要約し、各 SOC 内で発現割合の降順に提示した。重篤な有害事象、注目すべき有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象についても同様に要約した。

関連する臨床検査パラメータ（肝臓プロファイル、腎機能及び血液学的検査値など）を分類して、共に提示した。各臨床検査値については、個々の被験者で認められた基準範囲外の値に印を付け、一覧表に示した。ベースラインから各時点までの検査値の推移について、基準範囲内及び基準範囲外（高値又は低値）のカテゴリー別に頻度集計し、シフトテーブルを作成した。各臨床検査パラメータについて、ベースラインから各来院までの変化量も要約した。

各バイタルサインパラメータについて、ベースラインから各来院までの変化量を要約した。バイタルサインパラメータの異常値に印を付け、一覧表に示した。

各心電図パラメータ（12 誘導心電図）について、ベースラインから各来院までの変化量を要約した。心電図結果の外れ値解析を実施した。

各肺機能検査パラメータについて、ベースラインからの変化量を要約した。肺機能検査結果の外れ値解析を実施した。

光学的干渉断層検査パラメータを要約した。

5.3.12 結果

5.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

全体で 1012 例の被験者が本試験に組み入れられ、内訳はコホート 1 が 645 例（オザニモド 0.92 mg にランダム化された被験者 429 例、プラセボにランダム化された被験者 216 例）、コホート 2 が 367 例（全例にオザニモド 0.92 mg を投与）であった。オザニモド投与被験者の大半が 10 週間の寛解導入期を完了し（コホート 1 で 93.5%、コホート 2 で 88.3%）、寛解維持期（それぞれ 54.3%及び 61.0%）又はオープンラベル継続投与試験である RPC01-3102 試験（それぞれ 37.1%及び 21.5%）のいずれかに移行した。コホート 1 のプラセボ投与被験者においても、大半が 10 週間の寛解導入期を完了し（88.9%）、オープンラベル継続投与試験に移行したが（55.6%）、寛解維持期に移行した被験者（31.9%）はオザニモド投与被験者と比較して少なかった。

Approved v2.0

コホート 1 における主な試験中止理由（降順）は、オザニモド群で有害事象及び被験者による同意撤回、プラセボ群で効果不十分、被験者による同意撤回及び有害事象であった。コホート 2 における主な試験中止理由は、被験者による同意撤回、有害事象及び効果不十分であった。

本試験の寛解維持期中に治験薬の投与を受けた被験者は 526 例（オザニモド 0.92 mg に再ランダム割付けされた被験者 230 例、オザニモド 0.92 mg からプラセボに再ランダム割付けされた被験者 227 例、プラセボ投与を継続した被験者 69 例）であった。寛解維持期を完了した被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg に再ランダム割付けされた被験者で 80%、オザニモド 0.92 mg からプラセボに再ランダム割付けされた被験者で約 55%、プラセボ投与を継続した被験者で約 65%であった。主な試験中止理由は、疾患再燃（部分的 Mayo スコアが第 10 週時点の値と比較して 2 ポイント以上上昇、かつ部分的 Mayo スコアの絶対値が 4 ポイント以上、かつ内視鏡所見サブスコアが 2 ポイント以上と定義）であり、その割合はプラセボに再ランダム割付けされた被験者（33.9%）の方がオザニモドに再ランダム割付けされた被験者（13.5%）よりも高かった。寛解維持期を完了した被験者又は寛解維持期を中止した被験者の大半は、オープンラベル継続投与試験に移行した。

全体として、RPC01-3101 試験に組み入れられた 1012 例のうち、824 例（約 81%）がオープンラベル継続投与試験に移行した。

人口統計学的特性及びベースライン特性

寛解導入期におけるベースライン時の被験者の人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡がとれており、中等症から重症の UC 患者集団の人口統計学的特性とも合致していた。男性被験者の割合は、コホート 1 のプラセボ群（66.2%）でコホート 1 のオザニモド群（57.1%）及びコホート 2 のオザニモド群（58.3%）よりも高かった。平均年齢は群全体で約 42 歳であった。群全体で被験者の大半が白人及び東欧の被験者であった。タバコ／ニコチンの現使用者の割合は投与群間で同程度であり（コホート 1 のオザニモド群 6.1%、プラセボ群 6.9%、コホート 2 のオザニモド群 4.4%）、タバコ／ニコチンの使用歴のない被験者が多かった（コホート 1 のオザニモド群 65.0%、プラセボ群 64.4%、コホート 2 のオザニモド群 70.0%）。寛解維持期におけるベースライン時の人口統計学的特性は寛解導入期と同様であり、投与群間でおおむね均衡がとれていた。

寛解導入期におけるベースライン時の UC の疾患特性は投与群間でおおむね均衡がとれており、中等症から重症の UC 患者集団の疾患特性とも合致していた。コホート 1 における UC 症状の平均持続期間は寛解導入期開始時から約 8 年、UC 診断時から約 7 年であった。ベースライン時の 3 項目による Mayo スコアの平均値は 6.6、4 項目による Mayo スコアの平均値は約 9 であった。ベースライン時に 4 項目による Mayo スコアが 9 超であった被験者の割合は約 35%であった。UC 病変が左側結腸近位に認められた被験者の割合は約 38%であった。寛解維持期に移行した被験者における寛解導入期開始時の UC の疾患特性は ITT 解析対象集団全体とおおむね同様であり、投与群間で均衡がとれていた。

Approved v2.0

5.3.12.2 有効性

寛解導入期及び寛解維持期を通して臨床的寛解を指標とした主要評価項目が達成され、オザニモド 0.92 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意で（$p < 0.0001$）、かつ臨床的に意味のある治療効果が認められた。複数の評価項目の仮説検定で全体の第一種の過誤率（ファミリーワイズの過誤率）を制御するため、寛解導入期及び寛解維持期の主要評価項目及び主な副次評価項目について、階層検定の閉手順を実施した。寛解導入期の 3 つの主な副次評価項目［臨床的改善（3 項目による Mayo スコア）、内視鏡的改善及び粘膜治癒］及び寛解維持期の 6 つの主な副次評価項目［臨床的改善（3 項目による Mayo スコア）、内視鏡的改善、寛解維持、コルチコステロイドフリー寛解、粘膜治癒及び持続的な臨床的寛解］を達成した被験者の割合はいずれも、オザニモド 0.92 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。主要評価項目及び主な副次評価項目に基づき治療効果を検討した結果、複数の人口統計学的特性、前治療薬及び併用薬、疾患特性及び地域に基づく部分集団で、オザニモドにより良好な治療効果が得られることが一貫して支持された。感度解析の結果は、主要評価項目及び主な副次評価項目の解析結果と合致しており、データの頑健性を裏付けるものであった。寛解導入期及び寛解維持期の詳細は以降に示す。

寛解導入期では、第 10 週時点で組織学的寛解、並びに 4 項目による Mayo スコアに基づく臨床的寛解及び改善が認められた被験者の割合は、コホート 1 のオザニモド投与被験者の方がプラセボ投与被験者よりも有意に高かった［組織学的寛解：オザニモド 0.92 mg 群 18.2%、プラセボ群 7.4%（以下同順）、4 項目による Mayo スコアに基づく臨床的寛解：11.7%、4.6%、4 項目による Mayo スコアに基づく臨床的改善：51.7%、25.5%］。その他の副次評価項目である各 Mayo スコアのベースラインからの変化について、オザニモド投与により、第 10 週時点の 3 項目による Mayo スコア、4 項目による Mayo スコア及び部分的 Mayo スコアが、プラセボと比較して名目上有意に減少した［3 項目による Mayo スコアのベースラインからの変化量（LSM）：-2.4、-1.4、4 項目による Mayo スコアのベースラインからの変化量：-3.2、-1.7、部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化量：-2.7、-1.5］。事後解析の結果、第 10 週時点で症候性寛解が認められた被験者の割合は、オザニモド投与被験者の方がプラセボ投与被験者よりも名目上有意に高かった（37.5%、18.5%）。事後解析の結果、オザニモド投与時の RBS 及び SFS のベースラインからの変化量は、それぞれ第 2 週及び第 5 週時点からプラセボよりも大きくなり［第 2 週時点の RBS のベースラインからの変化量（LSM）：-0.56、-0.40、第 5 週時点の SFS のベースラインからの変化量：-0.65、-0.46］、これらの所見は寛解導入期の第 10 週まで持続した。また、事後解析の結果、第 10 週時点で内視鏡的正常化が認められた被験者の割合は、オザニモド投与被験者の方がプラセボ投与被験者よりも高かった（6.1%、2.8%）。Quality of Life（QOL）の結果として、オザニモド投与被験者では、プラセボ投与被験者と比較して EuroQol-5 Dimension（EQ-5D）及び 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）（身体的）を含む健康関連 QOL に臨床的に意味のある改善が認められた。第 10 週時点で SF-36 身体的健康サマリースコアに臨床的に意味のある最小の変化量が認められた被験者の割合は、オザニモド投与被験者の方が

Approved v2.0

プラセボ投与被験者よりも名目上有意に高かった（48.6%、33.7%）。また、オザニモド投与により、仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：UC（WPAI:UC）を指標とした仕事の生産性の向上が認められた。

寛解維持期では、第 52 週時点で組織学的寛解、並びに 4 項目による Mayo スコアに基づく臨床的寛解及び改善が認められた被験者の割合は、オザニモドに再ランダム割付けされた被験者の方がプラセボに再ランダム割付けされた被験者よりも有意に高かった［組織学的寛解：オザニモドに再ランダム割付けされた被験者 33.5%、プラセボに再ランダム割付けされた被験者 16.3%（以下同順）、4 項目による Mayo スコアに基づく臨床的寛解：38.3%、18.5%、4 項目による Mayo スコアに基づく臨床的改善：63.0%、42.7%］。オザニモド投与により、第 52 週時点の 3 項目による Mayo スコア、4 項目による Mayo スコア及び部分的 Mayo スコアが、プラセボと比較して名目上有意に減少した（3 項目による Mayo スコアのベースラインからの変化量（LSM）：-4.5、-4.0、4 項目による Mayo スコアのベースラインからの変化量：-6.1、-5.3、部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化量：-4.7、-4.3）。事後解析の結果、第 52 週時点で症候性寛解及び内視鏡的正常化が認められた被験者の割合は、オザニモドに再ランダム割付けされた被験者の方がプラセボに再ランダム割付けされた被験者よりも名目上有意に高かった（症候性寛解：51.3%、33.5%、内視鏡的正常化：24.3%、11.9%）。また、事後解析の結果、オザニモド投与被験者ではプラセボ投与被験者と比較して再発までの期間が長かった。QOL の結果として、第 52 週時点でオザニモド投与被験者では、プラセボ投与被験者と比較して EQ-5D 及び SF-36（身体的）を含む健康関連 QOL に臨床的に意味のある改善が認められた。第 52 週時点で SF-36 身体的健康サマリースコアに臨床的に意味のある最小の変化量が認められた被験者の割合は、オザニモドに再ランダム割付けされた被験者の方がプラセボに再ランダム割付けされた被験者よりも名目上有意に高かった（69.4%、57.5%）。また、52 週間のオザニモド投与により、WPAI:UC を指標とした仕事の生産性の向上が認められた。UC と関連した有害事象による入院を必要とする被験者の割合は、オザニモド投与被験者の方がプラセボ投与被験者よりも低かった（31.3%、52.6%）。

抗 TNF 療法歴のない被験者では、寛解導入期中にオザニモド投与により臨床的寛解、臨床的改善、内視鏡的改善及び粘膜治癒が認められ、有効性が示された。抗 TNF 療法歴のある被験者における臨床的寛解達成率及び内視鏡的改善達成率はおおむね良好であったが、名目上有意ではなかった。一方、抗 TNF 療法歴のある被験者における臨床的改善達成率は名目上有意であった。寛解維持期に臨床的寛解、臨床的改善、内視鏡的改善、コルチコステロイドフリー寛解及び粘膜治癒が認められた被験者の割合は、オザニモドに再ランダム割付けされた被験者（抗 TNF 療法歴のある被験者、抗 TNF 療法歴のない被験者を両方含む）の方がプラセボに再ランダム割付けされた被験者よりも高かったことから、抗 TNF 療法歴の有無に関わらず、オザニモドの有効性が示された。寛解導入期及び寛解維持期を通して、解析対象のほとんどの部分集団及び評価項目で、オザニモド投与による名目上有意な効果が認められた。

Approved v2.0

5.3.12.3 安全性

寛解導入期中に認められた有害事象の概要、いずれかの投与群で 2%以上の被験者で発現した有害事象、いずれかの投与群で 2%以上の被験者で発現した重篤な有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象をそれぞれ【RPC01-3101 CSR, Table 42】、【RPC01-3101 CSR, Table 45】、【RPC01-3101 CSR, Table 52】、【RPC01-3101 CSR, Table 58】及び【RPC01-3101 CSR, Table 60】に示す。

寛解導入期中に認められた全体の有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（コホート 1 のオザニモド群で 40.1%、プラセボ群で 38.0%、コホート 2 のオザニモド群で 39.8%）。寛解導入期に最もよくみられた有害事象は貧血であり、本事象の発現割合はオザニモド 0.92 mg 群の方がプラセボ群よりもわずかに低かった。その他の比較的よくみられた有害事象は、上咽頭炎、頭痛、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及び発熱であり、これらの事象の発現割合はオザニモド投与被験者で高かった。有害事象の大半の重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象の多くは UC の典型的な症状であった。最もよくみられた重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎（悪化／再燃）であり、本事象の発現割合はコホート 1 の投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも、治験薬の休薬に至った有害事象の 2 例以上の報告はなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎（悪化／再燃）のみであり、本事象の発現割合はプラセボ群でわずかに高かった。

寛解維持期中に認められた有害事象の概要、いずれかの投与群で 5%以上の被験者で発現した有害事象、いずれかの投与群で 2%以上の被験者で発現した重篤な有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象をそれぞれ【RPC01-3101 CSR, Table 43】、【RPC01-3101 CSR, Table 46】、【RPC01-3101 CSR, Table 53】、【RPC01-3101 CSR, Table 59】及び【RPC01-3101 CSR, Table 61】に示す。

寛解維持期中に認められた有害事象の発現割合は、オザニモドに再ランダム割付けされた被験者（49.1%）の方がプラセボに再ランダム割付けされた被験者（36.6%）よりも高かった。全体として、寛解維持期に認められた有害事象の種類や頻度は寛解導入期と同様であった。寛解維持期に比較的よくみられた有害事象は、ALT 増加、頭痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加、上咽頭炎、末梢性浮腫及び帯状疱疹であり、これらの事象の発現割合は、オザニモドに再ランダム割付けされた被験者の方がプラセボに再ランダム割付けされた被験者よりもわずかに高かった。寛解導入期と同様に、重度の事象の発現割合は低く、事象の多くは UC の典型的な症状であった。寛解維持期に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（悪化／再燃）及び合併症を伴う虫垂炎のみであり、いずれの事象についても、プラセボに再ランダム割付けされた被験者で発現割合が高かった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、合併症を伴う虫垂炎及び潰瘍性大腸炎（悪化／再燃）のみであり、いずれの事象もプ

Approved v2.0

ラセボに再ランダム割付けされた被験者 2 例に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎（悪化／再燃）のみであり、本事象はプラセボに再ランダム割付けされた被験者 4 例に認められた。

1 例で死亡が認められ、当該被験者は地域でのインフルエンザ流行中に肺炎に罹患し、急性呼吸窮迫症候群に至った。本死亡はオザニモド投与との関連なしと判断された。

S1P受容体調節薬の既知の生物学的特徴及びS1P受容体に作用する薬剤の既知の臨床情報に基づき、心臓への影響、肝臓への影響、感染症、黄斑浮腫、悪性腫瘍及び肺への影響について、特に注意して評価した。

オザニモドを漸増投与することで、初回投与開始時に認められる徐脈を軽減することができた。プラセボ群では、1 日目の投与後最初の 6 時間で心拍数がわずかに増加したが、オザニモド群では全般的な変化は認められなかった［オザニモド群の最大総平均変化量は-0.5 bpm（実測値 70.8 bpm）］。1 日目に有害事象として徐脈が 2 件認められたが、治療、治験薬の変更及びモニタニング期間の延長を要しなかった。オザニモドの連日投与による顕著な心臓所見は認められなかった。

コホート 1 のオザニモド群では、寛解導入期の最初の評価時点（第 5 週）から最終評価時点（第 10 週）の間で、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の増加（収縮期血圧：約 3.8 mmHg、拡張期血圧：約 1.9 mmHg）が認められた。プラセボ群では、同期間における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はそれぞれ約 2.7 mmHg 及び約 1.9 mmHg であった。また、寛解維持期中に、オザニモド又はプラセボのいずれかに再ランダム割付けされた被験者で収縮期血圧の平均値がおおむね増加した。収縮期血圧のベースラインから寛解維持期終了（第 52 週）までの変化量の平均値は、オザニモドに再ランダム割付けされた被験者で 5.1 mmHg、プラセボに再ランダム割付けされた被験者で 1.5 mmHg であった。拡張期血圧のベースラインから第 52 週までの変化量の平均値は、オザニモドに再ランダム割付けされた被験者で 2.2 mmHg、プラセボに再ランダム割付けされた被験者で 0.8 mmHg であった。高血圧クリーゼが 3 件認められ、いずれの事象も高血圧の既往歴のある被験者で認められた。これら 3 件の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、オザニモドの投与中止には至らなかった。

オザニモド投与に伴い、臨床的に意味のある身体所見に関する安全性シグナルは認められず、PR、QRS 又は QT 間隔の平均値に関する臨床的に意味のある変化も認められなかった。コホート 2 のオザニモド群の 1 例（0.3%）に、第 10 週時点で第二度 I 型房室ブロックが認められた。本事象は無症候性であり、治験担当医師により有害事象として報告されず、追跡調査の心電図で回復が確認された。本試験期間中に、第二度 II 型房室ブロック又は第三度房室ブロックは認められなかった。

オザニモド投与被験者で、肝酵素である ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びGGTの上昇が認められたが、プラセボに再ランダム割付けされた被験者で、これらの値は第 52 週までにベースライン値付近に回復した。また、オザニモド投与被験者のうち、ALT 又は AST が基

Approved v2.0

準値上限の 3 倍超であった被験者の割合は 3%以下と低かった。重度の薬物性肝障害及び Hy's Law に該当する症例は認められなかった。

寛解導入期における感染症の発現割合は、オザニモド0.92 mg群とプラセボ群で同程度であった。寛解維持期における感染症の発現割合は、オザニモドに再ランダム割付けされた被験者で高かった。両群で比較的よくみられた感染症は、上咽頭炎、帯状疱疹、胃腸炎、インフルエンザ及び口腔ヘルペスであった。重篤な感染症の発現割合は、寛解導入期及び寛解維持期のいずれでも低かった。本試験期間を通して、帯状疱疹感染が 9 件報告された。重度、重篤又は治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められず、リンパ球数が 200 細胞/μL 未満となった被験者もいなかった。いずれの帯状疱疹も、自然に回復又は抗ウイルス薬の投与により回復した。

結腸直腸癌が 2 件認められ、これらの事象が認められた被験者のいずれも、ベースライン時の内視鏡検査で、悪性腫瘍がベースライン時点で存在していた可能性を示唆する所見が後向きに確認された。組入れから 1 ヵ月後に乳房撮影異常が認められた被験者 1 例で、乳癌が 1 件認められた。

ベースライン時にリスク因子を有する被験者で、黄斑浮腫が3件（確認例2件を含む）認められた。これらの黄斑浮腫は治験薬の投与中止後に回復した。

肺機能検査で認められたのは軽微な変化のみであった。ただし、肺機能検査の測定値のばらつきが大きかったことから、臨床的に意味のない変化である可能性が示唆された。

寛解導入期及び寛解維持期を通して、大半の臨床検査パラメータに、時点間及び投与群間で特記すべき差は認められなかった。オザニモドの薬理学的作用機序から予想されるとおり、オザニモド投与によりリンパ球数の平均値が減少した（約 50%～60%）。ただし、リンパ球数が 200 細胞/μL 未満を示した被験者の割合は、オザニモド 0.92 mg 投与被験者で低かった（コホート 1 で 2.1%、コホート 2 で 0.8%）。また、オザニモド投与により、好中球数及び白血球数がおおむね減少した（約 20%）。寛解維持期中、オザニモド 0.92 mg 継続投与に再ランダム割付けされた被験者では、第 52 週までリンパ球数の持続的な減少が認められ、リンパ球数が 200 細胞/μL 未満を示した被験者の割合は低かった（1.1%）。貧血は比較的よくみられた有害事象であったが、全体として、投与群間でヘモグロビン又はヘマトクリットの平均値に経時的な変化は認められなかった。

5.3.12.4 安全性追跡調査

寛解維持期の最後の被験者の最終来院日以降に安全性追跡調査を実施した被験者は 2 例であった。安全性追跡調査期間中に、これらの被験者で有害事象は報告されなかった。また、臨床検査値及びバイタルサインの結果からも、新たな安全性シグナルは認められなかった。

5.3.13 結論

寛解導入期及び寛解維持期を通して、オザニモドは臨床的寛解、臨床的改善、内視鏡的改善及び粘膜治癒、並びに寛解維持期のコルチコステロイドフリー寛解及び持続的な臨床的寛解に関して統計

Approved v2.0

学的に有意な有効性を示した。また、オザニモド投与により、寛解導入期及び寛解維持期に組織学的寛解が達成され、第 10 週及び第 52 週時点で 3 項目による Mayo スコア、4 項目による Mayo スコア及び部分的 Mayo スコアが名目上有意に減少した。試験期間を通してコルチコステロイドフリーであった被験者及び寛解維持期の任意の期間にコルチコステロイドフリーであった被験者のいずれにおいても、オザニモド投与により臨床的寛解が認められた。

本試験で得られた安全性プロファイルは、オザニモドの既知の安全性プロファイル及び中等症から重症の UC 患者集団で想定される有害事象と同様であった。これまでに実施したオザニモドを再発性多発性硬化症患者に投与した臨床試験で認められた所見と比較して、新たな安全性シグナルは検出されなかった。

中等症から重症の UC 患者集団にオザニモドを最長 52 週間投与したとき、疾患活動性の臨床的及び組織学的指標に関してプラセボよりも良好な結果が得られた。UC 患者にオザニモドを投与したとき有効性が示され、かつ安全性及び忍容性の結果が許容可能であったことから、ベネフィット・リスクプロファイルが良好であることが示された。これらの結果は、オザニモドが UC 患者の新たな治療選択肢となる可能性を示唆するものであった。

5.4 RPC01-202 試験 OLE（参考資料：モジュール 5.3.5.2-1）

5.4.1 試験の標題

A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction Therapy with RPC1063 in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis【RPC01-202 OLE CSR, Synopsis】

5.4.2 治験実施施設及び地域

欧州、北米及びアジア太平洋地域の 13 ヵ国 50 施設に被験者が組み入れられた。

5.4.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者のオープンラベル期への組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者のオープンラベル期の完了日）：2019 年 8 月 30 日

5.4.4 試験の相

第 2 相

5.4.5 目的

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（UC）を有する被験者を対象に、オープンラベル継続投与期間中のオザニモド（開発コード：RPC1063）の安全性及び有効性を評価する。

Approved v2.0

5.4.6 試験デザイン

本試験は、多施設共同、並行群間試験である RPC01-202 試験のオープンラベル期であった。本オープンラベル期に参加した被験者は、9 週間の寛解導入期及び 24 週間の寛解維持期で構成されたランダム化、二重盲検、プラセボ対象パートに参加していた。寛解導入期の開始時に、被験者はプラセボ、オザニモド 0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）又はオザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）を投与する群に 1:1:1 の比でランダムに割り付けられた。本オープンラベル期には、寛解導入期を完了し、寛解導入期の第 8 週来院時点でノンレスポンダーであった被験者、及び寛解維持期を完了した又は寛解維持期に疾患再燃が認められた被験者が参加できた。

5.4.7 被験者数（解析時）

170 例（安全性解析対象集団）

5.4.8 対象集団（診断及び主な選択基準）

RPC01-202 試験の寛解導入期を完了し、寛解導入期の第 8 週来院時点でノンレスポンダーであった被験者、及び寛解維持期を完了した又は寛解維持期に疾患再燃が認められた被験者。

5.4.9 治験薬及び投与方法

5.4.9.1 被験薬、用法及び用量

オープンラベル期では、全被験者に 8 日間の漸増投与［オザニモド 0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）を 4 日間 1 日 1 回（QD）投与した後に、オザニモド 0.46 mg を 3 日間 QD 投与。その後 8 日目にオザニモド 0.92 mg QD 投与を開始］を行った後に、オザニモド 0.92 mg を QD 投与した。

5.4.9.2 投与期間

オープンラベル期の投与期間は最長 6 年、治験依頼者が開発プログラムを中止するまでとした。オープンラベル期における曝露量の平均値（中央値）は 2.8（3.0）年であった。

5.4.9.3 対照薬、用法及び用量

オープンラベル期で対照薬は投与されず、全被験者に実薬が投与された。

5.4.10 評価項目

5.4.10.1 有効性

RPC01-202 試験と同様の有効性評価項目（5.2.10.1 項参照）を設定した。

RPC01-202 試験のオープンラベル期では上記に加え、3 項目による（9 ポイント）Mayo スコアに基づく臨床的寛解及び臨床的改善を以下のとおり定義した。

臨床的寛解：直腸出血サブスコア（RBS）が 0、排便回数サブスコア（SFS）が 1 以下（及び SFS がベースラインから 1 ポイント以上減少）、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 以下とした。

Approved v2.0

臨床的改善：9 ポイント Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上かつ 35%以上減少し、更に RBS がベースラインから 1 ポイント以上減少又は RBS が 1 ポイント以下とした。

また、オープンラベル期では粘膜治癒の定義を以下のとおり変更した。

内視鏡的定義に基づく粘膜治癒：内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下とした。

代替定義に基づく粘膜治癒：内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下かつ Geboes スコアが 2.0 未満とした。

5.4.10.2 安全性

有害事象、重篤な有害事象、オザニモドの投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係を要約し、また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（12 誘導心電図）及び肺機能検査結果のベースラインからの変化量を評価した。

5.4.11 統計手法

5.4.11.1 被験者数の設定

本試験は、RPC01-202 試験の寛解導入期及び／又は寛解維持期に以前参加した被験者を対象としたオープンラベル継続投与期であったため、本オープンラベル期の被験者数の統計学的根拠は設定しなかった。

5.4.11.2 有効性

有効性は、オープンラベル期の第 56 週、第 104 週、第 152 週、第 200 週及び第 248 週、並びに投与終了時（オープンラベル期のいずれの時点でも生じる可能性がある）に、有効性評価項目である臨床的寛解（4 項目による Mayo スコア及び 3 項目による Mayo スコアに基づく臨床的寛解）、臨床的改善（4 項目による Mayo スコア及び 3 項目による Mayo スコアに基づく臨床的改善）、粘膜治癒（内視鏡的定義及び代替定義）、組織学的寛解、及び（部分的及び完全）Mayo スコアのベースラインからの変化量で評価した。その他の有効性として、部分的 Mayo スコアに基づく臨床的寛解及び部分的 Mayo スコアに基づく臨床的改善を評価した。また、オープンラベル期を通して Mayo サブスコア（排便回数、直腸出血、医師による全般評価、内視鏡所見）も評価した。

5.4.11.3 安全性

安全性はオープンラベル期の安全性解析対象集団を用いて評価した。安全性解析対象集団には、オープンラベル期でオザニモドの投与を 1 回以上受けた全被験者を含めた。安全性データは記述統計量を用いて要約した。有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 18.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。全被験者の試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）及び重篤な有害事象の発現割合、治験薬との因果関係及び重症度を PT 別に要約した。治験薬との因果関係別の発現割合については、被験者を各 SOC 内で 1 回のみ、治験薬との

Approved v2.0

関連性が最も高いカテゴリーで計上した。RPC01-202 試験オープンラベル期のベースラインは、オープンラベル期での治験薬初回投与前の最後の非欠測値と定義した。

5.4.12 結果

5.4.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

オープンラベル期に移行した被験者 170 例のうち、大半の被験者が第 56 週来院及び第 104 週来院を完了した［第 56 週来院を完了した被験者 123 例（72.4%）、第 104 週来院を完了した被験者 102 例（60.0%）］。第 152 週来院を完了した被験者は 84 例（49.4%）、第 200 週来院を完了した被験者は 71 例（41.8%）であった。オープンラベル期を中止した被験者は 99 例（58.2%）であった。主な中止理由は、同意撤回、効果不十分及び被験者による投与中止の選択［各 26 例（15.3%）］であった。試験完了又は中止記録のない被験者は 3 例であった。これら 3 例のうち、1 例は重篤な有害事象の丹毒のため本試験を中止し、2 例は同意撤回した。

治験依頼者は 2019 年 8 月に RPC01-202 試験を中止した。治験依頼者による試験中止時に試験実施中であった 68 例は、オープンラベル継続投与試験である RPC01-3102 試験に速やかに移行し、治験薬の投与を継続する機会が与えられた。このうち、54 例がオープンラベル継続投与試験である RPC01-3102 試験に移行した。RPC01-3102 試験に移行したこれら 54 例はオープンラベル期完了とはみなさず、試験中止の主な理由を治験依頼者による試験中止又は試験中断とした。

人口統計学的特性及びベースライン特性

オープンラベル期の 170 例のうち、男性の割合は 57.6%、白人の割合は 92.4%であった。オープンラベル期に移行した被験者における寛解導入期及び／又は寛解維持期のベースライン時の平均年齢は 40.4 歳、平均体重は 74.2 kg であった。オープンラベル期に移行した被験者の intent-to-treat（ITT）集団全体では、オープンラベル期のベースライン時の Mayo スコアの平均値［標準偏差（SD）］は 8.5（1.51）であり、左側結腸に限局した UC を有する被験者の割合は 62.4%、広範囲に及ぶ UC を有する被験者の割合は 37.6%であった。オープンラベル期に移行した被験者の ITT 集団全体で、スクリーニング時にアミノサリチル酸を使用していた被験者の割合は 95.9%、全身性コルチコステロイドを使用していた被験者の割合は 41.8%であった。

5.4.12.2 有効性

寛解導入期及び／又は寛解維持期に認められた結果［ITT-ノンレスポンダー補完（NRI）］と同様に、オザニモド 0.92 mg を投与し、オープンラベル期の第 56 週まで投与継続した被験者（observed case）の多くが、4 項目による Mayo スコアに基づく臨床的寛解（第 8 週で 16.4%、第 32 週で 20.9%、第 56 週で 39.5%）及び 3 項目による Mayo スコアに基づく臨床的寛解（第 8 週で 23.9%、第 32 週で 26.9%、第 56 週で 44.4%）を達成した。

Approved v2.0

オープンラベル期の第 56 週までオザニモド 0.92 mg を投与した被験者（observed case）では、その他の評価項目でも有効性が示され、4 項目による Mayo スコアに基づく臨床的改善（82.7%）、3 項目による Mayo スコアに基づく臨床的改善（74.1%）、内視鏡的定義に基づく粘膜治癒（46.4%）、代替定義に基づく粘膜治癒（37.1%）及び組織学的寛解（46.3%）が認められた。

オープンラベル期の第 56 週時点で認められた症候性及び粘膜に関する評価項目の改善は第 104 週まで維持され、4 項目による Mayo スコアに基づく臨床的寛解（41.4%）、3 項目による Mayo スコアに基づく臨床的寛解（36.8%）、4 項目による Mayo スコアに基づく臨床的改善（81.6%）、3 項目による Mayo スコアに基づく臨床的改善（72.4%）、内視鏡的定義に基づく粘膜治癒（46.5%）、代替定義に基づく粘膜治癒（29.5%）、及び組織学的寛解（38.5%）が認められた。部分的 Mayo スコアに関しても、同様の結果が認められた（NRI 解析に基づく）。

寛解導入期及び／又は寛解維持期に認められた部分的及び完全 Mayo スコアの改善はオープンラベル期を通して維持された。また、オープンラベル期を通して、オザニモド 0.92 mg 投与による個々の Mayo サブスコア（排便回数、直腸出血、医師による全般評価スコア及び内視鏡所見）の改善が認められた。

寛解導入期及び／又は寛解維持期の ITT 集団全体で認められた結果と同様に、評価対象の全ての部分集団（抗腫瘍壊死因子-α 療法歴、年齢、性別、疾患部位及びオープンラベル期のベースライン時の Mayo スコア）で、オープンラベル期を通して、オザニモド 0.92 mg 投与により臨床的寛解、臨床的改善、組織学的寛解及び粘膜治癒が認められた。全ての部分集団で一貫性のある結果が認められた（NRI 解析に基づく）。

5.4.12.3　安全性

オープンラベル期でオザニモド 0.92 mg の忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

オープンラベル期におけるオザニモドの曝露期間の平均値（中央値）は 2.8（3.0）年で、範囲は 0.0～5.5 年であった。治験薬の合計曝露期間は 478.7 人年であった。

全体として、オープンラベル期中に有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は 60.0%であった。最もよくみられた 3 種類の有害事象（PT 別）は潰瘍性大腸炎［11 例（6.5%）］、高血圧［10 例（5.9%）］及び上気道感染［10 例（5.9%）］であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は 10.0%であった。比較的よくみ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の悪化［4 例（2.4%）］及び虚血性脳卒中［2 例（1.2%）］であった。その他の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も各 0.6%であった。

Approved v2.0

重篤な有害事象を1件以上発現した被験者の割合は17.6%であり、最もよくみられた事象は基礎疾患に関連する事象［潰瘍性大腸炎（3.5%）、貧血（1.2%）又は虚血性脳卒中（1.2%）］であった。

オープンラベル期の 911 日目に、粘液腺癌［胃、膵臓、胆道又は子宮内膜（腸型）由来］に起因する死亡が 1 件報告された。

治験実施計画書で規定された注目すべき有害事象は、徐脈、心伝導異常（第二度以上の房室ブロック）、黄斑浮腫、悪性腫瘍、重篤な感染症又は日和見感染症、肺への影響及び肝臓への影響であり、その特定は治験担当医師が実施した。オープンラベル期中に非重篤な注目すべき有害事象が 3 例に計4件（黄斑浮腫、胆汁うっ滞、帯状疱疹及び肝酵素上昇が各1件）、有害事象として報告された。1例では、オープンラベル期の1日目に洞性徐脈が発現し、同日に回復した。寛解導入期及び／又は寛解維持期のプラセボ群の 1 例にはベースライン後の肺機能検査異常が認められ、努力肺活量（FVC）予測値はベースライン時に 75%であったが、オープンラベル期終了時／早期中止時（オープンラベル期の 1647 日目）に 68%となった。

治験依頼者の定義に基づく注目すべき事象として、基底細胞癌、右上胸部の扁平上皮癌、腺癌、前立腺癌、帯状疱疹、胸膜炎、肺胞内嚢胞、肺微小塞栓及び黄斑浮腫（各 1 例）が認められ、1 例には特発性肺線維症及び間質性肺疾患が発現した。

少数の被験者に、リンパ球数の低値（S1P 調節作用から想定される薬力学的作用）及び好中球数の低値が認められた。オープンラベル期中の任意の時点で、ベースライン後のリンパ球数が 200 細胞/μL 未満であった被験者の割合は 5.9%、ベースライン後のリンパ球数が 500 細胞/μL 未満であった被験者の割合は 50.3%、ベースライン後の好中球数が 1000 細胞/μL 未満であった被験者の割合は 3.0%であった。これらの低値はおおむね一過性であり、治験薬の投与中止に至ったものはなく、リンパ球数 500 細胞/μL 未満と感染症との関連性も認められなかった。

ベースライン後の全てのオープンラベル期来院時に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の平均値及び中央値のベースラインからの上昇が寛解導入期及び／又は寛解維持期の全投与群で認められた。ALT 及び AST の上昇はおおむね一過性であり、治験薬を休薬することなく基準範囲まで回復した。ALT、AST、GGT 及び総ビリルビンが基準値上限（ULN）から 3 倍以上上昇した被験者の割合は、それぞれ 2.9%、2.4%、17.6%及び 1.2%であった。1 例では、自己免疫性溶血性貧血のため、ALT 又は AST の ULN から 3 倍超の上昇及び総ビリルビンの ULN から 2 倍超の上昇が併発した。ALT 又は AST の ULN から 5 倍以上の上昇の報告はなかった。GGT が ULN から 5 倍以上上昇した被験者の割合は 5.3%であった。本試験では Hy’s law に該当する症例は認められなかった。

オープンラベル期中に妊娠が 2 件報告され、1 例は自然流産であり、もう 1 例は妊娠中絶を選択した。

Approved v2.0

収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数について、オープンラベル期のベースラインから最終測定値までの変化量の平均値（SD）は小さかった［収縮期血圧（仰臥位）は 6.3（12.74）mmHg、拡張期血圧（仰臥位）は 2.2（8.47）mmHg、心拍数は 3.0（9.14）bpm］。これらの変化は寛解導入期及び／又は寛解維持期に認められたものと同様であった。

オープンラベル期の 1 日目のオザニモド 0.23 mg 初回投与後 1～6 時間における平均心拍数は、寛解導入期及び／又は寛解維持期の投与群を問わず投与前値を上回っていた。本所見はオープンラベル期を通して持続していた。被験者の大半の心電図の結果は、正常であるか、又は異常であるがおそらく重要ではないと判断され、これに該当する被験者の割合は、ベースライン時で 86.5%、1 日目の投与後 6 時間時点で 82.9%、投与終了時で 82.4%であった。オープンラベル期の 1 日目に、2 例で第二度 I 型房室ブロック、1 例で洞休止が認められた。心電図の結果では、第二度以上の房室ブロックは特定されなかった。

オープンラベル期終了時／早期中止時における肺機能検査の 1 秒量及び FVC の平均値は、ベースラインから数値的にわずかに変化した。肺機能検査の 1 秒量のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、オープンラベル期終了時／早期中止時にわずかに増加し［1.337（10.076）L］、FVC のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、オープンラベル期終了時／早期中止時にわずかに減少した［-0.037（0.689）L］。

5.4.13 結論

本オープンラベル期のデータから、中等症から重症の活動性 UC 患者にオザニモド 0.92 mg QD 長期投与したときの忍容性はおおむね良好であり、安全性プロファイルは許容可能であることが示された。オープンラベルデザインであるため、安全性について対照薬（例：プラセボ）と比較して解釈することはできないが、本オープンラベル期で UC 患者にオザニモドを長期投与しても新たな安全性シグナルは特定されなかった。

本オープンラベル期は有効性を評価するデザインになっていないが、臨床的評価項目及び粘膜に関する評価項目の結果は、オープンラベル期の第 56 週で有効性が認められ、第 104 週まで有効性が維持されることを支持するものであった。observed case 解析に基づく内視鏡的評価項目及び組織学的評価項目の寛解及び改善［臨床的寛解（3 項目及び 4 項目による Mayo スコア）、臨床的改善（3 項目及び 4 項目による Mayo スコア）、組織学的寛解及び内視鏡的改善など］は、オープンラベル期の第 56 週までに大半の被験者で達成され、第 104 週までおおむね維持された。

Approved v2.0

5.5 RPC01-3102 試験（参考資料：モジュール 5.3.5.2-2）

5.5.1 試験の標題

A Phase 3, Multi-Center, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis【RPC01-3102 CSR, Synopsis】

5.5.2 治験実施施設及び地域

28 ヵ国 229 施設

5.5.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の組入れ日）：2015 年 12 月 2 日

データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

5.5.4 試験の相

第 3 相

5.5.5 目的

中等症から重症の潰瘍性大腸炎（UC）を有する全被験者を対象に、オザニモド（開発コード：RPC1063）を投与したときの長期安全性を評価する。

中等症から重症の UC を有する成人被験者を対象に、オザニモドを投与したときの長期有効性を評価する。

5.5.6 試験デザイン

本試験は、中等症から重症の活動性 UC を有する被験者を対象にオザニモドの長期安全性及び有効性を評価する、オープンラベル、多施設共同、継続投与試験であった。UC 患者を対象としたオザニモドの試験に以前参加していた被験者（RPC01-3101 試験に参加していた被験者又は RPC01-202 試験のオープンラベル期を少なくとも 1 年間完了した被験者）で、かつ先行試験で規定した本試験に参加するための適格性基準（5.3.8 項及び 5.2.8 項を参照）を満たす被験者を、本試験に組み入れた。

先行試験でオープンラベル下で投与され（RPC01-202 試験のオープンラベル期又は RPC01-3101 試験のコホート 2）、本試験に移行した被験者については、治験実施計画書に基づきオザニモド 0.92 mg（オザニモド塩酸塩 1 mg）を 1 日 1 回（QD）投与した。先行試験で盲検下で投与され（RPC01-3101 試験のコホート 1）、本試験に移行した被験者については、オザニモドの投与開始時に 7 日間の漸増投与［オザニモド 0.23 mg（オザニモド塩酸塩 0.25 mg）を 4 日間投与した後に、オザニモド 0.46 mg（オザニモド塩酸塩 0.5 mg）を 3 日間投与］を行い、本試験の 8 日目からオザニモド 0.92 mg の QD 投与を開始した。本試験は実施中である。

Approved v2.0

本試験に青年を組み入れる予定であったが、米国及び EU の規制当局との合意の上で、先行試験である RPC01-3101 試験で青年の組入れが中止された。したがって、本試験に青年は組み入れられなかった。

5.5.7 被験者数（計画時、組入れ時及び解析時）

計画時の被験者数は最大 1200 例、組み入れられた被験者数は 878 例、intent-to-treat（ITT）集団の被験者数は 875 例であった。

5.5.8 対象集団（診断及び主な選択基準）

RPC01-3102 試験の対象集団には、オザニモドの試験に以前参加していた被験者（RPC01-3101 試験に参加していた被験者又は RPC01-202 試験のオープンラベル期を少なくとも 1 年間完了した被験者）で、かつ先行試験で規定した本試験へ参加するための適格性基準を満たす被験者を含めた。

5.5.9 治験薬及び投与方法

5.5.9.1 被験薬、用法及び用量

オザニモドは含量 0.23、0.46 及び 0.92 mg の経口カプセルを用いて投与した。

5.5.9.2 投与期間

2023 年末又は治験実施医療機関が所在する国で UC に対するオザニモドの販売承認を取得するまでのいずれか早い方まで、被験者はオザニモド 0.92 mg の QD 投与を継続する。

5.5.9.3 対照薬、用法及び用量

該当せず。

5.5.10 評価項目

5.5.10.1 有効性

- 臨床的寛解［3 項目による Mayo スコアで、直腸出血サブスコア（RBS）が 0、排便回数サブスコア（SFS）が 1 以下（及び SFS がベースラインから 1 ポイント以上減少）、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 以下。4 項目による Mayo スコアで、スコアが 2 ポイント以下かつ個々のサブスコアが 1 ポイント以下］が認められた被験者の割合
- 臨床的改善（3 項目による Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上かつ 35%以上減少し、更に RBS がベースラインから 1 ポイント以上減少又は RBS が 1 ポイント以下。4 項目による Mayo スコアで、Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上減少し、更に RBS がベースラインから 1 ポイント以上減少又は RBS が 1 ポイント以下）が認められた被験者の割合
- 内視鏡的改善（内視鏡所見サブスコアが 1 以下）が認められた被験者の割合
- 粘膜治癒［内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下かつ Geboes スコアが 2.0 未満］が認められた被験者の割合

Approved v2.0

- コルチコステロイドフリー寛解（12 週間以上のコルチコステロイド非投与での臨床的寛解）が認められた被験者の割合
- 完全 Mayo スコア、部分的 Mayo スコア及び 9 ポイント Mayo スコアのベースラインからの変化量
- 組織学的寛解（Geboes スコアが 2.0 未満）が認められた被験者の割合
- 抗 TNF 療法歴のある被験者のうち、臨床的改善、臨床的寛解又は内視鏡的改善が認められた被験者の割合

5.5.10.2 安全性

試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）、重篤な有害事象、オザニモドの投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係を要約し、また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（12 誘導心電図）及び肺機能検査結果のベースラインからの変化量を評価した。

5.5.11 統計手法

5.5.11.1 被験者数の設定

本試験は UC に対するオザニモド投与試験に以前参加した被験者を対象としたオープンラベル継続投与試験であったため、被験者数の統計学的根拠は設定しなかった。UC 患者を対象としたオザニモドの先行試験に参加した被験者最大 1200 例が、本試験での投与に適格となると予想される。

5.5.11.2 有効性

有効性の評価は、有効性評価項目である臨床的寛解（3 項目による Mayo スコア及び 4 項目による Mayo スコアに基づく臨床的寛解）、臨床的改善（3 項目による Mayo スコア及び 4 項目による Mayo スコアに基づく臨床的改善）、粘膜治癒（内視鏡的定義及び代替定義）、組織学的寛解、及び Mayo スコア（3 項目による Mayo スコア、部分的 Mayo スコア及び 4 項目による Mayo スコア）のベースラインからの変化量を評価することで実施した。ベースラインは、先行試験の初回投与日以前に収集した最終測定値と定義した。その他の有効性解析として、部分的 Mayo スコアに基づく臨床的寛解及び部分的 Mayo スコアに基づく臨床的改善の評価を実施した。また、本試験を通して Mayo サブスコア（排便回数、直腸出血、医師による全般評価、内視鏡所見）も評価した。

5.5.11.3 安全性

安全性は安全性解析対象集団を用いて評価した。安全性解析対象集団には、オザニモドの投与を 1 回以上受けた全被験者を含めた。安全性データは記述統計量を用いて要約した。有害事象はいずれも ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 22.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。全被験者の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、治験薬との因果関係及び重症度を PT 別に要約した。ベースラインは、先行試験（RPC01-3101 試験又は RPC01-202 試験）又は RPC01-3102 試験のいずれかにおけるオザニモドの初回投与以前に収集した最終測定値と定義した。

5.5.12 結果

5.5.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

実施中の本試験に合計で 878 例の被験者を組み入れ、その内訳は先行試験である RPC01-3101 試験全投与群から 824 例、先行試験である RPC01-202 試験のオープンラベル期から 54 例であった。RPC01-3101 試験から本試験に組み入れられた ITT 集団 821 例のうち、430 例（52.4%）が第 46 週来院を完了し、318 例（38.7%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止理由として主な 3 つは、効果不十分（155 例、18.9%）、被験者による同意撤回（98 例、11.9%）及び有害事象（28 例、3.4%）であった。RPC01-202 試験のオープンラベル期から本試験に組み入れられた 54 例については、全例が同意し、治験薬の投与を受けた。

人口統計学的特性及びベースライン特性

先行試験のベースライン時の平均年齢は、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で 41.7 歳、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者で 42.4 歳であった。先行試験のベースラインは、先行試験の初回投与日以前に収集した最終測定値と定義した。平均体重は RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で 74.78 kg、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者で 77.11 kg であった。被験者の大半は白人であった［RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で 731 例（89.0%）、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者で 48 例（88.9%）］。タバコ又はニコチンの使用歴のない被験者が多かった［RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で 559 例（68.1%）、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者で 46 例（85.2%）］。タバコ又はニコチンの現使用者は、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で 46 例（5.6%）、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者で 3 例（5.6%）であった。

本試験に参加した被験者のベースライン時の地域に関する人口統計学的特性は類似しており、両方の先行試験において、北米及び東欧の被験者が組み入れられていた。RPC01-3101 試験から移行した被験者全体では 464 例（56.5%）が東欧、197 例（24.0%）が北米の被験者であり、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者では、47 例（87.0%）が東欧、3 例（5.6%）が北米の被験者であった。

5.5.12.2 有効性

本試験において、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で、オザニモド 0.92 mg の投与により、第 46 週、第 94 週及び第 142 週時点で、臨床的寛解、臨床的改善、内視鏡的改善及びコルチコステロイドフリー寛解の評価項目に関して有効性が維持されることが示された。また、最初の評価時点である第 5 週時点で早くも部分的 Mayo スコアのベースラインからの減少が認められたことから示さ

Approved v2.0

れるとおり、全体として、先行試験で認められた UC 症状のベースラインからの減少が一貫して確認された。

本中間報告のデータカットオフ日時点で、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で 52.4%の被験者が第 46 週来院を完了し、38.7%の被験者が治験薬の投与を中止した。主な治験薬の投与中止理由は、効果不十分（18.9%）、被験者による同意撤回（11.9%）及び有害事象（3.4%）であった。

本報告の有効性の結果は、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体に焦点を当てる。本中間報告では、RPC01-202 試験のオープンラベル期から組み入れられた 54 例に関して、データカットオフ日時点で追跡調査期間が不十分であったため、これらの被験者の有効性データは入手できなかった。

RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で有効性評価項目に必要な全ての評価を完了した被験者（observed case）のデータを以下に示す。

- 第 46 週時点で 42.7%の被験者が臨床的寛解、78.2%の被験者が臨床的改善を示した。半数近くの被験者（49.9%）は内視鏡的改善の基準も満たし、40.9%の被験者はコルチコステロイドフリー寛解を示した。
- 第 94 週時点で有効性はおおむね維持され、49.4%の被験者が臨床的寛解、82.6%の被験者が臨床的改善を示し、56.6%の被験者が内視鏡的改善の基準を満たし、48.1%の被験者がコルチコステロイドフリー寛解を示した。
- 第 142 週時点でも有効性はおおむね維持され、41.5%の被験者が臨床的寛解、80.4%の被験者が臨床的改善を示し、47.6%の被験者が内視鏡的改善の基準を満たし、35.8%の被験者がコルチコステロイドフリー寛解を示した。

全集団と同様に、抗腫瘍壊死因子（TNF）療法歴のある被験者の部分集団でも一貫した有効性が示された。RPC01-3101 試験から移行した被験者全体のうち、抗 TNF 療法歴があり、かつ有効性評価を実施した被験者の結果は以下のとおりであった。

- 第 46 週時点で、27.2%の被験者が臨床的寛解を示した。本部分集団の大半の被験者（69.6%）が臨床的改善、33.1%の被験者が内視鏡的改善、25.4%の被験者がコルチコステロイドフリー寛解を示した。
- 第 94 週時点までに、本部分集団の半数の被験者（50.0%）が臨床的寛解を示し、大半の被験者（81.1%）が臨床的改善を示した。58.5%の被験者が内視鏡的改善、47.4%の被験者がコルチコステロイドフリー寛解を示した。
- 第 142 週時点でも、被験者数は少ないものの（20 例未満）同様の結果が認められた。

RPC01-3101 試験から移行した被験者全体において、部分的 Mayo スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値［標準偏差（SD）］は第 5 週時点で-3.4（2.14）であり、第 94 週時点［-4.6（1.93）］まで減少し続け、その後、本試験に残った被験者において第 142 週時点［-4.4（1.92）］でもおおむね維持された。

Approved v2.0

これらの結果は、中等症から重症の UC 患者で有効性が 142 週まで一貫して維持されることを裏付けるものであった。

5.5.12.3 安全性

RPC01-3101 試験から移行した被験者全体及び RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者で認められた安全性プロファイル及び有害事象は、オザニモドの既知の安全性プロファイル及び中等症から重症の UC 患者で想定される有害事象と一致していた。

本試験における治験薬への曝露期間の平均値（中央値）は、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で 1.17（0.94）年、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者で 0.85（0.86）年であった。

全体として、試験期間中に有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で 62.5%、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者で 37.0%であった。有害事象の概要は、先行試験の投与群間でおおむね同様であった。基礎疾患である UC 症状に一致し、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体又は RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者の 2%以上で報告された有害事象は、潰瘍性大腸炎、悪心、下痢及び貧血であった。

試験期間中に重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で 8.5%、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者で 3.7%であった。試験期間中に死亡が 1 件報告された（RPC01-3101 試験でオザニモド 0.92 mg／オザニモド 0.92 mg 群であった心筋炎の既往歴のある被験者で、本試験の 184 日目に突然死として報告された）。試験期間中に認められた重篤な有害事象の大半は、UC の典型的な症状であった。RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で比較的よくみられた重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎、貧血、腹痛、虫垂炎及び肺炎であった。

有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者の割合は、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で 3.9%、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者で 3.7%であった。

注目すべき有害事象は、$S1P_1$ の調節により生じると考えられる有害事象と定義し、本試験期間中に綿密にモニタリングした。これらの注目すべき有害事象は、徐脈、心伝導異常（第二度以上の房室ブロック）、黄斑浮腫、悪性腫瘍、重篤な感染症又は日和見感染症、肺への影響及び肝臓への影響とした。RPC01-3101 試験から移行した被験者全体で比較的よくみられた注目すべき有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（2.1%）、帯状疱疹（1.5%）及び肝機能検査値上昇（1.1%）であった。RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者で認められた注目すべき有害事象は、ALT 増加（1.9%）及び肝機能検査値上昇（1.9%）であった。大半の注目すべき有害事象の重症度は、軽度から中等度であった。重篤な注目すべき有害事象は、RPC01-3101 試験から移

Approved v2.0

行した被験者全体の 0.5%に認められた。第二度房室ブロック又は第三度房室ブロックを発現した被験者はいなかった。

治験依頼者が特定した注目すべき事象は、重篤な感染症又は日和見感染症、悪性腫瘍、心臓、肺、黄斑浮腫及び肝臓のカテゴリーに該当する事象と定義した。

少数の被験者で、リンパ球数の低値（S1P 調節作用から想定される薬力学的作用）及び好中球数の低値が認められた。3.6%の被験者でベースライン後にリンパ球数が 200 細胞/μL 未満となったが、これらの被験者で帯状疱疹の発現はなかった。

本試験では、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の平均値及び中央値のベースラインからの上昇が認められた。ALT、AST 及び GGT の基準値上限の 3 倍以上の上昇、並びに総ビリルビンの基準値上限の 2 倍以上の上昇が認められた被験者の割合は、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体ではそれぞれ 4.4%、2.0%、11.0%及び 0.4%、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者ではそれぞれ 3.9%、3.9%、9.8%及び 0%であった。試験期間中に、Hy's law に該当する症例及び重度の薬物性肝障害は特定されなかった。

本試験 1 日目では、1 時間ごとに測定した心拍数の投与後 1～6 時間の平均値は、先行試験の投与群を問わず投与前値を上回っていた。本所見は本試験を通して持続していた。本試験 1 日目に、RPC01-3101 試験のオザニモド 0.92 mg／オザニモド 0.92 mg 群で、有害事象として洞性徐脈が 1 件報告され（心拍数の範囲：70～78 bpm）、本事象はデータカットオフ日時点で持続中であった［第 5 週から第 130 週（915 日目）までの心拍数の範囲：69～81 bpm］。

第二度房室ブロック又は第三度房室ブロックを発現した被験者はいなかった。男性被験者 3 例で、Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）がベースライン後に 450 msec 超（範囲：453～457 msec）となったが、本所見は投与を中断することなく回復した。また、女性被験者 1 例でベースライン後の QTcF が 479 msec となった。

ベースライン時の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値（SD）は、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体でそれぞれ 118.1（12.89）mmHg 及び 75.3（8.99）mmHg、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者でそれぞれ 115.1（12.75）mmHg 及び 73.6（7.76）mmHg であった。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから最終測定時までの変化量の平均値（SD）は、RPC01-3101 試験から移行した被験者全体（795 例）でそれぞれ 6.2（11.81）mmHg 及び 2.9（9.24）mmHg、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者（54 例）でそれぞれ 10.6（11.63）mmHg 及び 5.2（8.60）mmHg であった。

肺機能検査の 1 秒量（FEV1）及び努力肺活量（FVC）の平均値は、第 214 週時点でベースラインから数値的にわずかに変化した。RPC01-3101 試験から移行した被験者全体では、本試験における

Approved v2.0

FEV1 及び FVC のベースラインから最終測定来院時までの変化量の平均値（SD）は数値的にわずかに増加した［それぞれ-0.792（11.041）L 及び 0.569（15.030）L］。また、RPC01-202 試験のオープンラベル期から移行した被験者では、本試験における FEV1 及び FVC のベースラインから最終測定来院時までの変化量の平均値（SD）は数値的にわずかに減少した［それぞれ-3.783（11.948）L 及び -0.042（0.609）L］。

本試験で中等症から重症の UC 患者にオザニモドを長期投与（曝露期間は最長 4.3 年）しても、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

5.5.13 結論

活動性 UC 患者にオープンラベル下でオザニモド 0.92 mg を投与したときの忍容性はおおむね良好であった。本中間報告のデータカットオフ日時点で、オザニモドの長期投与を継続した被験者及びプラセボからオザニモドに切り替えた被験者のいずれにおいても、オザニモド投与による新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

オザニモドの安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であり、かつ有効性が維持されたことから、UC 患者に対するオザニモドの経口投与が安全かつ有効であることが示唆された。

Approved v2.0

APPENDIX 1　　RPC01-1905 試験：全ての有害事象（Part 1：安全性解析対象集団：白人）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Caucasian Placebo (N=6)		Caucasian RPC1063 0.25 mg (N=6)		Caucasian RPC1063 0.5 mg (N=7)		Caucasian RPC1063 1 mg (N=6)		Caucasian Total (N=25)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	2 (33.3)	2	1 (16.7)	2	0	0	0	0	3 (12.0)	4
免疫系障害	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1
食物アレルギー	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1
胃腸障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1
腹痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1
接触性皮膚炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1
頚部痛	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1

Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
Source: RPC01-1905 Study CSR Table 14.3.1.2a1

Approved v1.0

APPENDIX 2　　RPC01-1905 試験：全ての有害事象（Part 1：安全性解析対象集団：日本人）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Japanese Placebo (N=6)		Japanese RPC1063 0.25 mg (N=6)		Japanese RPC1063 0.5 mg (N=6)		Japanese RPC1063 1 mg (N=6)		Japanese Total (N=24)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	2 (33.3)	3	1 (16.7)	1	2 (33.3)	2	2 (33.3)	2	7 (29.2)	8
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	5 (20.8)	5
接触性皮膚炎	0	0	0	0	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	3 (12.5)	3
皮膚乾燥	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (4.2)	1
斑状出血	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
筋骨格硬直	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (4.2)	1
月経困難症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (4.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
注入部位疼痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1

Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
Source: RPC01-1905 Study CSR Table 14.3.1.2a2

Approved v1.0

APPENDIX 3　　RPC01-1905 試験：全ての有害事象（Part 2：安全性解析対象集団）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Caucasian Placebo (N=2)		Japanese Placebo (N=2)		Caucasian RPC1063 (N=8)		Japanese RPC1063 (N=8)		Total (N=20)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	0	0	0	0	7 (87.5)	13	2 (25.0)	3	9 (45.0)	16
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1	1 (5.0)	1
不安	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1	1 (5.0)	1
神経系障害	0	0	0	0	3 (37.5)	4	1 (12.5)	2	4 (20.0)	6
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	2	2 (10.0)	3
頭痛	0	0	0	0	2 (25.0)	3	0	0	2 (10.0)	3
胃腸障害	0	0	0	0	3 (37.5)	5	0	0	3 (15.0)	5
便秘	0	0	0	0	3 (37.5)	3	0	0	3 (15.0)	3
おくび	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	1 (5.0)	1
放屁	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	1 (5.0)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	4 (50.0)	4	0	0	4 (20.0)	4
接触性皮膚炎	0	0	0	0	4 (50.0)	4	0	0	4 (20.0)	4

Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term. For the number of events, subjects are counted more than once.
[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
Source: RPC01-1905 Study CSR Table 14.3.1.2b

Approved v1.0

APPENDIX 4　　RPC01-1905 試験：因果関係別の有害事象（Part 1：安全性解析対象集団：白人）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Caucasian Placebo (N=6)		Caucasian RPC1063 0.25 mg (N=6)		Caucasian RPC1063 0.5 mg (N=7)		Caucasian RPC1063 1 mg (N=6)		Caucasian Total (N=25)	
		No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	Not Related	2 (33.3)	2	1 (16.7)	2	0	0	0	0	3 (12.0)	4
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	Not Related	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食物アレルギー	Not Related	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Caucasian Placebo (N=6) No. of Subjects (%)	Caucasian Placebo (N=6) No. of Events	Caucasian RPC1063 0.25 mg (N=6) No. of Subjects (%)	Caucasian RPC1063 0.25 mg (N=6) No. of Events	Caucasian RPC1063 0.5 mg (N=7) No. of Subjects (%)	Caucasian RPC1063 0.5 mg (N=7) No. of Events	Caucasian RPC1063 1 mg (N=6) No. of Subjects (%)	Caucasian RPC1063 1 mg (N=6) No. of Events	Caucasian Total (N=25) No. of Subjects (%)	Caucasian Total (N=25) No. of Events
胃腸障害	Not Related	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	Not Related	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Not Related	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	Not Related	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Caucasian Placebo (N=6) No. of Subjects (%)	Caucasian Placebo (N=6) No. of Events	Caucasian RPC1063 0.25 mg (N=6) No. of Subjects (%)	Caucasian RPC1063 0.25 mg (N=6) No. of Events	Caucasian RPC1063 0.5 mg (N=7) No. of Subjects (%)	Caucasian RPC1063 0.5 mg (N=7) No. of Events	Caucasian RPC1063 1 mg (N=6) No. of Subjects (%)	Caucasian RPC1063 1 mg (N=6) No. of Events	Caucasian Total (N=25) No. of Subjects (%)	Caucasian Total (N=25) No. of Events
筋骨格系および結合組織障害	Not Related	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	Not Related	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term with the maximum relationship to RPC1063. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
Source: RPC01-1905 Study CSR Table 14.3.1.4a1

Approved v1.0

APPENDIX 5　　RPC01-1905 試験：因果関係別の有害事象（Part 1：安全性解析対象集団：日本人）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Japanese Placebo (N=6)		Japanese RPC1063 0.25 mg (N=6)		Japanese RPC1063 0.5 mg (N=6)		Japanese RPC1063 1 mg (N=6)		Japanese Total (N=24)	
		No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	Not Related	1 (16.7)	2	1 (16.7)	1	2 (33.3)	2	2 (33.3)	2	6 (25.0)	7
	Unlikely Related	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Not Related	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	5 (20.8)	5
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	Not Related	0	0	0	0	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	3 (12.5)	3
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Japanese Placebo (N=6) No. of Subjects (%)	Japanese Placebo (N=6) No. of Events	Japanese RPC1063 0.25 mg (N=6) No. of Subjects (%)	Japanese RPC1063 0.25 mg (N=6) No. of Events	Japanese RPC1063 0.5 mg (N=6) No. of Subjects (%)	Japanese RPC1063 0.5 mg (N=6) No. of Events	Japanese RPC1063 1 mg (N=6) No. of Subjects (%)	Japanese RPC1063 1 mg (N=6) No. of Events	Japanese Total (N=24) No. of Subjects (%)	Japanese Total (N=24) No. of Events
皮膚乾燥	Not Related	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (4.2)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	Not Related	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unlikely Related	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unlikely Related	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Japanese Placebo (N=6) No. of Subjects (%)	Japanese Placebo (N=6) No. of Events	Japanese RPC1063 0.25 mg (N=6) No. of Subjects (%)	Japanese RPC1063 0.25 mg (N=6) No. of Events	Japanese RPC1063 0.5 mg (N=6) No. of Subjects (%)	Japanese RPC1063 0.5 mg (N=6) No. of Events	Japanese RPC1063 1 mg (N=6) No. of Subjects (%)	Japanese RPC1063 1 mg (N=6) No. of Events	Japanese Total (N=24) No. of Subjects (%)	Japanese Total (N=24) No. of Events
生殖系および乳房障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (4.2)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	Not Related	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (4.2)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Not Related	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位疼痛	Not Related	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term with the maximum relationship to RPC1063. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
Source: RPC01-1905 Study CSR Table 14.3.1.4a2

Approved v1.0

APPENDIX 6　　RPC01-1905 試験：因果関係別の有害事象（Part 2：安全性解析対象集団）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Caucasian Placebo (N=2)		Japanese Placebo (N=2)		Caucasian RPC1063 (N=8)		Japanese RPC1063 (N=8)		Total (N=20)	
		No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	Not Related	0	0	0	0	6 (75.0)	12	1 (12.5)	1	7 (35.0)	13
	Unlikely Related	0	0	0	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	2	2 (10.0)	3
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1	1 (5.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	Not Related	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1	1 (5.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Caucasian Placebo (N=2)		Japanese Placebo (N=2)		Caucasian RPC1063 (N=8)		Japanese RPC1063 (N=8)		Total (N=20)	
		No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
神経系障害	Not Related	0	0	0	0	3 (37.5)	4	0	0	3 (15.0)	4
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	2	1 (5.0)	2
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	Not Related	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	1 (5.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	2	1 (5.0)	2
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	Not Related	0	0	0	0	2 (25.0)	3	0	0	2 (10.0)	3
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	Not Related	0	0	0	0	2 (25.0)	2	0	0	2 (10.0)	2
	Unlikely Related	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	1 (5.0)	1
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Caucasian Placebo (N=2)		Japanese Placebo (N=2)		Caucasian RPC1063 (N=8)		Japanese RPC1063 (N=8)		Total (N=20)	
		No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
胃腸障害	Not Related	0	0	0	0	2 (25.0)	4	0	0	2 (10.0)	4
	Unlikely Related	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	1 (5.0)	1
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
おくび	Not Related	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	1 (5.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
放屁	Not Related	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	1 (5.0)	1
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Not Related	0	0	0	0	4 (50.0)	4	0	0	4 (20.0)	4
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Caucasian Placebo (N=2)		Japanese Placebo (N=2)		Caucasian RPC1063 (N=8)		Japanese RPC1063 (N=8)		Total (N=20)	
		No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
接触性皮膚炎	Not Related	0	0	0	0	4 (50.0)	4	0	0	4 (20.0)	4
	Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term with the maximum relationship to RPC1063. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
Source: RPC01-1905 Study CSR Table 14.3.1.4b

Approved v1.0

APPENDIX 7　　RPC01-1914 試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Placebo (N=26)		Placebo + PSE (N=24)		Ozanimod (N=28)		Ozanimod + PSE (N=28)		Overall (N=54)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	14 (53.8)	37	2 (8.3)	4	19 (67.9)	43	4 (14.3)	6	34 (63.0)	90
胃腸障害	8 (30.8)	12	0	0	11 (39.3)	15	1 (3.6)	2	19 (35.2)	29
悪心	3 (11.5)	4	0	0	4 (14.3)	5	1 (3.6)	1	7 (13.0)	10
嘔吐	3 (11.5)	3	0	0	3 (10.7)	3	0	0	6 (11.1)	6
便秘	2 (7.7)	2	0	0	2 (7.1)	2	0	0	4 (7.4)	4
腹部不快感	1 (3.8)	1	0	0	1 (3.6)	1	0	0	2 (3.7)	2
下痢	0	0	0	0	2 (7.1)	2	0	0	2 (3.7)	2
腹部膨満	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
腹痛	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
上腹部痛	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
消化不良	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1	1 (1.9)	1
神経系障害	7 (26.9)	12	2 (8.3)	3	4 (14.3)	11	0	0	13 (24.1)	26
頭痛	5 (19.2)	10	2 (8.3)	2	4 (14.3)	9	0	0	11 (20.4)	21
浮動性めまい	2 (7.7)	2	1 (4.2)	1	1 (3.6)	2	0	0	4 (7.4)	5

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Placebo (N=26)		Placebo + PSE (N=24)		Ozanimod (N=28)		Ozanimod + PSE (N=28)		Overall (N=54)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
皮膚および皮下組織障害	1 (3.8)	2	0	0	4 (14.3)	5	0	0	5 (9.3)	7
ざ瘡	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
湿疹	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
紅斑	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
そう痒症	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
皮膚病変	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (7.7)	2	0	0	2 (7.1)	3	0	0	4 (7.4)	5
アレルギー性鼻炎	1 (3.8)	1	0	0	2 (7.1)	2	0	0	3 (5.6)	3
口腔咽頭痛	1 (3.8)	1	0	0	1 (3.6)	1	0	0	2 (3.7)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.8)	2	0	0	2 (7.1)	2	1 (3.6)	1	3 (5.6)	5
適用部位びらん	1 (3.8)	1	0	0	1 (3.6)	1	0	0	2 (3.7)	2
適用部位そう痒感	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
注入部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1	1 (1.9)	1
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Placebo (N=26) No. of Subjects (%)	Placebo (N=26) No. of Events	Placebo + PSE (N=24) No. of Subjects (%)	Placebo + PSE (N=24) No. of Events	Ozanimod (N=28) No. of Subjects (%)	Ozanimod (N=28) No. of Events	Ozanimod + PSE (N=28) No. of Subjects (%)	Ozanimod + PSE (N=28) No. of Events	Overall (N=54) No. of Subjects (%)	Overall (N=54) No. of Events
臨床検査	1 (3.8)	1	0	0	1 (3.6)	1	1 (3.6)	1	3 (5.6)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1	1 (1.9)	1
収縮期血圧低下	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
肝機能検査異常	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.7)	4	1 (4.2)	1	0	0	0	0	3 (5.6)	5
筋骨格痛	1 (3.8)	1	1 (4.2)	1	0	0	0	0	2 (3.7)	2
筋骨格不快感	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
筋肉痛	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
四肢痛	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
精神障害	1 (3.8)	1	0	0	2 (7.1)	3	0	0	3 (5.6)	4
不安	1 (3.8)	1	0	0	1 (3.6)	2	0	0	2 (3.7)	3
不眠症	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)	2	2 (3.7)	2
貧血	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)	2	2 (3.7)	2

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Placebo (N=26)		Placebo + PSE (N=24)		Ozanimod (N=28)		Ozanimod + PSE (N=28)		Overall (N=54)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	2 (7.1)	2	0	0	2 (3.7)	2
挫傷	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
四肢損傷	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
生殖系および乳房障害	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
月経困難症	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
血管障害	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
血腫	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1

Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; PSE, pseudoephedrine.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
Source: RPC01-1914 Study CSR Table 14.3.1.2

Approved v1.0

APPENDIX 8　　RPC01-1914 試験：因果関係別の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=26) No. of Subjects (%)	Placebo (N=26) No. of Events	Placebo + PSE (N=24) No. of Subjects (%)	Placebo + PSE (N=24) No. of Events	Ozanimod (N=28) No. of Subjects (%)	Ozanimod (N=28) No. of Events	Ozanimod + PSE (N=28) No. of Subjects (%)	Ozanimod + PSE (N=28) No. of Events	Overall (N=54) No. of Subjects (%)	Overall (N=54) No. of Events
Any TEAE	Not Suspected	10 (38.5)	31	2 (8.3)	4	12 (42.9)	32	3 (10.7)	5	22 (40.7)	72
	Suspected	4 (15.4)	6	0	0	7 (25.0)	11	1 (3.6)	1	12 (22.2)	18
胃腸障害	Not Suspected	5 (19.2)	8	0	0	6 (21.4)	10	1 (3.6)	2	11 (20.4)	20
	Suspected	3 (11.5)	4	0	0	5 (17.9)	5	0	0	8 (14.8)	9
悪心	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	2 (7.1)	3	1 (3.6)	1	3 (5.6)	5
	Suspected	2 (7.7)	3	0	0	2 (7.1)	2	0	0	4 (7.4)	5
嘔吐	Not Suspected	3 (11.5)	3	0	0	3 (10.7)	3	0	0	6 (11.1)	6
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	Not Suspected	2 (7.7)	2	0	0	2 (7.1)	2	0	0	4 (7.4)	4
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	1 (3.6)	1	0	0	2 (3.7)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	2 (7.1)	2	0	0	2 (3.7)	2
腹部膨満	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
腹痛	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=26)		Placebo + PSE (N=24)		Ozanimod (N=28)		Ozanimod + PSE (N=28)		Overall (N=54)	
		No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
上腹部痛	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	Not Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	Not Suspected	5 (19.2)	10	2 (8.3)	3	1 (3.6)	6	0	0	8 (14.8)	19
	Suspected	2 (7.7)	2	0	0	3 (10.7)	5	0	0	5 (9.3)	7
頭痛	Not Suspected	4 (15.4)	9	2 (8.3)	2	1 (3.6)	6	0	0	7 (13.0)	17
	Suspected	1 (3.8)	1	0	0	3 (10.7)	3	0	0	4 (7.4)	4
浮動性めまい	Not Suspected	1 (3.8)	1	1 (4.2)	1	0	0	0	0	2 (3.7)	2
	Suspected	1 (3.8)	1	0	0	1 (3.6)	2	0	0	2 (3.7)	3
皮膚および皮下組織障害	Not Suspected	1 (3.8)	2	0	0	4 (14.3)	5	0	0	5 (9.3)	7
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	Not Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=26) No. of Subjects (%)	Placebo (N=26) No. of Events	Placebo + PSE (N=24) No. of Subjects (%)	Placebo + PSE (N=24) No. of Events	Ozanimod (N=28) No. of Subjects (%)	Ozanimod (N=28) No. of Events	Ozanimod + PSE (N=28) No. of Subjects (%)	Ozanimod + PSE (N=28) No. of Events	Overall (N=54) No. of Subjects (%)	Overall (N=54) No. of Events
そう痒症	Not Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	Not Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	Not Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	Not Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Not Suspected	2 (7.7)	2	0	0	2 (7.1)	3	0	0	4 (7.4)	5
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	2 (7.1)	2	0	0	3 (5.6)	3
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	1 (3.6)	1	0	0	2 (3.7)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Not Suspected	1 (3.8)	2	0	0	2 (7.1)	2	1 (3.6)	1	3 (5.6)	5
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
適用部位びらん	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	1 (3.6)	1	0	0	2 (3.7)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=26)		Placebo + PSE (N=24)		Ozanimod (N=28)		Ozanimod + PSE (N=28)		Overall (N=54)	
		No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
適用部位そう痒感	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位疼痛	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位血腫	Not Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	1 (3.6)	1	0	0	2 (3.7)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1	1 (1.9)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1	1 (1.9)	1
収縮期血圧低下	Not Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Not Suspected	2 (7.7)	4	1 (4.2)	1	0	0	0	0	3 (5.6)	5
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	Not Suspected	1 (3.8)	1	1 (4.2)	1	0	0	0	0	2 (3.7)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=26) No. of Subjects (%)	Placebo (N=26) No. of Events	Placebo + PSE (N=24) No. of Subjects (%)	Placebo + PSE (N=24) No. of Events	Ozanimod (N=28) No. of Subjects (%)	Ozanimod (N=28) No. of Events	Ozanimod + PSE (N=28) No. of Subjects (%)	Ozanimod + PSE (N=28) No. of Events	Overall (N=54) No. of Subjects (%)	Overall (N=54) No. of Events
筋骨格不快感	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	1 (3.6)	2	0	0	2 (3.7)	3
	Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
不安	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	1 (3.6)	2	0	0	2 (3.7)	3
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
血液およびリンパ系障害	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)	2	2 (3.7)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)	2	2 (3.7)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Not Suspected	0	0	0	0	2 (7.1)	2	0	0	2 (3.7)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	Not Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=26) No. of Subjects (%)	Placebo (N=26) No. of Events	Placebo + PSE (N=24) No. of Subjects (%)	Placebo + PSE (N=24) No. of Events	Ozanimod (N=28) No. of Subjects (%)	Ozanimod (N=28) No. of Events	Ozanimod + PSE (N=28) No. of Subjects (%)	Ozanimod + PSE (N=28) No. of Events	Overall (N=54) No. of Subjects (%)	Overall (N=54) No. of Events
四肢損傷	Not Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	Not Suspected	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	Not Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫	Not Suspected	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0	1 (1.9)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; PSE, pseudoephedrine.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term with the maximum relationship to Ozanimod. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
Source: RPC01-1914 Study CSR Table 14.3.1.4

Approved v1.0

APPENDIX 9　　RPC01-102 試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Group 1 (N=62) n (%)	Combined Placebo (N=62) n (%)	All Subjects (N=124) n (%)
At Least One TEAE	48 (77.4)	46 (74.2)	94 (75.8)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.6)	1 (0.8)
貧血	0	1 (1.6)	1 (0.8)
心臓障害	4 (6.5)	5 (8.1)	9 (7.3)
第一度房室ブロック	1 (1.6)	0	1 (0.8)
第二度房室ブロック	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
動悸	0	1 (1.6)	1 (0.8)
心室性頻脈	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (4.0)
耳および迷路障害	0	1 (1.6)	1 (0.8)
耳痛	0	1 (1.6)	1 (0.8)
胃腸障害	3 (4.8)	9 (14.5)	12 (9.7)
腹部不快感	0	1 (1.6)	1 (0.8)
腹痛	0	1 (1.6)	1 (0.8)
上腹部痛	0	1 (1.6)	1 (0.8)
便秘	3 (4.8)	2 (3.2)	5 (4.0)
下痢	0	1 (1.6)	1 (0.8)

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Group 1 (N=62) n (%)	Combined Placebo (N=62) n (%)	All Subjects (N=124) n (%)
口内乾燥	0	1 (1.6)	1 (0.8)
おくび	0	1 (1.6)	1 (0.8)
鼓腸	0	1 (1.6)	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.6)	1 (0.8)
悪心	0	3 (4.8)	3 (2.4)
嘔吐	0	1 (1.6)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (62.9)	40 (64.5)	79 (63.7)
投与部位反応	39 (62.9)	40 (64.5)	79 (63.7)
感染症および寄生虫症	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (4.0)
咽頭炎	1 (1.6)	0	1 (0.8)
上気道感染	0	2 (3.2)	2 (1.6)
ウイルス感染	1 (1.6)	0	1 (0.8)
外陰部腟炎	0	1 (1.6)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.6)	1 (0.8)
挫傷	0	1 (1.6)	1 (0.8)
臨床検査	5 (8.1)	2 (3.2)	7 (5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	0	1 (0.8)
血圧上昇	1 (1.6)	0	1 (0.8)

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Group 1 (N=62) n (%)	Combined Placebo (N=62) n (%)	All Subjects (N=124) n (%)
肝機能検査異常	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)
筋酵素上昇	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.5)	7 (11.3)	11 (8.9)
背部痛	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
肋軟骨炎	0	2 (3.2)	2 (1.6)
関節過伸展	0	1 (1.6)	1 (0.8)
筋骨格系胸痛	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (4.8)
顎痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)
神経系障害	12 (19.4)	8 (12.9)	20 (16.1)
浮動性めまい	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (3.2)
頭痛	9 (14.5)	7 (11.3)	16 (12.9)
失神寸前の状態	0	1 (1.6)	1 (0.8)
精神障害	0	1 (1.6)	1 (0.8)
白日夢	0	1 (1.6)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (9.7)	2 (3.2)	8 (6.5)
咳嗽	1 (1.6)	0	1 (0.8)
鼻出血	0	1 (1.6)	1 (0.8)
過換気	0	1 (1.6)	1 (0.8)

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Group 1 (N=62) n (%)	Combined Placebo (N=62) n (%)	All Subjects (N=124) n (%)
鼻閉	2 (3.2)	0	2 (1.6)
口腔咽頭痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	2 (3.2)	0	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.2)	0	2 (1.6)
湿疹	1 (1.6)	0	1 (0.8)
蕁麻疹	1 (1.6)	0	1 (0.8)
血管障害	5 (8.1)	2 (3.2)	7 (5.6)
潮紅	0	1 (1.6)	1 (0.8)
起立性低血圧	5 (8.1)	1 (1.6)	6 (4.8)

Group 1: RPC1063 (Day 1-14); Group 2a: Placebo (Day 1-14), moxifloxacin (Day 2); Group 2b: placebo (Day 1-14), moxifloxacin (Day 17)
Note: Group 2a and 2b are pooled together in the Combined Placebo column.
Subjects with more than one category of AE are counted once in each of those categories.
A treatment-emergent AE (TEAE) is an AE that was not present prior to the start of treatment, but appeared following treatment
AEs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 15.1).
Source: RPC01-102 Study CSR Table 14.3.1.2

Approved v1.0

APPENDIX 10　　RPC01-102 試験：治験薬との因果関係別の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
At Least One TEAE	Related	4 (6.5)	2 (3.2)	6 (4.8)
	Probable	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (4.8)
	Possible	6 (9.7)	6 (9.7)	12 (9.7)
	Unlikely	8 (12.9)	8 (12.9)	16 (12.9)
	Unrelated	27 (43.5)	27 (43.5)	54 (43.5)
血液およびリンパ系障害	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	1 (1.6)	1 (0.8)
貧血	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	1 (1.6)	1 (0.8)
心臓障害	Related	0	0	0
	Probable	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
	Possible	2 (3.2)	0	2 (1.6)
	Unlikely	0	2 (3.2)	2 (1.6)
	Unrelated	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (2.4)

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
第一度房室ブロック	Related	0	0	0
	Probable	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0
第二度房室ブロック	Related	0	0	0
	Probable	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Possible	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0
動悸	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unrelated	0	0	0
心室性頻脈	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	Unlikely	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unrelated	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (2.4)

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
耳および迷路障害	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	1 (1.6)	1 (0.8)
耳痛	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	1 (1.6)	1 (0.8)
胃腸障害	Related	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Probable	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Possible	0	4 (6.5)	4 (3.2)
	Unlikely	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (4.0)
	Unrelated	1 (1.6)	0	1 (0.8)
腹部不快感	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
腹痛	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unrelated	0	0	0
上腹部痛	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unrelated	0	0	0
便秘	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unlikely	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)
	Unrelated	1 (1.6)	0	1 (0.8)
下痢	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
口内乾燥	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0
おくび	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unrelated	0	0	0
鼓腸	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0
胃食道逆流性疾患	Related	0	0	0
	Probable	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
悪心	Related	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Probable	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unrelated	0	0	0
嘔吐	Related	0	0	0
	Probable	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unrelated	39 (62.9)	39 (62.9)	78 (62.9)
投与部位反応	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unrelated	39 (62.9)	39 (62.9)	78 (62.9)

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
感染症および寄生虫症	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
	Unrelated	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (2.4)
咽頭炎	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	1 (1.6)	0	1 (0.8)
上気道感染	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	2 (3.2)	2 (1.6)
ウイルス感染	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	Unrelated	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
外陰部腟炎	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unrelated	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	1 (1.6)	1 (0.8)
挫傷	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	1 (1.6)	1 (0.8)
臨床検査	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	Unrelated	4 (6.5)	2 (3.2)	6 (4.8)

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	1 (1.6)	0	1 (0.8)
血圧上昇	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	1 (1.6)	0	1 (0.8)
肝機能検査異常	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	Unrelated	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
筋酵素上昇	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (3.2)
	Unrelated	3 (4.8)	4 (6.5)	7 (5.6)
背部痛	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	Unrelated	0	1 (1.6)	1 (0.8)
肋軟骨炎	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	2 (3.2)	2 (1.6)
	Unrelated	0	0	0
関節過伸展	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	1 (1.6)	1 (0.8)

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
筋骨格系胸痛	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unrelated	3 (4.8)	2 (3.2)	5 (4.0)
顎痛	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	1 (1.6)	0	1 (0.8)
神経系障害	Related	0	0	0
	Probable	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Possible	5 (8.1)	2 (3.2)	7 (5.6)
	Unlikely	5 (8.1)	5 (8.1)	10 (8.1)
	Unrelated	2 (3.2)	0	2 (1.6)
浮動性めまい	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)
	Unlikely	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	Unrelated	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
頭痛	Related	0	0	0
	Probable	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Possible	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (3.2)
	Unlikely	4 (6.5)	5 (8.1)	9 (7.3)
	Unrelated	2 (3.2)	0	2 (1.6)
失神寸前の状態	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	1 (1.6)	1 (0.8)
精神障害	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0
白日夢	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	6 (9.7)	2 (3.2)	8 (6.5)
咳嗽	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	1 (1.6)	0	1 (0.8)
鼻出血	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	1 (1.6)	1 (0.8)
過換気	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	1 (1.6)	1 (0.8)

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
鼻閉	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	2 (3.2)	0	2 (1.6)
口腔咽頭痛	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	1 (1.6)	0	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	2 (3.2)	0	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	Related	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	Probable	0	0	0
	Possible	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
湿疹	Related	0	0	0
	Probable	0	0	0
	Possible	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0
蕁麻疹	Related	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0
血管障害	Related	3 (4.8)	2 (3.2)	5 (4.0)
	Probable	2 (3.2)	0	2 (1.6)
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0
潮紅	Related	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Probable	0	0	0
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class Preferred Term	Relationship to Study Drug	Group 1 N=62 n (%)	Combined Placebo N=62 n (%)	All Subjects N=124 n (%)
起立性低血圧	Related	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (3.2)
	Probable	2 (3.2)	0	2 (1.6)
	Possible	0	0	0
	Unlikely	0	0	0
	Unrelated	0	0	0

Group 1: RPC1063 (Day 1-14); Group 2a: Placebo (Day 1-14), moxifloxacin (Day 2); Group 2b: placebo (Day 1-14), moxifloxacin (Day 17)
Note: Group 2a and 2b are pooled together in the Combined Placebo column.
Subjects with more than one category of AE are counted once in each of those categories.
A treatment-emergent AE (TEAE) is an AE that was not present prior to the start of treatment, but appeared following treatment.
AEs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 15.1).
Source: RPC01-102 Study CSR Table 14.3.1.4

Approved v1.0

APPENDIX 11　　RPC01-1910 試験：全ての有害事象（休薬 3 日間：安全性解析対象集団）

	AA (N=16)				AP (N=2)				PP (N=6)			
	Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2	
System Organ Class[a] Preferred Term[a]	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	10 (62.5)	20	5 (31.3)	5	0	0	0	0	5 (83.3)	7	1 (16.7)	1
神経系障害	2 (12.5)	2	1 (6.3)	1	0	0	0	0	2 (33.3)	3	0	0
浮動性めまい	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
頭痛	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2	0	0
眼障害	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (6.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	AA (N=16)				AP (N=2)				PP (N=6)			
	Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
胃腸障害	2 (12.5)	4	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
下腹部痛	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	1 (6.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸毒性	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (18.8)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	AA (N=16)				AP (N=2)				PP (N=6)			
	Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (31.3)	6	1 (6.3)	1	0	0	0	0	3 (50.0)	3	0	0
医療機器使用部位紅斑	3 (18.8)	3	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	3	0	0
医療機器使用部位刺激感	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位そう痒感	2 (12.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
AA: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Ozanimod 1 mg (Period 2).
AP: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Placebo (Period 2).
PP: Placebo (Period 1) -> Placebo (Period 2)
Source: RPC01-1910 Study CSR Table 14.3.1.2a

APPENDIX 12　　RPC01-1910 試験：全ての有害事象（休薬 7 日間：安全性解析対象集団）

	AA (N=18)				AP (N=2)				PP (N=6)			
	Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2	
System Organ Class[a] Preferred Term[a]	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	12 (66.7)	21	3 (16.7)	4	1 (50.0)	3	0	0	2 (33.3)	4	0	0
感染症および寄生虫症	1 (5.6)	1	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性膣症	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (11.1)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	2 (11.1)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常な夢	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	3 (16.7)	3	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	2 (11.1)	2	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	AA (N=18)				AP (N=2)				PP (N=6)			
	Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (11.1)	3	1 (5.6)	1	1 (50.0)	3	0	0	1 (16.7)	2	0	0
便秘	1 (5.6)	1	0	0	1 (50.0)	2	0	0	1 (16.7)	2	0	0
下腹部痛	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (11.1)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (5.6)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	AA (N=18)				AP (N=2)				PP (N=6)			
	Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (38.9)	7	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2	0	0
医療機器使用部位刺激感	5 (27.8)	5	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2	0	0
医療機器使用部位紅斑	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位そう痒感	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
AA: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Ozanimod 1 mg (Period 2).
AP: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Placebo (Period 2).
PP: Placebo (Period 1) -> Placebo (Period 2)
Source: RPC01-1910 Study CSR Table 14.3.1.2b

Approved v1.0

APPENDIX 13　　RPC01-1910 試験：全ての有害事象（休薬 14 日間：安全性解析対象集団）

	AA (N=16)				AP (N=2)				PP (N=6)			
	Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2	
System Organ Class[a] Preferred Term[a]	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	9 (56.3)	18	2 (12.5)	2	2 (100.0)	8	0	0	3 (50.0)	7	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (6.3)	1	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	1 (6.3)	1	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
精神障害	2 (12.5)	2	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
不安	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感情的苦悩	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
睡眠障害	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	AA (N=16)				AP (N=2)				PP (N=6)			
	Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
神経系障害	4 (25.0)	5	0	0	1 (50.0)	1	0	0	2 (33.3)	2	0	0
頭痛	2 (12.5)	2	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2	0	0
浮動性めまい	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼刺激	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (12.5)	3	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2	0	0
便秘	1 (6.3)	2	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
歯痛	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	AA (N=16)				AP (N=2)				PP (N=6)			
	Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (25.0)	4	0	0	1 (50.0)	2	0	0	1 (16.7)	1	0	0
医療機器使用部位紅斑	1 (6.3)	1	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (16.7)	1	0	0
医療機器使用部位刺激感	3 (18.8)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	AA (N=16)				AP (N=2)				PP (N=6)			
	Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
臨床検査	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (16.7)	1	0	0
収縮期血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (50.0)	2	0	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	0	0	1 (50.0)	2	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
AA: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Ozanimod 1 mg (Period 2).
AP: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Placebo (Period 2).
PP: Placebo (Period 1) -> Placebo (Period 2)
Source: RPC01-1910 Study CSR Table 14.3.1.2c

Approved v1.0

APPENDIX 14　　RPC01-1910 試験：全ての有害事象（Period 1–各休薬期間の合計：安全性解析対象集団）

	AA and AP Combined (N=56)		PP Combined (N=18)	
System Organ Class[a] Preferred Term[a]	**No. of Subjects (%)**	**No. of Events**	**No. of Subjects (%)**	**No. of Events**
Any TEAE	34 (60.7)	70	10 (55.6)	18
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	1	0	0
細菌性膣症	1 (1.8)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (5.4)	3	0	0
貧血	3 (5.4)	3	0	0
精神障害	3 (5.4)	3	1 (5.6)	1
異常な夢	1 (1.8)	1	0	0
不安	1 (1.8)	1	0	0
感情的苦悩	0	0	1 (5.6)	1
睡眠障害	1 (1.8)	1	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	AA and AP Combined (N=56) No. of Subjects (%)	AA and AP Combined (N=56) No. of Events	PP Combined (N=18) No. of Subjects (%)	PP Combined (N=18) No. of Events
神経系障害	10 (17.9)	11	4 (22.2)	5
頭痛	5 (8.9)	5	3 (16.7)	4
浮動性めまい	3 (5.4)	3	1 (5.6)	1
意識消失	1 (1.8)	1	0	0
失神寸前の状態	1 (1.8)	1	0	0
振戦	1 (1.8)	1	0	0
眼障害	2 (3.6)	2	0	0
眼瞼刺激	1 (1.8)	1	0	0
霧視	1 (1.8)	1	0	0
心臓障害	1 (1.8)	1	0	0
動悸	1 (1.8)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.6)	3	0	0
鼻出血	1 (1.8)	2	0	0
気胸	1 (1.8)	1	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	AA and AP Combined (N=56) No. of Subjects (%)	AA and AP Combined (N=56) No. of Events	PP Combined (N=18) No. of Subjects (%)	PP Combined (N=18) No. of Events
胃腸障害	7 (12.5)	13	4 (22.2)	5
便秘	4 (7.1)	6	2 (11.1)	3
下腹部痛	2 (3.6)	2	0	0
歯痛	1 (1.8)	1	1 (5.6)	1
上腹部痛	0	0	1 (5.6)	1
下痢	1 (1.8)	1	0	0
口内乾燥	1 (1.8)	1	0	0
消化不良	1 (1.8)	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (10.7)	7	0	0
紅斑	1 (1.8)	1	0	0
嵌入爪	1 (1.8)	1	0	0
発疹	1 (1.8)	1	0	0
紅斑性皮疹	1 (1.8)	1	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.8)	2	0	0
皮膚病変	1 (1.8)	1	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	AA and AP Combined (N=56) No. of Subjects (%)	AA and AP Combined (N=56) No. of Events	PP Combined (N=18) No. of Subjects (%)	PP Combined (N=18) No. of Events
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.6)	2	0	0
筋痙縮	1 (1.8)	1	0	0
筋緊張	1 (1.8)	1	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	1	0	0
月経困難症	1 (1.8)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (30.4)	19	5 (27.8)	6
医療機器使用部位紅斑	6 (10.7)	6	4 (22.2)	4
医療機器使用部位刺激感	9 (16.1)	9	1 (5.6)	2
医療機器使用部位そう痒感	3 (5.4)	3	0	0
疼痛	1 (1.8)	1	0	0
臨床検査	1 (1.8)	1	1 (5.6)	1
収縮期血圧低下	0	0	1 (5.6)	1
肝機能検査異常	1 (1.8)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.6)	3	0	0
口腔内損傷	1 (1.8)	1	0	0
肉離れ	1 (1.8)	2	0	0

Abbreviations: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
AA: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Ozanimod 1 mg (Period 2).
AP: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Placebo (Period 2).
PP: Placebo (Period 1) -> Placebo (Period 2)
Source: RPC01-1910 Study CSR Table 14.3.1.2d

Approved v1.0

APPENDIX 15　　RPC01-1910 試験：因果関係別の有害事象（休薬 3 日間：安全性解析対象集団）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=16) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 1 No. of Events	AA (N=16) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
Any TEAE	Not Suspected	4 (25.0)	11	3 (18.8)	3	0	0	0	0	3 (50.0)	4	1 (16.7)	1
	Suspected	6 (37.5)	9	2 (12.5)	2	0	0	0	0	2 (33.3)	3	0	0
神経系障害	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	2 (12.5)	2	1 (6.3)	1	0	0	0	0	2 (33.3)	3	0	0
浮動性めまい	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
頭痛	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2	0	0
眼障害	Not Suspected	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	Not Suspected	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=16) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 1 No. of Events	AA (N=16) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
心臓障害	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Not Suspected	1 (6.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	Not Suspected	1 (6.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	Not Suspected	0	1	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
	Suspected	2 (12.5)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=16) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 1 No. of Events	AA (N=16) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
消化不良	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸毒性	Not Suspected	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	2 (12.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=16) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 1 No. of Events	AA (N=16) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
筋骨格系および結合組織障害	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Not Suspected	5 (31.3)	6	1 (6.3)	1	0	0	0	0	3 (50.0)	3	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位紅斑	Not Suspected	3 (18.8)	3	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	3	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位刺激感	Not Suspected	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位そう痒感	Not Suspected	2 (12.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=16) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 1 No. of Events	AA (N=16) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
臨床検査	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term with the maximum relationship to Ozanimod. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
AA: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Ozanimod 1 mg (Period 2).
AP: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Placebo (Period 2).
PP: Placebo (Period 1) -> Placebo (Period 2)
Source: RPC01-1910 Study CSR Table 14.3.1.4a

Approved v1.0

APPENDIX 16　　RPC01-1910 試験：因果関係別の有害事象（休薬 7 日間：安全性解析対象集団）

		AA (N=18)				AP (N=2)				PP (N=6)			
		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2	
System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	Not Suspected	7 (38.9)	15	2 (11.1)	3	0	0	0	0	2 (33.3)	4	0	0
	Suspected	5 (27.8)	6	1 (5.6)	1	1 (50.0)	3	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	Not Suspected	1 (5.6)	1	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性膣症	Not Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	Not Suspected	0	0	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	Not Suspected	2 (11.1)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	Not Suspected	2 (11.1)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=18) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=18) Period 1 No. of Events	AA (N=18) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=18) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
精神障害	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常な夢	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	Not Suspected	2 (11.1)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (5.6)	1	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	Not Suspected	2 (11.1)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Not Suspected	0	0	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	Not Suspected	0	0	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=18) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=18) Period 1 No. of Events	AA (N=18) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=18) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
胃腸障害	Not Suspected	0	0	1 (5.6)	1	0	0	0	0	1 (16.7)	2	0	0
	Suspected	2 (11.1)	3	0	0	1 (50.0)	3	0	0	0	0	0	0
便秘	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2	0	0
	Suspected	1 (5.6)	1	0	0	1 (50.0)	2	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
悪心	Not Suspected	0	0	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=18) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=18) Period 1 No. of Events	AA (N=18) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=18) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
皮膚および皮下組織障害	Not Suspected	1 (5.6)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	Not Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	Not Suspected	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Not Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	Not Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Not Suspected	7 (38.9)	7	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位刺激感	Not Suspected	5 (27.8)	5	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=18) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=18) Period 1 No. of Events	AA (N=18) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=18) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
医療機器使用部位紅斑	Not Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位そう痒感	Not Suspected	1 (5.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term with the maximum relationship to Ozanimod. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
AA: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Ozanimod 1 mg (Period 2).
AP: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Placebo (Period 2).
PP: Placebo (Period 1) -> Placebo (Period 2)
Source: RPC01-1910 Study CSR Table 14.3.1.4b

Approved v1.0

APPENDIX 17　　RPC01-1910 試験：因果関係別の有害事象（休薬 14 日間：安全性解析対象集団）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=16)				AP (N=2)				PP (N=6)			
		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Period 1		Period 2	
		No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	Not Suspected	5 (31.3)	13	2 (12.5)	2	1 (50.0)	7	0	0	2 (33.3)	6	0	0
	Suspected	4 (25.0)	5	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (16.7)	1	0	0
感染症および寄生虫症	Not Suspected	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	Not Suspected	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	Not Suspected	0	0	1 (6.3)	1	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	Not Suspected	0	0	1 (6.3)	1	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=16) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 1 No. of Events	AA (N=16) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
感情的苦悩	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	Not Suspected	2 (12.5)	3	0	0	1 (50.0)	1	0	0	2 (33.3)	2	0	0
	Suspected	2 (12.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	Not Suspected	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=16) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 1 No. of Events	AA (N=16) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
振戦	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼刺激	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Not Suspected	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気胸	Not Suspected	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
	Suspected	1 (6.3)	2	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
便秘	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	1 (6.3)	2	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=16) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 1 No. of Events	AA (N=16) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
上腹部痛	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=16) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 1 No. of Events	AA (N=16) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
生殖系および乳房障害	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Not Suspected	4 (25.0)	4	0	0	1 (50.0)	2	0	0	1 (16.7)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位紅斑	Not Suspected	1 (6.3)	1	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (16.7)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位刺激感	Not Suspected	3 (18.8)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	Not Suspected	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA (N=16) Period 1 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 1 No. of Events	AA (N=16) Period 2 No. of Subjects (%)	AA (N=16) Period 2 No. of Events	AP (N=2) Period 1 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 1 No. of Events	AP (N=2) Period 2 No. of Subjects (%)	AP (N=2) Period 2 No. of Events	PP (N=6) Period 1 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 1 No. of Events	PP (N=6) Period 2 No. of Subjects (%)	PP (N=6) Period 2 No. of Events
臨床検査	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
収縮期血圧低下	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Not Suspected	0	0	0	0	1 (50.0)	2	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	Not Suspected	0	0	0	0	1 (50.0)	2	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term with the maximum relationship to Ozanimod. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
AA: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Ozanimod 1 mg (Period 2).
AP: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Placebo (Period 2).
PP: Placebo (Period 1) -> Placebo (Period 2)
Source: RPC01-1910 Study CSR Table 14.3.1.4c

Approved v1.0

APPENDIX 18　　RPC01-1910 試験：因果関係別の有害事象（Period 1–各休薬期間の合計：安全性解析対象集団）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA and AP Combined (N=56) No. of Subjects (%)	AA and AP Combined (N=56) No. of Events	PP Combined (N=18) No. of Subjects (%)	PP Combined (N=18) No. of Events
Any TEAE	Not Suspected	17 (30.4)	46	7 (38.9)	14
	Suspected	17 (30.4)	24	3 (16.7)	4
感染症および寄生虫症	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
細菌性膣症	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	Not Suspected	3 (5.4)	3	0	0
	Suspected	0	0	0	0
貧血	Not Suspected	3 (5.4)	3	0	0
	Suspected	0	0	0	0
精神障害	Not Suspected	1 (1.8)	1	1 (5.6)	1
	Suspected	2 (3.6)	2	0	0
異常な夢	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0
不安	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
感情的苦悩	Not Suspected	0	0	1 (5.6)	1
	Suspected	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA and AP Combined (N=56) No. of Subjects (%)	AA and AP Combined (N=56) No. of Events	PP Combined (N=18) No. of Subjects (%)	PP Combined (N=18) No. of Events
睡眠障害	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0
神経系障害	Not Suspected	5 (8.9)	6	2 (11.1)	2
	Suspected	5 (8.9)	5	2 (11.1)	3
頭痛	Not Suspected	3 (5.4)	3	2 (11.1)	2
	Suspected	2 (3.6)	2	1 (5.6)	2
浮動性めまい	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	3 (5.4)	3	1 (5.6)	1
意識消失	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
失神寸前の状態	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
振戦	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
眼障害	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0
眼瞼刺激	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
霧視	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA and AP Combined (N=56) No. of Subjects (%)	AA and AP Combined (N=56) No. of Events	PP Combined (N=18) No. of Subjects (%)	PP Combined (N=18) No. of Events
心臓障害	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0
動悸	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Not Suspected	2 (3.6)	3	0	0
	Suspected	0	0	0	0
鼻出血	Not Suspected	1 (1.8)	2	0	0
	Suspected	0	0	0	0
気胸	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
胃腸障害	Not Suspected	1 (1.8)	2	3 (16.7)	4
	Suspected	6 (10.7)	11	1 (5.6)	1
便秘	Not Suspected	1 (1.8)	1	1 (5.6)	2
	Suspected	3 (5.4)	5	1 (5.6)	1
下腹部痛	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	2 (3.6)	2	0	0
歯痛	Not Suspected	1 (1.8)	1	1 (5.6)	1
	Suspected	0	0	0	0
上腹部痛	Not Suspected	0	0	1 (5.6)	1
	Suspected	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA and AP Combined (N=56) No. of Subjects (%)	AA and AP Combined (N=56) No. of Events	PP Combined (N=18) No. of Subjects (%)	PP Combined (N=18) No. of Events
下痢	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0
口内乾燥	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0
消化不良	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	1 (1.8)	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	Not Suspected	3 (5.4)	4	0	0
	Suspected	3 (5.4)	3	0	0
紅斑	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
嵌入爪	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
発疹	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0
紅斑性皮疹	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	Not Suspected	0	1	0	0
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0
皮膚病変	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA and AP Combined (N=56) No. of Subjects (%)	AA and AP Combined (N=56) No. of Events	PP Combined (N=18) No. of Subjects (%)	PP Combined (N=18) No. of Events
筋骨格系および結合組織障害	Not Suspected	2 (3.6)	2	0	0
	Suspected	0	0	0	0
筋痙縮	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
筋緊張	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
月経困難症	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Not Suspected	17 (30.4)	19	5 (27.8)	6
	Suspected	0	0	0	0
医療機器使用部位紅斑	Not Suspected	6 (10.7)	6	4 (22.2)	4
	Suspected	0	0	0	0
医療機器使用部位刺激感	Not Suspected	9 (16.1)	9	1 (5.6)	2
	Suspected	0	0	0	0
医療機器使用部位そう痒感	Not Suspected	3 (5.4)	3	0	0
	Suspected	0	0	0	0
疼痛	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	AA and AP Combined (N=56) No. of Subjects (%)	AA and AP Combined (N=56) No. of Events	PP Combined (N=18) No. of Subjects (%)	PP Combined (N=18) No. of Events
臨床検査	Not Suspected	0	0	1 (5.6)	1
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0
収縮期血圧低下	Not Suspected	0	0	1 (5.6)	1
	Suspected	0	0	0	0
肝機能検査異常	Not Suspected	0	0	0	0
	Suspected	1 (1.8)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Not Suspected	2 (3.6)	3	0	0
	Suspected	0	0	0	0
口腔内損傷	Not Suspected	1 (1.8)	1	0	0
	Suspected	0	0	0	0
肉離れ	Not Suspected	1 (1.8)	2	0	0
	Suspected	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term with the maximum relationship to Ozanimod. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
AA: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Ozanimod 1 mg (Period 2).
AP: Ozanimod 0.25/0.5/1 mg (Period 1) -> Placebo (Period 2).
PP: Placebo (Period 1) -> Placebo (Period 2)
Source: RPC01-1910 Study CSR Table 14.3.1.4d

Approved v1.0

APPENDIX 19　　RPC01-1911 試験：全ての有害事象（パート A：白人、安全性解析対象集団）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Placebo (N=6)		Ozanimod 0.5 mg (N=12)		Ozanimod 1 mg (N=12)		Ozanimod 2 mg (N=12)		Total Ozanimod (N=36)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	3 (50.0)	9	7 (58.3)	14	5 (41.7)	6	4 (33.3)	6	16 (44.4)	26
胃腸障害	1 (16.7)	1	3 (25.0)	4	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	5 (13.9)	6
便秘	0	0	2 (16.7)	2	0	0	1 (8.3)	1	3 (8.3)	3
腹部不快感	1 (16.7)	1	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
腹痛	0	0	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
下痢	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
感染症および寄生虫症	0	0	1 (8.3)	2	2 (16.7)	2	1 (8.3)	1	4 (11.1)	5
胃腸炎	0	0	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	0	0	2 (5.6)	2
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	2 (5.6)	2
細菌性結膜炎	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
神経系障害	1 (16.7)	1	1 (8.3)	2	1 (8.3)	1	2 (16.7)	2	4 (11.1)	5
頭痛	0	0	1 (8.3)	2	1 (8.3)	1	2 (16.7)	2	4 (11.1)	5
傾眠	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Placebo (N=6)		Ozanimod 0.5 mg (N=12)		Ozanimod 1 mg (N=12)		Ozanimod 2 mg (N=12)		Total Ozanimod (N=36)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (8.3)	1	2 (5.6)	2
処置によるめまい	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.8)	1
眼障害	0	0	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
結膜出血	0	0	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	2	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
疲労	1 (16.7)	1	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
活力増進	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
季節性アレルギー	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
筋肉痛	0	0	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
関節痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Placebo (N=6)		Ozanimod 0.5 mg (N=12)		Ozanimod 1 mg (N=12)		Ozanimod 2 mg (N=12)		Total Ozanimod (N=36)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
精神障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.8)	1
多幸気分	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.8)	1
異常な夢	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
口腔咽頭痛	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
斑状出血	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
血管障害	1 (16.7)	1	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
ほてり	1 (16.7)	1	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
生殖系および乳房障害	2 (33.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	2 (33.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviation: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
Source: RPC01-1911 Study CSR Table 14.3.1.2a

Approved v1.0

APPENDIX 20　　RPC01-1911 試験：全ての有害事象（パート B：日本人、安全性解析対象集団）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Placebo (N=6)		Ozanimod 0.5 mg (N=11)		Ozanimod 1 mg (N=10)		Ozanimod 2 mg (N=12)		Total Ozanimod (N=33)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	1 (16.7)	2	4 (36.4)	4	5 (50.0)	11	5 (41.7)	12	14 (42.4)	27
胃腸障害	1 (16.7)	1	2 (18.2)	2	4 (40.0)	7	3 (25.0)	5	9 (27.3)	14
便秘	0	0	0	0	3 (30.0)	4	1 (8.3)	1	4 (12.1)	5
下痢	0	0	0	0	2 (20.0)	2	2 (16.7)	2	4 (12.1)	4
腹痛	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (8.3)	1	2 (6.1)	2
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (8.3)	1	2 (6.1)	2
口唇乾燥	0	0	1 (9.1)	1	0	0	0	0	1 (3.0)	1
胃食道逆流性疾患	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	2 (18.2)	2	1 (10.0)	1	2 (16.7)	2	5 (15.2)	5
胃腸炎	0	0	1 (9.1)	1	1 (10.0)	1	1 (8.3)	1	3 (9.1)	3
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (9.1)	1	0	0	0	0	1 (3.0)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	2 (20.0)	2	1 (8.3)	1	3 (9.1)	3
そう痒症	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (8.3)	1	2 (6.1)	2
発疹	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (3.0)	1

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Placebo (N=6)		Ozanimod 0.5 mg (N=11)		Ozanimod 1 mg (N=10)		Ozanimod 2 mg (N=12)		Total Ozanimod (N=33)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	2	2 (6.1)	2
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	2	2 (6.1)	2
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
耳痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
関節損傷	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (3.0)	1
背部痛	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (3.0)	1
神経系障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviation: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
Source: RPC01-1911 Study CSR Table 14.3.1.2b

Approved v1.0

APPENDIX 21　　RPC01-1911 試験：因果関係別の有害事象（パート A：白人、安全性解析対象集団）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=6)		Ozanimod 0.5 mg (N=12)		Ozanimod 1 mg (N=12)		Ozanimod 2 mg (N=12)		Total Ozanimod (N=36)	
		No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	Not Suspected	2 (33.3)	8	7 (58.3)	14	5 (41.7)	6	3 (25.0)	5	15 (41.7)	25
	Suspected	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.8)	1
胃腸障害	Not Suspected	1 (16.7)	1	3 (25.0)	4	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	5 (13.9)	6
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	Not Suspected	0	0	2 (16.7)	2	0	0	1 (8.3)	1	3 (8.3)	3
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	Not Suspected	1 (16.7)	1	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	Not Suspected	0	0	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	2	2 (16.7)	2	1 (8.3)	1	4 (11.1)	5
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	0	0	2 (5.6)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	Not Suspected	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	2 (5.6)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=6) No. of Subjects (%)	Placebo (N=6) No. of Events	Ozanimod 0.5 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 0.5 mg (N=12) No. of Events	Ozanimod 1 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 1 mg (N=12) No. of Events	Ozanimod 2 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 2 mg (N=12) No. of Events	Total Ozanimod (N=36) No. of Subjects (%)	Total Ozanimod (N=36) No. of Events
細菌性結膜炎	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	Not Suspected	1 (16.7)	1	1 (8.3)	2	1 (8.3)	1	2 (16.7)	2	4 (11.1)	5
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	2	1 (8.3)	1	2 (16.7)	2	4 (11.1)	5
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	Not Suspected	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (8.3)	1	2 (5.6)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置によるめまい	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	Not Suspected	0	0	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	Not Suspected	0	0	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=6) No. of Subjects (%)	Placebo (N=6) No. of Events	Ozanimod 0.5 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 0.5 mg (N=12) No. of Events	Ozanimod 1 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 1 mg (N=12) No. of Events	Ozanimod 2 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 2 mg (N=12) No. of Events	Total Ozanimod (N=36) No. of Subjects (%)	Total Ozanimod (N=36) No. of Events
一般・全身障害および投与部位の状態	Not Suspected	1 (16.7)	2	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	Not Suspected	1 (16.7)	1	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
活力増進	Not Suspected	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Not Suspected	1 (16.7)	1	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	Not Suspected	0	0	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	Not Suspected	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=6) No. of Subjects (%)	Placebo (N=6) No. of Events	Ozanimod 0.5 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 0.5 mg (N=12) No. of Events	Ozanimod 1 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 1 mg (N=12) No. of Events	Ozanimod 2 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 2 mg (N=12) No. of Events	Total Ozanimod (N=36) No. of Subjects (%)	Total Ozanimod (N=36) No. of Events
精神障害	Not Suspected	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.8)	1
多幸気分	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.8)	1
異常な夢	Not Suspected	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	Not Suspected	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
	Suspected	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=6) No. of Subjects (%)	Placebo (N=6) No. of Events	Ozanimod 0.5 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 0.5 mg (N=12) No. of Events	Ozanimod 1 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 1 mg (N=12) No. of Events	Ozanimod 2 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 2 mg (N=12) No. of Events	Total Ozanimod (N=36) No. of Subjects (%)	Total Ozanimod (N=36) No. of Events
生殖系および乳房障害	Not Suspected	2 (33.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	Not Suspected	2 (33.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviation: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term with the maximum relationship to Ozanimod. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
Source: RPC01-1911 Study CSR Table 14.3.1.4a

Approved v1.0

APPENDIX 22　　RPC01-1911 試験：因果関係別の有害事象（パート B：日本人、安全性解析対象集団）

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=6)		Ozanimod 0.5 mg (N=11)		Ozanimod 1 mg (N=10)		Ozanimod 2 mg (N=12)		Total Ozanimod (N=33)	
		No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	Not Suspected	1 (16.7)	2	4 (36.4)	4	5 (50.0)	11	3 (25.0)	9	12 (36.4)	24
	Suspected	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	3	2 (6.1)	3
胃腸障害	Not Suspected	1 (16.7)	1	2 (18.2)	2	4 (40.0)	7	1 (8.3)	3	7 (21.2)	12
	Suspected	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	2	2 (6.1)	2
便秘	Not Suspected	0	0	0	0	3 (30.0)	4	1 (8.3)	1	4 (12.1)	5
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	Not Suspected	0	0	0	0	2 (20.0)	2	0	0	2 (6.1)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	2	2 (6.1)	2
腹痛	Not Suspected	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (8.3)	1	2 (6.1)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	Not Suspected	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (8.3)	1	2 (6.1)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	Not Suspected	0	0	1 (9.1)	1	0	0	0	0	1 (3.0)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	Not Suspected	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=6) No. of Subjects (%)	Placebo (N=6) No. of Events	Ozanimod 0.5 mg (N=11) No. of Subjects (%)	Ozanimod 0.5 mg (N=11) No. of Events	Ozanimod 1 mg (N=10) No. of Subjects (%)	Ozanimod 1 mg (N=10) No. of Events	Ozanimod 2 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 2 mg (N=12) No. of Events	Total Ozanimod (N=33) No. of Subjects (%)	Total Ozanimod (N=33) No. of Events
感染症および寄生虫症	Not Suspected	0	0	2 (18.2)	2	1 (10.0)	1	2 (16.7)	2	5 (15.2)	5
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	Not Suspected	0	0	1 (9.1)	1	1 (10.0)	1	1 (8.3)	1	3 (9.1)	3
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	Not Suspected	0	0	1 (9.1)	1	0	0	0	0	1 (3.0)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Not Suspected	0	0	0	0	2 (20.0)	2	1 (8.3)	1	3 (9.1)	3
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	Not Suspected	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (8.3)	1	2 (6.1)	2
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	Not Suspected	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (3.0)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
口腔咽頭痛	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1

Approved v1.0

System Organ Class[a] Preferred Term[a]	Relationship	Placebo (N=6) No. of Subjects (%)	Placebo (N=6) No. of Events	Ozanimod 0.5 mg (N=11) No. of Subjects (%)	Ozanimod 0.5 mg (N=11) No. of Events	Ozanimod 1 mg (N=10) No. of Subjects (%)	Ozanimod 1 mg (N=10) No. of Events	Ozanimod 2 mg (N=12) No. of Subjects (%)	Ozanimod 2 mg (N=12) No. of Events	Total Ozanimod (N=33) No. of Subjects (%)	Total Ozanimod (N=33) No. of Events
耳および迷路障害	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷	Not Suspected	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (3.0)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Not Suspected	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (3.0)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	Not Suspected	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (3.0)	1
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	Not Suspected	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	Not Suspected	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suspected	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviation: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: Subjects with multiple events within a system organ class/preferred term are counted only once in the system organ class/preferred term with the maximum relationship to Ozanimod. For the number of events, subjects are counted more than once.

[a] Coded using MedDRA Version 18.1.
Source: RPC01-1911 Study CSR Table 14.3.1.4b

Approved v1.0

APPENDIX 23　　RPC01-3103 試験：全ての有害事象（導入期、安全性解析対象集団）

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
Total Number of TEAEs	71	97	93	190
Subjects With ≥ 1 TEAE[b]	36 (55.4) 71	40 (58.8) 97	38 (58.5) 93	78 (58.6) 190
感染症および寄生虫症	13 (20.0) 14	9 (13.2) 11	8 (12.3) 10	17 (12.8) 21
上咽頭炎	4 (6.2) 5	5 (7.4) 5	5 (7.7) 6	10 (7.5) 11
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (3.1) 2	2 (2.9) 2	1 (1.5) 1	3 (2.3) 3
帯状疱疹	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
爪囲炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
肺炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
鼻前庭炎	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
歯周炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
気管支炎	1 (1.5) 1	0	0	0
麦粒腫	1 (1.5) 1	0	0	0
歯髄炎	1 (1.5) 1	0	0	0
腎盂腎炎	1 (1.5) 1	0	0	0
副鼻腔炎	1 (1.5) 1	0	0	0
扁桃炎	1 (1.5) 1	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
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）	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
良性毛包腫瘍	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
血液およびリンパ系障害	2 (3.1) 2	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
白血球減少症	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
貧血	1 (1.5) 1	0	0	0
リンパ節症	1 (1.5) 1	0	0	0
内分泌障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
クッシング様症状	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
代謝および栄養障害	1 (1.5) 1	4 (5.9) 4	2 (3.1) 2	6 (4.5) 6
食欲減退	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
高リン血症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
糖尿病	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
高コレステロール血症	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
高血糖	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
２型糖尿病	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
脱水	1 (1.5) 1	0	0	0

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
精神障害	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (3.1) 2	3 (2.3) 3
不眠症	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
双極性障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
神経系障害	6 (9.2) 9	6 (8.8) 6	8 (12.3) 11	14 (10.5) 17
頭痛	4 (6.2) 7	4 (5.9) 4	4 (6.2) 6	8 (6.0) 10
傾眠	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
感覚鈍麻	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
肋間神経痛	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
振戦	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
迷走神経障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
体位性めまい	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
浮動性めまい	1 (1.5) 1	0	0	0
眼障害	2 (3.1) 2	2 (2.9) 2	2 (3.1) 2	4 (3.0) 4
高眼圧症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
網膜出血	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
霧視	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
硝子体浮遊物	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
結膜出血	1 (1.5) 1	0	0	0
眼充血	1 (1.5) 1	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
耳および迷路障害	2 (3.1) 2	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
回転性めまい	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
耳不快感	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
難聴	1 (1.5) 1	0	0	0
耳鳴	1 (1.5) 1	0	0	0
心臓障害	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (3.1) 2	3 (2.3) 3
右脚ブロック	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
洞性徐脈	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
洞性不整脈	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
血管障害	0	2 (2.9) 2	1 (1.5) 1	3 (2.3) 3
静脈炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
高血圧	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.1) 3	7 (10.3) 10	3 (4.6) 3	10 (7.5) 13
口腔咽頭不快感	0	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
咳嗽	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
鼻出血	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
口腔咽頭痛	1 (1.5) 1	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
喉頭痛	0	1 (1.5) 4	0	1 (0.8) 4
鼻閉	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
間質性肺疾患	1 (1.5) 2	0	0	0
胃腸障害	7 (10.8) 8	18 (26.5) 22	12 (18.5) 15	30 (22.6) 37
潰瘍性大腸炎	1 (1.5) 1	4 (5.9) 6	4 (6.2) 4	8 (6.0) 10
上腹部痛	1 (1.5) 1	2 (2.9) 2	1 (1.5) 1	3 (2.3) 3
腹部不快感	1 (1.5) 1	1 (1.5) 2	1 (1.5) 1	2 (1.5) 3
便秘	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
悪心	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
下痢	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
腸炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
おくび	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
メレナ	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
粘液便	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
歯周病	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
齲歯	1 (1.5) 1	3 (4.4) 3	0	3 (2.3) 3
腹痛	1 (1.5) 1	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
消化不良	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2

Approved v1.0

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
口内炎	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
大腸ポリープ	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
裂肛	1 (1.5) 1	0	0	0
歯の障害	1 (1.5) 1	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	3 (4.6) 3	4 (3.0) 4
肝機能異常	1 (1.5) 1	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
薬物性肝障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
非アルコール性脂肪性肝炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
皮膚および皮下組織障害	5 (7.7) 6	4 (5.9) 4	4 (6.2) 4	8 (6.0) 8
発疹	1 (1.5) 1	2 (2.9) 2	1 (1.5) 1	3 (2.3) 3
ざ瘡	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
脱毛症	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
皮膚腫瘤	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
皮膚炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
皮脂欠乏症	1 (1.5) 1	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (1.5) 1	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.5) 1	0	0	0

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
筋骨格系および結合組織障害	9 (13.8) 11	6 (8.8) 7	7 (10.8) 7	13 (9.8) 14
関節痛	1 (1.5) 1	2 (2.9) 2	3 (4.6) 3	5 (3.8) 5
背部痛	5 (7.7) 5	2 (2.9) 2	3 (4.6) 3	5 (3.8) 5
関節炎	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
筋骨格痛	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
四肢痛	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
弾発指	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
筋骨格系胸痛	1 (1.5) 1	0	0	0
筋骨格硬直	1 (1.5) 1	0	0	0
腱鞘炎	1 (1.5) 1	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
尿路結石	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
尿管結石症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
生殖系および乳房障害	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (3.1) 2	3 (2.3) 3
乳房石灰化	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
月経困難症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
月経中間期出血	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
閉経期症状	1 (1.5) 1	0	0	0

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.7) 5	10 (14.7) 13	5 (7.7) 10	15 (11.3) 23
発熱	2 (3.1) 2	6 (8.8) 8	2 (3.1) 6	8 (6.0) 14
倦怠感	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (3.1) 2	3 (2.3) 3
悪寒	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
末梢性浮腫	2 (3.1) 2	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
疲労	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
注射部位疼痛	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
非心臓性胸痛	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
臨床検査	0	6 (8.8) 6	5 (7.7) 7	11 (8.3) 13
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5) 1	2 (3.1) 2	3 (2.3) 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	2 (1.5) 2
肝機能検査値上昇	0	2 (2.9) 2	1 (1.5) 1	3 (2.3) 3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
ビタミンＢ１２減少	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
肝酵素上昇	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.6) 4	3 (4.4) 3	6 (9.2) 8	9 (6.8) 11
創傷	0	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
挫傷	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
熱中症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
処置後下痢	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
皮膚擦過傷	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
熱傷	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
有毒性刺傷	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
動物咬傷	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
足関節部骨折	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
免疫反応	3 (4.6) 4	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1

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

[a] 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.
[c] Total number of events.
Source: RPC01-3103 Study CSR Table 14.3.1.2A

Approved v1.0

APPENDIX 24　　RPC01-3103 試験：全ての有害事象（導入期及び維持期、安全性解析対象集団）

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
Total Number of TEAEs	97	224	202	426
Subjects With ≥ 1 TEAE[b]	43 (66.2) 97	51 (75.0) 224	51 (78.5) 202	102 (76.7) 426
感染症および寄生虫症	21 (32.3) 24	21 (30.9) 33	21 (32.3) 25	42 (31.6) 58
上咽頭炎	6 (9.2) 8	10 (14.7) 11	9 (13.8) 10	19 (14.3) 21
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (4.6) 3	4 (5.9) 4	5 (7.7) 5	9 (6.8) 9
帯状疱疹	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (3.1) 2	3 (2.3) 3
口腔ヘルペス	0	2 (2.9) 2	1 (1.5) 1	3 (2.3) 3
コロナウイルス感染	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
感染性腸炎	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
歯周炎	1 (1.5) 1	1 (1.5) 2	1 (1.5) 1	2 (1.5) 3
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
爪囲炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
肺炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
上気道感染	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
膀胱炎	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
胃腸炎	2 (3.1) 2	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
鼻前庭炎	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2

Approved v1.0

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
歯肉炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
麦粒腫	2 (3.1) 2	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
副鼻腔炎	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
白癬感染	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
気管支炎	1 (1.5) 1	0	0	0
細菌性腸炎	1 (1.5) 1	0	0	0
歯髄炎	1 (1.5) 1	0	0	0
腎盂腎炎	1 (1.5) 1	0	0	0
皮膚感染	1 (1.5) 1	0	0	0
扁桃炎	1 (1.5) 1	0	0	0
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）	0	2 (2.9) 2	1 (1.5) 1	3 (2.3) 3
脂漏性角化症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
良性毛包腫瘍	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
皮膚乳頭腫	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
血液およびリンパ系障害	2 (3.1) 2	2 (2.9) 3	1 (1.5) 1	3 (2.3) 4
リンパ球減少症	0	1 (1.5) 2	1 (1.5) 1	2 (1.5) 3
白血球減少症	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
貧血	1 (1.5) 1	0	0	0

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
リンパ節症	1 (1.5) 1	0	0	0
免疫系障害	1 (1.5) 1	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
アナフィラキシー反応	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
季節性アレルギー	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
内分泌障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
クッシング様症状	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
代謝および栄養障害	1 (1.5) 1	4 (5.9) 4	4 (6.2) 5	8 (6.0) 9
高コレステロール血症	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
食欲減退	0	0	1 (1.5) 2	1 (0.8) 2
脂質異常症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
高リン血症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
糖尿病	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
高血糖	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
２型糖尿病	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
脱水	1 (1.5) 1	0	0	0
精神障害	1 (1.5) 1	2 (2.9) 2	4 (6.2) 4	6 (4.5) 6
不眠症	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	3 (4.6) 3	4 (3.0) 4

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
双極性障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
適応障害	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
神経系障害	7 (10.8) 11	12 (17.6) 26	14 (21.5) 22	26 (19.5) 48
頭痛	4 (6.2) 8	8 (11.8) 20	6 (9.2) 12	14 (10.5) 32
浮動性めまい	2 (3.1) 2	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
傾眠	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
感覚鈍麻	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
肋間神経痛	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
意識消失	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
片頭痛	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
振戦	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
三叉神経痛	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
迷走神経障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
頚髄神経根障害	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
体位性めまい	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
片麻痺	0	1 (1.5) 2	0	1 (0.8) 2
緊張性頭痛	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
眼障害	2 (3.1) 2	4 (5.9) 5	5 (7.7) 5	9 (6.8) 10
高眼圧症	0	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2

Approved v1.0

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
ドライアイ	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
黄斑浮腫	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
網膜出血	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
霰粒腫	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
潰瘍性角膜炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
霧視	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
硝子体浮遊物	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
結膜出血	1 (1.5) 1	0	0	0
眼充血	1 (1.5) 1	0	0	0
耳および迷路障害	2 (3.1) 2	2 (2.9) 2	4 (6.2) 9	6 (4.5) 11
回転性めまい	0	0	3 (4.6) 5	3 (2.3) 5
メニエール病	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 3	2 (1.5) 4
耳鳴	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
耳不快感	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
難聴	1 (1.5) 1	0	0	0
心臓障害	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (3.1) 2	3 (2.3) 3
右脚ブロック	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
洞性徐脈	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
洞性不整脈	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
血管障害	0	2 (2.9) 2	3 (4.6) 3	5 (3.8) 5
起立性低血圧	0	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
静脈炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
高血圧	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.1) 3	10 (14.7) 32	5 (7.7) 5	15 (11.3) 37
咳嗽	0	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
口腔咽頭不快感	0	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
口腔咽頭痛	1 (1.5) 1	3 (4.4) 3	1 (1.5) 1	4 (3.0) 4
鼻出血	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
呼吸困難	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
喉頭不快感	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
喉頭痛	0	1 (1.5) 23	0	1 (0.8) 23
鼻閉	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
間質性肺疾患	1 (1.5) 2	0	0	0
胃腸障害	9 (13.8) 10	29 (42.6) 38	21 (32.3) 32	50 (37.6) 70
潰瘍性大腸炎	1 (1.5) 1	4 (5.9) 6	4 (6.2) 4	8 (6.0) 10
悪心	1 (1.5) 1	2 (2.9) 2	3 (4.6) 3	5 (3.8) 5

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
便秘	0	1 (1.5) 1	3 (4.6) 3	4 (3.0) 4
腹痛	1 (1.5) 1	4 (5.9) 4	2 (3.1) 2	6 (4.5) 6
歯周病	0	2 (2.9) 2	2 (3.1) 2	4 (3.0) 4
下痢	0	1 (1.5) 1	2 (3.1) 3	3 (2.3) 4
上腹部痛	1 (1.5) 1	2 (2.9) 2	1 (1.5) 1	3 (2.3) 3
腹部不快感	1 (1.5) 1	1 (1.5) 2	1 (1.5) 2	2 (1.5) 4
食中毒	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
直腸炎	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
口角口唇炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.5) 2	1 (0.8) 2
腸炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
おくび	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
機能性胃腸障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
胃炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
メレナ	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
粘液便	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
齲歯	2 (3.1) 2	5 (7.4) 5	0	5 (3.8) 5
口内炎	0	3 (4.4) 5	0	3 (2.3) 5
消化不良	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
大腸ポリープ	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
過敏性腸症候群	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
裂肛	1 (1.5) 1	0	0	0
痔出血	1 (1.5) 1	0	0	0
歯の障害	1 (1.5) 1	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.5) 2	1 (1.5) 1	4 (6.2) 4	5 (3.8) 5
肝機能異常	1 (1.5) 2	0	3 (4.6) 3	3 (2.3) 3
薬物性肝障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
非アルコール性脂肪性肝炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
皮膚および皮下組織障害	7 (10.8) 8	8 (11.8) 10	9 (13.8) 11	17 (12.8) 21
発疹	1 (1.5) 1	2 (2.9) 2	2 (3.1) 2	4 (3.0) 4
ざ瘡	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
脱毛症	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
接触皮膚炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
湿疹	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
汗疹	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
爪甲剥離症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
皮膚腫瘤	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
蕁麻疹	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
円形脱毛症	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
アンドロゲン性脱毛症	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
皮脂欠乏症	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
皮膚炎	0	1 (1.5) 2	0	1 (0.8) 2
アレルギー性皮膚炎	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
皮膚嚢腫	1 (1.5) 1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (16.9) 13	13 (19.1) 18	11 (16.9) 15	24 (18.0) 33
背部痛	5 (7.7) 5	5 (7.4) 8	6 (9.2) 6	11 (8.3) 14
関節痛	2 (3.1) 2	4 (5.9) 4	4 (6.2) 6	8 (6.0) 10
関節炎	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
滑液包炎	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
頚部痛	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
四肢痛	1 (1.5) 1	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
筋骨格痛	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
関節周囲炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
腱鞘炎	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
弾発指	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
関節腫脹	1 (1.5) 1	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (1.5) 1	0	0	0
筋骨格硬直	1 (1.5) 1	0	0	0

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
腎および尿路障害	0	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
尿路結石	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
尿管結石症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
生殖系および乳房障害	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (3.1) 2	3 (2.3) 3
乳房石灰化	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
月経困難症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
月経中間期出血	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
閉経期症状	1 (1.5) 1	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (10.8) 7	16 (23.5) 19	11 (16.9) 30	27 (20.3) 49
発熱	3 (4.6) 3	11 (16.2) 13	7 (10.8) 24	18 (13.5) 37
倦怠感	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	3 (4.6) 3	4 (3.0) 4
末梢性浮腫	3 (4.6) 3	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
悪寒	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
非心臓性胸痛	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
疲労	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
注射部位疼痛	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
臨床検査	2 (3.1) 2	10 (14.7) 14	9 (13.8) 13	19 (14.3) 27
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	3 (4.6) 3	4 (3.0) 4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	5 (7.4) 5	2 (3.1) 2	7 (5.3) 7
肝機能検査値上昇	0	2 (2.9) 2	2 (3.1) 2	4 (3.0) 4
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	2 (3.1) 2	3 (2.3) 4
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (3.1) 2	3 (2.3) 3
ビタミンＢ１２減少	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
体重増加	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
肝酵素上昇	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
アミラーゼ増加	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
傷害、中毒および処置合併症	4 (6.2) 6	7 (10.3) 9	7 (10.8) 10	14 (10.5) 19
創傷	0	2 (2.9) 2	2 (3.1) 2	4 (3.0) 4
挫傷	0	1 (1.5) 1	2 (3.1) 2	3 (2.3) 3
熱中症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
処置後下痢	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
皮膚擦過傷	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
熱傷	0	0	1 (1.5) 2	1 (0.8) 2
有毒性刺傷	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
動物咬傷	0	2 (2.9) 2	0	2 (1.5) 2
足関節部骨折	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
骨挫傷	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
免疫反応	3 (4.6) 5	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
靭帯捻挫	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
耳介血腫	1 (1.5) 1	0	0	0

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

[a] 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.
[c] Total number of events.
Source: RPC01-3103 Study CSR Table 14.3.1.2B

Approved v1.0

APPENDIX 25　　RPC01-3103 試験：全ての有害事象（オープンラベル継続投与期、安全性解析対象集団）

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
Total Number of TEAEs	230	155	218	603
Subjects With ≥ 1 TEAE[d]	53 (94.6) 230	41 (73.2) 155	43 (76.8) 218	137 (81.5) 603
感染症および寄生虫症	35 (62.5) 65	22 (39.3) 50	25 (44.6) 55	82 (48.8) 170
ＣＯＶＩＤ－１９	18 (32.1) 18	9 (16.1) 9	10 (17.9) 10	37 (22.0) 37
上咽頭炎	13 (23.2) 16	13 (23.2) 20	8 (14.3) 15	34 (20.2) 51
蜂巣炎	0	0	3 (5.4) 5	3 (1.8) 5
コロナウイルス感染	1 (1.8) 1	0	3 (5.4) 3	4 (2.4) 4
帯状疱疹	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	2 (3.6) 2	5 (3.0) 5
口腔ヘルペス	0	2 (3.6) 2	2 (3.6) 2	4 (2.4) 4
感染性腸炎	0	1 (1.8) 1	2 (3.6) 3	3 (1.8) 4
偽膜性大腸炎	0	0	2 (3.6) 3	2 (1.2) 3
咽頭炎	2 (3.6) 2	2 (3.6) 2	1 (1.8) 1	5 (3.0) 5
虫垂炎	0	1 (1.8) 3	1 (1.8) 3	2 (1.2) 6
胃腸炎	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	3 (1.8) 3
爪囲炎	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	3 (1.8) 3
サイトメガロウイルス感染	1 (1.8) 1	0	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
腹膜膿瘍	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
鼻炎	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
足部白癬	1 (1.8) 2	0	1 (1.8) 1	2 (1.2) 3
腟感染	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
インフルエンザ	0	2 (3.6) 2	0	2 (1.2) 2
副鼻腔炎	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	0	3 (1.8) 3
膀胱炎	2 (3.6) 3	1 (1.8) 1	0	3 (1.8) 4
精巣上体炎	0	1 (1.8) 2	0	1 (0.6) 2
歯周炎	3 (5.4) 3	1 (1.8) 1	0	4 (2.4) 4
外陰部炎	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
アデノウイルス結膜炎	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
細菌性結膜炎	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
ウイルス性腸炎	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
毛包炎	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
せつ	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
歯肉炎	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
麦粒腫	2 (3.6) 2	0	0	2 (1.2) 2
歯冠周囲炎	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
レンサ球菌感染	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
上気道感染	2 (3.6) 3	0	0	2 (1.2) 3
尿路感染	2 (3.6) 2	0	0	2 (1.2) 2

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
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）	3 (5.4) 3	1 (1.8) 1	3 (5.4) 3	7 (4.2) 7
乳房の良性新生物	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
リンパ増殖性障害	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
脂漏性角化症	1 (1.8) 1	0	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
肝臓血管腫	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
シュワン細胞腫	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
精巣癌	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
血液およびリンパ系障害	11 (19.6) 13	6 (10.7) 7	7 (12.5) 10	24 (14.3) 30
リンパ球減少症	9 (16.1) 9	4 (7.1) 4	5 (8.9) 6	18 (10.7) 19
貧血	0	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
凝固因子異常	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
好酸球増加症	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
鉄欠乏性貧血	1 (1.8) 1	0	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
白血球減少症	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0	2 (1.2) 2
好中球減少症	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0	2 (1.2) 2
大球性貧血	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
免疫系障害	4 (7.1) 5	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	6 (3.6) 7
季節性アレルギー	3 (5.4) 4	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	5 (3.0) 6

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
内分泌障害	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	3 (1.8) 3
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
甲状腺機能亢進症	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
甲状腺腫瘤	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
代謝および栄養障害	2 (3.6) 2	1 (1.8) 1	4 (7.1) 4	7 (4.2) 7
低亜鉛血症	0	0	2 (3.6) 2	2 (1.2) 2
脱水	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
２型糖尿病	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
高コレステロール血症	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
高脂血症	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
高尿酸血症	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
精神障害	1 (1.8) 2	1 (1.8) 1	1 (1.8) 2	3 (1.8) 5
不眠症	1 (1.8) 2	1 (1.8) 1	1 (1.8) 2	3 (1.8) 5
神経系障害	17 (30.4) 18	4 (7.1) 5	8 (14.3) 11	29 (17.3) 34
頭痛	11 (19.6) 11	2 (3.6) 2	4 (7.1) 6	17 (10.1) 19
浮動性めまい	1 (1.8) 1	0	2 (3.6) 3	3 (1.8) 4

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
ヘルペス後神経痛	0	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
味覚不全	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
片頭痛	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0	2 (1.2) 2
神経痛	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
手根管症候群	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
脳梗塞	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
頚髄神経根障害	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
緊張性頭痛	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
振戦	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
眼障害	7 (12.5) 7	1 (1.8) 1	6 (10.7) 8	14 (8.3) 16
網膜出血	0	0	2 (3.6) 2	2 (1.2) 2
ドライアイ	0	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
眼精疲労	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
角膜炎	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
眼充血	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
高眼圧症	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
後嚢部混濁	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
白内障	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
緑内障	2 (3.6) 2	0	0	2 (1.2) 2
眼部不快感	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
霧視	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
視力障害	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
硝子体浮遊物	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
耳および迷路障害	0	4 (7.1) 5	5 (8.9) 7	9 (5.4) 12
耳鳴	0	0	2 (3.6) 2	2 (1.2) 2
メニエール病	0	1 (1.8) 2	1 (1.8) 1	2 (1.2) 3
突発性難聴	0	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
回転性めまい	0	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
感音性難聴	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
耳痛	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
聴力低下	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
心臓障害	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	4 (2.4) 4
徐脈	1 (1.8) 1	0	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
洞性徐脈	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
動悸	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
血管障害	5 (8.9) 5	2 (3.6) 3	0	7 (4.2) 8
動脈解離	0	1 (1.8) 2	0	1 (0.6) 2
高血圧	5 (8.9) 5	1 (1.8) 1	0	6 (3.6) 6

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (16.1) 11	7 (12.5) 10	3 (5.4) 5	19 (11.3) 26
咳嗽	4 (7.1) 4	3 (5.4) 3	2 (3.6) 2	9 (5.4) 9
口腔咽頭痛	3 (5.4) 3	2 (3.6) 2	1 (1.8) 3	6 (3.6) 8
喘息	2 (3.6) 2	1 (1.8) 1	0	3 (1.8) 3
副鼻腔出血	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
上気道の炎症	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
声帯の炎症	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
咳喘息	2 (3.6) 2	0	0	2 (1.2) 2
胃腸障害	11 (19.6) 23	14 (25.0) 16	18 (32.1) 32	43 (25.6) 71
上腹部痛	1 (1.8) 3	1 (1.8) 1	3 (5.4) 3	5 (3.0) 7
口内炎	1 (1.8) 1	0	3 (5.4) 4	4 (2.4) 5
腹痛	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	4 (2.4) 4
潰瘍性大腸炎	1 (1.8) 2	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	4 (2.4) 5
便秘	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	4 (2.4) 4
下痢	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	4 (2.4) 4
悪心	0	1 (1.8) 1	2 (3.6) 6	3 (1.8) 7
痔核	1 (1.8) 1	3 (5.4) 3	1 (1.8) 1	5 (3.0) 5
齲歯	4 (7.1) 5	1 (1.8) 2	1 (1.8) 1	6 (3.6) 8

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
痔出血	0	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
裂肛	1 (1.8) 1	0	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
肛門そう痒症	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
腸炎	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
食中毒	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
機能性胃腸障害	0	0	1 (1.8) 2	1 (0.6) 2
好酸球性胃腸炎	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
腹部不快感	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
血便排泄	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
歯の病的破折	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
歯周病	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
腹部膨満	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
下腹部痛	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
慢性胃炎	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
歯の知覚過敏	1 (1.8) 2	0	0	1 (0.6) 2
大腸ポリープ	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
口内知覚過敏	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
肝胆道系障害	7 (12.5) 7	5 (8.9) 7	7 (12.5) 7	19 (11.3) 21
肝機能異常	1 (1.8) 1	3 (5.4) 4	5 (8.9) 5	9 (5.4) 10

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
脂肪肝	1 (1.8) 1	0	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
肝障害	2 (3.6) 2	0	1 (1.8) 1	3 (1.8) 3
胆石症	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
胆嚢ポリープ	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0	2 (1.2) 2
肝嚢胞	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
肝不全	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
過形成性胆嚢症	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
皮膚および皮下組織障害	8 (14.3) 8	7 (12.5) 9	4 (7.1) 4	19 (11.3) 21
ざ瘡	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	3 (1.8) 3
紅斑	0	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
湿疹	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
肥厚性瘢痕	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
脱毛症	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
円形脱毛症	0	1 (1.8) 2	0	1 (0.6) 2
アトピー性皮膚炎	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0	2 (1.2) 2
皮下出血	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
そう痒症	3 (5.4) 3	1 (1.8) 1	0	4 (2.4) 4
発疹	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
皮膚嚢腫	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
皮膚乾燥	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
紫斑	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
筋骨格系および結合組織障害	12 (21.4) 16	9 (16.1) 14	10 (17.9) 14	31 (18.5) 44
背部痛	3 (5.4) 4	2 (3.6) 3	3 (5.4) 3	8 (4.8) 10
関節痛	2 (3.6) 3	5 (8.9) 7	2 (3.6) 2	9 (5.4) 12
椎間板突出	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	3 (1.8) 3
軟骨石灰化症	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
顎骨の外骨腫	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
筋痙縮	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
筋肉痛	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
骨壊死	0	0	1 (1.8) 2	1 (0.6) 2
骨粗鬆症	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
四肢痛	2 (3.6) 2	0	1 (1.8) 1	3 (1.8) 3
関節拘縮	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
筋力低下	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
変形性脊椎症	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
大腿骨寛骨臼インピンジメント	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
筋骨格硬直	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
変形性関節症	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
膿疱性骨関節炎	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
滑液嚢腫	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
腱鞘炎	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
腎および尿路障害	0	1 (1.8) 1	2 (3.6) 3	3 (1.8) 4
尿路結石	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
尿管結石症	0	0	1 (1.8) 2	1 (0.6) 2
腎嚢胞	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
生殖系および乳房障害	3 (5.4) 3	2 (3.6) 2	2 (3.6) 2	7 (4.2) 7
月経困難症	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
性器出血	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
無月経	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
不規則月経	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
良性前立腺肥大症	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
子宮頚部上皮異形成	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
腟出血	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (25.0) 21	4 (7.1) 4	11 (19.6) 19	29 (17.3) 44
発熱	9 (16.1) 15	4 (7.1) 4	9 (16.1) 10	22 (13.1) 29
倦怠感	2 (3.6) 2	0	2 (3.6) 2	4 (2.4) 4
注入部位溢出	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
穿刺部位疼痛	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
口渇	0	0	1 (1.8) 4	1 (0.6) 4
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
胸部不快感	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
腫瘤	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
末梢性浮腫	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
異物感	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
臨床検査	8 (14.3) 14	8 (14.3) 11	3 (5.4) 21	19 (11.3) 46
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (7.1) 4	3 (5.4) 3	1 (1.8) 3	8 (4.8) 10
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6) 2	2 (3.6) 2	1 (1.8) 1	5 (3.0) 5
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.8) 1	0	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
白血球百分率数異常	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
リンパ球数減少	1 (1.8) 2	0	1 (1.8) 5	2 (1.2) 7
好中球数減少	0	0	1 (1.8) 5	1 (0.6) 5
白血球数減少	0	0	1 (1.8) 5	1 (0.6) 5
肝機能検査値上昇	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	0	3 (1.8) 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6) 2	1 (1.8) 1	0	3 (1.8) 3
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
血中尿素増加	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
肝酵素上昇	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0	2 (1.2) 2
肝機能検査異常	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
傷害、中毒および処置合併症	4 (7.1) 5	4 (7.1) 4	4 (7.1) 7	12 (7.1) 16
挫傷	1 (1.8) 1	0	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
靭帯捻挫	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
処置後出血	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
処置による疼痛	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
ストーマ部皮膚炎	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
熱傷	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
創合併症	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
節足動物咬傷	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
熱中症	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
免疫反応	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
損傷	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
皮膚裂傷	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
歯牙破折	3 (5.4) 3	0	0	3 (1.8) 3

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

[a] Coded using MedDRA, version 26.0.
[b] "Placebo", "Ozanimod 0.46 mg", and "Ozanimod 0.92 mg" indicate treatment groups that subjects were randomized to on Day 1.
[c] "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 on Day 1.
[d] A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.
[e] Total number of events.

Approved v1.0

Randomized treatment groups at Induction period are used for the tabulation.
Source: RPC01-3103 Study CSR Table 14.3.1.2C

Approved v1.0

APPENDIX 26　　RPC01-3103 試験：治験薬と関連のある有害事象（導入期、安全性解析対象集団）

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
Total Number of TEAEs	11	14	19	33
Subjects With ≥ 1 Possible, Probable, or Related TEAE[b]	9 (13.8) 11	10 (14.7) 14	15 (23.1) 19	25 (18.8) 33
感染症および寄生虫症	1 (1.5) 1	2 (2.9) 2	1 (1.5) 1	3 (2.3) 3
帯状疱疹	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
上咽頭炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
歯周炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
扁桃炎	1 (1.5) 1	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
白血球減少症	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
神経系障害	3 (4.6) 3	2 (2.9) 2	2 (3.1) 2	4 (3.0) 4
傾眠	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
頭痛	2 (3.1) 2	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
体位性めまい	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
浮動性めまい	1 (1.5) 1	0	0	0

Approved v1.0

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
耳および迷路障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
回転性めまい	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
心臓障害	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
洞性徐脈	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
洞性不整脈	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5) 2	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
口腔咽頭不快感	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
口腔咽頭痛	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
間質性肺疾患	1 (1.5) 2	0	0	0
胃腸障害	0	2 (2.9) 3	1 (1.5) 1	3 (2.3) 4
腹部不快感	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
潰瘍性大腸炎	0	1 (1.5) 2	0	1 (0.8) 2
口内炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
肝胆道系障害	1 (1.5) 1	0	3 (4.6) 3	3 (2.3) 3
肝機能異常	1 (1.5) 1	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
薬物性肝障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5) 1	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.5) 1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
関節痛	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
関節炎	1 (1.5) 1	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
尿路結石	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
倦怠感	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
発熱	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
末梢性浮腫	1 (1.5) 1	0	0	0
臨床検査	0	3 (4.4) 3	4 (6.2) 6	7 (5.3) 9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5) 1	2 (3.1) 2	3 (2.3) 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	2 (1.5) 2
肝機能検査値上昇	0	2 (2.9) 2	1 (1.5) 1	3 (2.3) 3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1

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

[a] 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.

[c] Total number of events.

Source: RPC01-3103 Study CSR Table 14.3.1.10A

Approved v1.0

APPENDIX 27　　RPC01-3103 試験：治験薬と関連のある有害事象（導入期及び維持期、安全性解析対象集団）

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
Total Number of TEAEs	11	40	30	70
Subjects With ≥ 1 Possible, Probable, or Related TEAE[b]	9 (13.8) 11	14 (20.6) 40	21 (32.3) 30	35 (26.3) 70
感染症および寄生虫症	1 (1.5) 1	4 (5.9) 5	2 (3.1) 2	6 (4.5) 7
帯状疱疹	0	1 (1.5) 1	2 (3.1) 2	3 (2.3) 3
歯肉炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
上咽頭炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
歯周炎	0	1 (1.5) 2	0	1 (0.8) 2
扁桃炎	1 (1.5) 1	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (2.9) 3	1 (1.5) 1	3 (2.3) 4
リンパ球減少症	0	1 (1.5) 2	1 (1.5) 1	2 (1.5) 3
白血球減少症	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
神経系障害	3 (4.6) 3	4 (5.9) 15	2 (3.1) 2	6 (4.5) 17
頭痛	2 (3.1) 2	2 (2.9) 13	1 (1.5) 1	3 (2.3) 14
傾眠	0	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
体位性めまい	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1

Approved v1.0

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
浮動性めまい	1 (1.5) 1	0	0	0
眼障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
黄斑浮腫	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
耳および迷路障害	0	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
回転性めまい	0	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
心臓障害	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
洞性徐脈	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
洞性不整脈	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5) 2	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
口腔咽頭不快感	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
口腔咽頭痛	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
間質性肺疾患	1 (1.5) 2	0	0	0
胃腸障害	0	3 (4.4) 4	1 (1.5) 2	4 (3.0) 6
腹部不快感	0	0	1 (1.5) 2	1 (0.8) 2
潰瘍性大腸炎	0	1 (1.5) 2	0	1 (0.8) 2
悪心	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
口内炎	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
肝胆道系障害	1 (1.5) 1	0	3 (4.6) 3	3 (2.3) 3
肝機能異常	1 (1.5) 1	0	2 (3.1) 2	2 (1.5) 2
薬物性肝障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	1 (1.5) 2	2 (1.5) 3
爪甲剥離症	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
発疹	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
円形脱毛症	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
蕁麻疹	1 (1.5) 1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5) 1	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
関節痛	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
関節炎	1 (1.5) 1	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
尿路結石	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
倦怠感	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.46 mg (N=68) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod 0.92 mg (N=65) n[b] (%) #e[c]	Ozanimod Total (N=133) n[b] (%) #e[c]
発熱	0	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
末梢性浮腫	1 (1.5) 1	0	0	0
臨床検査	0	6 (8.8) 9	6 (9.2) 10	12 (9.0) 19
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5) 1	3 (4.6) 3	4 (3.0) 4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	4 (5.9) 4	2 (3.1) 2	6 (4.5) 6
肝機能検査値上昇	0	2 (2.9) 2	2 (3.1) 2	4 (3.0) 4
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	2 (3.1) 2	3 (2.3) 4
体重増加	0	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1

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

[a] 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.

[c] Total number of events.

Source: RPC01-3103 Study CSR Table 14.3.1.10B

Approved v1.0

APPENDIX 28　　RPC01-3103 試験：治験薬と関連のある有害事象（オープンラベル継続投与期、安全性解析対象集団）

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
Total Number of TEAEs	42	31	40	113
Subjects With ≥ 1 Possible, Probable, or Related TEAE[d]	20 (35.7) 42	17 (30.4) 31	15 (26.8) 40	52 (31.0) 113
感染症および寄生虫症	3 (5.4) 5	5 (8.9) 5	0	8 (4.8) 10
帯状疱疹	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	0	3 (1.8) 3
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0	2 (1.2) 2
感染性腸炎	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
口腔ヘルペス	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
レンサ球菌感染	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
上気道感染	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
尿路感染	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
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) 1	0	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
リンパ増殖性障害	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
シュワン細胞腫	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
血液およびリンパ系障害	9 (16.1) 11	5 (8.9) 6	5 (8.9) 6	19 (11.3) 23
リンパ球減少症	9 (16.1) 9	4 (7.1) 4	5 (8.9) 6	18 (10.7) 19

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
白血球減少症	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0	2 (1.2) 2
好中球減少症	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0	2 (1.2) 2
内分泌障害	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
甲状腺腫瘤	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
神経系障害	3 (5.4) 3	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	5 (3.0) 5
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
頭痛	2 (3.6) 2	1 (1.8) 1	0	3 (1.8) 3
浮動性めまい	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
眼障害	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
霧視	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
心臓障害	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	4 (2.4) 4
徐脈	1 (1.8) 1	0	1 (1.8) 1	2 (1.2) 2
洞性徐脈	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
動悸	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
血管障害	4 (7.1) 4	0	0	4 (2.4) 4
高血圧	4 (7.1) 4	0	0	4 (2.4) 4

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0	2 (1.2) 2
咳嗽	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
咳喘息	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
肝胆道系障害	2 (3.6) 2	1 (1.8) 1	3 (5.4) 3	6 (3.6) 6
肝機能異常	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	4 (2.4) 4
肝障害	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
肝不全	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8) 1	2 (3.6) 4	0	3 (1.8) 5
脱毛症	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
円形脱毛症	0	1 (1.8) 2	0	1 (0.6) 2
紅斑	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
そう痒症	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.6) 4	1 (1.8) 1	3 (1.8) 5
筋肉痛	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
関節痛	0	1 (1.8) 3	0	1 (0.6) 3
筋力低下	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1

System Organ Class[a]/ Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.46 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Ozanimod 0.92 mg[b] (N=56) n[d] (%) #e[e]	Total[c] (N=168) n[d] (%) #e[e]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.6) 2	0	3 (5.4) 6	5 (3.0) 8
発熱	1 (1.8) 1	0	2 (3.6) 2	3 (1.8) 3
口渇	0	0	1 (1.8) 4	1 (0.6) 4
異物感	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1
臨床検査	6 (10.7) 9	5 (8.9) 8	3 (5.4) 20	14 (8.3) 37
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (5.4) 3	3 (5.4) 3	1 (1.8) 3	7 (4.2) 9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	1 (1.8) 1	4 (2.4) 4
白血球百分率数異常	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.6) 1
リンパ球数減少	1 (1.8) 2	0	1 (1.8) 5	2 (1.2) 7
好中球数減少	0	0	1 (1.8) 5	1 (0.6) 5
白血球数減少	0	0	1 (1.8) 5	1 (0.6) 5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0	2 (1.2) 2
血中尿素増加	0	1 (1.8) 1	0	1 (0.6) 1
肝酵素上昇	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0	2 (1.2) 2
肝機能検査値上昇	1 (1.8) 1	0	0	1 (0.6) 1

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

[a] Coded using MedDRA, version 26.0.
[b] "Placebo", "Ozanimod 0.46 mg", and "Ozanimod 0.92 mg" indicate treatment groups that subjects were randomized to on Day 1.
[c] "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 on Day 1.
[d] A subject that reports an event more than once is counted only once within each system organ class/preferred term for that event.

[e] Total number of events.
Randomized treatment groups at Induction period are used for the tabulation.
Source: RPC01-3103 Study CSR Table 14.3.1.10C

Approved v1.0

APPENDIX 29 RPC01-3103 試験：重篤な有害事象の叙述

3103 試験で重篤な有害事象を発現した被験者 23 例の詳細を重篤な有害事象の治験薬との関連性の有無別に以下に示す。重篤な有害事象を発現した被験者の臨床概要は 3103 CSR Table 14.3.3 Safety Narrative に示す。有害事象は MedDRA（バージョン 26.0）を用いてコード化した。

Approved v1.0

1 治験薬と関連のある重篤な有害事象

1.1 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 発熱 (Moderate, Suspected to study drug, Day 3); 潰瘍性大腸炎 (Severe, Suspected to study drug, Day 12)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [X] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.46 mg
Induction Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 8)

Treatment Group: RPC1063 0.46 mg		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 5[redacted] years	**Gender:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Diarrhoea ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), Hyperventilation ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Panic disorder ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), Uterine leiomyoma (20[redacted]-ONGOING)

Relevant Concomitant Medication(s): Paroxetine ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Valproate sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Betahistine mesilate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Fursultiamine ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Dimeticone ([redacted]20[redacted]-ONGOING); *Clostridium butyricum* ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Calcium chloride dihydrate/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate ([redacted]20[redacted]); Mercaptopurine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Lactose ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Amino acids/electrolytes/glucose/thiamine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Alendronate sodium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Sulfamethoxazole/trimethoprim ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Esomeprazole ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Ascorbic acid/riboflavin sodium phosphate/thiamine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Heparinoid ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Paracetamol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Tofacitinib ([redacted]20[redacted]-ONGOING)

Approved v1.0

1.2 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: リンパ増殖性障害 (Severe, Suspected to study drug, Day 453)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [X] AE leading to discontinuation [X] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.92 mg

Induction Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 7), Ozanimod 0.92 mg (Day 8 to Day 91)

Open -Label Extension Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 92 to Day 95), Ozanimod 0.46 mg (Day 96 to Day 98), Ozanimod 0.92 mg (Day 99 to Day 466)

Treatment Group: RPC1063 0.92 mg			**Date of First Dose:** [redacted]
Age: 4[redacted] years	**Gender:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Headache (19[redacted]-ONGOING); Haemorrhoids (19[redacted]-ONGOING); Arrhythmia ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Angular cheilitis ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Pruritus genital ([redacted]20[redacted]-ONGOING)

Relevant Concomitant Medication(s): Ibuprofen (UNUNK19[redacted]-ONGOING); Mesalazine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Flavine adenine dinucleotide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Folic acid ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Polaprezinc ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Pyridoxal phosphate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Covid-19 vaccine ([redacted]20[redacted]-UNKNOWN, [redacted]20[redacted]-UNKNOWN); Metronidazole ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Paracetamol ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Metoclopramide hydrochloride ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Esomeprazole magnesium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Etodolac ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Eszopiclone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Loxoprofen sodium dihydrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Rebamipide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Guaiazulene ([redacted]20[redacted]); Carbazochrome sodium sulfonate ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Ketoprofen ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Meropenem trihydrate ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Betamethasone valerate/gentamicin sulfate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Carmellose/pectin ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Haloperidol ([redacted]20[redacted]); Clostridium butyricum ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Polycarbophil calcium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Loperamide hydrochloride ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Codeine phosphate ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Berberine chloride hydrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Hydrocortisone/oxytetracycline hydrochloride (UN[redacted]20[redacted]-ONGOING)

Approved v1.0

1.3 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 間質性肺疾患 (Severe, Suspected to study drug, Day 35); 間質性肺疾患 (Moderate, Suspected to study drug, Day 61)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [X] AE leading to discontinuation [X] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Placebo
Induction Period: Placebo (Day 1 to Day 35)

Treatment Group: Placebo		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 5[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative colitis

General Medical History: Deafness (20[redacted]-ONGOING), Hypersensitivity ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Dental caries ([redacted]20[redacted]-ONGOING)

Relevant Concomitant Medication(s): Mesalazine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Methylprednisolone sodium succinate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Suvorexant ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Sulfamethoxazole/trimethoprim ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Zolpidem tartrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Trazodone hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Esomeprazole magnesium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Amoxicillin trihydrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Antibiotics-resistant lactic acid bacteriae ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Loxoprofen sodium dihydrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], UN[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Rebamipide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Rupatadine fumarate (UN[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted])

Approved v1.0

2 治験薬と関連のない重篤な有害事象

2.1 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 双極性障害 (Moderate, Not Suspected to study drug, Day 77)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.92 mg
Induction Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 7), Ozanimod 0.92 mg (Day 8 to Day 14)

Treatment Group: RPC1063 0.92 mg		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 4[redacted] years	**Gender:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Parkinsonism ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Bipolar disorder (UN[redacted]19[redacted]-ONGOING)

Relevant Concomitant Medication(s): Valproate sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Lorazepam ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Biperiden hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Quetiapine fumarate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Mesalazine ([redacted]20[redacted]-ONGOING, [redacted]20[redacted]); Risperidone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Vedolizumab ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Methylprednisolone sodium succinate ([redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]); Ramosetron hydrochloride ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Adalimumab ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Metronidazole ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Benfotiamine/cyanocobalamin/pyridoxine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Brotizolam ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Flunitrazepam ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Lithium carbonate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Olanzapine ([redacted]20[redacted]-ONGOING)

Approved v1.0

2.2 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 片麻痺 (Severe, Not suspected to study drug, Day 438) ; 片麻痺 (Moderate, Not suspected to study drug, Day 451)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [X] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.46 mg
Induction Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 91)
Maintenance Period: Ozanimod 0.46 mg (Day 92 to Day 445)

Treatment Group: RPC1063 0.46 mg		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 5[redacted] years	**Gender:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Asthma (20[redacted]-ONGOING), Back pain (20[redacted]-ONGOING), Hepatic steatosis (20[redacted]-ONGOING), Hypercholesterolaemia ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Hysterectomy (20[redacted]-ONGOING), Seasonal allergy (20[redacted]-ONGOING)

Relevant Concomitant Medication(s): *Bacillus mesentericus*/*Clostridium butyricum*/*Enterococcus faecalis* ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Mesalazine ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Atorvastatin calcium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Fluticasone propionate/formoterol fumarate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Montelukast sodium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Bilastine ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Alteplase ([redacted]20[redacted]); Edaravone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Lansoprazole ([redacted]20[redacted]); Ozagrel sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted])

Approved v1.0

2.3 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 潰瘍性大腸炎 (Severe, Not Suspected to study drug, Day 700)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.92 mg

Induction period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 7), Ozanimod 0.46 mg (Day 8 to Day 12), Ozanimod 0.92 mg (Day 13 to Day 103)

Maintenance Period: Ozanimod 0.92 mg (Day 104 to Day 482)

Open-Label Extension Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 483 to Day 486), Ozanimod 0.46 mg (Day 487 to Day 489), Ozanimod 0.92 mg (Day 490 to Day 658)

Treatment Group: RPC1063 0.92 mg		**Date of First Dose:** [redacted]-20[redacted]	
Age: 6[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Zinc deficiency ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Iron deficiency anaemia ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Eczema ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Bundle branch block right ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Haemorrhoids ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Intraocular lens implant ([redacted]20[redacted]-ONGOING)

Relevant Concomitant Medication(s): *Bacillus mesentericus*/*Clostridium butyricum*/*Enterococcus faecalis* ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); *Clostridium butyricum* ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Hydrocortisone butyrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Mesalazine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Influenza vaccine ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Caffeine/carbinoxamine maleate/dihydrocodeine phosphate/guaifenesin/lysozyme chloride/methylephedrine hydrochloride-dl/paracetamol/riboflavin/sulbutiamine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Paracetamol ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Clarithromycin ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Dextromethorphan hydrobromide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Diquafosol tetrasodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Cefpodoxime proxetil ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Diclofenac sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Fluorometholone ([redacted]20[redacted]); Levofloxacin ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Dorzolamide hydrochloride/timolol maleate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Latanoprost ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Rabeprazole ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Ferrous sodium citrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-ONGOING); Zinc acetate dihydrate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Pranoprofen ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Prednisolone ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Budesonide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Sulfamethoxazole/trimethoprim ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Tofacitinib citrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Magnesium oxide ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Metronidazole ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Lidocaine/tribenoside ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Pethidine hydrochloride ([redacted]20[redacted]); Fexofenadine hydrochloride ([redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]); Ganciclovir ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Hydrocortisone sodium succinate ([redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Infliximab ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Vancomycin hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted])

Approved v1.0

2.4 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 潰瘍性大腸炎 (Moderate, Not Suspected to study drug, Day 1); 骨壊死 (Mild, Not Suspected to study drug, Day 879)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.92 mg

Induction period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 7), Ozanimod 0.92 mg (Day 8 to Day 89)

Maintenance Period: Ozanimod 0.92 mg (Day 90 to Day 460)

Open-label extension period: Ozanimod 0.23 mg (Day 461 to Day 464), Ozanimod 0.46 mg (Day 465 to Day 467), ozanimod 0.92 mg (Day 468 to Day 1076)

Treatment Group: RPC1063 0.92 mg		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 5[redacted] years	**Gender:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Helicobacter infection ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Chronic gastritis ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Gastrointestinal submucosal tumour ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Skin mass ([redacted]20[redacted]-ONGOING)

Relevant Concomitant Medication(s): Mesalazine ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Clostridium butyricum ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Zinc acetate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Phenylephrine hydrochloride/tropicamide ([redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]); Acetylcysteine/alanine/arginine/ascorbic acid/aspartic acid/biotin/calcium chloride dihydrate/cyanocobalamin/folic acid/glucose/glutamic acid/glycine/histidine/isoleucine/leucine/lysine hydrochloride ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Glycine max oil ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Saccharated iron oxide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Glucose ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Ketoprofen ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Amino acids /carbohydrates /fats /minerals /vitamins ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Glucose/sodium chloride ([redacted]20[redacted]); Sulfamethoxazole/trimethoprim ([redacted]20[redacted]); Esomeprazole magnesium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Magnesium oxide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Clarithromycin ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Vonoprazan fumarate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Mecobalamin ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Other agents for local oral treatment ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Paracetamol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Molnupiravir ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Bromhexine hydrochloride/L-carbocisteine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Calcium chloride dihydrate/magnesium chloride hexahydrate/potassium chloride/sodium bicarbonate/sodium chloride/sodium citrate dihydrate ([redacted]20[redacted]); Cefazolin sodium ([redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]); Desflurane ([redacted]20[redacted]); Droperidol ([redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Ephedrine hydrochloride ([redacted]20[redacted]); Fentanyl citrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Mepivacaine hydrochloride ([redacted]20[redacted]); Metoclopramide ([redacted]20[redacted]); Phenylephrine hydrochloride ([redacted]20[redacted]); Calcium gluconate monohydrate/glucose/magnesium chloride hexahydrate/potassium chloride/sodium acetate/sodium chloride/sodium citrate dihydrate ([redacted]20[redacted]); Propofol ([redacted]20[redacted]); Remifentanil hydrochloride ([redacted]20[redacted]); Rocuronium bromide ([redacted]20[redacted]); Ropivacaine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]); Sevoflurane ([redacted]20[redacted]); Glucose/potassium chloride/sodium chloride/sodium L-lactate ([redacted]20[redacted]); Sugammadex sodium ([redacted]20[redacted]); Tranexamic acid ([redacted]20[redacted]); Edoxaban tosilate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted])

Approved v1.0

2.5 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 発熱 (Severe, Not suspected to study drug, Day 350)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Placebo

Induction Period: Placebo (Day 1-Day 93)

Maintenance Period: Placebo (Day 94-Day 239)

Open-Label extension Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 253-Day 256), Ozanimod 0.46 mg (Day 257-Day 259), Ozanimod 0.92 mg (Day 260-Day 770)

Treatment Group: Placebo			**Date of First Dose:** [redacted]-20[redacted]
Age: 3[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Splenectomy (20[redacted]-20[redacted])

Relevant Concomitant Medication(s): Mesalazine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Loxoprofen sodium dihydrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Paracetamol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Calcium chloride dihydrate; glucose; potassium chloride; sodium acetate; sodium chloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Pneumococcal Vaccine Polyvalent ([redacted]20[redacted])

Approved v1.0

2.6 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 自殺既遂 (Severe, Not suspected to study drug, Day 764)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.92 mg

Induction period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 7), Ozanimod 0.92 mg (Day 8 to Day 92)

Maintenance Period: Ozanimod 0.92 mg (Day 93 to Day 239, Day 241 to Day 386)

Open Label Extension Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 387 to Day 390), Ozanimod 0.46 mg (Day 391 to Day 393), Ozanimod 0.92 mg (Day 394 to Day 556, Day 570 to Day 666)

Treatment Group: RPC1063 0.92 mg		**Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted]	
Age: 2[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: NA

Relevant Concomitant Medication(s): Mesalazine ([redacted] 20[redacted] UNKNOWN); Clostridium butyricum ([redacted] 20[redacted] UNKNOWN); Rabeprazole sodium ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] UNKNOWN); Paracetamol ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]); Dextromethorphan hydrobromide ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]); Fluorometholone ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]); Gatifloxacin ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]); Ofloxacin ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]); Levofloxacin ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]); Prednisolone ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] UNKNOWN); White soft paraffin ([redacted] 20[redacted] 20[redacted]); Lidocaine;tribenoside ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]); Cinchocaine hydrochloride;esculoside;hydrocortisone;neomycin sulfate ([redacted] 20[redacted] UNKNOWN); Bromelains;tocopheryl acetate ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]); Azathioprine ([redacted] 20[redacted] UNKNOWN); COVID 19 Vaccine ([redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted])

Approved v1.0

2.7 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted] **Protocol:** RPC01-3103			
Event: 潰瘍性大腸炎 (Severe, Not suspected to study drug, Day 8)			
Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [X] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)		
Study Medication/Dose: Placebo Induction period: Placebo (Day 1 to Day 8)			
Treatment Group: Placebo		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 6[redacted] years	**Gender:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino
Disease History: Ulcerative Colitis			
General Medical History: Hyperlipidaemia ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Large intestine polyp (UN[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), Insomnia (UN[redacted]20[redacted]-ONGOING)			
Relevant Concomitant Medication(s): Esomeprazole magnesium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Clostridium butyricum ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Pitavastatin calcium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Mesalazine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING, [redacted]20[redacted]-ONGOING); Nutrients nos ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Prednisolone sodium succinate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Carbohydrates nos/ potassium chloride/ sodium chloride/ sodium lactate ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Eszopiclone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Paracetamol ([redacted]20[redacted]); Budesonide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Zolpidem tartrate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Carotegrast methyl ([redacted]20[redacted]-ONGOING)			

Approved v1.0

2.8 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 潰瘍性大腸炎 (Moderate, Not suspected to study drug, Day 337)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Placebo

Induction Period: Placebo (Day 1 to Day 84)

Open-label extension period: Ozanimod 0.23 mg (Day 85 to Day 88), Ozanimod 0.46 mg (Day 89 to Day 91), Ozanimod 0.92 mg (Day 92 to Day 322)

Treatment Group: Placebo		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 2[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: NA

Relevant Concomitant Medication(s): Mesalazine (UN[redacted] 20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Esomeprazole magnesium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Ferrous sodium citrate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Paracetamol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Budesonide ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Amino acids/copper/electrolytes/glucose/iodine/iron/manganese/vitamins/zinc ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Glycine max seed oil ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Infliximab ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Amino acids/carbohydrates/fats/minerals/vitamins ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Azathioprine ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Valganciclovir hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Amino acids/electrolytes/glucose/thiamine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Cefazolin sodium ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Sulfamethoxazole/trimethoprim ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted])

Approved v1.0

2.9 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]

Protocol: RPC01-3103

Event: 潰瘍性大腸炎 (Severe, Not suspected to study drug, Day 20); 感染性腸炎 (Moderate, Not suspected to study drug, Day 868); 感染性腸炎(Mild, Not suspected to study drug, Day 873); 蜂巣炎 (Moderate, Not suspected to study drug, Day 1319)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [X] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.92 mg

Induction Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 7), Ozanimod 0.92 mg (Day 8 to Day 98)

Maintenance Period: Ozanimod 0.92 mg (Day 99 to Day 466)

Open-Label Extension Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 467 to Day 470), Ozanimod 0.46 mg (Day 471 to Day 473), Ozanimod 0.92 mg (Day 474 to Day 1336)

Treatment Group: RPC1063 0.92 mg		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 7[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Cataract ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Herpes zoster ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), Hypertension (20[redacted]-ONGOING), Lumbar spinal stenosis (20[redacted]-ONGOING), Muscle spasms (20[redacted]-ONGOING), Nephrolithiasis ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Ocular hypertension ([redacted]20[redacted]-ONGOING).

Relevant Concomitant Medication(s): Alendronate sodium (UNKNOWN-[redacted]20[redacted]); Azilsartan (UNKNOWN-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-ONGOING); Famotidine (UNKNOWN-[redacted]20[redacted]); Glycyrrhiza spp. root;paeonia lactiflora root (UNKNOWN-ONGOING); Mesalazine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-ONGOING); Clostridium butyricum ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Caffeine;carbinoxamine maleate;dihydrocodeine phosphate;guaifenesin;lysozyme chloride;methylephedrine hydrochloride-dl;paracetamol;riboflavin;sulbutiamine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Paracetamol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Cefmetazole sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Glucose;sodium chloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Glucose;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Cyanocobalamin;pyridoxine hydrochloride;thiamine disulfide phosphate ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Amino acids nos;electrolytes nos;glucose;thiamine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Benfotiamine;cyanocobalamin;pyridoxine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Metoclopramide ([redacted]20[redacted]); Cefaclor ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Timolol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-ONGOING); Bifidobacterium bifidum;bifidobacterium infantis ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Furosemide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Influenza vaccine ([redacted]20[redacted]); Covid-19 vaccine ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Carbohydrates nos;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Difenidol hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Acetylsalicylic Acid;Hydrotalcite ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Cefalexin ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Cefazolin Sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Diclofenac Sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Bromfenac Sodium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Terbinafine Hydrochloride ([redacted]20[redacted]-ONGOING)

Approved v1.0

2.10 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted] **Protocol:** RPC01-3103			
Event: 潰瘍性大腸炎 (Severe, Not suspected to study drug, Day 13)			
Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)		
Study Medication/Dose: Ozanimod 0.46 mg Induction Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 12)			
Treatment Group: RPC1063 0.46 mg		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 2[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino
Disease History: Ulcerative Colitis			
General Medical History: NA			
Relevant Concomitant Medication(s): Ibuprofen ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Loxoprofen sodium dihydrate ([redacted]20[redacted])			

Approved v1.0

2.11 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: COVID-19 (Moderate, Not suspected to study drug, Day 268)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.92 mg

Induction Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 7), Ozanimod 0.92 mg (Day 8 to Day 98)

Maintenance Period: Ozanimod 0.92 mg (Day 99 to Day 272; Day 286 to Day 348)

Open Label Extension Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 349 to Day 352), Ozanimod 0.46 mg (Day 353 to Day 355), Ozanimod 0.92 mg (Day 356 to Day 538; Day 545 to Day 940)

Treatment Group: RPC1063 0.92 mg		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 3[redacted] years	**Gender:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Dysmenorrhoea (20[redacted]-ONGOING); Rhinitis allergic (19[redacted]-ONGOING)

Relevant Concomitant Medication(s): Mesalazine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-ONGOING; [redacted]20[redacted]-ONGOING); Esomeprazole ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-ONGOING); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Ferrous sodium citrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Alendronate sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Tropicamide ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Paracetamol ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Loxoprofen sodium ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Fexofenadine hydrochloride ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Loxoprofen ([redacted]20[redacted]); Budesonide ([redacted]20[redacted]-UN[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-ONGOING); Apronal/caffeine/ibuprofen ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Zinc acetate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Sulfamethoxazole/trimethoprim ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Cinnamomum cassia twig/ephedra spp. herb/glycyrrhiza spp. root/paeonia lactiflora root/pueraria montana var. lobata root/zingiber officinale fresh rhizome/ziziphus jujuba fruit ([redacted]20[redacted]) , USTEKINUMAB ([redacted]20[redacted])

Approved v1.0

2.12 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 潰瘍性大腸炎 (Moderate, Not suspected to study drug, Day 194)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.92 mg

Induction Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 7), Ozanimod 0.92 mg (Day 8 to Day 94)

Maintenance Period: Ozanimod 0.92 mg (Day 95 to Day 174)

Open label extension period: Ozanimod 0.23 mg (Day 175 to Day 178), Ozanimod 0.46 mg (Day 179 to Day 181), Ozanimod 0.92 mg (Day 182 to Day 192)

Treatment Group: RPC1063 0.92 mg		**Date of First Dose:** [redacted]-20[redacted]	
Age: 3[redacted] years	**Gender:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Ascites ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Cholangitis sclerosing ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Depressed mood ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Hypoalbuminaemia (20[redacted]-ONGOING), Iron deficiency anaemia ([redacted]20[redacted]-ONGOING).

Relevant Concomitant Medication(s): *Bacillus mesentericus*/*clostridium butyricum*/*enterococcus faecalis* (UNKNOWN-ONGOING); Rabeprazole sodium (UNKNOWN-ONGOING); Rebamipide (UNKNOWN-[redacted]20[redacted]); Sulpiride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Amino acids/carbohydrates/fats/minerals/vitamins ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Ursodeoxycholic acid ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Mesalazine ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Atovaquone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Ferrous sodium citrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-ONGOING); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-ONGOING); Furosemide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Potassium aspartate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-ONGOING); Lidocaine/tribenoside ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Spironolactone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Caffeine/metamizole sodium/salicylate sodium/sodium benzoate/sodium bromide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Saccharated iron oxide ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Budesonide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-ONGOING); Albumin human ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Zinc acetate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Alendronate sodium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Sulfamethoxazole/trimethoprim ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Filgotinib maleate ([redacted]20[redacted]-ONGOING)

Approved v1.0

2.13 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 潰瘍性大腸炎 (Severe, Not suspected to study drug, Day 26); サイトメガロウイルス性大腸炎 (Mild, Not suspected to study drug, Day 46)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [X] AE leading to discontinuation [X] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.46 mg
Induction period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 26)

Treatment Group: RPC1063 0.46 mg		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 6[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Constipation ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Cytomegalovirus colitis ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), Diabetes mellitus ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Eczema asteatotic ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Femur fracture (19[redacted]-19[redacted]), Glaucoma (19[redacted]-19[redacted]), Hyperkalaemia ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Insomnia ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Interstitial lung disease ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), Nocturia ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Tachyarrhythmia (20[redacted]-ONGOING)

Relevant Concomitant Medication(s): Mesalazine (UNKNOWN-ONGOING), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Brotizolam ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Vildagliptin ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Voglibose ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Triazolam ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Magnesium oxide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Calcium polystyrene sulfonate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Lidocaine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Eszopiclone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Rupatadine fumarate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Suvorexant ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Clobetasol propionate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Heparinoid ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Clostridium butyricum ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Albumin tannate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]); Aluminium silicate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]); Paracetamol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Domiphen bromide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Esomeprazole magnesium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Fluticasone furoate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Dimeticone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Olopatadine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Emollients and protectives ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Amino acids nos/electrolytes nos/glucose/thiamine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Sodium bicarbonate ([redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]); Heparin sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Solutions for parenteral nutrition ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Infliximab ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Ketoprofen ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Sulfamethoxazole/trimethoprim ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Prednisolone sodium succinate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Fexofenadine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Calcium chloride dihydrate/glucose/potassium chloride/sodium acetate/sodium chloride ([redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]); Insulin aspart ([redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]); Ganciclovir ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Sennoside a+b ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Gentamicin sulfate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Sodium picosulfate monohydrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Linaclotide ([redacted]20[redacted]-ONGOING)

Approved v1.0

2.14 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 虫垂炎 (Moderate, Not suspected to study drug, Day 174); 潰瘍性大腸炎 (Moderate, Not suspected to study drug, Day 685)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.46 mg

Induction Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 100)

Open-Label Extension Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 101 to Day 104), Ozanimod 0.46 mg (Day 105 to Day 107), ozanimod 0.92 mg (Day 108 to Day 171, Day 175 to Day 626)

Treatment Group: RPC1063 0.46 mg	**Date of First Dose:** [redacted]

Age: 3[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: NA

Relevant Concomitant Medication(s): Clostridium butyricum ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Mesalazine ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Esomeprazole magnesium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Ferrous sodium citrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]. [redacted]20[redacted]-ONGOING); Covid-19 vaccine ([redacted]20[redacted]-UNKNOWN), ([redacted]20[redacted]-UNKNOWN), ([redacted]20[redacted]-UNKNOWN), ([redacted]20[redacted]-UNKNOWN); Loxoprofen ([redacted]20[redacted]); Ascorbic acid/ biotin/ calcium/ carbohydrates nos/ chlorine/ choline/ chromium/ copper/fats nos/ folic acid/ fructo oligosaccharides/ iron/ levocarnitine/ magnesium/ manganese/ molybdenum/ nicotinic acid/ pantothenic ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Paracetamol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Diflucortolone valerate/lidocaine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Amino acids nos/electrolytes nos/glucose/thiamine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Cefmetazole sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Ketoprofen ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Ampicillin sodium/sulbactam sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Adenosine triphosphate disodium trihydrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Benfotiamine/cyanocobalamin/pyridoxine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Mecobalamin ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Rebamipide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Escherichia coli/hydrocortisone ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Ferrous sulfate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]) ; Alendronate Sodium Hydrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Amino Acids Nos;Carbohydrates Nos;Fats Nos;Minerals Nos;Vitamins Nos ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Calcium Chloride Dihydrate;Potassium Chloride;Sodium Chloride;Sodium Lactate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Mosapride Citrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Sulfamethoxazole;Trimethoprim ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Upadacitinib Hemihydrate ([redacted]20[redacted]-ONGOING)

Approved v1.0

2.15 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 虫垂炎 (Moderate, Not Suspected to study drug, Day 597); 虫垂炎 (Moderate, Not Suspected to study drug, Day 645)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.92 mg

Induction Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 7), Ozanimod 0.92 mg (Day 8 to Day 94)

Maintenance Period: Ozanimod 0.92 mg (Day 95 to Day 502)

Open-Label Extension Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 503 to Day 506), Ozanimod 0.46 mg (Day 507 to Day 509), Ozanimod 0.92 mg (Day 510 to Day 1368)

Treatment Group: RPC1063 0.92 mg		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 2[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Epilepsy ([redacted]20[redacted]-ONGOING)

Relevant Concomitant Medication(s): Lamotrigine (UNUNK20[redacted]-ONGOING); *Enterococcus faecalis* ([redacted]20[redacted]-ONGOING); *Clostridium butyricum* ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Vonoprazan fumarate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Paracetamol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Phenylephrine hydrochloride/tropicamide ([redacted]20[redacted]); Loxoprofen sodium dihydrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-ONGOING); Varicella zoster vaccine RGE (CHO) ([redacted]20[redacted]); Cefmetazole sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Metoclopramide ([redacted]20[redacted]); Rebamipide ([redacted]20[redacted]); Levofloxacin ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); COVID-19 vaccine ([redacted]20[redacted]-UNKNOWN; [redacted]20[redacted]-UNKNOWN; [redacted]20[redacted]-UNKNOWN; [redacted]20[redacted]-UNKNOWN)

Approved v1.0

2.16 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 動脈解離 (Severe, Not Suspected to study drug, Day 224)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.46 mg

Induction Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 88)

Open-Label Extension Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 89 to Day 92, Day 253 to Day 256), Ozanimod 0.46 mg (Day 93 to Day 95, Day 257 to Day 259), Ozanimod 0.92 mg (Day 96 to Day 223, Day 260 to Day 956)

Treatment Group: RPC1063 0.46 mg		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 4[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Anaemia (19[redacted]-19[redacted]), Back pain (19[redacted]-ONGOING), Calculus urinary (20[redacted]-20[redacted]), Cold urticaria (20[redacted]-ONGOING), Dyslipidaemia (20[redacted]-ONGOING), Gallbladder polyp (20[redacted]-ONGOING), Hepatic steatosis (20[redacted]-ONGOING), Meningitis (19[redacted]-19[redacted]), Oral herpes (19[redacted]-20[redacted]), Seasonal allergy (19[redacted]-ONGOING), Tonsillectomy (19[redacted]-19[redacted])

Relevant Concomitant Medication(s): Betamethasone/dexchlorpheniramine maleate (UNKNOWN-ONGOING); Fexofenadine hydrochloride (UNKNOWN-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Mesalazine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Bacillus mesentericus/clostridium butyricum/enterococcus faecalis ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Clostridium butyricum ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Sodium chloride ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Loxoprofen sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Influenza vaccine ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Indometacin ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Loxoprofen sodium dihydrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Cromoglicate sodium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Fluticasone furoate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Rosuvastatin calcium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Paracetamol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Amino acids/electrolytes/glucose/thiamine hydrochloride ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Domperidone ([redacted]20[redacted]); Famotidine ([redacted]20[redacted]); Heparin sodium ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Iopamidol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Metoclopramide hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Pentazocine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Calcium chloride dihydrate/potassium chloride/sodium acetate trihydrate/sodium chloride ([redacted]20[redacted]); Acetylsalicylic acid ([redacted]20[redacted]); Bisoprolol fumarate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Lansoprazole ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Lidocaine hydrochloride monohydrate ([redacted]20[redacted]); Cefazolin sodium ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Metronidazole ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Amino acids nos/carbohydrates nos/fats nos/minerals nos/vitamins nos ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Budesonide ([redacted]20[redacted]); Camostat mesilate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Covid-19 vaccine ([redacted]20[redacted]-UNKNOWN, [redacted]20[redacted]-UNKNOWN, [redacted]20[redacted]-UNKNOWN); Pravastatin sodium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Heparinoid ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Prednisolone valeroacetate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Camphor/diphenhydramine/mentha X piperita oil/methyl salicylate/thymol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted])

Approved v1.0

2.17 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 精巣癌 (Severe, Not Suspected to study drug)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [X] AE leading to discontinuation [X] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Placebo

Induction Period: Placebo (Day 1 to Day 85)

Maintenance Period: Placebo (Day 86 to Day 450)

Open-Label Extension Period: Ozanimod 0.23 mg (Day 451 to Day 454), Ozanimod 0.46 mg (Day 455 to Day 457), Ozanimod 0.92 mg (Day 458 to Day 1214)

Treatment Group: Placebo		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 5[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Hepatic steatosis ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Insomnia ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Hyperuricaemia ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Dry eye (UN[redacted]20[redacted]-ONGOING)

Relevant Concomitant Medication(s): Suvorexant ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Allopurinol ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Mesalazine ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Sodium picosulfate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Paracetamol ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Molnupiravir ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Carboplatin ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Dexamethasone sodium phosphate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Granisteron Hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Sennoside A+B Calcium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); COVID-19 vaccines ([redacted]-[redacted]-20[redacted], [redacted]-[redacted]-20[redacted], [redacted]-[redacted]-20[redacted])

Approved v1.0

2.18 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 潰瘍性大腸炎 (Moderate, Not suspected to study drug, Day 56)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.92 mg
Induction period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 3)

Treatment Group: RPC1063 0.92 mg		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 6[redacted] years	**Gender:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Appendicitis (19[redacted]-19[redacted]), Asthenopia ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Asthma (20[redacted]-ONGOING), Cataract ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Cholecystectomy (20[redacted]-20[redacted]), Conjunctivitis allergic ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Exfoliation syndrome ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Glaucoma ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Hypertension ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Osteoarthritis ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Osteochondral autograft ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), Osteonecrosis ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]), Rhinitis allergic (20[redacted]-ONGOING), Spinal compression fracture ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Uveitis ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted])

Relevant Concomitant Medication(s): Fexofenadine hydrochloride (UNKNOWN-[redacted]20[redacted]); Epinastine ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Cyanocobalamin ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Fluorometholone ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Latanoprost ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Amlodipine besilate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Brimonidine tartrate/brinzolamide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Ketoprofen ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Mometasone furoate monohydrate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Esomeprazole magnesium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Mesalazine ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Hyaluronate sodium ([redacted]20[redacted]); Calcium gluconate/glucose/magnesium chloride/potassium chloride/potassium phosphate monobasic/sodium acetate/sodium chloride ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Dexchlorpheniramine maleate ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Calcium chloride/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate ([redacted]20[redacted]); Infliximab ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]), ([redacted]20[redacted]); Loxoprofen sodium dihydrate ([redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]); Cyanocobalamin/pyridoxine hydrochloride/thiamine disulfide phosphate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Amino acids/electrolytes/glucose/thiamine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Sodium chloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Amino acids nos/copper/electrolytes/glucose/iodine/iron/manganese/vitamins/zinc ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Glycine max seed oil ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Brimonidine tartrate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Brinzolamide ([redacted]20[redacted]-ONGOING); L-carbocisteine ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Paracetamol ([redacted]20[redacted])

Approved v1.0

2.19 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 潰瘍性大腸炎 (Moderate, Not suspected to study drug, Day 8)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [X] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.46 mg
Induction period: Ozanimod 0.23 mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46 mg (Day 5 to Day 12)

Treatment Group: RPC1063 0.46 mg		**Date of First Dose:** [redacted]	
Age: 3[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Asthma (19[redacted]-ONGOING), Corneal transplant (20[redacted]-ONGOING), Haemorrhoids ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Keratoconus (20[redacted]-ONGOING), Type 2 diabetes mellitus ([redacted]20[redacted]-ONGOING), Ureterolithiasis (20[redacted]-20[redacted])

Relevant Concomitant Medication(s): Fluticasone propionate (UNUNK20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Salbutamol sulfate (UNUNK20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Alendronate sodium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Sulfamethoxazole/trimethoprim ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Famotidine ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Clostridium butyricum ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Paracetamol ([redacted]20[redacted]-ONGOING, [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Prednisolone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Escherichia coli/hydrocortisone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Benfotiamine/cyanocobalamin/pyridoxine hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Prednisolone sodium succinate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Ceftriaxone sodium sesquater hydrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Metoclopramide hydrochloride ([redacted]20[redacted]); Esomeprazole magnesium ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Insulin lispro ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Nadifloxacin ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Ustekinumab ([redacted]20[redacted])

Approved v1.0

2.20 被験者番号：3103-[redacted]

Patient Identifier: [redacted]
Protocol: RPC01-3103

Event: 尿路結石 (Severe, Not Suspected to study drug, Day 477)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event (AESI)

Study Medication/Dose: Ozanimod 0.92mg

Induction Period: Ozanimod 0.23mg (Day 1 to Day 4), Ozanimod 0.46mg (Day 5 to Day 7), Ozanimod 0.92mg (Day 8 to Day 98)

Maintenance Period: Ozanimod 0.92mg (Day 99 to Day 122, Day 125 to Day 162, Day 165 to Day 264, Day 266 to Day 385)

Open-Label Extension Period: Ozanimod 0.23mg (Day 386 to Day 389), Ozanimod 0.46mg (Day 390 to Day 392), Ozanimod 0.92mg (Day 393 to Day 433, Day 435 to Day 525)

Treatment Group: RPC1063 0.92mg		**Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted]	
Age: 6[redacted] years	**Gender:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Disease History: Ulcerative Colitis

General Medical History: Calculus urinary (UNUNK19[redacted]-ONGOING); Varicose vein (UNUNK20[redacted]-ONGOING); Hyperlipidaemia ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Hyperuricaemia ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Muscle spasms ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Skin abrasion ([redacted]20[redacted]-ONGOING)

Relevant Concomitant Medication(s): Adenosine triphosphate, disodium trihydrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING; [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Betahistine mesilate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Bacillus mesentericus/clostridium butyricum/enterococcus faecalis (UNKNOWN, [redacted]20[redacted]-ONGOING); Carbazochrome sodium sulfonate ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]); Cefotiam hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); COVID-19 VACCINE ([redacted]20[redacted]-UNKNOWN, [redacted]20[redacted]-UNKNOWN, [redacted]20[redacted]-UNKNOWN); Difenidol hydrochloride ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Domperidone ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Febuxostat ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Ifenprodil tartrate ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Isosorbide ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Loxoprofen sodium dihydrate ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]); Mecobalamin ([redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Mesalazine ([redacted]20[redacted]-ONGOING, [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted] [per rectum]); Metoclopramide ([redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]-ONGOING); Metoclopramide hydrochloride ([redacted]20[redacted]); Pitavastatin calcium pentahydrate ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Glycyrrhiza spp. root/paeonia lactiflora root ([redacted]20[redacted]-ONGOING); Calcium chloride dihydrate/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate ([redacted]20[redacted]); Vidarabine ([redacted]20[redacted]-ONGOING, [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted])

Approved v1.0