

2025年3月作成（第2版）

日本標準商品分類番号 872399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

潰瘍性大腸炎治療剤/スフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節剤
オザニモド塩酸塩カプセル**ゼボジア[®]カプセル**
スターターパック/0.92mgZeposia[®] capsules starter packZeposia[®] capsules 0.92mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ゼボジアカプセルスターターパック： 1カプセル中 オザニモド0.23mg含有（オザニモド塩酸塩として0.25mg） 1カプセル中 オザニモド0.46mg含有（オザニモド塩酸塩として0.50mg） ゼボジアカプセル0.92mg： 1カプセル中 オザニモド0.92mg含有（オザニモド塩酸塩として1.00mg）
一般名	和名：オザニモド塩酸塩（JAN） 洋名：Ozanimod Hydrochloride（JAN）、ozanimod（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年12月27日 薬価基準収載年月日：2025年3月19日 販売開始年月日：2025年3月19日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ TEL：0120-093-507（9：00～17：30／土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.bmshealthcare.jp

本IFは2025年3月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。

IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

略語表	iii	5. 混入する可能性のある夾雑物	7
I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
2. 製品の治療学的特性	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
3. 製品の製剤学的特性	2	9. 溶出性	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	10. 容器・包装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	7
6. RMPの概要	3	(2) 包装	7
II. 名称に関する項目	4	(3) 予備容量	7
1. 販売名	4	(4) 容器の材質	7
(1) 和名	4	11. 別途提供される資材類	7
(2) 洋名	4	12. その他	7
(3) 名称の由来	4	V. 治療に関する項目	8
2. 一般名	4	1. 効能又は効果	8
(1) 和名（命名法）	4	2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 洋名（命名法）	4	3. 用法及び用量	8
(3) ステム（stem）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	9
3. 構造式又は示性式	4	5. 臨床成績	11
4. 分子式及び分子量	4	(1) 臨床データパッケージ	11
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(2) 臨床薬理試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(3) 用量反応探索試験	16
III. 有効成分に関する項目	5	(4) 検証的試験	19
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	24
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	24
(2) 溶解性	5	(7) その他	24
(3) 吸湿性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	25
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は 化合物群	25
(5) 酸塩基解離定数	5	2. 薬理作用	25
(6) 分配係数	5	(1) 作用部位・作用機序	25
(7) その他の主な示性値	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	33
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移	33
1. 剤形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	33
(1) 剤形の区別	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	33
(2) 製剤の外観及び性状	6	(3) 中毒域	34
(3) 識別コード	6	(4) 食事・併用薬の影響	34
(4) 製剤の物性	6	2. 薬物速度論的パラメータ	37
(5) その他	6	(1) 解析方法	37
2. 製剤の組成	6	(2) 吸収速度定数	37
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	6	(3) 消失速度定数	37
(2) 電解質等の濃度	6	(4) クリアランス	37
(3) 熱量	6	(5) 分布容積	37
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) その他	37
4. 力価	7		

3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 37	(2) 非臨床試験に基づく情報 …… 58
(1) 解析方法 …… 37	
(2) パラメータ変動要因 …… 38	
4. 吸収 …… 38	
5. 分布 …… 38	
(1) 血液－脳関門通過性 …… 38	
(2) 血液－胎盤関門通過性 …… 39	
(3) 乳汁への移行性 …… 39	
(4) 髄液への移行性 …… 39	
(5) その他の組織への移行性 …… 39	
(6) 血漿蛋白結合率 …… 41	
6. 代謝 …… 41	
(1) 代謝部位及び代謝経路 …… 41	
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率 …… 41	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 …… 41	
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率 …… 42	
7. 排泄 …… 42	
8. トランスポーターに関する情報 …… 42	
9. 透析等による除去率 …… 42	
10. 特定の背景を有する患者 …… 42	
11. その他 …… 43	
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目… 44	
1. 警告内容とその理由 …… 44	
2. 禁忌内容とその理由 …… 44	
3. 効能又は効果に関連する注意と その理由 …… 45	
4. 用法及び用量に関連する注意と その理由 …… 45	
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 45	
6. 特定の背景を有する患者に関する 注意 …… 46	
(1) 合併症・既往歴等のある患者 …… 46	
(2) 腎機能障害患者 …… 47	
(3) 肝機能障害患者 …… 47	
(4) 生殖能を有する者 …… 47	
(5) 妊婦 …… 47	
(6) 授乳婦 …… 48	
(7) 小児等 …… 48	
(8) 高齢者 …… 48	
7. 相互作用 …… 48	
8. 副作用 …… 51	
(1) 重大な副作用と初期症状 …… 52	
(2) その他の副作用 …… 53	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 58	
10. 過量投与 …… 58	
11. 適用上の注意 …… 58	
12. その他の注意 …… 58	
(1) 臨床使用に基づく情報 …… 58	
IX. 非臨床試験に関する項目 …… 59	
1. 薬理試験 …… 59	
(1) 薬効薬理試験 …… 59	
(2) 安全性薬理試験 …… 59	
(3) その他の薬理試験 …… 59	
2. 毒性試験 …… 60	
(1) 単回投与毒性試験 …… 60	
(2) 反復投与毒性試験 …… 60	
(3) 遺伝毒性試験 …… 62	
(4) がん原性試験 …… 62	
(5) 生殖発生毒性試験 …… 62	
(6) 局所刺激性試験 …… 63	
(7) その他の特殊毒性 …… 63	
X. 管理的事項に関する項目 …… 65	
1. 規制区分 …… 65	
2. 有効期間 …… 65	
3. 包装状態での貯法 …… 65	
4. 取扱い上の注意 …… 65	
5. 患者向け資材 …… 65	
6. 同一成分・同効薬 …… 65	
7. 国際誕生年月日 …… 65	
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 65	
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容 …… 66	
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 …… 66	
11. 再審査期間 …… 66	
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 66	
13. 各種コード …… 66	
14. 保険給付上の注意 …… 66	
XI. 文献 …… 67	
1. 引用文献 …… 67	
2. その他の参考文献 …… 67	
XII. 参考資料 …… 68	
1. 主な外国での発売状況 …… 68	
2. 海外における臨床支援情報 …… 70	
(1) 妊婦等への投与に関する 海外情報 …… 70	
(2) 小児に関する海外情報 …… 72	
XIII. 備考 …… 73	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報 …… 73	
(1) 粉砕 …… 73	
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性 …… 73	
2. その他の関連資料 …… 73	

略語表

略語	英語表記	日本語表記
ALC	absolute lymphocyte count	リンパ球絶対数
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(INF)	AUC from 0 to infinity	薬剤投与から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
CL/F	apparent oral clearance	経口クリアランス
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
ER	extended release	徐放性
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MAO	monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
QT間隔	interval between Q and T wave in the heart's electrical cycle	心臓の1電気周期でのQ波の開始点とT波の終点の間隔
QTc	corrected QT interval	補正QT間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia method	Fridericiaの式で補正したQT間隔
RBS	rectal bleeding subscore	直腸出血サブスコア
S1P	sphingosine 1-phosphate	スフィンゴシン1-リン酸
S1P ₁ 受容体	sphingosine 1-phosphate 1 receptor	スフィンゴシン1-リン酸受容体1
S1P ₅ 受容体	sphingosine 1-phosphate 5 receptor	スフィンゴシン1-リン酸受容体5
SCID	severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全
Tmax	time to reach maximum serum concentration	最高血漿中濃度到達時間
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis：UC）は免疫介在性の炎症性腸疾患の一つであり、主として大腸粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸のびまん性非特異性炎症である。多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから、長期間の医学管理が必要となる。

既存の治療法では、有効性の欠如や投与経路・利便性の観点、安全性の問題で薬剤間の切り替えが生じる懸念もあるため、特に中等症から重症のUC患者に対して、既存薬と異なる新規作用機序で、UCの臨床症状と粘膜損傷等の器質的改善を含む継続的な高い有効性を有し、難治例に移行させない治療に使用でき、安全性プロファイルが良好で免疫原性がなく、服薬コンプライアンスが高く長期使用が可能な利便性の良い経口治療薬が望まれていた。

オザニモドは、米国Receptos社（現：ブリストル・マイヤーズ スクイブ社）により開発された、スフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体のサブタイプ1（S1P₁）と5（S1P₅）に対して作用する経口投与が可能な調節薬である。本剤がリンパ球表面のS1P₁に作用することでリンパ球をリンパ組織内に滞留させ、中枢神経系や腸などの炎症部位へのリンパ球の遊走を抑制すると考えられる¹⁾⁻³⁾。

循環血中のリンパ球数が減少することで炎症性細胞の更なる動員や炎症性サイトカインの局所的な放出を防ぎ、腸粘膜が継続的に損傷する状況を改善できる可能性がある。これら炎症反応の軽減により疾患活動性を低下させることから、粘膜の治癒が期待できる。

本剤は米国において2020年3月に再発性多発性硬化症を適応症として、2021年5月に中等症から重症の潰瘍性大腸炎を適応症として承認されている。

本邦におけるゼボジア[®]カプセルスターターパック、0.92mg（一般名：オザニモド塩酸塩）の開発状況として、海外で実施した日本人と白人の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（RPC01-1905試験、RPC01-1911試験）及び海外第Ⅱ相試験の結果を踏まえ国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（RPC01-3103試験：J-True North試験）を実施し、中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、製造販売承認申請を行い、2024年12月に「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能又は効果として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) オザニモドは、スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体のサブタイプ1 (S1P₁) とサブタイプ5 (S1P₅) に対して高い親和性で選択的に作用する調節薬で、1日1回の経口投与で中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療に効能又は効果を有する。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

- (2) オザニモドは循環血中のリンパ球を減少させるが、免疫監視機構に必要な自然免疫応答の重要な要素を維持しつつ、病巣部位での炎症反応を軽減する効果が期待できる。

(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

- (3) 経口5-アミノサリチル酸製剤又はステロイドの投与歴がある中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (J-True North試験) により、主要評価項目である投与12週時点の臨床的改善率及び臨床的寛解率は、オザニモド0.92mg群でそれぞれ61.5% (40/65例) 及び24.6% (16/65例) であり、プラセボ群32.3% (21/65例) 及び1.5% (1/65例) と比較して統計学的に有意に高い改善が認められた。

また、事後解析として維持期へ移行した患者における投与52週時点の臨床的改善率は、オザニモド0.92mg群80.0% (32/40例)、プラセボ群55.0% (11/20例) と、プラセボ群と比較して高かった。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

- (4) 重大な副作用として、感染症 (帯状疱疹、口腔ヘルペス等)、進行性多巣性白質脳症 (PML)、黄斑浮腫、肝機能障害、徐脈性不整脈、リンパ球減少、可逆性後白質脳症症候群が報告されている。

(「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMPの概要」参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療関係者向け資料： 『ゼボジア®カプセル適正使用ガイド』 (「XIII. 備考」の項参照) ・患者向け資料： 『ゼボジア®を服用される患者さんご家族の方へ』 (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等 について (令和7年3月18日 保医発0318第4号)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】 ・感染症(進行性多巣性白質脳症を含む) ・黄斑浮腫 ・徐脈性不整脈(伝導障害を含む) ・リンパ球数減少 ・肝機能障害 ・生殖発生毒性	【重要な潜在的リスク】 ・悪性腫瘍 ・可逆性後白質脳症症候群 ・血栓塞栓症 ・呼吸器関連事象 ・QT延長	【重要な不足情報】 ・該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u> 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)		<u>通常のリスク最小化活動</u> ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
<u>追加の医薬品安全性監視活動</u> ・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査(感染症[進行性多巣性白質脳症を含む]) ・製造販売後データベース調査(悪性腫瘍)		<u>追加のリスク最小化活動</u> ・市販直後調査による情報提供 ・医療関係者向け資料(適正使用ガイド)の作成と提供 ・患者向け資料の作成と提供
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
・該当なし		

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼボジア®カプセルスターターパック

ゼボジア®カプセル0.92mg

(2) 洋名

Zeposia® capsules starter pack

Zeposia® capsules

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

オザニモド塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

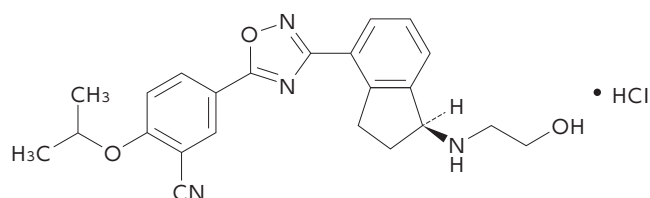
Ozanimod Hydrochloride (JAN)

ozanimod (INN)

(3) ステム (stem)

免疫調節剤: -imod

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{23}H_{24}N_4O_3 \cdot HCl$

分子量: 440.92

5. 化学名 (命名法) 又は本質

5-(3-[(1S)-1-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(プロパン-2-イル)オキシ]ベンズニトリル 一塩酸塩 (JAN)

5-(3-[(1S)-1-[(2-Hydroxyethyl) amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-[(propan-2-yl) oxy]benzonitrile monohydrochloride (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号: RPC1063

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～類白色の固体

(2) 溶解性

表 各種溶媒に対する溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL)
水	1.400
2-プロパノール	0.138
エタノール (99.9%)	1.020

表 各pHの水に対する溶解度

pH	溶解度 (mg/mL)
pH1.2	0.058
pH2.0	0.669
pH3.0	0.171
pH4.1	2.819
pH5.1	3.506
pH6.0	0.164
pH6.8	0.101
pH7.5	0.020

(3) 吸湿性

オザニモド塩酸塩を動的水蒸気吸脱着測定装置を用いて吸湿率を測定した結果、90%RHで0.8%であったことから、オザニモド塩酸塩は吸湿性が低いと考えられた。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：240℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.90

(6) 分配係数

$\log D_{7.4} = 2.63$

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	60ヵ月	二重のポリエチレン袋	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6ヵ月		規格内
苛酷試験	総照度：120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ² 以上		ガラス容器	規格内

測定項目：性状、純度試験、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（ATR法）、液体クロマトグラフィー、粉末X線回折測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

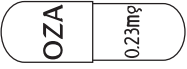
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ゼボジア®カプセルスターターパック		ゼボジア®カプセル 0.92mg
	0.23mg	0.46mg	
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤	硬カプセル剤
色	ボディ：淡灰色 キャップ：淡灰色	ボディ：淡灰色 キャップ：橙色	ボディ：橙色 キャップ：橙色
外形			
大きさ	4号カプセル	4号カプセル	4号カプセル
質量	約138mg	約138mg	約138mg

(3) 識別コード

販売名	ゼボジア®カプセルスターターパック		ゼボジア®カプセル 0.92mg
	0.23mg	0.46mg	
識別コード	OZA 0.23mg	OZA 0.46mg	OZA 0.92mg

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ゼボジア®カプセルスターターパック		ゼボジア®カプセル 0.92mg
	0.23mg	0.46mg	
有効成分	1カプセル中 オザニモド塩酸塩0.25mg (オザニモドとして0.23mg)	1カプセル中 オザニモド塩酸塩0.50mg (オザニモドとして0.46mg)	1カプセル中 オザニモド塩酸塩1.00mg (オザニモドとして0.92mg)
添加剤	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、三二酸化鉄		結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	36ヵ月	PTP包装	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6ヵ月	PTP包装	0.23mgカプセル：定量において変化がみられ、6ヵ月までの間に規格に適合しなかった。 0.46mgカプセル及び0.92mgカプセル：規格内
苛酷試験	総照度：120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ² 以上		ガラス容器	規格内

測定項目：性状、純度試験、定量、溶出性

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法回転バスケット法による

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ゼポジアカプセルスターターパック〉

7カプセル [(0.23mg×4カプセル、0.46mg×3カプセル) ×1パック]

〈ゼポジアカプセル0.92mg〉

28カプセル [7カプセル (PTP) ×4]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

該当資料なし

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

【解説】

本剤は、中等症から重症の活動性UC患者を対象とした国内外臨床試験によりUCの臨床症状と粘膜症状を改善する有効性が認められ、安全性プロファイルも良好であったことから、臨床上の有用性が示された。これら臨床試験の結果に基づき効能又は効果を設定した。

（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等）で適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤を投与すること。[1.4参照]

【解説】

本剤の国内臨床試験では、5-アミノサリチル酸製剤又はステロイドの治療歴がある中等症から重症の活動性UC患者を対象として有効性、安全性が確認された。適切な投与対象を特定するための注意として設定した。

3. 用法及び用量

本剤の用法及び用量は、中等症から重症の活動性UC患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（RPC01-3103試験：J-True North試験）の成績に基づき設定した。

6. 用法及び用量

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

用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（RPC01-3103試験：J-True North試験）の結果、本剤の臨床的及び内視鏡学的治療効果が確認され、かつその治療効果は長期にわたり持続し、安全性プロファイルは許容範囲であることが示された。この結果に基づき、オザニモドの臨床推奨用量を0.92mgと設定した。一方、海外第Ⅰ相試験（RPCS001試験）では本剤0.92mg以上の用量で単回投与したときに心拍数低下が認められたが、低用量から漸増投与することで初回投与時の心拍数低下を最小限にできることが明らかとなった。心疾患関連の有害事象のリスクを低減するため、投与開始7日間（0.23mgを4日間、0.46mgを3日間）の漸増投与期間を設定した。

（「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、心拍数の低下が生じる可能性が高くなることから、用法・用量を遵守すること。[1.2、2.3-2.5、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 7.2 本剤の休薬期間が以下に該当する場合は、休薬前と同一の用量で投与再開した場合に一過性の心拍数低下が生じる可能性があるため、0.23mgから投与を再開し、用法・用量のとおり漸増すること。
- 投与開始後14日以内に1日以上休薬
 - 投与開始後15～28日の間に7日間を超えて連続して休薬
 - 投与開始後28日を経過した後に14日間を超えて連続して休薬
- 7.3 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）のある患者へは投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には、1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mgを1日1回、8日目以降は1回0.92mgを2日に1回経口投与すること。[9.3.2、16.6.2参照]
- 7.4 本剤の投与開始後12週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。
- 7.5 感染症のリスクが増加する可能性があるため、本剤とステロイドを除く免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン等）、生物製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤等との併用を避けること。本剤とこれらの薬剤を併用した臨床試験は実施していない。また、投与中止後の本剤の消失には3ヵ月を要することがあるため、本剤投与終了から3ヵ月以内にこれらの薬剤を投与する場合は、患者の状態をより慎重に観察し、感染症等の副作用の発現に十分注意すること。[8.7、11.1.1参照]
- 7.6 スターターパックに含まれるカプセル（0.23mgカプセル及び0.46mgカプセル）と0.92mgカプセルの生物学的同等性は示されていないため、1～7日目はスターターパック、8日目以降は0.92mgカプセルを使用し、互換使用を行わないこと。

【解説】

- 7.1 S1P₁は心拍数の調節に関与する重要な受容体サブタイプの一つであると考えられており、S1P受容体調節薬は投与開始後に一過性かつ用量依存的な徐脈性不整脈を引き起こすことが報告されている。本剤の海外第Ⅰ相用量漸増試験（RPCS001試験）では、臨床推奨用量の0.92mg以上の用量で投与開始したとき、心拍数の低下が認められたものの、低用量から漸増投与で投与開始することで初回投与時の心拍数低下を最小限にできることが明らかとなっている。このことから、本剤の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では本剤の用量を7日間かけて0.23mgから2段階で漸増投与した。本漸増投与法を用いることにより、本剤の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では臨床的に重要な心拍数低下や心伝導異常は認められなかった。一方、低用量から漸増投与で投与開始しなかった場合には心拍数低下のリスクが増大する可能性があるため、注意喚起として設定した。
- 7.2 本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、本剤が服用されなかった場合として、これらの基準が設定されていた。治験実施計画書の規定どおりに投与再開したときに心拍数低下又はそれに関連する有害事象の発現増加は示唆されていないことから、投与再開の規定として設定した。
- 7.3 軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者を対象に、本剤及び活性代謝物の曝露量に対する肝機能障害の影響を評価した。本剤を8日間投与したときの主要活性代謝物の全身曝露量は、正常な肝機能を有する患者よりも軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者で概して高く、8日目の投与0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積は対照群と比較して1.4～2.3倍であった。この結果に基づき、軽度又は中等度の肝機能障害患者には、肝

機能が正常な患者と同程度の定常状態における主要活性代謝物の曝露量を維持するため、本剤0.92mg1日1回投与から0.92mg隔日投与への用法及び用量（投与間隔）の調節を行うことが推奨されることから設定した。

7.4 本剤は中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者が対象となることを踏まえ、適時的に本剤の投与継続の是非の判断を行うことが適切であることから設定した。

7.5 本剤の臨床試験において、これらの薬剤と併用した際の成績がないこと、投与中止後の本剤の消失には3ヵ月を要することがあるため、その間も観察を継続する必要があることから記載した。

7.6 含量違いの製剤間の生物学的同等性は検討していないため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験	試験デザイン	対象	目的	用法・用量	資料区分
第I相試験 RPCS001	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与及び反復投与用量漸増	健康成人 88例	安全性/忍容性/ PK/PD	パートA:1日目の空腹時に本剤0.276mg、0.92mg、1.84mg、2.76mg若しくはプラセボを、又は食事摂取後に1.84mg又はプラセボを経口投与。 パートB:本剤0.276mg、0.92mg、1.84mg又はプラセボを7日間経口投与。 パートC:本剤0.276mg、0.92mg、1.38mg又はプラセボを28日間経口投与。 パートD:1～7日目に本剤を経口投与(1～3日目に本剤0.276mg、4～5日目に0.55mg、6～7日目に0.92mgを投与)の後、固定用量で3日間経口投与(8～10日目に本剤1.84mgを投与)。	参考
第I相試験 RPC01-102	単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ及び陽性対照、並行群間、ネステッドクロスオーバー、TQT	健康成人 124例	PD/安全性/PK	グループ1:1～14日目に本剤を経口投与(1～4日目に0.23mg、5～7日目に0.46mg、8～10日目に0.92mg、11～14日目に1.84mg)し、2日目及び17日目にモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与。 グループ2a:1～14日目に本剤のプラセボを経口投与し、2日目にモキシフロキサシン400mg、17日目にモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与。 グループ2b:1～14日目に本剤のプラセボを経口投与し、2日目にモキシフロキサシンのプラセボ、17日目にモキシフロキサシン400mgを単回経口投与。	評価
第I相試験 RPC01-1902	単施設、オープンラベル、2期、1投与順序クロスオーバー、DDI	健康成人 36例	安全性/PK	第1群:1日目に本剤0.23mgを単回経口投与し、7日間休業。8～10日目にイトラコナゾール200mgを経口投与し、11日目にイトラコナゾール200mg+本剤0.23mgを経口投与。12～16日目にイトラコナゾール200mgを経口投与。 第2群:1日目に本剤0.92mgを単回経口投与し、7日間休業。8～13日目にrifampin600mgを経口投与し、14日目にrifampin600mg+本剤0.92mgを経口投与。	参考
第I相試験 RPC01-1903	単施設、オープンラベル、固定順序、2期クロスオーバー	健康成人 18例	安全性/PK	1日目に本剤0.23mgを単回経口投与。7日間休業し、8日目に本剤0.23mgとシクロスポリン600mgを単回併用経口投与。	参考
第I相試験 RPC01-1904	並行群間、オープンラベル	軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者及び肝機能正常者 31例	安全性/PK	本剤0.23mgを単回経口投与。	参考
第I相試験 RPC01-1905	単施設、単盲検、プラセボ対照、並行群間比較コホート	健康成人 49例 (うち日本人24例)	安全性/PK/PD	パート1:本剤0.23mg、0.46mg、0.92mg又はプラセボを単回経口投与。 パート2:1～4日目に本剤0.23mg、5～7日目に0.46mg、8～12日目に0.92mgを経口投与、又は1～12日目にプラセボを経口投与。	評価
第I相試験 RPC01-1906	オープンラベル、単回投与	末期腎不全を有する患者及び腎機能正常者 16例	安全性/PK	本剤0.23mgを単回経口投与。	参考
第I相試験 RPC01-1907	単施設、ランダム化、オープンラベル、2期クロスオーバー	健康成人女性 24例	PK/安全性	投与A:エチニルエストラジオール(EE)35 μ g及びノルエチステロン(NE)1mgを含有する経口避妊薬を単回経口投与。 投与B:1～4日目に本剤0.23mg、5～7日目に0.46mg、8～13日目に0.92mgを経口投与。12日目に本剤投与と併用してEE35 μ g及びNE1mgを含有する経口避妊薬を単回経口投与。	参考
第I相試験 RPC01-1908	単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、クロスオーバー	健康成人 36例	PD/PK/安全性	[第1群] 投与A:1～5日目にプロプラノロールLAのプラセボを経口投与。5日目のプロプラノロールLAのプラセボ投与直後に、本剤0.23mgを単回経口投与。 投与B:1～5日目にプロプラノロールLA80mgを経口投与。5日目のプロプラノロールLA投与直後に、本剤のプラセボを単回経口投与。 投与C:1～5日目にプロプラノロールLA80mgを経口投与。5日目のプロプラノロールLA投与直後に、本剤0.23mgを単回経口投与。 [第2群] 投与D:1～5日目にジルチアゼムERのプラセボを経口投与。5日目のジルチアゼムERのプラセボ投与直後に、本剤0.23mgを単回経口投与。 投与E:1～5日目にジルチアゼムER240mgを経口投与。5日目のジルチアゼムER投与直後に、本剤のプラセボを単回経口投与。 投与F:1～5日目にジルチアゼムER240mgを経口投与。5日目のジルチアゼムER投与直後に、本剤0.23mgを単回経口投与。	参考
第I相試験 RPC01-1909	オープンラベル、非ランダム化、単回投与	健康成人男性 6例	マスバランス/ PK/安全性	[¹⁴ C]-RPC1063 (¹⁴ C標識した本剤) 0.92mgを単回経口投与。	参考

試験	試験デザイン	対象	目的	用法・用量	資料区分
第Ⅰ相試験 RPC01-1910	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、アダプティブ	健康成人 72例	心血管系への影響/安全性/PK/PD	3、7又は14日間の休業期間を設けて以下の投与を行った。 AA群：1～4日目に本剤0.23mg、5～7日目に0.46mg、8～28日目に0.92mgを経口投与し、休業後に本剤0.92mgを単回経口投与。 AP群：1～4日目に本剤0.23mg、5～7日目に0.46mg、8～28日目に0.92mgを経口投与し、休業後にプラセボを単回経口投与。 PP群：1～28日目にプラセボを経口投与し、休業後にプラセボを単回経口投与。	評価
第Ⅰ相試験 RPC01-1911	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与	健康成人 84例 (うち日本人42例)	安全性/PK/PD	本剤0.46mg、0.92mg、1.84mg又はプラセボを28日間経口投与(本剤0.46mg及び0.92mgは7日間、1.84mgは10日間の漸増投与を含む)。	評価
第Ⅰ相試験 RPC01-1912	単施設、ランダム化、並行群間、オープンラベル	健康成人 100例	PK/安全性	[パート1] 投与群A：1日目に本剤0.46mgを単回経口投与。 投与群B：1～17日目にゲムフィプロシル600mgを1日2回経口投与。4日目にゲムフィプロシルの朝の投与と併用して本剤0.46mgを単回経口投与。 [パート2] 投与群C：1日目に本剤0.92mgを単回経口投与。 投与群D：1～17日目にイトラコナゾール200mgを経口投与。4日目にイトラコナゾールと併用して本剤0.92mgを単回経口投与。 投与群E：1～21日目にリファンピシン600mgを経口投与。8日目にリファンピシンと併用して本剤0.92mgを単回経口投与。	参考
第Ⅰ相試験 RPC01-1913	ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照	健康成人 第1期：92例 第2期：79例 第3期：74例	MAO活性に対する影響/PK/安全性	[第1期] 収縮期血圧に30mmHg以上の持続的な上昇が認められるまでチラミンを用量漸増し、最長10日間1日1回経口投与(昇圧試験)。 [第2期] フェネルジン15mgを7日間1日2回経口投与、本剤1.84mgを28日間1日1回経口投与(投与開始後10日間の漸増投与期間を含む)、又はプラセボを28日間経口投与。 [第3期] 第1期と同様。	参考
第Ⅰ相試験 RPC01-1914	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	健康成人 56例	心血管系への影響/安全性/PK/PD	1～4日目に本剤0.23mg又はプラセボ、5～7日目に本剤0.46mg又はプラセボ、8～10日目に本剤0.92mg又はプラセボ、11～29日目に本剤1.84mg又はプラセボを経口投与、30日目に本剤1.84mg又はプラセボと併用してブソイドエフェドリン60mgを単回経口投与。	評価
第Ⅰ相試験 RPC01-1915	多施設共同、継続投与	健康成人 必須パート：232例 任意パート：58例	PD/安全性	なし	参考
第Ⅰ相試験 RPC-1063-CP-001	オープンラベル、ランダム化、並行群間	健康成人 40例	PK/安全性	投与A：本剤0.46mgを単回経口投与。 投与B：本剤0.46mg+シクロスポリン600mgを単回経口投与。	参考
第Ⅰ相試験 RPC-1063-CP-004	多施設共同、非ランダム化、オープンラベル、並行群間	軽度又は中等度の肝障害を有する患者及び肝機能正常者 26例	安全性/PK	1～4日目に本剤0.23mg、5～7日目に0.46mgを1日1回経口投与。 8日目に本剤0.92mgを単回経口投与。	参考
第Ⅰ相試験 RPC-1063-CP-005	単施設、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	健康成人 第1期：145例 第2期：128例 第3期：第2期と同様	MAO活性に対する影響/PK/安全性	[第1期] 収縮期血圧に30mmHg以上の持続的な上昇が認められるまで、チラミンを用量漸増して、最長7日間1日1回経口投与。 [第2期] ラサギリン群：59～72日目にラサギリン1mgを1日1回経口投与。 フェネルジン群：59～72日目にフェネルジン15mgを1日2回経口投与。 本剤治療用量群：8～72日目(投与開始後7日間の漸増投与期間を含む)に本剤0.92mgを1日1回経口投与。 本剤高用量群：8～72日目(投与開始後10日間の漸増投与期間を含む)に本剤1.84mgを1日1回経口投与。 プラセボ群：8～72日目にプラセボを経口投与。 [第3期] 第3期を通じて各群(ラサギリン、フェネルジン、本剤治療用量、本剤高用量及びプラセボ)の投与を継続。73日目にチラミンの偽投与を実施し、74～85日目に収縮期血圧に30mmHg以上の持続的な上昇が認められるまで、チラミンを用量漸増して1日1回経口投与。	参考
海外 第Ⅱ相試験 RPC01-202	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	中等症から重症の活動性UC患者 197例	有効性/PD/安全性	導入期(9週間)： 7日間の用量漸増投与： ・1～4日目：本剤0.23mg又はプラセボを1日1回経口投与。 ・5～7日目：本剤0.46mg又はプラセボを1日1回経口投与。 ・8日目～：本剤0.46mg、0.92mg又はプラセボを1日1回経口投与(8週間継続)。 維持期(24週間)： 導入期と同じ用量での投与を継続。 オープンラベル継続投与期： 7日間の用量漸増投与： ・1～4日目：本剤0.23mgを1日1回経口投与。 ・5～7日目：本剤0.46mgを1日1回経口投与。 ・8日目～：本剤0.92mgを1日1回経口投与。	参考

試験	試験デザイン	対象	目的	用法・用量	資料区分
国内 第Ⅱ/Ⅲ相試験 RPC01-3103 (J-True North)	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	日本人の中等症から重症の活動性UC患者 198例	有効性/安全性/ PK/PD	導入期（12週間）： 7日間の用量漸増投与： ・1～4日目：本剤0.23mg又はプラセボを1日1回経口投与。 ・5～7日目：本剤0.46mg又はプラセボを1日1回経口投与。 ・8日目～：本剤0.46mg、0.92mg又はプラセボを1日1回経口投与（11週間継続）。 維持期（40週間）： 導入期と同じ用量での投与を継続。 オープンラベル継続投与期： 7日間の用量漸増投与： ・1～4日目：本剤0.23mgを1日1回経口投与。 ・5～7日目：本剤0.46mgを1日1回経口投与。 ・8日目～：本剤0.92mgを1日1回経口投与。	評価
海外 第Ⅲ相試験 RPC01-3101 (True North)	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	中等症から重症のUC患者 1,012例	有効性/安全性	導入期（10週間）： コホート1（二重盲検）： 本剤0.92mg又はプラセボを1日1回経口投与。 コホート2（オープンラベル）： 本剤0.92mgを1日1回経口投与。 7日間の用量漸増投与： ・1～4日目：本剤0.23mg又はプラセボを1日1回経口投与。 ・5～7日目：本剤0.46mg又はプラセボを1日1回経口投与。 ・8日目～：本剤0.92mg又はプラセボを1日1回経口投与（9週間継続）。 維持期（42週間）： 本剤0.92mg又はプラセボを1日1回経口投与。	参考
海外 第Ⅲ相試験 RPC01-3102	多施設共同、オープンラベル、継続投与	中等症から重症のUC患者 875例	長期有効性	本剤0.92mgを1日1回経口投与。 先行の盲検化試験から本試験に移行した患者では、7日間の用量漸増投与。 ・1～4日目：本剤0.23mgを1日1回経口投与。 ・5～7日目：本剤0.46mgを1日1回経口投与。 ・8日目～：本剤0.92mgを1日1回経口投与。	参考

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

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験：海外第Ⅰ相試験 (RPCS001試験) ⁴⁾

健康成人88例を対象に、空腹時に本剤0.276mg、0.92mg、1.84mg及び2.76mgを単回投与（単回投与コホート/パートA）、本剤0.276mg、0.92mg、1.84mgを7日間反復投与（7日間反復投与コホート/パートB）、本剤0.276mg、0.92mg、1.38mgを28日間反復投与（28日間反復投与コホート/パートC）及び7日間の漸増投与（用量漸増投与コホート/パートD：0.276mgを1～3日目、0.55mgを4～5日目、0.92mgを6～7日目に投与の後、1.84mgを8～10日目に投与）のいずれにおいても、本剤の忍容性は概ね良好であった。

2) 薬力学的試験

潰瘍性大腸炎患者でのリンパ球に対する作用

① 海外第Ⅱ相試験 (RPC01-202試験) ⁵⁾

中等症から重症のUC患者197例を対象に、プラセボ、本剤0.23mg、0.46mg及び0.92mgを33週間投与した結果、末梢血のリンパ球数が経時的かつ用量依存的に減少した。投与8週時におけるリンパ球数のベースラインからの平均減少率は0.46mg群及び0.92mg群でそれぞれ約32%及び49%、投与32週時ではそれぞれ約32%及び61%であった。

（有効性及び安全性の結果は「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

② 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (RPC01-3103試験) ⁶⁾

中等症から重症の日本人UC患者198例を対象に、本剤0.23mg、0.46mg及び0.92mgを52週間投与した結果、末梢血のリンパ球数が経時的かつ用量依存的に減少した。投与12週時におけるリンパ球数のベースラインからの平均減少率は0.46mg群及び0.92mg群でそれぞれ約52%及び61%、投与52週時ではそれぞれ約57%及び61%であった。

（有効性及び安全性の結果は「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

3) QTcF評価試験：海外第I相試験 (RPC01-102試験)⁷⁾⁻⁹⁾

健康成人男女124例を対象に、本剤の治療用量 (0.92mg/日) 又は治療用量を上回る用量 (1.84mg/日) で投与したときの投与後24時間及び120時間までの補正QT間隔 (QTc) 延長の有無を、プラセボ及び陽性対照薬 (モキシフロキサシン) と比較した。この結果、本剤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が、臨床的に意味がある可能性のある延長が認められる患者のサブセットは存在しないことが示された。また、プラセボと比較したQTcFの延長の95%片側信頼限界の上限は、治療用量及び治療用量を上回る用量のいずれにおいても、各測定時点で10msec未満であった。

国内第II/III相試験では、投与52週時までに500msec超又はベースラインから60msec超のQTcF延長を示した患者がオザニモド0.46mg群で、それぞれ3.0% (2/67例) 及び3.0% (2/67例) に認められた。オザニモド0.92mg群ではいずれも認められなかった。

心拍数に対する作用

①漸増投与法による本剤投与初日での心拍数への作用の軽減 [海外第I相試験 (RPCS001試験)]⁴⁾

健康成人88例に、プラセボ、本剤0.276mg、0.92mg、1.84mg及び2.76mgのいずれかを単回又は7～28日間投与した結果、心拍数の最大の減少が投与初日に認められたが、心拍数減少は特に低用量 (0.276mg及び0.92mg) の本剤投与を受けた患者では、十分に忍容可能なものであった。0.276mg群では、50bpmを下回る心拍数減少が持続した患者はいなかった。漸増投与レジメンで本剤を投与した患者では、漸増投与をせずに高用量の本剤を投与した患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患者はほとんどいないことが裏付けられた。

②休薬期間と本剤投与再開時の心拍数への作用の関係 [海外第I相試験 (RPC01-1910試験)]¹⁰⁾

健康成人72例に、3、7又は14日間の休薬期間を設けてプラセボ又は本剤0.23mg、0.46mg及び0.92mgを投与した結果、休薬期間3日群、7日群及び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-5bpmを上回り、両側90%CIの下限値が-8bpmを上回った。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本剤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。また、プラセボ投与の患者を含め全ての患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。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

(3) 用量反応探索試験

① 海外第Ⅱ相試験 (RPC01-202試験) ⁵⁾

目的: 中等症から重症の活動性^{*1}UC患者を対象に、本剤の用量反応性を評価するとともに、本剤の有効性と安全性をプラセボと比較する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
対 象	中等症から重症の活動性UC患者197例 (プラセボ群65例、本剤0.46mg群65例、本剤0.92mg群67例)
主な選択基準	・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18～75歳の患者 ・内視鏡検査で15cm以上の病変が確認された活動性UCを有する患者 ・組入れ時に経口5-アミノサリチル酸製剤又はステロイド (プレドニゾン30mg以下又は同等の薬剤) の投与を受けている患者 ・抗TNF療法歴のある患者は組入れ可 (抗TNF療法実施中の患者は組入れ不可)
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-アミノサリチル酸製剤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
試 験 方 法	<u>寛解導入期 (8週間: 投与開始7日間の漸増投与期間を除く)</u> 患者をプラセボ、本剤0.46mg又は0.92mgを投与する3群のいずれかに1:1:1の比でランダムに割り付け (抗TNF療法歴の有無で層別化)、実薬投与群は、7日間の漸増投与 (本剤0.23mgを4日間投与した後に0.46mg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8週間投与した。 <u>寛解維持期 (24週間)</u> 導入期を完了し、導入期の投与9週時点で臨床的改善が認められた患者は維持期に移行した。維持期では、盲検下で導入期と同じ維持用量を継続投与した。 <u>任意のオープンラベル投与期</u> 導入期を完了し、投与8週時点で臨床的効果が認められなかった患者、維持期への移行後に疾患が再燃した患者は、オープンラベル投与期に移行することができた。オープンラベル投与期では、全ての患者に本剤0.92mgを投与した。
評 価 項 目	[有効性評価項目] 主要評価項目 ・投与8週時点で臨床的寛解が認められた患者の割合 (臨床的寛解率) 主な副次評価項目 ・臨床的改善が認められた患者の割合 (投与8週時点) ・Mayoスコアのベースラインからの変化量 (投与8週時点) ・粘膜治癒 (内視鏡所見サブスコアが1ポイント以下の場合と定義) が認められた患者の割合 (投与8週時点) [安全性評価項目] 有害事象、重篤な有害事象、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。

結 果	本試験では、これまでの非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき本剤の用量として0.46mg及び0.92mgを選択した。本剤0.92mg群67例、本剤0.46mg群65例、プラセボ群65例が治験薬の投与を受けた。全体で186例が寛解導入期を完了し、103例が維持期へ移行し（本剤0.92mg群42例、0.46mg群36例、プラセボ群25例）、91例が維持期を完了した。 投与8週時点の臨床的寛解率は、本剤0.92mg群が16.4%であり、プラセボ群の6.2%よりも統計学的に有意に高かった [p=0.0482、層別化したCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定]。 また、本剤0.46mg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、この差は統計学的に有意ではなかった (p=0.1422)。																																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th><th>プラセボ群</th><th>本剤0.46mg群</th><th>本剤0.92mg群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">8週時点</td><td>臨床的寛解率</td><td>6.2% (4/65例)</td><td>13.8% (9/65例)</td><td>16.4% (11/67例)</td></tr> <tr> <td>p値^a</td><td></td><td>0.1422</td><td>0.0482</td></tr> </tbody> </table> a 抗TNF療法歴（あり／なし）で層別化したCMH検定 本剤0.92mg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、投与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投与8週時点での改善の程度は、プラセボ群、本剤0.46mg群、本剤0.92mg群の順に高かったことから、用量反応性が示唆された。本剤0.92mg群では、投与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、投与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患者の割合は投与32週時点で更に改善した（名目上のp値=0.0006）。 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th><th>プラセボ群</th><th>本剤0.46mg群</th><th>本剤0.92mg群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">8週時点</td><td>臨床的改善率</td><td>36.9% (24/65例)</td><td>53.8% (35/65例)</td><td>56.7% (38/67例)</td></tr> <tr> <td>名目上のp値^a</td><td></td><td>0.06</td><td>0.02</td></tr> <tr> <td>粘膜治癒率^a</td><td>12.3% (8/65例)</td><td>27.7% (18/65例)</td><td>34.3% (23/67例)</td></tr> <tr> <td>名目上のp値^a</td><td></td><td>0.03</td><td>0.002</td></tr> <tr> <td rowspan="6">32週時点</td><td>臨床的寛解率^a</td><td>6.2% (4/65例)</td><td>26.2% (17/65例)</td><td>20.0% (14/65例)</td></tr> <tr> <td>名目上のp値^a</td><td></td><td>0.002</td><td>0.01</td></tr> <tr> <td>臨床的改善率^a</td><td>20.0% (13/65例)</td><td>35.4% (23/65例)</td><td>50.7% (34/65例)</td></tr> <tr> <td>名目上のp値^a</td><td></td><td>0.06</td><td><0.001</td></tr> <tr> <td>粘膜治癒率^a</td><td>12.3% (8/65例)</td><td>32.3% (21/65例)</td><td>32.8% (22/65例)</td></tr> <tr> <td>名目上のp値^a</td><td></td><td>0.006</td><td>0.005</td></tr> </tbody> </table> a 抗TNF療法歴（あり／なし）で層別化したCMH検定						プラセボ群	本剤0.46mg群	本剤0.92mg群	8週時点	臨床的寛解率	6.2% (4/65例)	13.8% (9/65例)	16.4% (11/67例)	p値 ^a		0.1422	0.0482			プラセボ群	本剤0.46mg群	本剤0.92mg群	8週時点	臨床的改善率	36.9% (24/65例)	53.8% (35/65例)	56.7% (38/67例)	名目上のp値 ^a		0.06	0.02	粘膜治癒率 ^a	12.3% (8/65例)	27.7% (18/65例)	34.3% (23/67例)	名目上のp値 ^a		0.03	0.002	32週時点	臨床的寛解率 ^a	6.2% (4/65例)	26.2% (17/65例)	20.0% (14/65例)	名目上のp値 ^a		0.002	0.01	臨床的改善率 ^a	20.0% (13/65例)	35.4% (23/65例)	50.7% (34/65例)	名目上のp値 ^a		0.06	<0.001	粘膜治癒率 ^a	12.3% (8/65例)	32.3% (21/65例)	32.8% (22/65例)	名目上のp値 ^a		0.006
		プラセボ群	本剤0.46mg群	本剤0.92mg群																																																												
8週時点	臨床的寛解率	6.2% (4/65例)	13.8% (9/65例)	16.4% (11/67例)																																																												
	p値 ^a		0.1422	0.0482																																																												
		プラセボ群	本剤0.46mg群	本剤0.92mg群																																																												
8週時点	臨床的改善率	36.9% (24/65例)	53.8% (35/65例)	56.7% (38/67例)																																																												
	名目上のp値 ^a		0.06	0.02																																																												
	粘膜治癒率 ^a	12.3% (8/65例)	27.7% (18/65例)	34.3% (23/67例)																																																												
	名目上のp値 ^a		0.03	0.002																																																												
32週時点	臨床的寛解率 ^a	6.2% (4/65例)	26.2% (17/65例)	20.0% (14/65例)																																																												
	名目上のp値 ^a		0.002	0.01																																																												
	臨床的改善率 ^a	20.0% (13/65例)	35.4% (23/65例)	50.7% (34/65例)																																																												
	名目上のp値 ^a		0.06	<0.001																																																												
	粘膜治癒率 ^a	12.3% (8/65例)	32.3% (21/65例)	32.8% (22/65例)																																																												
	名目上のp値 ^a		0.006	0.005																																																												
【安全性】 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、プラセボ群及び全本剤群で同程度であり、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良好とみられた有害事象は、潰瘍性大腸炎（再燃）（全本剤群3.8%、プラセボ群7.7%）、貧血（全本剤群2.3%、プラセボ群6.2%）、悪心（全本剤群2.3%、プラセボ群3.1%）及び頭痛（全本剤群1.5%、プラセボ群4.6%）であった。寛解導入期に全本剤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）の方が本剤各用量群 [0.46mg群1例：異常高熱、0.92mg群3例：潰瘍性大腸炎（悪化）が2例、大腸腺腫が1例] よりも多く発現した。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。 投与中止に至った有害事象は全本剤群で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]、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] であった。																																																																

結 果	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、本剤投与患者1例の心拍数が一過性に45bpm未満となったが、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45bpm未満となった患者はいなかった。1日目の本剤投与後最初の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均値に0.7bpm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3.6bpm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例で認められた。これら7例のうち、4例は1日目に本剤0.23mgの投与を受け、3例はプラセボの投与を受けた。本剤投与患者4例のうち、3例では1日目の心拍数の最低値が45bpm未満となった。これらのホルター心電図所見のいずれも、徐脈又は伝導遅延を含む有害事象を伴っておらず、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、投与8週時点では本剤0.46mg群17例（26.2%）、本剤0.92mg群32例（47.8%）に認められ、投与32週時点では本剤0.46mg群11例（30.6%）、本剤0.92mg群30例（71.4%）に認められたが、治験薬の休薬が必要なリンパ球数（200細胞/μL未満）となった患者は認められなかった。 本剤投与患者4例で、ベースライン時には認められなかったALTの基準値上限（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、本剤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、プラセボ群と本剤群で同様の推移を示した。
-----	--

※1: 完全Mayoスコア6～12ポイント、内視鏡所見サブスコアが2ポイント以上の場合と定義

海外第Ⅱ相試験（RPC01-202試験）で用いた有効性評価（寛解、改善、治癒）の定義

臨床的寛解	完全Mayoスコア及び部分的Mayoスコアに基づき、スコアが2ポイント以下で、かつ各サブスコアが全て1ポイント以下となった場合
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%以上減少し、さら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ポイント以下となった場合 - 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ポイント以下となった場合
粘膜治癒	内視鏡所見サブスコアが1ポイント以下となった場合

②国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（RPC01-3103試験）

「V-5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (RPC01-3103試験：J-True North) ⁶⁾

目的：日本人の中等症から重症の活動性^{*1}UC患者を対象に、本剤2用量（0.46mg1日1回及び0.92mg1日1回）の用量反応性を評価するとともに、本剤のプラセボに対する有効性を検証し、長期安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
対 象	中等症から重症の活動性UC患者198例
主な選択基準	・ 初回投与の3ヵ月以上前にUCと診断された18歳以上75歳以下の日本人患者 ・ 病変の長さが肛門縁から15cm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いる活動期の患者 ・ 5-アミノサリチル酸又はステロイドによる治療歴を有する患者（ただし、登録時に5-アミノサリチル酸又はプレドニゾンのいずれか一方又は両方による治療を受けている場合、導入期に当該治療を継続する）
除 外 基 準	・ 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患者、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患者、便検査で病原体陽性又は毒素産生性<i>Clostridioides difficile</i>検査陽性の患者 ・ 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る患者 ・ 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る患者
試 験 方 法	本試験は導入期、維持期、オープンラベル継続投与期の3期で構成された。 <u>導入期（12週間）</u> 本剤0.92mg群、0.46mg群又はプラセボ群に1:1:1の比率でランダム化した。本剤投与群の患者は、導入期の開始7日間は用量漸増（本剤0.23mgを4日間投与後、0.46mgを3日間投与）した。8日目以降は、割り付けられた用量（0.46mg又は0.92mg）を投与12週まで投与した。なお、プラセボ群の患者は、1～7日目に本剤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1日1回で経口投与した。プラセボ群にランダム化され、維持期に移行した患者は、対応するプラセボの投与を40週間継続した。 <u>維持期（40週間）</u> 導入期完了時（投与12週時）に臨床的改善が認められた患者は維持期へ移行し、盲検性を維持して導入期と同じ維持用量を継続した。 <u>オープンラベル継続投与期</u> 導入期完了時に臨床的改善が認められなかった患者、維持期へ移行後に疾患が再燃した患者及び維持期を完了して臨床的改善を維持する患者は、オープンラベル継続投与期に移行できた。 オープンラベル継続投与期の開始7日間は用量漸増（本剤0.23mgを4日間、0.46mgを3日間投与）後、全例本剤0.92mgを1日1回で経口投与した。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患者は投与を中止した。
評 価 項 目	【有効性評価項目】 主要評価項目 ・ 投与12週時点で完全Mayoスコアに基づく臨床的改善^{*2}が認められた患者の割合（臨床的改善率） 主な副次評価項目 ・ 投与52週時点における完全Mayoスコアに基づく臨床的改善率 ・ 投与12週、52週時点における臨床的寛解率、内視鏡的改善率、粘膜治癒率 ・ 投与52週時点におけるステロイドフリー寛解（期間の長さは問わない）が認められた患者の割合 ・ 導入期及び維持期における安全性及び忍容性 ・ 長期安全性 等

解 析 方 法	有効性及びQOLの解析はITT集団を対象に、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。 【有効性】 スクリーニング時の生物製剤の使用歴及びステロイド使用（あり／なし）で層別化したCMH検定を用いて実施した。臨床的改善率、患者の例数、実薬とプラセボとの差、その95%信頼区間及びp値で表した。 【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 26.0を用いて器官別大分類及び基本語にコード化した。
結 果	【有効性】 中等症から重症の日本人活動性UC患者に本剤0.46mg又は0.92mg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。主要な有効性の解析結果を以下に示す。 主要評価項目である投与12週時に完全Mayoスコアに基づく臨床的改善が認められた患者の割合は、本剤0.92mg群（61.5%）でプラセボ群（32.3%）と比べて統計学的に有意に高かった（層別化CMH検定、$p=0.0006$）。本剤0.46mg群（52.9%）でも同様に、プラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（$p=0.0158$）。また、本剤0.92mg群及び0.46mg群とプラセボ群との群間差の推定値は、それぞれ0.301及び0.206であり、本剤0.92mgの方が0.46mgよりも大きかった。 副次評価項目である投与12週時に9ポイントMayoスコアに基づく臨床的改善が認められた患者の割合、投与12週時に臨床的寛解が認められた患者の割合、投与12週時に内視鏡的改善が認められた患者の割合、及び投与12週時に粘膜治癒が認められた患者の割合の結果は、主要評価項目の結果と一致しており、本剤両群でプラセボ群と比較して高かった。 投与52週時に臨床的寛解が認められた患者の割合、投与52週時に臨床的改善（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）が認められた患者の割合、投与52週時に内視鏡的改善が認められた患者の割合、投与52週時に粘膜治癒が認められた患者の割合、及び投与52週時にステロイドフリー寛解を達成した患者の割合の結果から、投与12週時点での有効性が投与52週時において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本剤0.92mgを投与52週以上投与された患者の結果から、本剤0.92mgの長期有効性は投与52週を超えて維持されていた。

※1：完全Mayoスコア6～12ポイント、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

※2：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

評価項目	プラセボ群 (n=65)	本剤0.46mg群 (n=68)	本剤0.92mg群 (n=65)
主要評価項目			
投与12週時の完全Mayoスコアに基づく臨床的改善率	21 (32.3%)	36 (52.9%)	40 (61.5%)
オッズ比 (95%CI) ^a	—	2.432 (1.182, 5.006)	3.630 (1.724, 7.643)
プラセボ群との群間差 (95%CI) ^a	—	0.206 (0.044, 0.367)	0.301 (0.140, 0.462)
p値 ^a	—	0.0158	0.0006
副次評価項目			
投与12週時の9ポイントMayoスコアに基づく臨床的改善率	13 (20.0%)	33 (48.5%)	38 (58.5%)
オッズ比 (95%CI) ^a	—	3.805 (1.744, 8.305)	6.068 (2.708, 13.595)
プラセボ群との群間差 (95%CI) ^a	—	0.284 (0.131, 0.437)	0.393 (0.241, 0.546)
p値 ^a	—	0.0006	<0.0001
投与12週時の臨床的寛解率	1 (1.5%)	12 (17.6%)	16 (24.6%)
オッズ比 (95%CI) ^a	—	11.618 (1.543, 87.465)	18.350 (2.322, 145.037)
プラセボ群との群間差 (95%CI) ^a	—	0.160 (0.063, 0.256)	0.224 (0.115, 0.333)
p値 ^a	—	0.0021	0.0002
投与12週時の内視鏡的改善率	5 (7.7%)	19 (27.9%)	19 (29.2%)
オッズ比 (95%CI) ^a	—	4.504 (1.567, 12.949)	4.501 (1.590, 12.742)
プラセボ群との群間差 (95%CI) ^a	—	0.202 (0.076, 0.328)	0.211 (0.080, 0.341)
p値 ^a	—	0.0027	0.0023
投与12週時の粘膜治癒率	1 (1.5%)	4 (5.9%)	5 (7.7%)
オッズ比 (95%CI) ^a	—	3.909 (0.424, 36.013)	5.925 (0.604, 58.146)
プラセボ群との群間差 (95%CI) ^a	—	0.044 (-0.020, 0.108)	0.064 (-0.008, 0.135)
p値 ^a	—	0.1870	0.0884
投与52週時の完全Mayoスコア	11 (16.9%)	32 (47.1%)	32 (49.2%)
オッズ比 (95%CI) ^a	—	4.399 (1.961, 9.871)	4.810 (2.123, 10.896)
プラセボ群との群間差 (95%CI) ^a	—	0.300 (0.151, 0.450)	0.322 (0.170, 0.474)
p値 ^a	—	0.0002	0.0001
投与52週時の9ポイントMayoスコアに基づく臨床的改善率	10 (15.4%)	31 (45.6%)	32 (49.2%)
オッズ比 (95%CI) ^a	—	4.681 (2.030, 10.792)	5.550 (2.376, 12.961)
プラセボ群との群間差 (95%CI) ^a	—	0.301 (0.154, 0.447)	0.340 (0.191, 0.489)
p値 ^a	—	0.0002	<0.0001

評価項目	プラセボ群 (n=65)	本剤0.46mg群 (n=68)	本剤0.92mg群 (n=65)
投与52週時の臨床的寛解率	5 (7.7%)	12 (17.6%)	19 (29.2%)
オッズ比 (95%CI) ^a	—	2.628 (0.852, 8.106)	4.835 (1.677, 13.938)
プラセボ群との群間差 (95%CI) ^a	—	0.098 (-0.012, 0.207)	0.214 (0.085, 0.343)
p値 ^a	—	0.0883	0.0019
投与52週時の内視鏡的改善率	6 (9.2%)	17 (25.0%)	23 (35.4%)
オッズ比 (95%CI) ^a	—	3.342 (1.207, 9.256)	5.458 (2.015, 14.785)
プラセボ群との群間差 (95%CI) ^a	—	0.156 (0.033, 0.280)	0.261 (0.125, 0.397)
p値 ^a	—	0.0172	0.0004
投与52週時の粘膜治癒率	3 (4.6%)	8 (11.8%)	12 (18.5%)
オッズ比 (95%CI) ^a	—	2.842 (0.707, 11.418)	4.650 (1.235, 17.508)
プラセボ群との群間差 (95%CI) ^a	—	0.072 (-0.019, 0.163)	0.137 (0.030, 0.245)
p値 ^a	—	0.1305	0.0158

a: 本剤群とプラセボ群との比較のオッズ比 (本剤／プラセボ)、群間差、p値はCMH検定に基づき、生物学的製剤の使用歴及びステロイドの使用歴 (あり／なし) で層別化した。

結 果	【安全性】 全体として、本剤0.46mg及び0.92mgの忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であった。主な結果は下記のとおりであった。 <u>導入期</u> 副作用は、プラセボ群13.8% (9/65例)、本剤0.46mg群14.7% (10/68例)、0.92mg群23.1% (15/65例) であった。いずれかの投与群で2例以上に認められた副作用は、ALT増加〔発現なし、1.5% (1例)、3.1% (2例)〕、肝機能検査値上昇〔発現なし、2.9% (2例)、1.5% (1例)〕、肝機能異常〔1.5% (1例)、発現なし、3.1% (2例)〕、頭痛〔3.1% (2例)、発現なし、1.5% (1例)〕、AST増加〔発現なし、発現なし、3.1% (2例)〕であった。 <u>導入期+維持期</u> プラセボ群13.8% (9/65例)、本剤0.46mg群20.6% (14/68例)、0.92mg群32.3% (21/65例) であった。いずれかの投与群で2例以上に認められた副作用は、γ-GTP増加〔発現なし、5.9% (4例)、3.1% (2例)〕、頭痛〔3.1% (2例)、2.9% (2例)、1.5% (1例)〕、ALT増加〔発現なし、1.5% (1例)、4.6% (3例)〕、肝機能検査値上昇〔発現なし、2.9% (2例)、3.1% (2例)〕、帯状疱疹〔発現なし、1.5% (1例)、3.1% (2例)〕、肝機能異常〔1.5% (1例)、発現なし、3.1% (2例)〕、AST増加〔発現なし、1.5% (1例)、3.1% (2例)〕、回転性めまい〔発現なし、発現なし、3.1% (2例)〕であった。以上のように、副作用の発現率に特筆すべき増加は認められなかった。 <u>オープンラベル継続投与期 (データカットオフ日: 2023年8月28日)</u> オープンラベル継続投与期全体で発現した治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、31.0% (52/168例) であった。オープンラベル継続投与期全体で2例以上に認められた副作用は、リンパ球減少症〔10.7% (18例)〕、γ-GTP増加〔4.2% (7例)〕、肝機能異常、ALT増加、高血圧各〔2.4% (4例)〕、頭痛、発熱、帯状疱疹各〔1.8% (3例)〕、白血球減少症、徐脈、好中球減少症、肝酵素上昇、リンパ球数減少、COVID-19、AST増加各〔1.2% (2例)〕であった。これらの副作用のうち、導入期の本剤0.92mg群と比べて発現率 (100人・年あたり) が10以上高かった副作用は、リンパ球減少症 (100人・年あたりの発現率: 導入期本剤0.92mg群0.00、オープンラベル継続投与期全体46.51、以下同順)、γ-GTP増加 (6.53、18.16) であった。7例に発現したγ-GTP増加は、いずれも軽度かつ非重篤であった。その他に、導入期の本剤0.92mg群と比べて、副作用の発現率に特筆すべき差異は認められなかった。 臨床検査 ・ 導入期及び維持期 - いずれの投与量の本剤投与群でもリンパ球数は投与2週時点で速やかに減少し、投与5週時点付近で一定となった。これは、本剤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、本剤群でプラセボ群と比べて大きかった。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患者はいなかった。 ・ 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。 いずれの投与群においても、治療期によらず心電図、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認められなかった。
-----	---

[Mayoスコア¹⁾]

Mayoスコアは以下の4つのサブスコアで構成される：

- ・直腸出血 [0=血液はみられない、1=排便回数の半数以下で少量の血液がみられる、2=ほとんどの排便時にはっきりした血液がみられる、3=ほぼ血液である]
- ・排便回数 [0=患者のUCの罹患前又は寛解時の正常な排便回数と同程度、1=正常な排便回数より1日1～2回多い、2=正常な排便回数より1日3～4回多い、3=正常な排便回数より1日5回以上多い]
- ・内視鏡検査 [0=正常又は非活動性所見、1=軽症（発赤、血管透見像の減少、脆弱性なし）、2=中等症（著明な発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん）、3=重症（自然出血、潰瘍）]
- ・医師による全般的評価^a [0=正常、1=軽症、2=中等症、3=重症]

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

[完全Mayoスコア]

直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア、内視鏡所見サブスコア及び医師による全般的評価サブスコアの合計。各サブスコアの範囲は0～3ポイント、完全Mayoスコアの範囲は0～12ポイント。

[部分的Mayoスコア]

直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及び医師による全般的評価サブスコアの合計。部分的Mayoスコアの範囲は0～9ポイント。

[9ポイントMayoスコア]

直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及び内視鏡所見サブスコアの合計。9ポイントMayoスコアの範囲は0～9ポイント。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（RPC01-3103試験）で用いた有効性評価（改善、寛解、治癒）の定義

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ポイント以下となった場合
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ポイント以下となった場合
9ポイントMayoスコアに基づく臨床的改善スコア	9ポイントMayoスコアがベースラインから2ポイント以上かつ35%以上低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから1ポイント以上低下又は絶対値が1ポイント以下となった場合
臨床的寛解	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）、かつ内視鏡所見サブスコアが1ポイント以下となった場合
内視鏡的改善	内視鏡所見サブスコアが1ポイント以下となった場合
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未満となった場合

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後データベース調査を実施する予定。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

オザニモドは、スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体に作用する経口投与可能な受容体調節薬であり、S1P₁受容体及びS1P₅受容体に選択的に結合する。オザニモドがS1P₁受容体に結合し受容体の活性化が生じると、S1P₁受容体への作動作用を介して細胞表面に発現するS1P₁受容体の内在化及び分解が誘導され、S1P₁受容体拮抗薬として作用する。その結果、リンパ球がリンパ組織と循環血液の間に存在するS1P濃度勾配を感知することができなくなるため、リンパ球が末梢リンパ組織内に保持され、循環血中のリンパ球数が減少する。これらの作用により、自己免疫疾患であるUCの病理学的変化が改善すると考えられる。

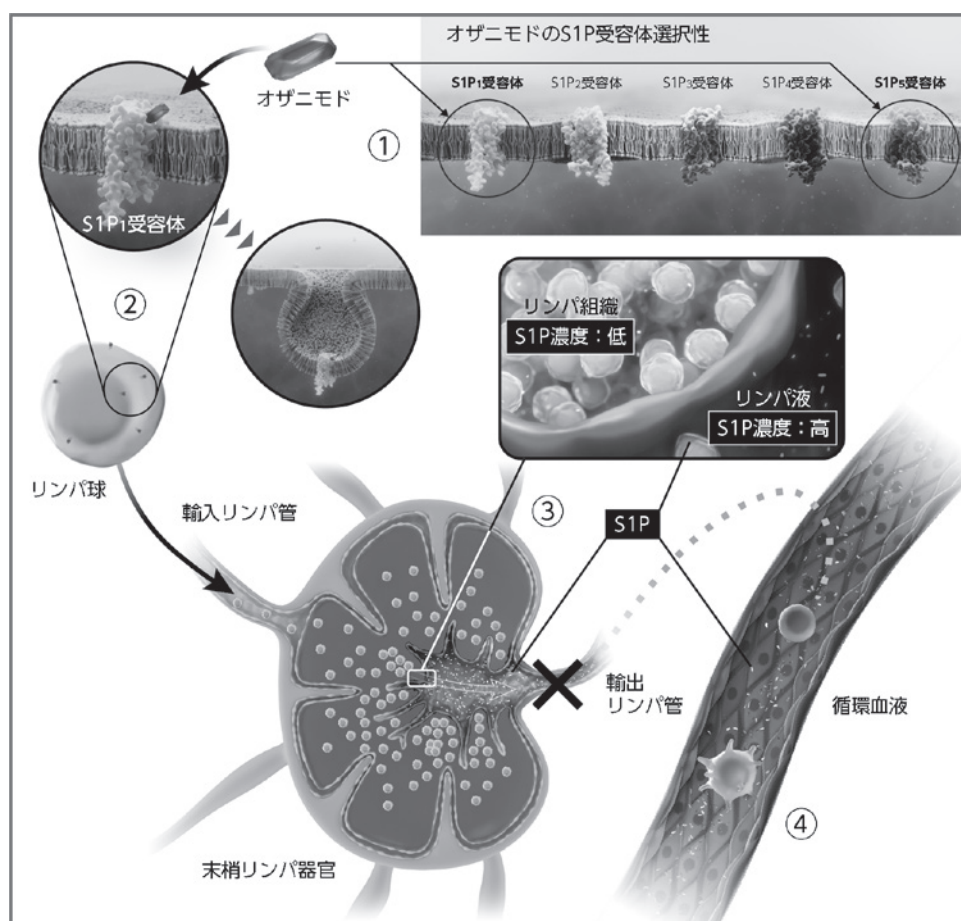


図 オザニモドの作用部位・作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) オザニモド及び代謝物のS1P受容体に対する効力及び選択性 (*in vitro*)¹⁾

オザニモド及びその代謝物 (CC112273、CC1084037、RP101075、RP101988、RP101442、RP112289及びRP112509) の*in vitro*活性及び選択性について検討した結果、オザニモド及び代謝物は、ヒトS1P₁及びS1P₅受容体を発現させたCHO細胞由来の調製膜画分において、強力な^[35S]GTPγS結合誘導活性を示した。

オザニモドのS1P₁及びS1P₅受容体に対するEC₅₀値は、それぞれ1.03±0.16nM及び10.66±0.29nMであり、S1P₁及びS1P₅受容体に対する固有活性はそれぞれS1Pの固有活性に対して91.9±1.9%及び97.4±5.0%であった。オザニモドのヒトS1P₂受容体に対する固有活性はS1Pの28.1±0.7%であり、評価した最高濃度10μMでのみ認められた。ヒトS1P₃受容体に対するEC₅₀値は2,618±203nMで、ヒトS1P₁受容体に対する効力と比較して2541分の1であり、また、固有活性はS1Pの47.5±2.7%であった。オザニモドのヒトS1P₄受容体に対する固有活性も同様に弱く、評価した最高濃度の10μMでS1Pの37.1±0.5%であった。したがってオザニモドは、ヒトにおいては他のS1P受容体サブタイプ (S1P₂～S1P₄受容体) に比べS1P₁及びS1P₅受容体に選択的であり、S1P₁受容体に対する選択性はS1P₅受容体の10倍程度であることが示された。

なお、オザニモドの代謝物は未変化体と同様の活性プロファイルを示し、S1P₁及びS1P₅受容体に対して強力かつ選択的な作動作用を示した。

表 ヒトS1P受容体に対する^[35S]GTPγS結合誘導活性評価

化合物	ヒトS1P ₁		ヒトS1P ₂		ヒトS1P ₃		ヒトS1P ₄		ヒトS1P ₅	
	EC ₅₀ (nM)	固有活性 (%)	EC ₅₀ (nM)	固有活性 (%)	EC ₅₀ (nM)	固有活性 (%)	EC ₅₀ (nM)	固有活性 (%)	EC ₅₀ (nM)	固有活性 (%)
S1P	33.18±0.83	100	213.06±12.21	100	1.56±0.11	100	550.90±25.24	100	7.32±0.83	100
オザニモド	1.03±0.16	91.9±1.9	>10000	28.1±0.7	2618±203	47.5±2.7	>10000	37.1±0.5	10.66±0.29	97.4±5.0
CC112273	2.99±0.17	85.9±2.9	>10000	NR	>10000	NR	>10000	NR	29.32±1.98	69.8±5.0
CC1084037*	0.20±0.01	85.3±1.6	>10000	NR	2414±749	41.0±13.0	>10000	NR	3.02±0.16	86.5±6.8
RP101124	>10000	11.8±1.7	>10000	NR	>10000	NR	>10000	NR	>10000	15.8±3.7
RP101075	0.35±0.01	85.6±1.9	>10000	36.8±2.1	>10000	NR	1801±317	54.1±4.3	4.49±0.67	74.8±6.4
RP101988	0.33±0.01	85.8±3.8	>10000	NR	2773±379	44.2±9.0	>10000	21.2±1.3	29.15±1.25	79.9±5.3
RP101442	3.30±0.25	87.0±2.9	>10000	NR	>10000	NR	>10000	NR	44.77±5.10	69.0±6.8
RP112289	9.28±0.79	68.2±1.8	>10000	NR	>10000	NR	>10000	NR	43.51±3.66	38.4±2.0
RP112509	10.51±1.53	87.6±0.9	>10000	NR	>10000	NR	>10000	NR	68.98±5.67	54.2±1.4

N=3～6の独立した実験

平均値±標準誤差

EC₅₀: 50%有効濃度、NR: 活性なし、S1P: スフィンゴシン1-リン酸、S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄、又はS1P₅

*CC1084037はラセミ体であり、CC1084037のR及びSエナンチオマーは*in vitro*試験において同等の効力を有する。

【方法】オザニモド及びその代謝物の*in vitro*での効力及び固有活性を、遺伝子組換えS1P受容体を発現させてクローン化したチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞由来の調製膜画分を用いて、^[35S]GTPγS結合を機能アッセイの評価指標として解析した。各化合物のS1P₁～S1P₅受容体における作動作用の濃度反応性を評価し、最大反応の50%となる濃度 (EC₅₀) を効力、濃度反応曲線の最大値と最小値の差を作動作用の大きさを示す固有活性として算出した。いずれの試験でも、内因性リガンドであるS1Pを陽性対照とし、S1Pの固有活性を基準としてデータを標準化した。

2) オザニモド及び代謝物のヒトS1P受容体サブタイプ1及び5に対する放射性リガンドを用いた結合親和性と結合部位に関する評価 (*in vitro*)¹⁾

オザニモドとその活性代謝物のS1P₁及びS1P₅受容体に対する作動活性は同程度であり、S1P₂、S1P₃及びS1P₄受容体に比較し、S1P₁及びS1P₅受容体に対する選択性も同様であったことから、オザニモドとその代謝物がS1P₁及びS1P₅受容体の同じ部位に結合するかを検討した。

飽和結合解析より、^[3H] 標識オザニモドの解離定数 (K_D 値) はS1P₁受容体で1.62nM、S1P₅受容体で6.56nMと算出された。これらの K_D 値と IC_{50} 値から算出したオザニモド、主要代謝物CC112273及びCC1084037のS1P₁受容体に対する K_i 値は、それぞれ 0.29 ± 0.04 、 0.29 ± 0.08 nM及び 0.11 ± 0.03 nMであり、S1P₅受容体に対する K_i 値は、それぞれ 5.54 ± 0.35 、 19.31 ± 1.11 及び 1.99 ± 0.13 nMであった。S1Pは^[3H] 標識オザニモドと競合的に結合したことから、オザニモド及びオザニモドの活性代謝物は、S1P₁及びS1P₅受容体の内因性リガンドのオルソステリック結合部位 (内因性リガンド結合部位) に結合することが示された。

表 ヒトS1P₁及びS1P₅受容体に対するS1P、オザニモド及び代謝物の結合阻害活性

化合物	ヒトS1P ₁ K_i (nM)	ヒトS1P ₅ K_i (nM)
S1P	6.07 ± 0.71	5.36 ± 1.18
オザニモド	0.29 ± 0.04	5.54 ± 0.35
CC112273	0.29 ± 0.08	19.31 ± 1.11
CC1084037	0.11 ± 0.03	1.99 ± 0.13
RP101124	NR	NR
RP101075	0.16 ± 0.02	3.21 ± 0.80
RP101988	0.30 ± 0.05	22.56 ± 4.25
RP101442	0.50 ± 0.05	26.36 ± 1.36
RP112289	0.35 ± 0.07	8.55 ± 2.18
RP112509	0.93 ± 0.24	39.04 ± 3.36

N=3~4の独立した実験
 平均値±標準誤差、NR: 活性なし

【方法】ヒトS1P₁又はS1P₅受容体を安定的に発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞由来の調製膜画分を用いて飽和結合試験と競合試験を実施し、^[3H] 標識オザニモドの解離定数 (K_D) 及びオザニモドとその代謝物 (CC112273、CC1084037、RP101124、RP101075、RP101988、RP101442、RP112289及びRP112509) の^[3H] 標識オザニモドの結合に対する IC_{50} 値を検討した。これらの IC_{50} 値と^[3H] 標識オザニモドの K_D 値から、Cheng-Prusoff式を用いて阻害定数 (K_i) を算出した。全ての試験で、内因性リガンドであるS1Pを陽性対照とした。

3) ヒトS1P受容体サブタイプ1及び5に対する内在化誘導能の評価 (*in vitro*)¹⁾

S1P₁受容体発現細胞をオザニモド及びその代謝物 (CC112273、CC1084037、RP101124、RP101075、RP101988、RP101442、RP112289及びRP112509) で処理し、S1P₁受容体内在化誘導能を評価した。オザニモド及びその代謝物 (RP101124を除く) はS1P₁受容体内在化を誘導し、効力は化合物の曝露時間の長さに伴い増大する傾向が認められた。

即ち、オザニモドの効力 (EC₅₀値) 及び内在化応答は、1時間の曝露で17.38±3.12nM及び72.08±7.13%、24時間の曝露で1.45±0.23nM及び64.72±0.61%であり、曝露時間の延長 (1時間～24時間) に伴い効力が約12倍増大することが示された。

オザニモドの各代謝物のEC₅₀値及び内在化応答は、1時間の曝露で3.69～24.65nM及び60.17～77.83%、24時間の曝露で0.41～3.79nM及び54.71～65.53%であった。

なお、S1P₅受容体の内在化について、N末端をヘマグルチニン (HA) で標識したヒトS1P₅受容体を過剰発現するCHO細胞株を用いて検討したところ、S1P₅受容体の内在化は認められなかった。

表 オザニモド及び代謝物のS1P₁受容体内在化における効力及び内在化応答

曝露化合物	1時間		3時間		6時間		24時間	
	EC ₅₀ (nM)	IA (%)	EC ₅₀ (nM)	IA (%)	EC ₅₀ (nM)	IA (%)	EC ₅₀ (nM)	IA (%)
オザニモド	17.38±3.12	72.08±7.13	7.56±1.21	75.57±3.17	4.40±1.04	73.18±1.68	1.45±0.23	64.72±0.61
CC112273	5.16±1.37	77.83±9.08	3.74±1.21	77.03±7.73	1.69±0.75	86.64±4.04	1.03±0.27	54.71±4.98
CC1084037	4.35±1.04	67.08±15.88	2.84±0.48	83.06±0.83	1.21±0.33	77.60±3.79	1.04±0.16	58.23±6.98
RP101124	NR		NR		NR		NR	
RP101075	12.34±3.13	76.88±3.81	5.61±0.75	76.68±34.57	3.99±0.83	69.73±3.28	1.01±0.08	65.25±3.85
RP101988	3.69±1.33	66.64±1.55	1.53±0.21	69.36±8.96	1.10±0.32	65.42±8.31	0.41±0.07	65.53±3.55
RP101442	6.08±0.96	66.97±4.68	3.70±0.95	81.27±4.91	3.22±0.63	83.11±10.35	1.28±0.15	57.12±6.75
RP112289	24.65±10.36	60.17±8.86	11.09±4.40	76.92±6.63	7.88±0.36	74.73±0.68	3.79±0.29	59.06±4.10
RP112509	18.44±1.70	64.78±6.14	9.99±3.05	87.76±3.74	5.50±7.60	73.18±1.68	1.49±0.47	55.33±7.29

オザニモド：N=7、代謝物：N=3～4の独立した実験
 平均値±標準誤差、NR：活性なし

【方法】受容体の内在化は、緑色蛍光蛋白質 (GFP) でC末端を標識したヒトS1P₁受容体を過剰発現するよう遺伝子導入したヒト胎児腎 (HEK) 293細胞を用いて測定した。細胞を化合物とインキュベートし、1、3、6及び24時間経過後に抗S1P₁受容体抗体を用いてフローサイトメトリを行い、ジメチルスルホキシド (DMSO) を比較対照とした平均蛍光強度 (MFI) の変化率を、受容体内在化指標として評価した。また、各化合物についての効力 (EC₅₀) 及び固有活性 (内在化応答) を各時点で算出した。

4) オザニモド及び代謝物による蛋白質キナーゼB (AKT) 及び細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) 蛋白質のリン酸化に対する作用 (*in vitro*)¹⁾

オザニモド並びに内在化誘導能を示すことを確認したヒトでの主要代謝物であるCC112273及び微量活性代謝物RP101988のS1P受容体細胞内シグナルに対する作用を明らかにするため、S1P受容体を発現している細胞であり、S1P受容体の細胞内シグナル解析に広く用いられているアストロサイトの初代培養細胞を用い、リンパ球でのS1P₁受容体内在化にも重要なS1Pシグナル伝達経路の下流因子であるAKTとERKの蛋白質リン酸化レベルを測定した。オザニモド及びその代謝物RP101988及びCC112273は、マウス、ラット及びヒトの初代培養アストロサイトにおいて、S1Pシグナル伝達経路の下流因子であるAKT及びERK蛋白質のリン酸化をいずれも3nM以下のEC₅₀値で誘導した。

次に、オザニモドによるAKT及びERK蛋白質リン酸化誘導が、S1P₁又はS1P₅受容体のいずれを介するかを評価するため、S1P₁受容体選択的作動化合物 (AUY954) 及びS1P₅受容体選択的作動化合物 (A-971432) でマウス初代培養アストロサイトを処理したところ、AUY954のみが強力かつ安定したリン酸化誘導活性を示し、A-971432では、AKT及びERK蛋白質のリン酸化の増加は認められなかった。

さらに、S1P₁受容体選択的拮抗剤 (W146) をオザニモドとともに用いたAKT蛋白質リン酸化の検討では、W146の濃度の増加に伴いオザニモドの濃度反応曲線が右方に平行シフトし、競合的拮抗作用を示した。以上より、オザニモドによるAKT及びERK蛋白質リン酸化誘導は、S1P₅受容体ではなくS1P₁受容体を介して生じることが示唆された。

表 マウス、ラット及びヒト初代培養アストロサイトを
オザニモド、RP101988、CC112273で処理した際のAKT及びERK蛋白質リン酸化

	EC ₅₀ (nM) AKT蛋白質リン酸化			EC ₅₀ (nM) ERK蛋白質リン酸化		
	マウス	ラット	ヒト	マウス	ラット	ヒト
オザニモド	0.90±0.43	2.03±0.62	1.48±0.19	2.42±1.30	0.80±0.30	1.93±0.66
RP101988	0.13±0.06	0.23±0.08	0.14±0.03	0.23±0.05	0.11±0.06	0.50±0.15
CC112273	0.49±0.22	0.66±0.18	0.42±0.05	0.87±0.34	0.29±0.15	2.12±0.84

平均値±標準誤差

AKT: 蛋白質キナーゼB, ERK: 細胞外シグナル調節キナーゼ

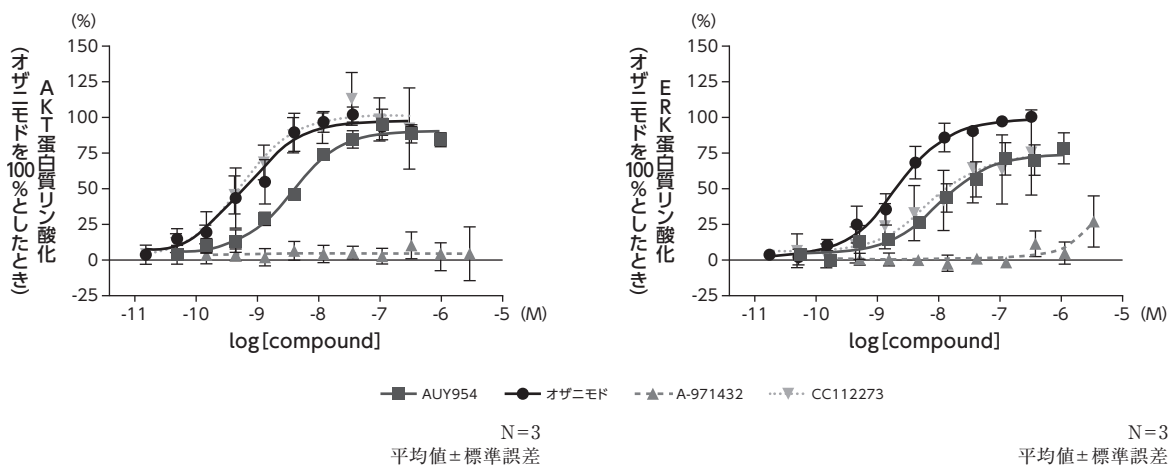


図 マウス初代培養アストロサイトにおけるAKT及びERK蛋白質リン酸化

【方法】S1P受容体の細胞内シグナル解析に広く用いられている初代培養アストロサイトをアッセイの5～7日前に96ウェルプレートに播種し、無血清培地で4時間培養した後オザニモド、RP101988、CC112273で10分間処理を行った。10分間経過後、アストロサイトを溶解し、細胞溶解物中のAKTリン酸化蛋白質及びERKリン酸化蛋白質を定量した。また、S1P₁受容体選択的作動化合物 (AUY954) 及びS1P₅受容体選択的作動化合物 (A-971432) でマウス初代培養アストロサイトを処理し、AKT及びERK蛋白質リン酸化誘導能を検討した。

5) マウスナイーブT細胞養子移入モデルにおける薬効評価 (*in vivo*)²⁾

げっ歯類IBDモデルとして広く使用されている重症複合免疫不全 (SCID) マウスのナイーブT細胞養子移入モデルを用いてオザニモドの有効性を評価した。オザニモドを投与したマウスでは、結腸重量対長さ比が溶媒投与に比較して統計学的有意に71%減少し、陽性対照のシクロスポリン及びハムスター抗マウス腫瘍壊死因子 (TNF) 抗体 (TN3-19.12) (48~55%の減少) よりも高い効果を示した。オザニモドを投与したマウスでは、最終投与24時間後の解析では循環血中リンパ球数の減少が認められたことから、S1P₁受容体を介する薬理作用であることが示された。循環血中リンパ球数の減少は41%であった。

組織学的解析による炎症、腺消失、過形成、好中球スコア及び各組織学的スコアの解析では、いずれもオザニモド及び陽性対照で改善した。また、オザニモド投与により、養子移入したSCIDマウスの遠位結腸粘膜厚が統計学的有意に減少し、非移入及び陽性対照のシクロスポリン並びにTN3-19.12と同程度に粘膜肥厚が改善することが示された。

さらに、結腸ホモジネートでの評価では、炎症性メディエーター [インターフェロンガンマ (IFN- γ)、インターロイキン (IL) -10、IL-12p70、IL-1 β 、IL-6、IL-8及びTNF- α] が用量依存的かつ統計学的有意に減少することが示された。

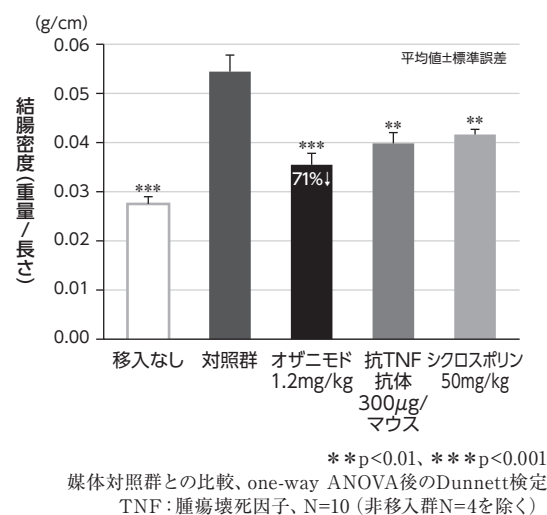


図 結腸重量対長さ比に対する作用

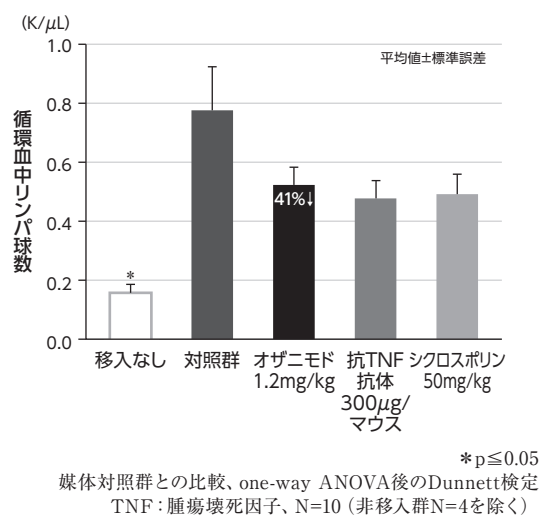
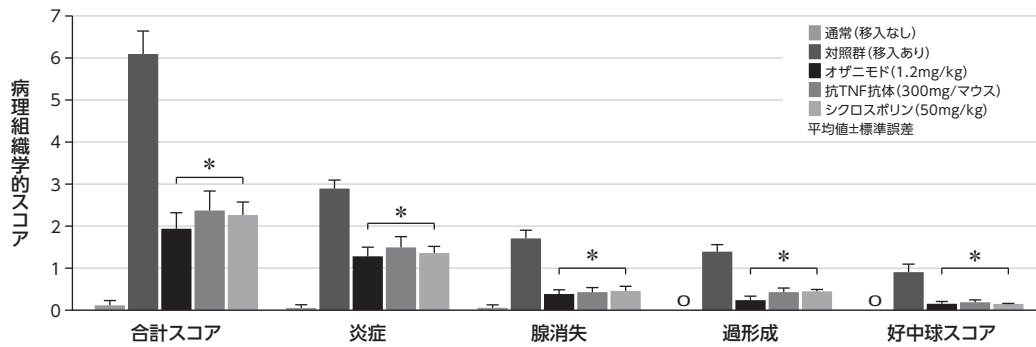
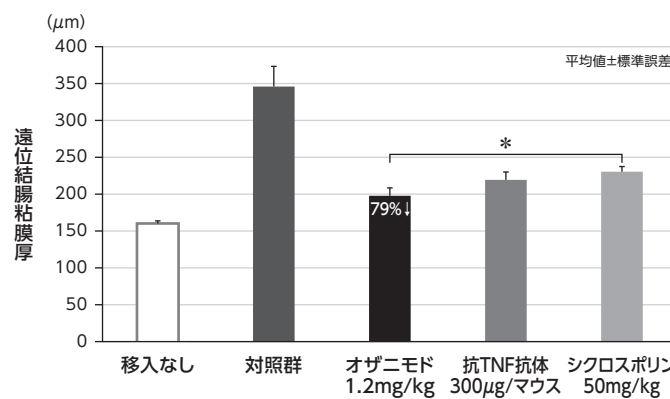


図 最終投与24時間後の循環血中リンパ球数



*p<0.05、媒体対照群との比較、one-way ANOVA後のDunnnett検定
TNF：腫瘍壊死因子、N=10（非移入群N=4を除く）

図 オザニモド投与後の結腸の病理組織学的スコア



*p<0.05、媒体対照群との比較、one-way ANOVA後のDunnnett検定
TNF：腫瘍壊死因子、N=10（非移入群N=4を除く）

図 オザニモド投与後の遠位結腸粘膜厚

表 オザニモド21日間投与後の結腸ホモジネート中サイトカイン量

Group	IFN- γ	IL-10	IL-12p70	IL-1 β	IL-6	IL-8	TNF- α
移入なし	1.10 $\pm$ 0.72*	0.00 $\pm$ 0.00*	0.00 $\pm$ 0.00*	26.64 $\pm$ 3.84*	1.39 $\pm$ 0.91*	52.99 $\pm$ 3.31*	0.09 $\pm$ 0.09*
対照群	456.16 $\pm$ 38.95	17.36 $\pm$ 3.18	11.33 $\pm$ 4.96	6416.43 $\pm$ 467.78	230.84 $\pm$ 32.76	6481.77 $\pm$ 746.40	123.95 $\pm$ 13.75
シクロスポリン	154.14 $\pm$ 28.07*	2.53 $\pm$ 1.30*	0.00 $\pm$ 0.00*	1306.84 $\pm$ 334.16*	41.96 $\pm$ 8.86*	1267.21 $\pm$ 478.61*	23.44 $\pm$ 4.61*
オザニモド (0.3mg/kg)	388.85 $\pm$ 75.96	4.84 $\pm$ 2.11*	0.00 $\pm$ 0.00*	2811.88 $\pm$ 449.24*	137.51 $\pm$ 26.32*	4514.90 $\pm$ 772.25	82.06 $\pm$ 15.07*
オザニモド (0.6mg/kg)	398.97 $\pm$ 54.70	6.20 $\pm$ 3.27*	0.00 $\pm$ 0.00*	2240.51 $\pm$ 341.35*	157.59 $\pm$ 43.81	3657.83 $\pm$ 618.36*	58.48 $\pm$ 8.86*
オザニモド (1.2mg/kg)	266.49 $\pm$ 43.60*	0.00 $\pm$ 0.00*	0.00 $\pm$ 0.00*	802.59 $\pm$ 136.98*	49.12 $\pm$ 8.49*	3423.38 $\pm$ 650.64*	22.46 $\pm$ 3.89*

*p<0.05、媒体対照群との比較、ANOVA

N=～10/群

単位：pg/mL (200mg遠位結腸組織試料)、平均値 $\pm$ 標準誤差

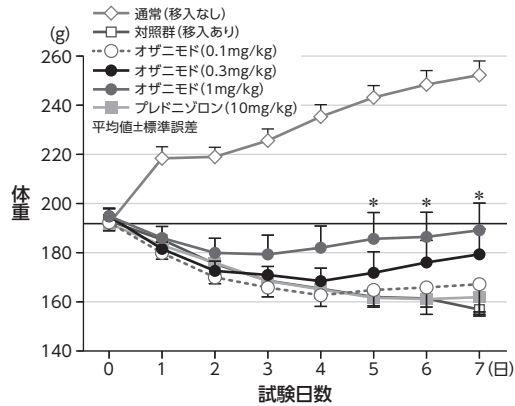
IFN- γ ：インターフェロンガンマ、IL：インターロイキン、TNF：腫瘍壊死因子

【方法】雌性SCIDマウスに、雌性BALB/cマウスから単離した約 4×10^5 個の脾臓由来CD4陽性CD45RB^{high}Tリンパ球を腹腔内投与した。Day21に、Day0と比較した体重減少に基づいてマウスを10匹/群となるように無作為に割り付けた。Day21より溶媒（5%DMSO/5%Tween20）又は1.2mg/kgのオザニモドを1日1回で経口投与を開始し、21日間反復投与した。陽性対照は、シクロスポリン [50mg/kg、1%カルボキシメチルセルロース（CMC）で調製] を用い、1日1回経口投与した。また、同じく陽性対照として、ハムスター抗マウス腫瘍壊死因子（TNF）抗体（TN3-19.12）をマウスあたり300 μ gで週1回腹腔内投与した。マウスの体重及び一般状態は隔日で評価した。最終投与の約24時間後に循環血中のリンパ球数測定のために心臓穿刺により血液試料を採取し、結腸は長さ及び湿重量を測定するために切除した。結腸は遠位と近位部分に切開した後、病理組織学的評価用にホルマリンで固定した。なお本試験では、マウスの循環血中リンパ球数の減少に基づく推定有効用量（1mg/kg）を参考に、オザニモドを1.2mg/kgで反復経口投与した。

6) ラットTNBS誘発大腸炎モデルにおけるオザニモドの有効性 (*in vivo*)^{2),3)}

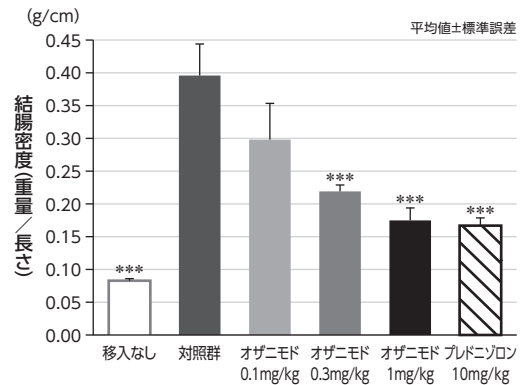
げっ歯類IBDモデルとして知られるラット2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) 誘発大腸炎モデルを用いてオザニモドの有効性を評価した。

TNBS注入後の溶媒対照群では、投与開始時と比較して試験期間中に約20%の体重減少が認められたが、この体重減少は、オザニモド投与群で用量依存的に抑制され、1mg/kgで統計学的に有意であった。オザニモドの1mg/kg投与群では、体重の維持作用に加えて、溶媒対照群と比較して自発行動の改善も認められた。さらに、オザニモドの1mg/kg投与群では、TNBSで誘発される結腸重量対長さ比の増加を約70%、結腸の病理組織学的スコアの増加を54%統計学的有意に減少させた。



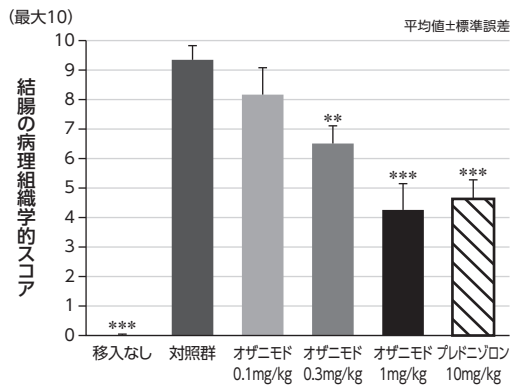
*p<0.05
TNBS (2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸) との比較、Student-t検定
N=8 (TNBS群を除く)
オザニモドとプレドニゾロンは1日1回経口投与

図 体重推移



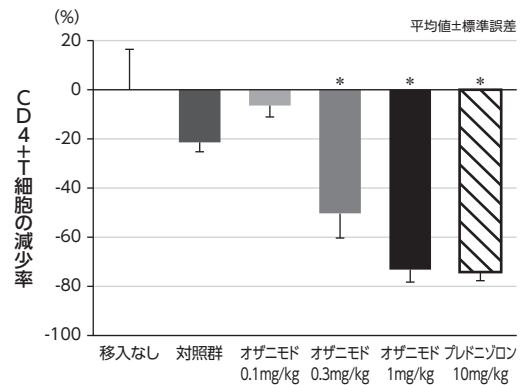
***p<0.001
TNBS (2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸) との比較、Student-t検定
N=8 (TNBS群を除く)
オザニモドとプレドニゾロンは1日1回経口投与

図 結腸重量対長さ比に対する作用



p<0.01, *p<0.001
TNBS (2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸) との比較、Student-t検定
N=8 (TNBS群を除く)
オザニモドとプレドニゾロンは1日1回経口投与、結腸の病理組織学的スコア (最大値10) は癒着 (2)、狭窄 (3)、潰瘍 (3)、及び肥厚 (2) の個々のスコアの合計

図 結腸の病理組織学的スコア



*p<0.05
One-way ANOVA, N=6~8/群

図 循環血中リンパ球(CD4+T細胞)の割合

【方法】 雄性Sprague Dawleyラットを24時間絶食後に体重測定し、無作為に8匹/群になるよう群分けした後、麻酔下でTNBS (5.5%v/vピクリルスルホン酸、50%v/vエタノール) 64mg/kgを直腸から結腸内に注入し炎症を誘導した。TNBS注入2時間後から、各群のラットにそれぞれ溶媒 (5%DMSO/5%Tween20)、オザニモド0.1、0.3及び1mg/kg若しくは水に溶解したプレドニゾロン10mg/kg (陽性対照) を、1日1回7日間反復経口投与した。本試験では、ラットの循環血中リンパ球数の減少に基づく推定有効用量 (0.3mg/kg) を参考に、オザニモドを0.3mg/kgを含む範囲でラットに投与した。体重、一般状態及び糞粒については毎日評価した。最終投与の約24時間後にラットを安楽死させ、結腸を切除した後、結腸の長さ、結腸内容物を除去した後の重量及び壁厚を測定した。結腸の病理組織学的スコアは、ラットごとに癒着及び狭窄の数、潰瘍の数及び大きさ並びに結腸壁の厚さを評価することにより算出した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験¹²⁾

日本人健康成人33例にオザニモド0.23mgを低脂肪食摂取後に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の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 オザニモド0.23mgを経口単回投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	時点	オザニモド 投与量	薬物動態パラメータ		
			Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC (0-24h) (pg·h/mL)
オザニモド	投与1日目	0.23mg (N=33)	39.0±10.1	12.0 [6.03-16.0]	592±163
CC112273	投与1日目	0.23mg (N=33)	102±17.8	16.0 [8.00-24.0]	1555±306

平均値±標準偏差、Tmaxは中央値 [範囲]

2) 反復投与試験¹²⁾⁻¹⁴⁾

日本人健康成人33例にオザニモド0.46mg、0.92mg、1.84mgを4～10日間の漸増期間を設け1日1回、28日間反復経口投与したとき、オザニモド及び主要活性代謝物CC112273の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 オザニモド0.46mg、0.92mg、1.84mgを28日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	時点	オザニモド 投与量	薬物動態パラメータ		
			Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC (TAU) (pg·h/mL)
オザニモド	投与28日目	0.46mg (N=11)	126±22.0	10.0 [6.00-14.0]	2290±450
		0.92mg (N=10)	300±81.5	9.00 [0.00-14.0]	5587±1405
		1.84mg (N=12)	599±115	8.00 [6.00-14.0]	11212±2471
CC112273	投与28日目	0.46mg (N=11)	1972±626	10.0 [8.00-14.0]	42137±13123
		0.92mg (N=10)	4108±1196	10.0 [0.00-16.0]	86856±24446
		1.84mg (N=12)	7998±1760	10.1 [8.00-24.0]	167850±37765

平均値±標準偏差、Tmaxは中央値 [範囲]

投薬スケジュール：[0.46mg反復投与] 1～4日目は0.23mg、5～28日目は0.46mgを1日1回経口投与、[0.92mg反復投与] 1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8～28日目は0.92mgを1日1回経口投与、[1.84mg反復投与] 1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8～10日目は0.92mg、11～28日目は1.84mgを1日1回経口投与

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

日本人の潰瘍性大腸炎患者にオザニモド0.92mgを1日1回経口投与したとき、定常状態におけるオザニモド及びCC112273の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析による予測値）は下表のとおりであった。オザニモドの血漿中濃度は投与開始後7日以内に定常状態に到達し、累積率は約2であった。CC112273の血漿中濃度は投与開始後約57日で定常状態に到達し、累積率は約18であった。

表 オザニモド0.92mgを1日1回反復経口投与したときのオザニモド及びCC112273の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析による予測値）

測定対象	Cmax (pg/mL)	AUC (TAU) (pg·h/mL)
オザニモド (N=127)	454±82.4	8280±1560
CC112273 (N=131)	8270±3990	195000±95200

平均値±標準偏差

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）¹⁵⁾

健康成人24例にオザニモド0.92mgを空腹時及び食後（高脂肪食又は低脂肪食）に単回経口投与したとき、オザニモドのCmax及びAUCの幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）の90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であり、食事の影響は認められなかった。

表 オザニモド0.92mgを単回経口投与したときのオザニモドの薬物動態パラメータに与える食事の影響

	薬物動態パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] 食後／空腹時	
	Cmax	AUC (INF)
高脂肪食 ^{※1} 摂取後／空腹時	1.058 [0.969-1.154]	1.096 [1.046-1.148]
低脂肪食 ^{※2} 摂取後／空腹時	1.077 [1.019-1.138]	1.060 [1.017-1.105]

※1：総カロリーを約900～1,100kcalとし、その内訳は、蛋白、炭水化物及び脂肪がそれぞれ約150、250～360及び500～600kcalであった。

※2：総カロリーを約270～340kcalとし、その内訳は、蛋白、炭水化物及び脂肪がそれぞれ約40、250及び19～46kcalであった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

2) 併用薬の影響 (in vitro、外国人データ)

併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響¹⁶⁾

オザニモドは複数の生体内変換経路を介して広範に代謝され、一部CYP3A4により代謝される。主要活性代謝物CC112273はMAO-Bにより生成し、その代謝にはCYP2C8が関与する。オザニモドはP糖蛋白 (P-gp) の基質である。

・シクロスポリン

健康成人18例にオザニモド0.23mgを単回経口投与し、オザニモド0.23mgの単回経口投与とシクロスポリン600mgを併用単回経口投与したとき、シクロスポリンはオザニモド、活性代謝物CC112273及びCC1084037のCmax及びAUCに影響を及ぼさなかった。

表 シクロスポリンの存在下におけるオザニモド及び活性代謝物の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	オザニモド投与量	測定対象	薬物動態パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] 併用／非併用	
				Cmax	AUC(LAST) 又はAUC(INF)
シクロスポリン (P-gp/BCRP 阻害薬)	600mg 単回	0.46mg 単回	オザニモド	1.008 [0.881-1.153]	1.193 [0.997-1.427]
			CC112273	0.865 [0.746-1.003]	1.020 [0.850-1.223]
			CC1084037	0.992 [0.865-1.139]	1.109 [0.714-1.724]

・イトラコナゾール

健康成人40例にオザニモド0.92mgを1日目又は4日目に単回経口投与し、1日目から17日目までイトラコナゾール200mgを1日1回経口投与したとき、イトラコナゾールはオザニモド、活性代謝物CC112273及びCC1084037のCmax及びAUCに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

表 イトラコナゾールの存在下におけるオザニモド及び活性代謝物の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	オザニモド投与量	測定対象	薬物動態パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] 併用／非併用	
				Cmax	AUC(LAST) 又はAUC(INF)
イトラコナゾール (CYP3A/P-gp 阻害薬)	200mg 1日1回	0.92mg 単回	オザニモド	1.026 [0.8984-1.1719]	1.125 [0.9702-1.3048]
			CC112273	0.786 [0.6942-0.8889]	0.945 [0.8112-1.1016]
			CC1084037	0.775 [0.6649-0.9041]	0.883 [0.7547-1.0322]

・ゲムフィブロジル

「Ⅷ-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

・リファンピシン

「Ⅷ-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

・プレドニゾン又はプレドニゾロン

母集団薬物動態解析より、潰瘍性大腸炎患者にオザニモド0.92mgを1日1回反復投与したときの定常状態におけるCC112273のAUC (TAU) は、プレドニゾン又はプレドニゾロンの非併用時及び併用時で、それぞれ93400pg・h/mL及び97800pg・h/mLと推定された。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

・エチニルエストラジオール及びノルエチステロン（経口避妊薬）¹⁷⁾

健康成人女性24例にオザニモド0.92mgを1日目から13日目まで1日1回経口投与し（7日間の漸増期間を含む）、12日目に経口避妊薬（エチニルエストラジオール35 μ g／ノルエチステロン1mg）を単回経口投与したとき、オザニモドはエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの暴露量に影響を及ぼさなかった。

表 オザニモドの存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬 投与量	オザニモド 投与量	薬物動態パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] 併用／非併用	
			Cmax	AUC (INF)
エチニルエストラジオール （経口避妊薬）	35 μ g 単回	0.92mg 1日1回	0.999 [0.937-1.065]	0.948 [0.917-0.981]
ノルエチステロン （経口避妊薬）	1mg 単回	0.92mg 1日1回	0.924 [0.839-1.017]	0.922 [0.873-0.974]

・ブソイドエフェドリン¹⁸⁾

健康成人56例に、プラセボ又はオザニモド1.84mgを投与1日目から30日目まで（10日間の漸増期間を含む）1日1回経口投与し、30日目にブソイドエフェドリン60mgを併用単回経口投与したときとブソイドエフェドリンを単独投与したときの収縮期血圧及び拡張期血圧の最小二乗平均値の差 [90%信頼区間] は、それぞれ0.86 [-1.81, 3.53] mmHg及び0.64 [-1.23, 2.51] mmHgであり、ブソイドエフェドリン誘発性の血圧上昇に対する相加的な血圧への作用は認められなかった。

・プロプラノロール

「Ⅷ-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

・ジルチアゼム

「Ⅷ-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

第Ⅰ相試験で算出した薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析を用いて解析した。

第Ⅲ相試験で算出した薬物動態パラメータは母集団薬物動態解析により解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス (外国人データ)

健康成人6例にオザニモド0.92mgを単回経口投与したとき、オザニモドの経口クリアランス (CV%) は、233L/h (15.9%) であった⁴⁾。

(5) 分布容積 (外国人データ)

健康成人6例にオザニモド0.92mgを単回経口投与したときのオザニモドの見かけの分布容積 (V_z/F) は5590Lであり、組織中に広範に分布することが示された¹⁹⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析²⁰⁾

オザニモド及び活性代謝物 CC112273 の曝露量に対する内因性及び外因性要因の影響について、臨床薬理試験及び第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果に基づいて評価した。

(1) 解析方法

オザニモドの薬物動態は、0次及び1次吸収過程を含み、線形消失を伴う2-コンパートメントモデルにより記述した。

CC112273の薬物動態は、線形消失を伴う2-コンパートメントモデルで記述した。CC112273の生成速度は、オザニモドの投与コンパートメントから中央コンパートメントへのCC112273の移行速度及びラグタイム、並びに相対的バイオアベイラビリティ (F1) を用いて評価した。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

(2) パラメータ変動要因

潰瘍性大腸炎患者におけるオザニモドのクリアランス (CL/F) に対して最も影響が大きい共変量は体重であり、体重の代表値70kgに対する5～95パーセンタイルの体重範囲 (50～102kg) において、CL/Fは-16%～+21%の変動と予測された。

CL/Fに対する人種 (日本人) の影響は有意な共変量であり、日本人におけるCL/Fは日本人以外のCL/Fと比べて約27%低かった。

潰瘍性大腸炎患者における活性代謝物CC112273のパラメータにおいて最も影響が大きかった共変量は、CL/Fに対する喫煙の影響、中央コンパートメント分布容積 (VC/F) 及び吸収速度定数 (KA) に対する体重の影響であり、喫煙者では非喫煙者と比較してCL/Fが99%大きかった。さらに体重の代表値70kgに対する5～95パーセンタイルの体重範囲 (50～101kg) において、VC/F及びKAはそれぞれ-63%～+193%及び-59%～+163%の範囲で変動することが予測された。相対的バイオアベイラビリティ (F1) に対する人種 (日本人) の影響は有意な共変量であり、日本人におけるF1は日本人以外と比べて46%高かった。

4. 吸収

該当資料なし

＜参考：ラット²¹⁾＞

雌性Sprague Dawleyラットにオザニモドを0.2mg/kgで経口投与し、オザニモドの絶対的バイオアベイラビリティを評価したところ、絶対的バイオアベイラビリティは40～60%であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：マウス²²⁾＞

マウスにオザニモドを0.5及び2mg/kgの用量で、又はRP101988を6mg/kg及び20mg/kgの用量で経口投与した。各群のマウス (n=3) から血液、脳及び肺試料を投与後1、3、6、12及び24時間に採取し、LC-MS/MS法を用いて各試料中のオザニモド、RP101988及びRP101075濃度を測定したところ、オザニモドは脳内に速やかに移行し、血液に対する脳内濃度比は3を上回った。オザニモド投与後のRP101075の脳内移行性は高く、血液に対する脳内濃度比は10を上回った。RP101988の脳内移行性は低く、血液に対する脳内濃度比は0.1未満であった。

＜参考：ラット²²⁾＞

ラットにオザニモド2mg/kgを経口投与し、血漿、血液及び脳試料を72時間にわたって採取し、LCMS/MS法を用いて各試料中薬物濃度を測定したところ、オザニモドは脳内に速やかに移行し、血漿に対する脳内濃度比は約10以上であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット²³⁾＞

妊娠及び授乳期のラットにオザニモド0.2、0.7及び2.0mg/kgを妊娠後6～18日又は妊娠後6～授乳12日にわたって反復経口投与し、妊娠後18日に血液試料を採取しLC-MS/MS法を用いて各試料中薬物濃度を測定した。

妊娠後18日のオザニモド及びオザニモド由来成分の総和（オザニモド及びその代謝物であるRP101988、RP101124、RP101075及びRP101442）の母動物に対する胎児のAUC比の平均値は、いずれも約0.3であり、限定的ではあるが、胎児はオザニモド及びその代謝物に曝露されることが示された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット²³⁾＞

妊娠及び授乳期のラットにオザニモド0.2、0.7及び2.0mg/kgを妊娠後6～18日又は妊娠後6～授乳12日にわたって反復経口投与し、授乳後12日に血液及び乳汁試料を採取しLC-MS/MS法を用いて各試料中薬物濃度を測定した。

オザニモド及びオザニモド由来成分の総和の母動物の血漿に対する乳汁のAUC比は、それぞれ約2及び約10であり、オザニモド及びその代謝物はラット乳汁中に高濃度で存在し、母動物の授乳により哺乳児はオザニモド及びその代謝物に曝露されることが示された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット²⁴⁾＞

Lister Hoodedラットに [¹⁴C]-オザニモドを0.5mg/kgの用量で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて投与後504時間までの組織分布を検討した。

放射能濃度が最も高かったのは消化管の組織であった。血中では投与後6時間及び24時間に放射能が検出され、それ以降は定量下限未満であった。投与後6時間の排泄に参与する組織（腎臓及び肝臓）中放射能濃度は血中放射能濃度よりも6～24倍高く、中枢神経系組織中放射能濃度は血中放射能濃度よりも約3～7倍高かった。また、有色皮膚中放射能濃度は非有色皮膚中放射能濃度よりも高かった。投与後72時間以降は検討したほぼすべての組織で定量下限未満であったが、有色皮膚、髄膜、ぶどう膜及びハーダー腺は試験期間中に徐々に低下しつつも放射能の消失は緩徐であった。これらの所見は、メラニンに可逆的に結合する他の薬物と同様の傾向であった。

以上より、[¹⁴C]-オザニモドは脳を含む組織中に広範に分布し、血中放射能濃度と平行して大部分の組織中放射能濃度が低下し、オザニモド由来成分の持続的な組織中滞留は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

表 Lister Hoodedラットにおける組織移行性

組織型	組織	放射能濃度 (μg eq./g)					
		6時間	24時間	72時間	168時間	336時間	504時間
消化管	盲腸内容物	4.898	0.653	0.036	BLQ	BLQ	BLQ
	盲腸粘膜	0.261	0.069	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	大腸内容物	3.321	1.723	0.075	BLQ	BLQ	BLQ
	大腸粘膜	0.223	0.071	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	小腸内容物	4.058	0.277	0.021	BLQ	BLQ	BLQ
	小腸粘膜	1.504	0.091	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
	胃内容物	7.372 ^a	0.012	0.030	BLQ	BLQ	BLQ
	胃粘膜	0.239	0.034	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
CNS	脳	0.089	0.021	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	大脳	0.122	0.033	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	脈絡叢	0.150	0.030	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	海馬	0.109	0.034	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	髄膜症	0.199	0.312	0.242	0.323	0.391	0.164
	脊髄	0.075	0.018	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	視床	0.117	0.036	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
結合組織	骨	0.014	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚	皮膚（色素なし）	0.076	0.022	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
	皮膚（色素あり）	0.134	0.167	0.053	0.007	BLQ	BLQ
内分泌	副腎	0.311	0.066	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	松果体	0.428	0.049	BLQ	BLQ	NS	NS
	下垂体	0.585	0.312	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	甲状腺	0.343	0.047	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
排泄/代謝	肝臓	0.660	0.080	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
	腎臓（皮質）	0.503	0.062	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
	腎臓（髄質）	0.298	0.039	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	腎臓（全腎）	0.455	0.055	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
	膀胱内容物	0.464	0.106	0.010	NS	BLQ	BLQ
	膀胱壁	0.155	0.025	0.023	NS	BLQ	BLQ
脂肪	脂肪（褐色）	0.085	0.015	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	脂肪（白色）	0.019	0.022	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼	眼（水晶体）	BLQ	0.008	BLQ	0.064	0.017	BLQ
	眼（ぶどう膜）	2.825	6.657 ^a	2.664	3.701	3.861	3.248
	眼（全体）	0.389	1.036	0.482	0.712	0.692	0.453
生殖	尿道球腺	0.353	0.041	BLQ	BLQ	BLQ	NS
	精巢上体	0.142	0.063	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	包皮腺	NS	0.847	0.479	0.014	BLQ	NS
	前立腺	0.130	0.017	NS	BLQ	BLQ	BLQ
	精巣	0.080	0.073	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
呼吸器系	肺	0.949	0.130	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
分泌性	眼窩外涙腺	0.788	0.093	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	ハーダー腺	0.541	0.261	0.022	0.007	0.004	BLQ
	眼窩内涙腺	0.759	0.123	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	膵臓	0.274	0.035	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	唾液腺	0.362	0.049	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨格系/筋肉系	筋肉（骨格筋）	0.070	0.007	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	心筋	0.151	0.019	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
血管/リンパ系	血液（心臓）	0.027	0.006	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	骨髓	0.416	0.057	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
	リンパ節	0.275	0.040	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
	脾臓	0.541	0.075	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	胸腺	0.221	0.038	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

a 正確な定量限界を超える値 (>6.526μg eq./g) であり、外挿値が報告された。

BLQ：正確な定量限界未満 (<0.004μg eq./g)、GLP：Good Laboratory Practice、NS：サンプルなし（組織切片なし）

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

(6) 血漿蛋白結合率²⁵⁾

オザニモド (500~1,000nmol/L) のヒト血漿蛋白結合率は97.8~98.7%であった。CC112273及び活性代謝物CC1084037 (いずれも500nmol/L) のヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ99.1%及び99.3%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁹⁾

オザニモドはアルデヒドデヒドロゲナーゼ (ALDH) /アルコールデヒドロゲナーゼ (ADH) 及びCYP3A4による一次代謝によりそれぞれC-酸化体及びN-脱アルキル化体へと代謝され、N-脱アルキル化体はN-アセチルトランスフェラーゼ (NAT) -2によりN-アセチル化体が生成するか、MAO-Bにより脱アミノ化されて主要活性代謝物CC112273が生成する。CC112273はカルボニルレダクターゼ (CBR) により還元されて活性代謝物CC1084037が生成するか、CYP2C8による酸化を受けC-酸化体が生成する。

CC1084037はアルド・ケトレダクターゼ (AKR) 1C1/1C2及び/又は3 β -及び11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) により速やかに酸化され、CC112273となる。CC112273とCC1084037は酸化還元反応により相互変換される。さらに、オキサジアゾール環の嫌気性還元代謝による多くの不活性代謝物の形成に腸内細菌叢が関与する。

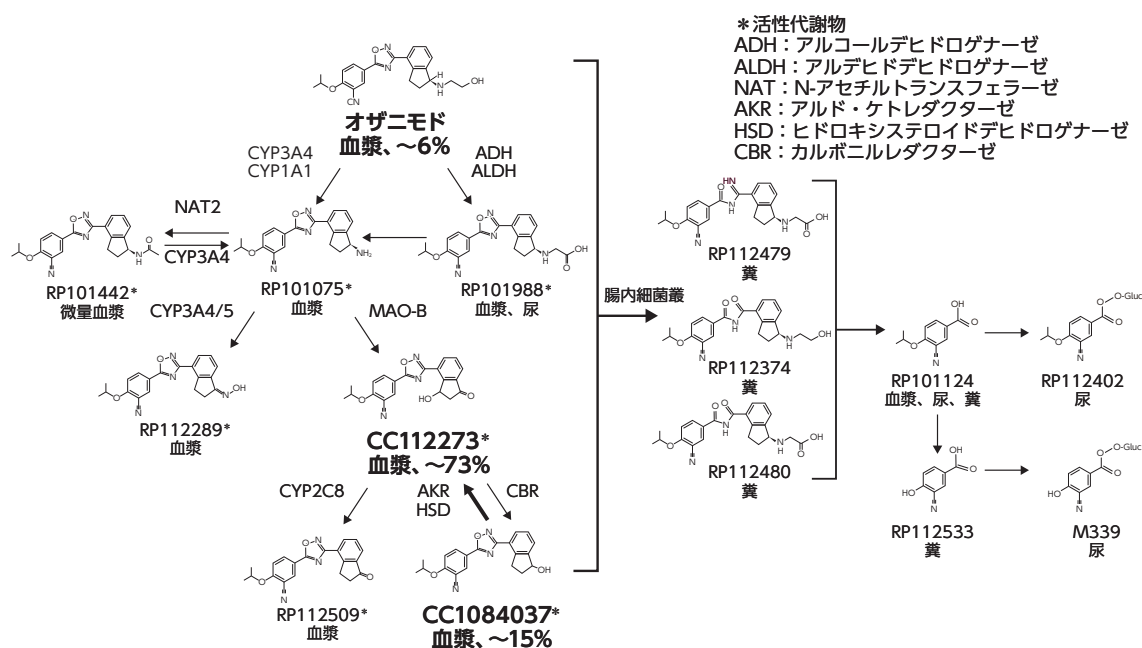


図 オザニモドの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率²⁶⁾

オザニモドの代謝全般で単一の酵素系が優位に働くことはなく、オザニモド及び代謝物はADH/ALDH、CYP3A4、CYP1A1及びCYP2C8、MAO-B、CBR、AKR、HSD及び腸内細菌叢を介した複数の代謝経路を介して広範に代謝される。

なお、*in vitro*において、オザニモド、活性代謝物CC112273及びCC1084037はCYPを阻害又誘導しない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 (外国人データ)¹⁸⁾

ヒトの主要代謝物 (総薬物関連曝露量の10%以上) である3種の代謝物 (CC112273、CC1084037及びRP101124) のうち、CC112273及びCC1084037はS1P₁及びS1P₅受容体に対してオザニモドと同程度の薬理活性を示し、RP101124は不活性代謝物であった。

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

7. 排泄 (外国人データ)¹⁹⁾

健康成人6例に [¹⁴C] 標識したオザニモド0.92mgを単回経口投与したとき、投与放射能の平均回収率は63%であり、投与放射能の約26%及び37%がそれぞれ尿及び糞中に主に不活性代謝物として排泄された。オザニモド、CC112273及びRP101075の尿中濃度はごくわずかであったことから、オザニモド及び活性代謝物の主要な排泄経路は腎クリアランスでないことが示された。

8. トランスポーターに関する情報²⁶⁾

オザニモドはP糖蛋白 (P-gp) の弱い基質であるが、乳癌耐性蛋白 (BCRP)、多剤及び毒性化合物排出蛋白 (MATE) 1、腎臓特異的に発現するMATE2-K、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1及びOATP1B3の基質ではなかった。CC112273は、P-gp、BCRP、MATE1、MATE2-K、OATP1B1及びOATP1B3の基質ではなかった。

オザニモド及び代謝物は、BCRPを除きトランスポーターを阻害しなかった。*In vitro*において、CC112273及びCC1084037はBCRPを阻害したが (IC₅₀値23~25nmol/L)、臨床用量のオザニモドを投与したときに*in vivo*でBCRPを阻害する可能性は低いと考えられる。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者 (外国人データ) : 第I相試験 (末期腎不全患者 : RPC01-1906試験)²⁷⁾

末期腎不全 (ESRD) の患者8例及び腎機能正常者8例にオザニモド0.23mgを単回経口投与したとき、腎機能障害がオザニモド及びCC112273の薬物動態に及ぼす影響は次表のとおりであった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1~4日目は0.23mg、5~7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

表 末期腎不全を有する患者及び腎機能正常者にオザニモド0.23mgを
単回経口投与したときの総薬物（結合形＋非結合形）の
薬物動態パラメータの幾何平均比

測定対象	薬物動態パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] 末期腎不全患者／腎機能正常者	
	Cmax	AUC (TAU)
オザニモド	0.922 [0.682-1.247]	1.270 [0.951-1.696]
CC112273	0.781 [0.666-0.917]	0.766 [0.606-0.969]

肝機能障害患者（外国人データ）：第Ⅰ相試験（軽度又は中等度の肝機能障害患者：RPC-1063-CP-004試験）²⁸⁾

軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害患者各8例並びに肝機能正常者10例にオザニモドを投与1～4日目に0.23mg、5～7日目に0.46mg、8日目に0.92mgを1日1回反復経口投与したとき、肝機能障害が投与8日目のオザニモド、CC112273及びCC1084037の薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった。軽度又は中等度の肝機能障害患者では、8日目のCC112273及びCC1084037の曝露量は、肝機能正常者に比べて約2倍高かった。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）における試験は実施していない。

表 軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者及び肝機能正常者における
投与8日目の総薬物及び非結合形の薬物動態パラメータの幾何平均比

肝機能障害の程度	測定対象	薬物動態パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] 肝機能障害患者／肝機能正常者	
		総Cmax 非結合形Cmax	総AUC (LAST) 非結合形AUC (LAST)
軽度肝機能障害患者 〔Child-Pugh分類A スコア 5～6〕	オザニモド	1.6338 [0.9660-2.7633]	1.5993 [0.7704-3.3197]
		1.8648 [1.0375-3.3519]	1.8253 [0.8197-4.0646]
	CC112273	1.3163 [0.8703-1.9908]	1.9767 [1.0240-3.8155]
		1.4745 [0.8715-2.4947]	2.2143 [1.0661-4.5988]
	CC1084037	1.3085 [0.8819-1.9414]	2.0695 [0.8946-4.7872]
		1.4526 [0.9038-2.3345]	2.2974 [0.9324-5.6610]
中等度肝機能障害患者 〔Child-Pugh分類B スコア 7～9〕	オザニモド	1.3569 [0.8252-2.2310]	1.1718 [0.5799-2.3679]
		1.6891 [0.9572-2.9809]	1.4587 [0.6828-3.1164]
	CC112273	0.9222 [0.6338-1.3417]	1.3769 [0.8782-2.1586]
		1.3371 [0.8478-2.1088]	1.9964 [1.1955-3.3337]
	CC1084037	1.0321 [0.7374-1.4447]	1.6144 [0.9823-2.6534]
		1.3577 [0.9420-1.9568]	2.1236 [1.1815-3.8170]

投薬スケジュール：1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目は0.92mgを1日1回経口投与

11. その他

該当資料なし

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」である。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.3 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）のある患者へは投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には、1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mgを1日1回、8日目以降は1回0.92mgを2日に1回経口投与すること。[9.3.2、16.6.2参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により心拍数の低下がみられ、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高いことから、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で本剤の投与を開始すること。[2.3-2.5、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 1.3 本剤の投与により、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合に使用すること。[8.6、11.1.3参照]
- 1.4 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等）の使用を十分勧告すること。[5.参照]

【解説】

- 1.1 本剤の使用にあたり、緊急時に十分に対応可能な医療体制のもとで、リスクを上回る有益性が見込まれる患者のみに使用する必要があるため注意喚起として設定した。また、本剤の有効性及び危険性について患者に十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始する必要があるため注意喚起として設定した。
- 1.2 本剤投与開始時に一過性の心拍数低下が生じる可能性があるため、循環器を専門とする医師と連携して対応するなど、適切な処置が行える管理下で本剤を投与する旨の注意喚起を設定した。
- 1.3 黄斑浮腫が発現する可能性があるため、眼科医と連携がとれる場合に使用する旨の注意喚起を設定した。
- 1.4 本剤の治療開始前に既存の薬物治療の適用を考慮する必要があるため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 活動性の感染症を有する患者 [9.1.2、11.1.1参照]
- 2.3 本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度又はⅣ度の心不全を発症した患者 [1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 2.4 モビッツⅡ型第2度房室ブロック、第3度房室ブロック又は洞不全症候群の既往歴又は合併症のある患者（ペースメーカー使用患者を除く） [1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 2.5 重度かつ未治療の睡眠時無呼吸のある患者 [1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 2.6 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者 [9.3.1、11.1.4参照]
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.8 生ワクチンを接種しないこと [10.1参照]

【解説】

- 2.1 一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。
- 2.2 活動性の感染症を有する患者では、感染症が消失するまで本剤の投与開始を延期する必要があるため設定した。
- 2.3-2.5 本剤投与開始時に一過性の心拍数低下及び心伝導異常を生じる可能性を考慮し、臨床試験ではこれらの患者は除外基準に設定されていたことから設定した。
- 2.6 重度の肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響は不明であることから設定した。
- 2.7 本剤の非臨床試験において催奇形性所見が認められていることから設定した。
- 2.8 本剤は免疫系に抑制的に作用することから、類薬（他のS1P受容体調節薬）の電子化された添付文書を参考に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、以下に注意すること。[1.2、2.3-2.5、7.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
 - 8.1.1 本剤の投与開始前に12誘導心電図により心伝導異常の有無を確認し、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。
 - 8.1.2 患者又はその家族等に対し、本剤投与後に失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。特に本剤の漸増期間中は、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じる可能性が高いため、十分注意すること。
- 8.2 本剤の漸増期間中には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。[11.1.5参照]
- 8.3 肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査（ALT、AST、ビリルビン等）を行い、以後も定期的な肝機能検査を行うこと。[9.3.2、11.1.4参照]
- 8.4 本剤の薬理作用により循環血中のリンパ球数が減少するため、本剤投与開始前に血液検査（血球数算定等）を行うとともに、投与中には定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。本剤投与開始後、リンパ球数が200/mm³未満となった場合には投与を中断して、患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候に注意すること。投与再開は、リンパ球数500/mm³以上を目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[9.1.2、11.1.1、11.1.6参照]
- 8.5 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹を発症すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮すること。接種する場合は、ワクチンの効果が十分に得られる期間が経過した後に本剤の投与を開始すること。
- 8.6 黄斑浮腫があらわれることがあるため、本剤投与中は眼底検査を含む定期的な眼科学的検査を実施すること。患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。[1.3、9.1.3、11.1.3参照]
- 8.7 投与中止後の本剤の消失には3ヵ月を要することがあるため、この期間中は感染症等の副作用の発現に対する観察を継続すること。[7.5、9.1.2、11.1.1参照]

【解説】

- 8.1 本剤投与開始時に一過性の心拍数低下及び心伝導異常を生じる可能性があるため、本剤の投与開始前に心電図を測定し、心伝導異常の有無を確認する必要があることから設定した。
- 8.2 本剤の漸増期間中には徐脈がおこる可能性があり、めまい、ふらつきがあらわれる可能性があるため、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させる必要があることから設定した。
- 8.3 本剤投与によりアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加等があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び定期的に肝機能検査値を確認する必要があることから記載した。
- 8.4 本剤投与による循環血中のリンパ球の減少により、感染症に対する感受性を高める可能性が懸念されるため、本剤投与開始前及び定期的に血液検査を行い、循環血中のリンパ球の減少及び感染症の発現に注意する必要があることから設定した。
- 8.5 本剤の投与中に水痘又は带状疱疹に感染すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は带状疱疹の既往歴や予防接種の実施状況を確認する必要があることから設定した。また、必要に応じてワクチン接種を行うことが推奨されるため記載した。
- 8.6 本剤投与により黄斑浮腫があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的な眼科的検査を実施する必要があることから設定した。また、患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施するよう設定した。
- 8.7 投与中止後の本剤の消失には3ヵ月を要することがあるため、その間も観察を継続する必要があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心拍数低下、心伝導異常、不整脈等を含む心疾患（禁忌対象を除く）のリスクを有する患者又はこれらのリスクを有する薬剤を投与中の患者

本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。本剤の投与を考慮する場合には、本剤の投与開始前に12誘導心電図及びバイタルサインを測定し、初回投与後6時間は継続してバイタルサインの測定を行うこと。投与から6時間経過後に12誘導心電図を測定し、異常が認められる場合には、12誘導心電図及びバイタルサインの測定を継続すること。また、初回投与後の患者の状態に応じて、漸増期間中も12誘導心電図及びバイタルサインを測定することを検討すること。なお、本剤を休薬し、再度漸増を行う場合も、同様の測定を行うこと。本剤の投与により心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあり、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高い。[1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、10.2、11.1.5、17.3.2参照]

9.1.2 感染症のある患者（活動性の感染症を有する患者を除く）

[2.2、8.4、8.7、11.1.1参照]

9.1.3 黄斑浮腫の既往又は黄斑浮腫のリスク因子（ブドウ膜炎又は糖尿病の既往歴等）を有する患者

本剤投与開始前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な眼科学的検査を実施すること。[8.6、11.1.3参照]

9.1.4 重度の呼吸器疾患を有する患者

症状が増悪するおそれがある。[15.2参照]

【解説】

- 9.1.1 本剤投与開始時に一過性の心拍数低下及び心伝導異常を生じる可能性があるため、これらの患者では、本剤の投与について慎重に検討する必要があることから設定した。
- 9.1.2 本剤は循環血中のリンパ球を減少させるため、感染症が増悪するおそれがあることから設定した。
- 9.1.3 本剤の臨床試験において、黄斑浮腫が認められているため、これらの患者では、本剤投与開始前及び投与中に定期的な眼科学的検査を実施する必要があることから設定した。
- 9.1.4 本剤の非臨床試験において肺への影響が認められていること、また、臨床試験には肺疾患（重度の呼吸器疾患、肺線維症及び慢性閉塞性肺疾患）を有する患者は組み入れられていないことから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。[2.6、11.1.4参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）のある患者

投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には、用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。[7.3、8.3、11.1.4、16.6.2参照]

【解説】

- 9.3.1 重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないことから設定した。
- 9.3.2 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の7.3項の設定根拠を参照すること。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。[9.5参照]

【解説】

ウサギにおいて、胚・胎児毒性が認められていることから、本剤の非臨床試験成績に基づき設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギにおいて、オザニモドの臨床曝露量の5倍以上の曝露量で、胚・胎児死亡、骨化遅延、並びに大血管及び骨格の異常が認められている。[2.7、9.4参照]

【解説】

ウサギにおいて、胚・胎児毒性が認められていることから、本剤の非臨床試験成績に基づき設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への本剤の移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはないが、ラットで本剤及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

【解説】

ラットで本剤及びその代謝物が乳汁中に移行したことから、本剤の非臨床試験成績に基づき設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

国内において評価された小児等を対象とした臨床試験はないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下している。

【解説】

65歳以上の患者における臨床使用経験は限られていることから設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

オザニモドの活性代謝物CC112273はモノアミノキシダーゼ (MAO) -Bにより生成し、その代謝にはCYP2C8が関与する。[16.7.1参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒性麻しんワクチン 乾燥弱毒性風しんワクチン 乾燥BCG等 [2.8参照]	生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低3ヵ月間は接種を避けること。生ワクチンによる免疫獲得が必要な場合は、本剤投与開始1ヵ月以上前に接種すること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると、病原性をあらわすおそれがある。

【解説】

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する2.8項の設定根拠を参照すること。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8阻害作用を有する薬剤 クロピドグレル等 [16.7.1参照]	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の活性代謝物の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
CYP2C8誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 [16.7.1参照]	本剤の活性代謝物の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の活性代謝物の代謝が促進され血中濃度が低下する。
MAO阻害剤 セレギリン等	本剤の活性代謝物の血中濃度が変動するおそれがある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の活性代謝物の生成が阻害され血中濃度が低下する、又は本剤の活性代謝物の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
QT延長作用のある薬剤 クラスⅠa抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン ソタロール等 [9.1.1、11.1.5参照]	心拍数の減少により、Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 ジゴキシン等 [9.1.1、11.1.5参照]	心拍数の減少により、徐脈や心ブロックが発現する可能性がある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数減少に対して潜在的な相加作用がある。
β 遮断剤 プロプラノロール等 カルシウムチャネル拮抗剤 ジルチアゼム等 [9.1.1、11.1.5、16.7.4、16.7.5参照]	心拍数の減少により、徐脈や心ブロックが発現する可能性がある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用する際には注意すること。なお、本剤の投与開始時に、 β 遮断剤とカルシウムチャネル拮抗剤との3剤併用はしないことが望ましい。	心拍数減少に対して潜在的な相加作用がある。
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与終了後3ヵ月間はワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。

【解説】

オザニモドは複数の生体内変換経路を介して広範に代謝され、一部CYP3A4により代謝される。活性代謝物CC112273はMAO-Bにより生成し、CYP2C8はCC112273の代謝に直接関与する主要な酵素である。

クラスⅠa又はクラスⅢの抗不整脈薬を含むQT/QTc間隔延長作用を有する薬剤との併用について、これらの薬剤との薬物相互作用試験は実施されておらず、併用時の安全性は不明である。現時点で本剤による明らかなQT延長のリスクは認められていないものの、本薬は投与開始時に一過性の心拍数低下作用があること等を踏まえると、クラスⅠa又はクラスⅢの抗不整脈薬を含むQT/QTc間隔延長作用を有する薬剤と本薬との併用により、不整脈が増強され、Torsades de pointes等の重篤な

不整脈を引き起こす可能性は否定できず、注意喚起することが適切と考えたため記載した。

また、外国人健康成人を対象とした臨床薬物相互作用試験において、プロプラノロール（ β 遮断剤）又はジルチアゼム（カルシウムチャネル拮抗剤）の投与下で本剤0.23mgを単回経口投与した患者において、本剤を単独投与した患者と比較して、明らかな心拍数の低下は認められなかった。しかし、RPC01-3103試験において心室性期外収縮及び心室性不整脈の既往歴があり、併用薬としてピソプロロールフマル酸塩（ β 遮断剤）を投与されていた1例において、臨床的に重大な徐脈が認められており、心拍数を低下させる可能性のある薬剤との併用で本剤を開始した場合、重度の徐脈が発現する可能性は否定できない。このため、心拍数を低下させる可能性のある薬剤との併用について、注意喚起を行うことが適切と考え記載した。

本剤の薬物相互作用に関する試験の結果を踏まえ、以下の薬剤に対しては併用の際に注意が必要と考えられる。なお、本剤の代謝にはCYP3A4も関与するものの、外国人の健康成人を対象とした臨床試験では、CYP3Aの強い阻害薬であるイトラコナゾールは、健康成人におけるオザニモド、CC112273及びCC1084037の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことが報告されている。

（「Ⅶ-6. 代謝」の項参照）

強力なCYP2C8阻害作用を有する薬剤

ゲムフィブロジル（国内未承認、外国人データ）：第I相試験（健康成人：RPC01-1912試験）¹⁶⁾

健康成人40例にオザニモド0.46mgを1日目又は4日目に単回経口投与し、1日目から17日目までゲムフィブロジル600mgを1日2回経口投与したとき、ゲムフィブロジルはオザニモドのC_{max}及びAUCに影響を及ぼさなかったが、CC112273及びCC1084037のAUCをそれぞれ約47%及び69%増加させた。

表 ゲムフィブロジルの存在下におけるオザニモド及び活性代謝物の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬 投与量	オザニモド 投与量	測定対象	薬物動態パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] 併用／非併用	
				C _{max}	AUC (LAST) 又はAUC (INF)
ゲムフィブロジル (国内未承認) (CYP2C8 阻害薬)	600mg 1日2回	0.46mg 単回	オザニモド	1.083 [0.9455-1.2402]	0.972 [0.8499-1.1110]
			CC112273	1.265 [1.0782-1.4830]	1.470 [1.1083-1.9502]
			CC1084037	1.353 [1.1368-1.6096]	1.687 [1.2545-2.2697]

中程度のCYP2C8誘導作用を有する薬剤

リファンピシン（外国人データ）：第I相試験（健康成人：RPC01-1912試験）¹⁶⁾

健康成人40例にオザニモド0.92mgを単剤又はリファンピシン併用下で単回経口投与したとき（対照群：1日目にオザニモド0.92mgを単回投与、実薬群：1日目から21日目までリファンピシン600mgを1日1回投与し、8日目にオザニモド0.92mgを単回投与）、リファンピシンはオザニモド、CC112273及びCC1084037の曝露量（AUC）をそれぞれ約24%、60%及び55%減少させた。

表 リファンピシンの存在下におけるオザニモド及び活性代謝物の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬 投与量	オザニモド 投与量	測定対象	薬物動態パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] 併用／非併用	
				Cmax	AUC (LAST) 又はAUC (INF)
リファンピシン (CYP3A/2C8 誘導薬)	600mg 1日1回	0.92mg 単回	オザニモド	0.789 [0.6759-0.9199]	0.758 [0.6409-0.8970]
			CC112273	0.868 [0.7467-1.0093]	0.402 [0.3193-0.5057]
			CC1084037	0.848 [0.7201-0.9981]	0.446 [0.3456-0.5767]

β遮断剤

プロプラノロール（外国人データ）：第I相試験（健康成人：RPC01-1908試験）²⁹⁾

健康成人18例に、プロプラノロール80mgを1日1回5日間反復経口投与、投与5日目にオザニモド0.23mgを併用で単回経口投与し、オザニモドとプロプラノロールの併用投与の陰性変時作用を評価した。プロプラノロールの定常状態時にオザニモドを併用投与したとき、臨床的に重要な相加的な心拍数減少は認められなかった。オザニモド0.92mgを反復投与したときの定常状態における評価並びにオザニモド、プロプラノロール及びカルシウムチャネル拮抗剤の3剤を併用したときの評価は実施していない。

カルシウムチャネル拮抗剤

ジルチアゼム（外国人データ）：第I相試験（健康成人：RPC01-1908試験）²⁹⁾

健康成人18例に、ジルチアゼム240mgを1日1回5日間反復経口投与、投与5日目にオザニモド0.23mgを併用で単回経口投与し、オザニモドとジルチアゼムの併用投与の陰性変時作用を評価した。ジルチアゼムの定常状態時にオザニモドを併用投与したとき、臨床的に重要な相加的な心拍数減少は認められなかった。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

【解説】

臨床試験成績等に基づき設定した。

副作用の発現頻度は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において本剤0.92mgを投与された全ての症例（カットオフ時点のオープンラベル継続投与を含む）の結果に基づき記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

带状疱疹 (2.8%)、口腔ヘルペス (0.6%) 等の感染症があらわれることがある。[2.2、7.5、8.4、8.7、9.1.2参照]

11.1.2 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害、視覚障害等のPMLが疑われる症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 黄斑浮腫 (0.6%)

異常が認められた場合には眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、本剤の投与を中止すること。[1.3、8.6、9.1.3参照]

11.1.4 肝機能障害 (4.5%)

悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸、褐色尿等の肝機能障害が疑われる症状があらわれた場合には、肝機能検査を実施し、肝機能障害が確認された場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[2.6、8.3、9.3.1、9.3.2参照]

11.1.5 徐脈性不整脈 (1.7%)

本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、8.2、9.1.1、10.2、17.3.2参照]

11.1.6 リンパ球減少 (10.2%)

[8.4参照]

11.1.7 可逆性後白質脳症症候群 (頻度不明)

頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【解説】

- 11.1.1 本剤投与による循環血中のリンパ球の減少により、感染症に対する感受性を高める可能性が懸念され、重篤な感染症の注意喚起のため記載した。
- 11.1.2 本剤の多発性硬化症患者 (国内未承認) を対象とした海外臨床試験において、進行性多巣性白質脳症 (PML) が1例報告されている。また、他のS1P受容体調節薬でPMLが報告されていることから、注意喚起のため記載した。
- 11.1.3 S1P受容体調節薬の臨床試験で黄斑浮腫が認められている。また、本剤の国内外臨床試験及び海外の製造販売後において報告されており、潜在的に重篤性を有していると考えられることから注意喚起のため記載した。
- 11.1.4 海外の製造販売後において、本剤の投与により臨床的に重大な肝障害が認められており、注意喚起のため記載した。
- 11.1.5 S1P受容体調節薬は、投与開始後に一過性かつ用量依存的な徐脈性不整脈を引き起こすことが示されている。S1P₁は心拍数の調節に関与するサブタイプであると考えられており、本剤の投与により心拍数低下、房室伝導の遅延が生じる可能性があることから設定した。
- 11.1.6 本剤はその作用機序から可逆的に末梢リンパ組織にリンパ球を保持することにより、循環血中のリンパ球数 (平均値) をベースラインの約49%に減少させることから設定した。
- 11.1.7 本剤の多発性硬化症患者 (国内未承認) を対象とした海外臨床試験において、ギラン・バレー症候群に併発した可逆性後白質脳症症候群 (PRES) が報告されている。また、他のS1P受容体調節薬でPRESが報告されていることから、注意喚起のため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			上咽頭炎
免疫系障害		過敏症(発疹、蕁麻疹を含む)	
神経系障害	頭痛		
血管障害	高血圧		
一般・全身障害および投与部位の状態			末梢性浮腫
臨床検査	γ -GTP増加、ALT増加		努力呼気量減少、 努力肺活量減少

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(RPC01-3103試験)[J-True North]の副作用発現状況

社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(RPC01-3103試験) J-True North (承認時評価資料)

副作用発現状況：導入期(安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=65)	オザニモド0.46mg (N=68)	オザニモド0.92mg (N=65)	オザニモド 合計 (N=133)
副作用発現例	9 (13.8)	10 (14.7)	15 (23.1)	25 (18.8)
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
帯状疱疹	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
上咽頭炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
歯周炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
扁桃炎	1 (1.5)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
白血球減少症	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
神経系障害	3 (4.6)	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (3.0)
傾眠	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
頭痛	2 (3.1)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
体位性めまい	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
浮動性めまい	1 (1.5)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
回転性めまい	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
心臓障害	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
洞性徐脈	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
洞性不整脈	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
口腔咽頭痛	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
間質性肺疾患	1 (1.5)	0	0	0
胃腸障害	0	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
腹部不快感	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
潰瘍性大腸炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口内炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	1 (1.5)	0	3 (4.6)	3 (2.3)
肝機能異常	1 (1.5)	0	2 (3.1)	2 (1.5)
薬物性肝障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
関節痛	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
関節炎	1 (1.5)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
尿路結石	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
倦怠感	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
発熱	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
末梢性浮腫	1 (1.5)	0	0	0
臨床検査	0	3 (4.4)	4 (6.2)	7 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.1)	2 (1.5)
肝機能検査値上昇	0	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)

MedDRA version 26.0

発現例数(%)

※治験薬の初回投与日以降に発現した事象、又は初回投与日時時点で継続中であり、治験薬の初回投与日から最終投与の90日後までに重症度が悪化した有害事象。1件以上の有害事象が報告された患者は1例として集計した。

同一患者で同一事象が複数回報告された場合は、当該事象の各器官別大分類／基本語内で1回のみカウントした。

副作用発現状況：導入期＋維持期（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=65)	オザニモド0.46mg (N=68)	オザニモド0.92mg (N=65)	オザニモド 合計 (N=133)
副作用	9 (13.8)	14 (20.6)	21 (32.3)	35 (26.3)
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	4 (5.9)	2 (3.1)	6 (4.5)
帯状疱疹	0	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
歯肉炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
上咽頭炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
歯周炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
扁桃炎	1 (1.5)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
リンパ球減少症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
白血球減少症	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
神経系障害	3 (4.6)	4 (5.9)	2 (3.1)	6 (4.5)
頭痛	2 (3.1)	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
傾眠	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
体位性めまい	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
浮動性めまい	1 (1.5)	0	0	0
眼障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
黄斑浮腫	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
耳および迷路障害	0	0	2 (3.1)	2 (1.5)
回転性めまい	0	0	2 (3.1)	2 (1.5)
心臓障害	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
洞性徐脈	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
洞性不整脈	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
口腔咽頭痛	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
間質性肺疾患	1 (1.5)	0	0	0
胃腸障害	0	3 (4.4)	1 (1.5)	4 (3.0)
腹部不快感	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
潰瘍性大腸炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
悪心	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口内炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	1 (1.5)	0	3 (4.6)	3 (2.3)
肝機能異常	1 (1.5)	0	2 (3.1)	2 (1.5)
薬物性肝障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
爪甲剥離症	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
発疹	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
円形脱毛症	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
蕁麻疹	1 (1.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
関節痛	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
関節炎	1 (1.5)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
尿路結石	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
倦怠感	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
発熱	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
末梢性浮腫	1 (1.5)	0	0	0
臨床検査	0	6 (8.8)	6 (9.2)	12 (9.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	3 (4.6)	4 (3.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	4 (5.9)	2 (3.1)	6 (4.5)
肝機能検査値上昇	0	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
体重増加	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)

MedDRA version 26.0

発現例数(%)

※治験薬の初回投与日以降に発現した事象、又は初回投与日時点で継続中であり、治験薬の初回投与日から最終投与の90日後までに重症度が悪化した有害事象。1件以上の有害事象が報告された患者は1例として集計した。

同一患者で同一事象が複数回報告された場合は、当該事象の各器官別大分類／基本語内で1回のみカウントした。

副作用発現状況：オープンラベル継続投与期（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ →オザニモド 0.92mg (N=56)	オザニモド 0.46mg →オザニモド 0.92mg (N=56)	オザニモド 0.92mg →オザニモド 0.92mg (N=56)	オザニモド 0.92mg 合計 (N=168)
副作用	20 (35.7)	17 (30.4)	15 (26.8)	52 (31.0)
感染症および寄生虫症	3 (5.4)	5 (8.9)	0	8 (4.8)
帯状疱疹	1 (1.8)	2 (3.6)	0	3 (1.8)
COVID-19	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
感染性腸炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
口腔ヘルペス	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
レンサ球菌感染	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
上気道感染	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
尿路感染	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (1.2)
リンパ増殖性障害	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
シュワン細胞腫	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	9 (16.1)	5 (8.9)	5 (8.9)	19 (11.3)
リンパ球減少症	9 (16.1)	4 (7.1)	5 (8.9)	18 (10.7)
白血球減少症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
好中球減少症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
内分泌障害	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
甲状腺腫瘍	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
神経系障害	3 (5.4)	1 (1.8)	1 (1.8)	5 (3.0)
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
頭痛	2 (3.6)	1 (1.8)	0	3 (1.8)
浮動性めまい	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
眼障害	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
霧視	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
心臓障害	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (2.4)
徐脈	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (1.2)
洞性徐脈	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
動悸	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
血管障害	4 (7.1)	0	0	4 (2.4)
高血圧	4 (7.1)	0	0	4 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
咳嗽	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
咳喘息	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.4)	6 (3.6)
肝機能異常	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (2.4)
肝障害	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
肝不全	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	2 (3.6)	0	3 (1.8)
脱毛症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
円形脱毛症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
紅斑	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
そう痒症	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

副作用発現状況：オープンラベル継続投与期（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ →オザニモド 0.92mg (N=56)	オザニモド 0.46mg →オザニモド 0.92mg (N=56)	オザニモド 0.92mg →オザニモド 0.92mg (N=56)	オザニモド 0.92mg 合計 (N=168)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (1.8)
筋肉痛	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
関節痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
筋力低下	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.6)	0	3 (5.4)	5 (3.0)
発熱	1 (1.8)	0	2 (3.6)	3 (1.8)
口渇	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
異物感	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
臨床検査	6 (10.7)	5 (8.9)	3 (5.4)	14 (8.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (5.4)	3 (5.4)	1 (1.8)	7 (4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (2.4)
白血球百分率数異常	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
リンパ球数減少	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (1.2)
好中球数減少	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
白血球数減少	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
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 (1.8)	0	2 (1.2)
血中尿素増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
肝酵素上昇	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
肝機能検査値上昇	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

MedDRA version 26.0

発現例数(%)

※治験薬の初回投与日以降に発現した事象、又は初回投与日時点で継続中であり、治験薬の初回投与日から最終投与の90日後までに重症度が悪化した有害事象。1件以上の有害事象が報告された患者は1例として集計した。

同一患者で同一事象が複数回報告された場合は、当該事象の各器官別大分類／基本語内で1回のみカウントした。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【解説】

14.1 PTP包装の誤飲事故防止のため、「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」（平成31年1月17日付け日薬連発第54号日本製薬団体連合会安全性委員会通知）No.44に則り、設定した。

(2) 薬剤投与時の注意

14.2 薬剤投与時の注意

本剤のカプセルを嚥んだり、開けたりせずにそのまま飲み込んで服用すること。

【解説】

14.2 本剤のカプセルを嚥んだり、開けたりして投与した場合の影響は検討されていないため注意喚起として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤との因果関係は明確ではないが、国内外の臨床試験において悪性腫瘍が報告されている。他のS1P受容体調節剤において皮膚悪性腫瘍のリスクの増加が報告されている。

【解説】

15.1 本剤は循環血中のリンパ球を減少させるため、悪性腫瘍のリスクに影響を与える可能性は否定できないことから設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びサルを用いた一般毒性試験において、肺重量の増加及び肺胞の単核細胞浸潤の発現率の増加が認められた。[9.1.4参照]

【解説】

15.2 一般毒性試験においてこれらの所見が認められたことから設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁰⁾

心血管系 (*in vitro*での心筋hERGチャネル活性、*in vivo*でのラット及びサルを用いた心血管系機能)、呼吸系及び中枢神経系 (体温、神経筋機能) に及ぼす影響を評価した。

表 オザニモド及び主な活性代謝物の安全性薬理試験結果

評価対象 (試験方法)		動物種等 (n/群)	投与 経路	投与量又は濃度	主な結果
中枢神経系に関する試験					
機能観察総合評価・ 運動機能評価		雌雄のSprague Dawleyラット	経口	溶媒 [0.5% (w/v) CMC] 又はオザニモド (0.2、2、 30mg/kg) を28日間反復 経口投与	雌雄いずれのラットにおいても、機 能観察総合評価、握力及び体温に変 化は認められなかった。 オザニモドの無作用量 (NOEL) : 30mg/kg/日
心血管系に関する試験					
hERG チャネル に対する 影響	オザニモド	hERGチャネルを 安定発現させた HEK293細胞株 (各群n=3又は4)	<i>in vitro</i>	溶媒 [HEPES-buffered physiological saline] 0.06、0.12、0.32、5.3 μ M	hERG電流は、全ての濃度で溶媒対 照と比較して統計学的有意に阻害さ れた ($p<0.05$, one-way ANOVA後 のDunnnett検定)。 IC ₅₀ 値は0.21 μ M (ヒル係数=1.3)
	CC112273		<i>in vitro</i>	0.2、0.9、2.9 μ M	IC ₅₀ 値は0.60 μ M (ヒル係数=0.8)
	CC1084037 (GLP非適用)		<i>in vitro</i>	0.3、1、3、10 μ M	CC1084037はhERG電流を0.3 μ Mで 0.1 $\pm$ 1.2%、1 μ Mで5.0 $\pm$ 2.7%、3 μ M で15.4 $\pm$ 1.9%阻害した (平均値 $\pm$ 標 準誤差、n=3)。10 μ Mでは調製液中 に肉眼で確認可能な沈殿物が生じた ため、評価は実施しなかった。
心血管系パラメータ解析		テレメトリー装置を 外科的に装着した 雄性カニクイザル (4)	経口	溶媒 [0.5% (w/v) CMC] 又はオザニモド0.15、3、 30mg/kg テレメトリー信号は、0、 7、14、21日目の投与1.5時 間以上前から投与約24 時間後にわたって記録	オザニモドのNOEL: 0.15mg/kg 0.15、3、30mg/kg: 一般状態、体重 増加量及び体温に特記すべき変化は 認められなかった。 30mg/kg: RR間隔、QT間隔、QTc 間隔 (Fridericia式で補正) の軽度 かつ持続的な延長が認められ、これ に伴い心拍数の減少も認められた。
呼吸系に関する試験					
ラットを用いた呼吸機能 解析 (GLP適用)		雄性Sprague Dawleyラット	経口	溶媒 [0.5% (w/v) CMC] 又はオザニモド (0.2、2、 30mg/kg) を1日1回7日 間反復経口投与	オザニモドのNOEL: 0.2mg/kg/日 2mg/kg/日: 呼吸機能、呼吸ガス交 換に差は認められなかったが、肺重 量が約40%増加した。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

オザニモドの単回投与毒性試験は実施していない。

(2) 反復投与毒性試験³¹⁾

マウス、ラット及びカニクイザルを用いて、それぞれ最長で26週間及び39週間の反復投与毒性試験を実施した。概要を下記に示す。

動物種 性別 (n/群)	投与回数 投与期間	経口投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス 雌 (5)	1日1回 14日間	オザニモド 0, 0.2, 2, 40	—	<u>全用量</u> ：リンパ球数減少、コレステロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン及びカルシウムの減少 <u>40mg/kg/日</u> ：赤血球数及びヘモグロビン量の軽微な減少
ラット 雌雄 (3~12)	1日1回 5日間／ 14日間	オザニモド 0~50	0.2	<u>全用量</u> ：リンパ球数の減少 <u>2.5mg/kg/日以上</u> ：肺の相対重量(体重比)の増加、リンパ球数の減少 <u>30mg/kg/日</u> ：雌の3例中2例で軽度～中等度の肺組織球症 <u>50mg/kg/日</u> ：雌の3例全例で肺組織球症、軽度～中等度の血管周囲の間質及び肺胞浮腫
ラット 雌雄 (30)	1日1回 28日間 14日間回復	オザニモド 0, 0.2, 2, 30	0.2	<u>全用量</u> ：白血球数、好塩基球数及びリンパ球数の減少(投与終了14日間後回復) <u>2mg/kg/日以上</u> ：体重のわずかな減少(雄)、肺の軽微～軽度の肺胞浮腫及び肺組織球症並びに脾臓の動脈周囲リンパ鞘の軽度のリンパ球枯渇、乳腺の軽微～軽度のびまん性肥大(雄) <u>30mg/kg/日</u> ：肺の絶対重量の増加、腎臓の近位尿細管上皮細胞の細胞質及び核の大小不同及び壊死
ラット 雌雄 (20)	1日1回 13週間	オザニモド 0, 0.2, 2, 30	0.2	<u>全用量</u> ：白血球数及びリンパ球数の減少、脾臓の動脈周囲リンパ鞘の軽微～中等度のリンパ球枯渇 <u>2mg/kg/日</u> ：摂餌量減少(雌) <u>2mg/kg/日以上</u> ：体重減少、脾臓重量の減少及び肺重量の増加 <u>30mg/kg/日</u> ：流涎(雄)、摂餌量減少、副腎の軽度～中等度の束状帯肥大及び腎臓の近位尿細管上皮細胞の軽度の細胞質及び核の大小不同及び軽微な変性・再生、乳腺の軽微～中等度のびまん性肥大(雄)
ラット 雌雄 (50)	1日1回 26週間 6週間回復	オザニモド 0, 0.2, 2, 30	0.2	<u>全用量</u> ：白血球数及びリンパ球数の減少(投与終了6週間後回復) <u>2mg/kg/日以上</u> ：肺重量の増加、脾臓の白脾髄のリンパ球密度の軽微～顕著な減少、胸腺の皮髄境界の消失及び肺の肺胞の軽微～中等度の泡沫状マクロファージ集簇及び浮腫

動物種 性別 (n/群)	投与回数 投与期間	経口投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
カニクイ ザル 雌雄 (2)	1日1回 14日間	オザニモド 0、0.15、3、15 (14日間) 45 (7日間)	最大耐量 (MTD) 7日間で45 14日間で15	<u>全用量</u> ：リンパ球数の減少、肺の絶対重量の増加 (3mg/kg/日の雄を除く) <u>15mg/kg/日</u> ：摂餌量の減少・体重減少 (雌)、肝臓の肝細胞の軽微な多巣性壊死・胸腺の軽度な萎縮・甲状腺 (両側性) の中等度のびまん性濾胞肥大 (雄) <u>45mg/kg/日</u> ：嘔吐、摂餌量の減少 (雌)、肝臓の肝細胞のびまん性空胞化 (小葉全体) 及び肺の肺胞の軽度かつびまん性の泡沫状マクロファージ集簇、胸腺のマクロファージの多巣性空胞化 (雄)
カニクイ ザル 雌雄 (10)	1日1回 28日間 14日間 回復	オザニモド 0、0.15、3、 30	0.15	<u>全用量</u> ：白血球数、リンパ球数及び好塩基球数の減少 <u>0.15mg/kg/日以上</u> ：総蛋白の減少 <u>3mg/kg/日</u> ：肺の絶対重量の増加 (雌)、右肺尾葉の変色、肺胞及び肺の間質に中等度のマクロファージの多巣性空胞化 (投与終了14日間後回復) <u>3mg/kg/日以上</u> ：アルブミン及びグロブリンの減少並びに塩素の軽微な増加、脾臓の絶対重量の減少 (雄)、胸骨及び大腿骨骨髓の軽微～軽度のびまん性顆粒球過形成、肺の軽微～中等度の多巣性肺胞マクロファージ及び脾臓の細動脈周囲リンパ鞘のリンパ球枯渇 <u>30mg/kg/日</u> ：摂餌量の減少、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、無機リンの減少 (投与終了14日間後回復)、腎臓の軽度の集合管上皮のびまん性好塩基性化 (雄) (投与終了14日間後回復)
カニクイ ザル 雌雄 (6)	1日1回 13週間	オザニモド 0、0.15、3、 30	0.15	<u>全用量</u> ：脱毛 (雌)、白血球数、好塩基球数及びリンパ球数、好酸球数及び単球数の減少、脾臓重量の減少、肝臓及び肺重量の増加 (雌) <u>3mg/kg/日</u> ：副腎重量の増加 (雌) <u>3mg/kg/日以上</u> ：軟便、変色便及び排糞量減少、副腎の軽度～中等度のびまん性皮質肥大並びに腎臓の近位尿細管上皮細胞の軽微な細胞質及び核の大小不同及び好塩基性尿細管 <u>30mg/kg/日</u> ：脱毛 (雄)、振戦、嘔吐及び脱水 (雄)、活動量減少 (雌)、摂餌量の減少、副腎重量の増加、脾臓の細動脈周囲リンパ鞘の軽度のリンパ球枯渇、肺の肺胞マクロファージの軽微～軽度の空胞化、十二指腸、空腸及び腸間膜リンパ節のマクロファージの軽度の空胞化、胸骨及び大腿骨骨髓の顆粒球過形成並びに肝臓の軽微な肝細胞肥大及び肝細胞壊死
カニクイ ザル 雌雄 (10)	1日1回 39週間 6週間 回復	オザニモド 0、0.1、1、15	0.1	<u>全用量</u> ：リンパ球数減少に伴う中等度～顕著な白血球数減少、好中球数及び好塩基球数の減少 <u>1mg/kg/日以上</u> ：肺重量の増加及び脾臓重量の減少、胸腺の皮髄比の軽微～軽度の減少、脾臓の白脾髄の軽微～軽度の萎縮及び細胞密度の減少並びに肺の軽微～軽度の肺組織球症 (投与終了6週間後回復)

(3) 遺伝毒性試験³²⁾

オザニモド及びその代謝物 (RP101075、RP101442、RP101988、RP101124、CC112273及びCC1084037) の*in vitro*遺伝毒性を、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験、TK6細胞を用いた小核試験の組合せにより評価した。また、オザニモド及びCC1084037のラットを用いた小核及びコメット試験を実施した。いずれの試験においてもオザニモドの変異原性は認められず、オザニモド及びその代謝物に遺伝毒性はないと結論付けられた。

(4) がん原性試験³³⁾

rasH2-トランスジェニック (Tg) マウスを用いた26週間経口投与がん原性試験及びラットを用いた24ヵ月間経口投与がん原性試験によりオザニモドのがん原性を評価した。rasH2-Tgマウスを用いた26週間経口投与がん原性試験 (用量：8、25及び80mg/kg/日) において、25mg/kg/日以上で複数の器官の血管肉腫の発現頻度が有意に増加したが、低用量 (8mg/kg/日) では試験実施施設の背景値の範囲内であった。S1P₁受容体の活性作用による血管肉腫形成はマウスに特異的でヒトへの外挿性はないと考えられた。一方、ラットを用いた24ヵ月間経口投与がん原性試験 (用量：0.2、0.7及び2mg/kg/日) では、オザニモドのいずれの用量でも発がん性を示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験³⁴⁾

試験	動物種 (n/群)	投与回数 期間	投与/経口投与量 (mg/kg/日)	試験成績 (mg/kg/日)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄ラット (20)	1日1回 交配前2週間～計画剖検前日 (同一投与群雌ラットと最長 14日間交配)	オザニモド/ 0、0.2、2、30	無毒性量 (NOAEL) 雄生殖パラメータ：30 初期胚発生：30
	雌ラット (20)	1日1回 交配前2週間～妊娠7日 (同一投与群雄ラットと最長 14日間交配)	オザニモド/ 0、0.2、2、30	NOAEL 母動物：30 初期胚発生：30
胚・胎児発生に関する試験	妊娠ラット (6)	1日1回 妊娠6～17日 (12日間)	オザニモド/ 0、0.2、2、40	NOEL 母動物：2 胚・胎児発生：2
	妊娠ラット (25)	1日1回 妊娠6～17日 (12日間)	オザニモド/ 0、0.2、1、5	NOAEL 母動物：1 胚・胎児発生：1
	妊娠ウサギ (6)	1日1回 妊娠6～19日 (14日間)	オザニモド/ 0、0.25、2.5、50	NOEL 母動物：2.5 胚・胎児発生：0.25
	妊娠ウサギ (22)	1日1回 妊娠6～19日 (14日間)	オザニモド/ 0、0.2、0.6、2	NOAEL 母動物：0.6 胚・胎児発生：0.2
	妊娠ウサギ (6)	1日1回 妊娠6～18日 (13日間)	CC112273/ 0、10、30、60、 100	NOAEL 母動物：30 胚・胎児発生：60
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	妊娠ラット (25)	1日1回 妊娠6日～哺育20日	オザニモド/ 0、0.2、0.7、2	NOAEL 母動物：2 出生児：2

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（用量：0.2、2及び30mg/kg/日）では、雌雄の交配成績及び受胎能への有害な影響はいずれの用量でも認められなかった。また、胚の生存率にも投与の影響は認められなかった。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（用量：0.2、1及び5mg/kg/日）では、高用量（5mg/kg/日）では母動物で体重への影響、胚・胎児死亡の発現頻度の増加、平均胎児体重のわずかな減少、骨化遅延及び形態変化（全身浮腫3例、精巣位置異常2例）が認められた。その他の用量では母動物及び胚・胎児に対する有害所見は認められなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（用量：0.2、0.6及び2mg/kg/日）では、着床後死亡（早期及び後期吸収）の顕著な増加が認められた。2mg/kg/日では2腹の胎児8例に大血管奇形（主に大動脈弓）又は動脈欠損、0.6mg/kg/日では異腹の胎児2例に大血管奇形（主に大動脈弓）が認められた。S1P₁受容体はEDG1として発見され、内皮細胞の構造、遊走及び成熟に関与している。この受容体は血管の成熟に重要な役割を果たしている。これらのラットでの全身浮腫及びウサギの胚で認められた大血管形成の異常は、オザニモドによる血管形成におけるS1P₁受容体の調節作用に関連したものと考えられた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（用量：0.2、0.7及び2mg/kg/日）では、母動物及び出生児（F0及びF1）への有害な影響はいずれの用量でも認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

本剤は経口投与されるため、局所刺激性については評価していない。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性試験（ラット）³⁵⁾

雌雄ラット（n=20）に、オザニモド0、0.2、0.7及び2mg/kg/日を33日間経口投与した。いずれの投与群でも死亡例は認められず、一般状態の変化は認められなかった。血液学的検査では、オザニモドの全用量で主にリンパ球数減少を伴った白血球数減少が認められた。

免疫学的検査では、0.7mg/kg/日以上用量の雄又は雌で一次及び二次抗原刺激によるIgG抗体産生の統計学的に有意な阻害作用が認められた。2mg/kg/日の雌で抗KLH IgM抗体産生の統計学的に有意な阻害作用が認められた。末梢血中のT及びBリンパ球数の用量依存的な減少が認められた。血中ナチュラルキラー（NK）細胞の軽微～軽度の増加が雄で認められた。器官重量では、脾臓の絶対及び相対重量の減少がオザニモドの2mg/kg/日及び陽性対照群で認められた。本試験におけるNOAELは0.2mg/kg/日と推定された。

試験	観察項目	動物種	投与回数 投与期間	投与/経口投与量 (mg/kg/日)	主な所見
免疫毒性試験	生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、免疫学的検査、器官重量（胸腺及び脾臓）、剖検	ラット雌雄 (20)	1日1回 33日間	0、0.2、0.7、2	死亡例なし、一般状態の変化なし 全用量：主にリンパ球数減少を伴った白血球数減少 2mg/kg/日：脾臓重量の減少、抗KLH IgM抗体産生阻害（雌） 無毒性量：0.2mg/kg/日

2) 依存性試験³⁶⁾

自己投与モデルラットを用いて、3日間連日で1日3回連続測定を各1時間実施した。オザニモド及びCC112273投与により、固定比率10（レバー押し10回に対して1回の被験物質投与）の投与スケジュールでの自己投与開始及び維持は認められず、いずれの用量の薬物乱用傾向に関する行動指標にも変化は認められなかった。

3) 代謝物の毒性試験³⁷⁾

オザニモド及びその代謝物の総曝露量に占める割合は、オザニモドで6%、CC112273で73%、CC1084037で15%であった。ヒトの定常状態での主要活性代謝物であるCC112273の総曝露量に対する比率が73%であったことから、CC112273（以下、本代謝物）の毒性試験を実施した。

本代謝物を0（媒体対照）、10、30及び100mg/kg/日の用量でマウス（1群雌雄各10匹）に28日間経口投与したところ、いずれの用量においても死亡例は認められず、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的所見の変化は認められなかった。

また、本代謝物を0（媒体対照）、10、30及び100mg/kg/日の用量でラット（1群雌雄各22匹）に96日間経口投与したところ、いずれの用量においても、本代謝物に関連した死亡例、一般状態、体重、血液凝固検査、剖検及び病理組織学的所見の変化は認められなかった。

4) 光毒性試験³⁸⁾

Balb/c 3T3細胞を用いた*in vitro*光毒性試験を実施したところ、オザニモド及びその代謝物（CC112273、CC1084037、RP101124、RP101075及びRP101988）に光毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ゼボジア®カプセルスターターパック 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ゼボジア®カプセル0.92mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：オザニモド塩酸塩、劇薬

2. 有効期間

有効期間：36箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「ゼボジア®を服用される患者さんご家族の方へ」

「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同効薬：ベドリズマブ（遺伝子組換え）、カロテグラストメチル

7. 国際誕生年月日

2020年3月25日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	ゼボジアカプセルスターターパック	ゼボジアカプセル0.92mg
製造販売承認年月日	2024年12月27日	
承認番号	30600AMX00296000	30600AMX00295000
薬価基準収載年月日	2025年3月19日	
販売開始年月日	2025年3月19日	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2024年12月27日～2034年12月26日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2026年3月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゼボジア [®] カプセル スターターパック	2399019X1024	2399019X1024	129803101	622980301
ゼボジア [®] カプセル 0.92mg	2399019M1028	2399019M1028	129804801	622980401

14. 保険給付上の注意

- ①本製剤の効能又は効果に関連する注意において「過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等）で適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤を投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ②本製剤の用法・用量は、「通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。」とされているが、1日目から7日目までの分を1包装としたゼボジアカプセルスターターパックについては、原則、パックの形態で1回で処方されるものであるため、0.23mgカプセル及び0.46mgカプセルの区別なく、本製剤（スターターパック1包装分）の薬価を1日分の額に換算して、以下に示す例を参考に請求を行うこと。

例) ゼボジアカプセルスターターパック 1カプセル

1日1回 7日分

（令和7年3月18日 保医発0318第4号）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料: *In vitro*薬理試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 2) 社内資料: *In vivo*薬理試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 3) Scott FL, et al. Br J Pharmacol. 2016 Jun;173 (11):1778-92.
- 4) 社内資料: 海外第I相試験 (RPCS001試験) (2024年12月27日承認、CTD2.7.6.3.1)
- 5) 社内資料: 海外第II相試験 (RPC01-202試験) (2024年12月27日承認、CTD2.7.6.5.2)
- 6) 社内資料: 国内第II/III相試験 (RPC01-3103試験) (2024年12月27日承認、CTD2.7.6.5.1)
- 7) 社内資料: 海外第I相試験 (RPC01-102試験) (2024年12月27日承認、CTD2.7.6.4.1)
- 8) 社内資料: QT/QTc評価試験 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.4.1)
- 9) 社内資料: 心臓電気生理学 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.4.5)
- 10) 社内資料: 心臓への影響評価試験 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.2.12)
- 11) Schroeder KW, et al. N Engl J Med. 1987;317 (26):1625-9.
- 12) 社内資料: 日本人の薬物動態試験 (RPC01-1911試験) (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.2.13)
- 13) 社内資料: 母集団薬物動態解析
- 14) 社内資料: オザニモドの薬物動態特性 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.1.4)
- 15) 社内資料: 食事の影響評価試験 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.2.2)
- 16) 社内資料: シクロスポリン、ゲムフィブロジル、イトラコナゾール、リファンピシン、プレドニゾン又はプレドニゾロンとの薬物相互作用 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.7.3)
- 17) 社内資料: 経口避妊薬との薬物相互作用試験 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.2.8)
- 18) 社内資料: Pseudoephedrineとの薬物相互作用試験 (2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.16)
- 19) 社内資料: マスバランス試験 (RPC01-1909試験) (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.2.10)
- 20) 社内資料: 母集団薬物動態解析 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.1.3)
- 21) 社内資料: ラットにおける吸収 (2024年12月27日承認、CTD2.6.4.3.2.1)
- 22) 社内資料: 脳内移行性 (2024年12月27日承認、CTD2.6.4.4.4)
- 23) 社内資料: 胎盤通過性及び乳汁中移行 (2024年12月27日承認、CTD2.6.4.4.6)
- 24) 社内資料: 組織分布 (2024年12月27日承認、CTD2.6.4.4.5)
- 25) 社内資料: 分布 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.1.2.1.2)
- 26) 社内資料: 薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターとの相互作用 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.1.1.3)
- 27) 社内資料: 腎機能障害の影響評価試験 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.2.7)
- 28) 社内資料: 肝機能障害の影響評価試験 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.2.19)
- 29) 社内資料: プロプラノロール又はジルチアゼムとの薬物相互作用試験 (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.2.9)
- 30) 社内資料: 安全性薬理試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.2.4)
- 31) 社内資料: 反復投与毒性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.3)
- 32) 社内資料: 遺伝毒性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.4)
- 33) 社内資料: がん原性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.5)
- 34) 社内資料: 生殖発生毒性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.6)
- 35) 社内資料: 免疫毒性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.8.1)
- 36) 社内資料: 依存性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.8.2)
- 37) 社内資料: 代謝物の毒性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.8.3)
- 38) 社内資料: 光毒性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.8.5)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国で2020年3月に多発性硬化症、2021年5月に潰瘍性大腸炎の治療薬として承認されて以降、欧州（2020年5月承認）など世界40ヵ国以上で中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療薬として承認されている（2024年12月現在）。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は、以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

6. 用法及び用量

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

米国添付文書（2024年8月改訂）

会社名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
販売名	ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use
剤形・規格	カプセル：オザニモド0.23mg, 0.46mg, 0.92mg
効能又は効果	ZEPOSIAは以下の治療を適応とする。 - 成人の再発型多発性硬化症（MS）（Clinically isolated syndrome、再発寛解型、活動性の二次進行型を含む） - 成人の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（UC）
用法及び用量	2.1 ZEPOSIAの初回投与前の評価 ZEPOSIAの投与を開始する前に以下を評価する。 <u>心臓の評価</u> 心電図（ECG）を測定し、既存の伝導異常の有無を確認する。特定の既存の疾患を有する患者については、循環器を専門とする医師の助言を求めること〔警告及び使用上の注意（5.3）参照〕。 <u>全血算</u> 最近（すなわち、過去6ヵ月以内又はMS又はUCに対する前治療の中止後）のリンパ球数を含む全血球数（CBC）を測定する〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。 <u>肝機能検査</u> 最近（すなわち、過去6ヵ月以内）のトランスアミナーゼ値及びビリルビン値を測定する〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕。 <u>眼科学的評価</u> ZEPOSIAの投与開始時近くに、黄斑を含む眼底のベースライン評価を行う〔警告及び使用上の注意（5.8）参照〕。 <u>皮膚検査</u> ZEPOSIAの投与開始前又は投与開始直後にベースラインの皮膚検査を実施する。疑わしい皮膚病変が認められた場合は、速やかに評価すること〔警告及び使用上の注意（5.9）参照〕。

用法及び用量	<u>現在又は過去の投薬</u> • 患者が抗腫瘍療法、コルチコステロイド以外の免疫抑制療法又は免疫調節療法を受けている場合、もしくはこれらの薬剤の前治療歴がある場合は、ZEPOSIAの投与開始前に、意図しない相加的な免疫抑制作用の可能性を考慮すること〔警告及び使用上の注意 (5.1) 及び薬物相互作用 (7) 参照〕。 • 患者が心拍数又は房室伝導を低下させる可能性のある薬剤を服用しているかどうかを判断すること〔警告及び使用上の注意 (5.3) 及び薬物相互作用 (7) 参照〕。 <u>ワクチン接種</u> 水痘の既往が医療従事者により確認されていない患者、又は水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) に対する一連のワクチン接種の記録がない患者は、ZEPOSIAの開始前に抗VZV抗体の検査を受けること。抗体陰性患者には、ZEPOSIAによる治療開始前にVZVワクチン接種を行うことが推奨される〔警告及び使用上の注意 (5.1) 及び薬物相互作用 (7) 参照〕。 弱毒生ワクチン接種が必要な場合は、ZEPOSIA開始の1ヵ月以上前に接種すること。 2.2 多発性硬化症及び潰瘍性大腸炎に対する推奨用量 Table1に示すように、7日間の漸増期間を設けてZEPOSIAの投与を開始する〔警告及び使用上の注意 (5.3) 参照〕。漸増期の後、8日目から推奨用量0.92mgを1日1回経口投与する。 ZEPOSIAカプセルは食事の有無に関係なくそのまま飲み込むこと〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。 Table1：用量漸増レジメン <table border="1"> <tr> <td>1～4日目</td><td>0.23mg1日1回</td></tr> <tr> <td>5～7日目</td><td>0.46mg1日1回</td></tr> <tr> <td>8日目以降</td><td>0.92mg1日1回*</td></tr> </table> * 軽度又は中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A又はB) には、本剤0.92mgを隔日投与すること〔肝機能障害患者における推奨用量 (2.3) 参照〕。 2.3 肝機能障害患者における推奨用量 軽度又は中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A又はB) には、Table1に示すように、7日間の漸増期間を設けてZEPOSIAの投与を開始する。漸増期の後、8日目からこれらの患者における推奨用量0.92mgを隔日経口投与する〔特別な集団への投与 (8.6) 及び臨床薬理 (12.3) 参照〕。 2.4 投与中断後のZEPOSIAの投与再開 投与開始から2週間以内にZEPOSIAの投与を忘れた場合は、漸増法を用いて投与を再開すること〔用法・用量 (2.2) 参照〕。 投与開始から2週間の経過後にZEPOSIAの投与を忘れた場合は、予定どおり投与を継続する。	1～4日目	0.23mg1日1回	5～7日目	0.46mg1日1回	8日目以降	0.92mg1日1回*
1～4日目	0.23mg1日1回						
5～7日目	0.46mg1日1回						
8日目以降	0.92mg1日1回*						

(2024年8月改訂版)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦に関する注意」は以下のとおりである。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギにおいて、オザニモドの臨床曝露量の5倍以上の曝露量で、胚・胎児死亡、骨化遅延、並びに大血管及び骨格の異常が認められている。[2.7, 9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への本剤の移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはないが、ラットで本剤及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

米国添付文書における生殖能を有する者・妊婦・授乳婦の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年8月改訂)	USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ZEPOSIA during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients on-line, or pregnant women may register themselves at www.zeposiapregnancyregistry.com or by calling 1-877-301-9314. Currently this registry is enrolling women with MS. Information regarding registration of pregnant women with UC will be made available in the future. <u>Risk Summary</u> There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of ZEPOSIA in pregnant women. In animal studies, administration of ozanimod during pregnancy produced adverse effects on development, including embryolethality, an increase in fetal malformations, and neurobehavioral changes, in the absence of maternal toxicity. In rabbits, fetal blood vessel malformations occurred at clinically relevant maternal ozanimod and metabolite exposures (<i>see Data</i>). The receptor affected by ozanimod (sphingosine1-phosphate) has been demonstrated to have an important role in embryogenesis, including vascular and neural development. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年8月改訂)	<u>Data</u> <i>Animal Data</i> Oral administration of ozanimod (0, 0.2, 1, or 5 mg/kg/day) to female rats during organogenesis resulted in a marked increase in embryofetal mortality, increased fetal malformations and skeletal variations (abnormal/delayed ossification), and reduced fetal body weight at the highest dose tested. No maternal toxicity was observed. At the no-effect dose (1 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development, plasma ozanimod exposure (AUC) for ozanimod was approximately 60 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 0.92 mg/day. Plasma AUCs for major human metabolites, CC112273 and CC1084037, were similar to and less than, respectively, those in humans at the MRHD. Oral administration of ozanimod (0, 0.2, 0.6, or 2.0 mg/kg/day) to female rabbits during organogenesis resulted in a marked increase in embryofetal mortality at the highest dose tested and increased fetal malformations (malformed blood vessels) and skeletal variations at the mid and high doses. Maternal toxicity was not observed. At the no-effect dose (0.2 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development in rabbit, plasma ozanimod exposure (AUC) was approximately 2 times that in humans at the MRHD; plasma AUCs for major human metabolites, CC112273 and CC1084037, were less than those in humans at the MRHD. Oral administration of ozanimod (0, 0.2, 0.7, or 2 mg/kg/day) to female rats throughout gestation and lactation resulted in persistent body weight reductions and long-term effects on reproductive (prolonged estrus cycle) and neurobehavioral (increased motor activity) function in offspring at the highest dose tested, which was not associated with maternal toxicity. At the no-effect dose (0.7 mg/kg/day) for adverse effects on pre- and postnatal development, plasma ozanimod exposure (AUC) was 30 times that in humans at the MRHD; plasma AUCs for major human metabolites, CC112273 and CC1084037, were less than those in humans at the MRHD. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of ozanimod in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Following oral administration of ozanimod, ozanimod and/or metabolites were detected in the milk of lactating rat at levels higher than those in maternal plasma. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZEPOSIA and any potential adverse effects on the breastfed infant from ZEPOSIA or from the underlying maternal condition. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Contraception</u> Before initiation of ZEPOSIA treatment, women of childbearing potential should be counseled on the potential for a serious risk to the fetus and the need for contraception during treatment with ZEPOSIA [see <i>Use in Specific Populations</i> (8.1)]. Because of the time it takes to eliminate the drug from the body after stopping treatment, the potential risk to the fetus may persist and women of childbearing age should also use effective contraception for 3 months after stopping ZEPOSIA.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2024年4月)

<参考：オーストラリアの分類の概要>

Category D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における「小児に関する注意」は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書における小児の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年8月改訂)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療関係者向け資料：適正使用ガイド

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 医療関係者向けホームページ

<https://www.zeposia.bmshealthcare.jp/zeposia>

患者向け資料：「ゼポジア®を服用される患者さんご家族の方へ」

ゼポジア®カプセルについての情報サイト 患者さん向け情報

<https://www.zeposia.jp/>

ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

MI/ZP/25-03/002