

ゼポジアカプセルスターターパック
ゼポジアカプセル0.92mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社

(別紙様式2)

ゼポジアカプセルスターターパック、ゼポジアカプセル 0.92 mg に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|---|-----------|----------|
| 販売名 | ゼポジアカプセル スターターパック ゼポジアカプセル0.92 mg | 有効成分 | オザニモド塩酸塩 |
| 製造販売業者 | ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 | 薬効分類 | 872399 |
| 提出年月日 | | 令和7年3月19日 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 感染症 (進行性多巣性白質脳症を含む) | 悪性腫瘍 | 該当なし |
| 黄斑浮腫 | 可逆性後白質脳症症候群 | |
| 徐脈性不整脈 (伝導障害を含む) | 血栓塞栓症 | |
| リンパ球数減少 | 呼吸器関連事象 | |
| 肝機能障害 | QT 延長 | |
| 生殖発生毒性 | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| 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) |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| なし |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 |
|--|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 市販直後調査による情報提供 |
| 医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 |
| 患者向け資材の作成と提供 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|---|------|--|
| 承認年月日 | 2024年12月27日 | 薬効分類 | 872399 |
| 再審査期間 | 10年 | 承認番号 | ①30600AMX00296000 ②30600AMX00295000 |
| 国際誕生日 | 2020年3月25日 | | |
| 販売名 | ①ゼポジアカプセルスターターパック ②ゼポジアカプセル 0.92 mg | | |
| 有効成分 | オザニモド塩酸塩 | | |
| 含量及び剤形 | ①1カプセル中オザニモド塩酸塩 0.25 mg (オザニモドとして 0.23 mg) を含有する 1カプセル中オザニモド塩酸塩 0.5 mg (オザニモドとして 0.46 mg) を含有する ②1カプセル中オザニモド塩酸塩 1.0 mg (オザニモドとして 0.92 mg) を含有する | | |
| 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0.23 mg、5～7日目は0.46 mg、8日目以降は0.92 mgを1日1回経口投与する。 | | |
| 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） | | |
| 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。 | | |
| 備考 | | | |

変更の履歴

前回提出日

令和7年3月12日

変更内容の概要：

1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」の「市販直後調査」の実施状況の更新（軽微変更）
2. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」の「市販直後調査による情報提供」、「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供」及び「患者向け資材の作成と提供」の実施状況の更新（軽微変更）
3. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の市販直後調査マーク等の更新（軽微変更）

変更理由：

1. ～3. 本剤の販売開始に伴い、これらの活動を開始したため

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 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） | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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 45%に減少させるため、感染症に対して感受性を高める可能性がある。国内及び海外の臨床試験における感染症の発現割合は、プラセボ群と本剤投与群との間に大きな差は認められていないものの、本剤投与群で重篤な感染症の有害事象が認められている。</p> <p>日本人の中等症又は重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第 2/3 相試験（以下、RPC01-3103 試験）において、導入期及び維持期の感染症の有害事象*の発現割合は、本剤 0.92 mg 群 32.3%（21/65 例）、本剤 0.46 mg 群 30.9%（21/68 例）、プラセボ群 32.3%（21/65 例）であった。最も見られた有害事象は上咽頭炎で、本剤 0.92 mg 群 13.8%（9/65 例）、本剤 0.46 mg 群 14.7%（10/68 例）、プラセボ群 9.2%（6/65 例）であった。重篤な感染症は、維持期に本剤 0.92 mg 群に 1 例発現した COVID-19 であった。オープンラベル継続投与期の感染症の有害事象*の発現割合は 48.8%（82/168 例）で、よく見られた有害事象は、COVID-19 22.0%（37/168 例）、上咽頭炎 20.2%（34/168 例）であった。重篤な感染症は、虫垂炎 2 例、感染性腸炎及び蜂巣炎各 1 例であった。</p> <p>潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験の統合データ（Pool G**）において重篤な感染症の有害事象*の発現割合は、本剤 0.92 mg 群 2.4%（28/1,158 例）、プラセボ群 1.4%（7/508 例）であった。本剤 0.92 mg 群で 3 例以上に認められた重篤な感染症は、虫垂炎 [本剤 0.92 mg 群 0.5%（6 例）、プラセボ群 0.2%（1 例）、以下同順]、肺炎 [0.4%（5 例）、0%（0 例）]、コロナウイルス感染 [0.3%（3 例）、0%（0 例）] であった。</p> <p>進行性多巣性白質脳症（PML）は、RPC01-3103 試験及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験の統合データ（Pool G）において認められていないが、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、本剤 0.92 mg 投与患者の 1 例に PML が報告されている。また、他のスフィンゴシン 1-リン酸（以下、S1P）受容体調節薬で PML が報告されている。</p> <p>* MedDRA/J 器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」</p> <p>** Pool G: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 2 相試験（RPC01-202 試験）、海外第 3 相試験（RPC01-3101 試験）及びそのオープンラベル継続投与試験（RPC01-3102 試験）の長期投与の安全性評価に使用した統合データ。本剤 0.92 mg 群 1,158 例及びプラセボ群 508 例を含む。</p> |

| | |
|-------------|---|
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による感染症の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているが、製造販売後において、感染症及び進行性多巣性白質脳症の発現状況を更に把握する。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>感染症の発現をより早期に発見、適切な管理を促進し重篤化を防止するため、医療従事者及び患者に対し感染症の発現状況に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p> |
| <p>黄斑浮腫</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>S1P 受容体調節薬は、血管内皮細胞の S1P₁ 受容体に作用することで血管血液網膜関門の機能を低下させ、黄斑浮腫を引き起こす可能性があることが知られている。国内外の臨床試験及び海外の製造販売後において、本剤投与により黄斑浮腫が報告されており、黄斑浮腫のリスク因子を伴わない症例でも報告されている。</p> <p>RPC01-3103 試験における黄斑浮腫に関連する有害事象*の発現割合は、導入期及び維持期では本剤 0.92 mg 群で黄斑浮腫 1.5%（1/65 例）が認められた。オープンラベル継続投与期では黄斑浮腫は認められなかった。</p> <p>潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験の統合データ（Pool G**）における黄斑浮腫に関連する有害事象***の発現割合は、本剤 0.92 mg 群 0.6%（7/1,158 例）であったが、プラセボ群には認められなかった。</p> <p>臨床試験で報告された症例はいずれも重篤ではなかった。</p> <p>海外の製造販売後においても時間的関連性があり、リスク因子が特定されていない黄斑浮腫が報告されている。</p> <p>また、他の S1P 受容体調節薬で黄斑浮腫が報告されている。</p> <p>* 眼科医により黄斑浮腫と確定診断された有害事象</p> <p>** Pool G: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 2 相試験（RPC01-202 試験）、海外第 3 相試験（RPC01-3101 試験）及びそのオープンラベル継続投与試験（RPC01-3102 試験）</p> |

| | |
|-----------------|--|
| | <p>の長期投与の安全性評価に使用した統合データ。本剤 0.92 mg 群 1,158 例及びプラセボ群 508 例を含む。</p> <p>*** MedDRA/J 基本語 (PT) 「黄斑浮腫」又は「嚢胞様黄斑浮腫」</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し黄斑浮腫の発現状況に関する情報提供を行い、早期に適切な処置の実施を促す。また、患者向け資材にて、黄斑浮腫に関する情報を提供することで、副作用の早期発見を図る。</p> |
| 徐脈性不整脈（伝導障害を含む） | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>S1P 受容体調節薬は、投与開始後に一過性かつ用量依存的な徐脈性不整脈を引き起こすことが示されており、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いる。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り、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高い。</p> <p>RPC01-3103 試験における徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象*は、導入期及び維持期では本剤 0.92 mg 群で右脚ブロック、洞性徐脈が各 1.5% (1/65 例)、本剤 0.46 mg 群で洞性不整脈 1.5% (1/68 例)、プラセボ群で洞性徐脈 1.5% (1/65 例)であった。オープンラベル継続投与期では徐脈 1.2% (2/168 例)、洞性徐脈及び動悸が各 0.6% (1/168 例)であった。注目すべき有害事象**は、導入期及び維持期では認められなかった。オープンラベル継続投与期では徐脈 0.6% (1/168 例)であった。当該症例は症候性でプラセボ群から移行した被験者に本剤投与 8 日目に認められた。</p> <p>潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験の統合データ (Pool G***) における徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象*で主な有害事象は、本剤 0.92 mg の徐脈 0.4% (5/1,158 例) で、いずれも本剤投与後 3 ヶ月以内に発現した。重篤又は高度の徐脈は認められなかった。</p> |

| | |
|---------|--|
| | <p>* MedDRA/J 器官別大分類 (SOC) 「心臓障害」</p> <p>** 臨床的に重大な徐脈 (症候性、脈拍数 45 bpm 未満、又は治療を必要とする)、又は第 2 度及び第 3 度の房室ブロック</p> <p>*** Pool G: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 2 相試験 (RPC01-202 試験)、海外第 3 相試験 (RPC01-3101 試験) 及びそのオープンラベル継続投与試験 (RPC01-3102 試験) の長期投与の安全性評価に使用した統合データ。本剤 0.92 mg 群 1,158 例及びプラセボ群 508 例を含む。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「禁忌」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し徐脈性不整脈 (伝導異常を含む) に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、本リスクの適切な管理を促進する。</p> |
| リンパ球数減少 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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 45% に減少させるため、感染症に対して感受性を高める可能性がある。</p> <p>RPC01-3103 試験の導入期及び維持期で、リンパ球絶対数が $0.2 \times 10^9/L$ 未満となった被験者の割合は、本剤 0.92 mg 群 13.8% (9/65 例)、本剤 0.46 mg 群 3.0% (2/67 例)、プラセボ群 0% (0/65 例) で、感染症を発現した被験者は認められなかった。リンパ球絶対数が $0.2 \times 10^9/L$ 未満で治験薬の投与を休薬した 11 例は、2 週間以内の再検査にて 11 例全例で $0.2 \times 10^9/L$ 以上に回復、11 例中 4 例で $0.5 \times 10^9/L$ 以上に回復していた。また、11 例全例がいずれかの時点で $0.5 \times 10^9/L$ 以上に回復していた。</p> <p>オープンラベル継続投与期では、リンパ球絶対数が $0.2 \times 10^9/L$ 未満となった被験者の割合は 10.9% (18/165 例) であり、このうち 1 例で軽度かつ非重篤な上咽頭炎及び細菌性結膜炎が認められた。臨床的に重要な感染症を発現した被験者は認められなかつ</p> |

| | |
|-------|--|
| | <p>た。リンパ球絶対数が $0.2 \times 10^9/L$ 未満で治験薬の投与を休薬した 18 例は、2 週間以内の再検査にて 18 例中 16 例で $0.2 \times 10^9/L$ 以上に回復、18 例中 8 例で $0.5 \times 10^9/L$ 以上に回復していた。また、18 例中 17 例がいずれかの時点で $0.5 \times 10^9/L$ 以上に回復していた。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対しリンパ球数減少に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、本リスクの適切な管理を促進する。</p> |
| 肝機能障害 | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤投与患者における肝酵素上昇の機序は不明である。本剤の臨床試験において肝機能障害に関連する有害事象の発現割合がプラセボ群に比べ本剤投与群で高い傾向が認められており、海外の製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重度の肝機能障害が認められた。</p> <p>RPC01-3103 試験の導入期及び維持期における肝機能障害に関連する有害事象*のうち、MedDRA/J 器官別大分類（SOC）「臨床検査」に該当する有害事象の発現割合は、本剤 0.92 mg 群 13.8%（9/65 例）、本剤 0.46 mg 群 14.7%（10/68 例）、プラセボ群 3.1%（2/65 例）であり、プラセボ群に比べて本剤群で高い傾向が認められた。最も見られた有害事象は γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加で、本剤 0.92 mg 群 3.1%（2/65 例）、本剤 0.46 mg 群 7.4%（5/68 例）、プラセボ群 0%（0/65 例）であった。MedDRA/J 器官別大分類（SOC）「肝胆道系障害」に該当する有害事象の発現割合は、本剤 0.92 mg 群 6.2%（4/65 例）、本剤 0.46 mg 群 1.5%（1/68 例）、プラセボ群 1.5%（1/65 例）であった。最も見られた有害事象は肝機能異常で、本剤 0.92 mg 群 4.6%（3/65 例）、本剤 0.46 mg 群 0%（0/68 例）、プラセボ群 1.5%（1/65 例）であった。いずれの有害事象も非重篤であった。オープンラベル継続投与期における肝機能障害に関連する有害事象*のうち、MedDRA/J 器官別大分類（SOC）「臨床検査」に該当する有害事象の発現割合は 11.3%（19/168 例）で、最も見られた有害事象は γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 4.8%（8/168 例）であった。MedDRA/J 器官別大分</p> |

| |
|---|
| <p>類（SOC）「肝胆道系障害」に該当する有害事象の発現割合は 11.3%（19/168 例）で、最も見られた有害事象は肝機能異常 5.4%（9/168 例）であった。いずれの有害事象も非重篤であった。</p> <p>潰瘍性大腸炎を対象とした海外臨床試験の統合データ（Pool G**）で発現割合が 1%以上であった肝機能障害に関連する有害事象*は、本剤 0.92 mg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6.6%（77/1,158 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 4.6%（53/1,158 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.1%（36/1,158 例）、肝機能検査値上昇 1.6%（19/1,158 例）及び肝酵素上昇 1.5%（17/1,158 例）で、プラセボ群では認められなかった。重篤な肝機能障害に関連する有害事象は、本剤 0.92 mg 群で胆嚢炎、急性胆嚢炎、胆石症、黄疸、高ビリルビン血症及び肝機能検査値上昇各 1 例、プラセボ群で急性胆嚢炎、胆石症及び黄疸各 1 例で認められた。海外の製造販売後において、多発性硬化症（国内未承認）の患者に肝移植を要する急性肝不全の症例が報告された。肝酵素上昇及び総ビリルビン上昇を含む肝障害の徴候は、早くて初回投与後 10 日以内に認められた。重度の肝障害では、肝移植が必要になることがある。</p> <p>* MedDRA/J 器官別大分類（SOC）「臨床検査」又は「肝胆道系障害」のうち、肝機能障害に関連する有害事象</p> <p>** Pool G: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 2 相試験（RPC01-202 試験）、海外第 3 相試験（RPC01-3101 試験）及びそのオープンラベル継続投与試験（RPC01-3102 試験）の長期投与の安全性評価に使用した統合データ。本剤 0.92 mg 群 1,158 例及びプラセボ群 508 例を含む。</p> |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し肝機能障害に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、本リスクの適切な管理を促進する。</p> |
| <p>生殖発生毒性</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児死亡（ラットのみ）、浮腫性変化（ラットのみ）、精巣位置異常（ラットのみ）、骨化遅延、尾椎位置異常、大血管異常（ウサギのみ）が認められた。</p> <p>本剤の臨床試験において妊婦は除外していたが、海外臨床試験において本剤を投与された被験者又はそのパートナーで妊娠が報告されている。限られた臨床試験の妊婦例において胚・胎児毒性は認められていない。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」（「生殖能を有する者」及び「妊婦」）の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し生殖発生毒性に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、本リスクの適切な管理を促進する。</p> |

| 重要な潜在的リスク | |
|-----------|---|
| 悪性腫瘍 | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>重度の免疫抑制状態にある患者は、悪性腫瘍を発症するリスクが高い。S1P 受容体調節薬である本剤は可逆的に末梢リンパ組織内にリンパ球を保持することにより、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除外できない。他の S1P 受容体調節薬で皮膚悪性腫瘍のリスクの増加が報告されている。</p> <p>RPC01-3103 試験における悪性腫瘍に関連する有害事象*は、導入期及び維持期では認められていないが、オープンラベル継続投与期では精巣癌 0.6%（1/168 例）が発現した。精巣癌は被験者が本剤 0.92 mg の治療開始約 22 ヶ月後に発現した。</p> <p>潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験の統合データ（Pool G**）における悪性腫瘍に関連する有害事象*の発現割合は本剤 0.92 mg 群 1.3%（15/1,158 例）、プラセボ群 0.4%（2/508 例）であった。最も見られた有害事象は本剤 0.92 mg 群の基底細胞癌 0.4%（5/1,158 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤 0.92 mg 群 0.7%（8/1,158 例）、プラセボ群 0.4%（2/508 例）であった。</p> |

| | |
|--------------------|---|
| | <p>本剤群の悪性腫瘍の発現割合は、公表文献で報告されている潰瘍性大腸炎の患者集団及び同年代の集団における発現割合と概ね一致している。潰瘍性大腸炎の患者集団や同年代の集団と比較して本剤群の発現割合の増加は示唆されておらず、本剤との関連性は明確ではない。</p> <p>* MedDRA/J 標準検索式 (SMQ) 「悪性腫瘍」に該当する事象</p> <p>** Pool G: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 2 相試験 (RPC01-202 試験)、海外第 3 相試験 (RPC01-3101 試験) 及びそのオープンラベル継続投与試験 (RPC01-3102 試験) の長期投与の安全性評価に使用した統合データ。本剤 0.92 mg 群 1,158 例及びプラセボ群 508 例を含む。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>悪性腫瘍の発現頻度は極めて低いと考えられることから、悪性腫瘍の発現状況等につき製造販売後において詳細に把握する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、臨床試験成績からは本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについては明確ではないものの、悪性腫瘍の重篤性を踏まえ悪性腫瘍に関する所見を医療従事者に情報提供する。</p> |
| <p>可逆性後白質脳症症候群</p> | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>RPC01-3103 試験及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験の統合データ (Pool G*) において可逆性後白質脳症症候群 (PRES) **は認められていないが、多発性硬化症 (国内未承認) を対象とした海外臨床試験において、本剤 0.92 mg 投与患者の 1 例にギラン・バレー症候群に併発した PRES が報告されている。</p> <p>また、他の S1P 受容体調節薬で PRES が報告されている。</p> <p>* Pool G: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 2 相試験 (RPC01-202 試験)、海外第 3 相試験 (RPC01-3101 試験) 及びそのオープンラベル継続投与試験 (RPC01-3102 試験) の長期投与の安全性評価に使用した統合データ。本剤 0.92 mg 群 1,158 例及びプラセボ群 508 例を含む。</p> |

| | |
|--------------|--|
| | <p>** MedDRA/J 基本語 (PT) 「可逆性後白質脳症症候群」、「白質脳症」</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し PRES に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、本リスクの適切な管理を促進する。</p> |
| <p>血栓塞栓症</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>S1P 受容体調節薬による血栓塞栓症のリスク増加の作用機序は不明であるものの、他の S1P 受容体調節薬で血栓塞栓症が報告されている。</p> <p>RPC01-3103 試験における血栓塞栓症の有害事象*は、導入期及び維持期では本剤 0.46 mg 群で片麻痺（重篤）1.5%（1/68 例）、オープンラベル継続投与期では脳梗塞（非重篤）0.6%（1/168 例）であった。</p> <p>潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験の統合データ（Pool G**）における重篤な血栓塞栓症の有害事象*は、本剤 0.92 mg 群で虚血性脳卒中 0.3%（4/1,158 例）、脳血管障害、急性冠動脈症候群、肺塞栓症、肺微小塞栓が各 0.1%（1/1,158 例）であった。プラセボ群では認められなかった。</p> <p>* MedDRA/J 標準検索式（SMQ）「動脈の塞栓及び血栓」（狭域）、MedDRA/J 標準検索式（SMQ）「静脈の塞栓及び血栓」（狭域）、MedDRA/J 標準検索式（SMQ）「塞栓及び血栓事象、血管タイプ不明及び混合型（動脈及び静脈）」（狭域）</p> <p>** Pool G: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 2 相試験（RPC01-202 試験）、海外第 3 相試験（RPC01-3101 試験）及びそのオープンラベル継続投与試験（RPC01-3102 試験）の長期投与の安全性評価に使用した統合データ。本剤 0.92 mg 群 1,158 例及びプラセボ群 508 例を含む。</p> |

| | |
|----------------|--|
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験において、一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し血栓塞栓症に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、本リスクの適切な管理を促進する。</p> |
| <p>呼吸器関連事象</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の非臨床試験において肺への影響が認められており、また海外臨床試験において肺機能検査の変化を伴う呼吸器関連事象が認められている。</p> <p>オザニモド投与による肺の変化は、反復投与毒性試験及びがん原性試験の各動物種で一貫して、肺重量増加並びに肺泡マクロファージ集簇及び肺組織球症の発現頻度の増加が認められたが、これらの変化の発現頻度及び程度は投与期間に伴って増加せず、回復性が認められた。</p> <p>RPC01-3103 試験における呼吸器に関連する有害事象*は、導入期及び維持期では本剤 0.92 mg 群で咳嗽 3.1% (2/65 例)、本剤 0.46 mg 群で呼吸困難 1.5% (1/68 例)、プラセボ群で間質性肺炎 1.5% (1/65 例)であった。オープンラベル継続投与期では咳嗽 5.4% (9/168 例)、喘息 1.8% (3/168 例)及び咳喘息 1.2% (2/168 例)であった。</p> <p>潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験の統合データ (Pool G**)における呼吸器に関連する有害事象*の発現割合は、本剤 0.92 mg 群 8.0% (93/1,158 例)、プラセボ群 2.6% (13/508 例)であった。最も見られた有害事象は咳嗽で、本剤 0.92 mg 群 3.2% (37/1,158 例)、プラセボ群 1.4% (7/508 例)であった。なお、曝露期間で調整した 1,000 人年あたりの発現率は、本剤 0.92 mg 群 45.0、プラセボ群 52.7 で両群に明確な差異は認められなかった。24 ヶ月時点まで本剤 0.92 mg が投与され、かつ FEV₁ 及び FVC のデータを有する 261 例で、FEV₁ 及び FVC のベースラインからの変化率の中央値は、10 週時点でそれぞれ-2.9%及び-1.9%、12 ヶ月時点でそれぞれ-2.7%及び-1.1%、18 ヶ月時点でそれぞれ-3.5%及び-2.7%、24 ヶ月時点でそれぞれ-3.6%及び-2.9%であり、長期投与により FEV₁ 及び FVC の低下が認められたものの、臨床的に問題となるような変化は認められなかった。</p> <p>* MedDRA/J 器官別大分類 (SOC) 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」のうち、呼吸器に関連する有害事象</p> <p>** Pool G: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 2 相試験 (RPC01-202 試験)、海外第 3 相試験 (RPC01-3101 試験) 及びそのオープンラベル継続投与試験 (RPC01-3102 試験)</p> |

| | |
|--------------|---|
| | <p>の長期投与の安全性評価に使用した統合データ。本剤 0.92 mg 群 1,158 例及びプラセボ群 508 例を含む。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験において、一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し呼吸器関連事象に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、本リスクの適切な管理を促進する。</p> |
| <p>QT 延長</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>RPC01-3103 試験における QT 延長の有害事象*は、導入期では認められなかった。維持期では本剤 0.92 mg 群で意識消失（非重篤）1.5%（1/65 例）であった。オープンラベル継続投与期では認められなかった。</p> <p>導入期及び維持期で心電図が評価された症例のうち、QTcF が 480 ms 超及び 500 ms 超、並びにベースラインから 30 ms 超及び 60 ms 超であった被験者の割合は、本剤 0.92 mg 群でそれぞれ 0%（0/64 例）、0%（0/64 例）、6.3%（4/64 例）及び 0%（0/64 例）、本剤 0.46 mg 群でそれぞれ 3.0%（2/67 例）、3.0%（2/67 例）、7.5%（5/67 例）及び 3.0%（2/67 例）、プラセボ群でいずれも 0%（0/65 例）であり、プラセボ群と比べて本剤群で QT 延長が認められた被験者数が多かった。</p> <p>潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験の統合データ（Pool G**）における QT 延長の有害事象*の発現割合は、本剤 0.92 mg 群 0.7%（8/1,158 例）、プラセボ群 0.4%（2/508 例）であった。最も見られた有害事象は本剤 0.92 mg 群で失神及び心電図 QT 延長が各 0.3%（3/1,158 例）、プラセボ群で心電図 QT 延長が 0.4%（2/508 例）であった。</p> <p>* MedDRA/J 標準検索式（SMQ）「トルサードドポアント／QT 延長」</p> <p>** Pool G: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 2 相試験（RPC01-202 試験）、海外第 3 相試験（RPC01-3101 試験）及びそのオープンラベル継続投与試験（RPC01-3102 試験）</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>の長期投与の安全性評価に使用した統合データ。本剤 0.92 mg 群 1,158 例及びプラセボ群 508 例を含む。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験において、一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「相互作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し QT 延長に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、本リスクの適切な管理を促進する。</p> |

| |
|----------------|
| <p>重要な不足情報</p> |
| <p>該当なし</p> |

1.2 有効性に関する検討事項

| |
|-------------|
| <p>該当なし</p> |
|-------------|

2 医薬品安全性監視計画の概要

| | |
|--|---|
| 通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 | |
| 通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 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) | |
| 追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 | |
| 市販直後調査 | |
| | 実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内 |
| 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）〕 | |
| | <p>【安全性検討事項】 感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> 潰瘍性大腸炎を有する患者における、本剤及び既存治療薬使用患者の治療薬投与下で発現した①感染症、②重篤な感染症及び③重篤な感染症の内訳として重篤な日和見感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）の発現率を評価する。 上記のアウトカムに関して、両群間の患者背景の違いを補正した調整後ハザード比を評価する。 <p>【実施計画】 データベース：検討中 調査デザイン：コホートデザイン 対象コホート：潰瘍性大腸炎を有する患者 曝露群：本剤使用患者 対照群：既存治療としての免疫抑制剤又はα4インテグリン阻害剤使用患者 想定患者数：検出力が十分な時期に、機構と相談の上、決定した適当なタイミングで解析実施 アウトカム定義に用いるデータ項目：ICD10コード、診療行為、治療薬等を組み合わせたイベント定義を検討し用いる（なお、アウトカム定義の詳細は承認後の疫学相談を踏まえ検討する）</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の使用と当該事象の発生に関する情報が取得可能なデータベースによって、長期的な観察が可能であるため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 データベース内の症例集積が十分と考えられた時期に、機構と疫学調査相談の上、決定した適当なタイミングで解析を実施する。 安全性情報について最終的な検討を行うため、調査終了時に報告書を作成・提出する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 当該調査の結果を踏まえ、医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。</p> |

| | |
|----------------------------|--|
| | <p>※ なお、本データベース調査の実施に際しては、実施前に機構との疫学調査相談にて調査実施計画書を検討し最終決定する</p> |
| <p>製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】 悪性腫瘍</p> <p>【目的】 潰瘍性大腸炎を有する患者における、本剤及び既存治療薬使用患者の治療薬投与下で発現した悪性腫瘍の発現率を評価する。</p> <p>【実施計画】 データベース：検討中 調査デザイン：コホートデザイン 対象コホート：潰瘍性大腸炎を有する患者 曝露群：本剤使用患者 対照群：既存治療としての免疫抑制剤又はα4 インテグリン阻害剤使用患者 想定患者数：検出力が十分な時期に、機構と相談の上、決定した適当なタイミングで解析実施 アウトカム定義に用いるデータ項目：ICD10 コード、診療行為、治療薬等を組み合わせたイベント定義を検討し用いる（なお、アウトカム定義の詳細は承認後の疫学相談を踏まえ検討する）</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の使用と当該事象の発生に関する情報が取得可能なデータベースによって、長期的な観察が可能であるため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 データベース内の症例集積が十分と考えられた時期に、機構と疫学調査相談の上、決定した適当なタイミングで解析を実施する。 安全性情報について最終的な検討を行うため、調査終了時に報告書を作成・提出する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 当該調査の結果を踏まえ、医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。 ※ なお、本データベース調査の実施に際しては、実施前に機構との疫学調査相談にて調査実施計画書を検討し最終決定する</p> |

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

| | |
|---|--|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査による情報提供 | |
| | 実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内 |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 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、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</p> <p>【目的】 本剤の副作用の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報（本剤投与開始時の漸増投与を含む）を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ● 医薬品医療機器総合機構のホームページ及び企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に安全性検討事項の発現状況等を確認する。本結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p> |
| 患者向け資材の作成と提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 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、呼吸器関連事象</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促す（本剤投与開始時の漸増投与を含む）。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ● 医薬品医療機器総合機構のホームページ及び企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に安全性検討事項の発現状況等を確認する。本結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等について検討する。</p> |

| |
|------------------|
| 報告の予定時期：安全性定期報告時 |
|------------------|

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|--|--------------------|-------------------------------|------------|-----------------|
| 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) | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 | 報告書の 作成予定日 |
| 市販直後調査 | なし | 販売開始から6ヵ月後 | <u>実施中</u> | 市販直後調査終了から2ヵ月以内 |
| 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）〕 | 検討中 | 集積が十分と考えられる時期（機構と疫学調査相談の上、決定） | 計画中 | 調査終了時 |
| 製造販売後データベース調査（悪性腫瘍） | 検討中 | 集積が十分と考えられる時期（機構と疫学調査相談の上、決定） | 計画中 | 調査終了時 |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| |
|------|
| 該当なし |
|------|

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|--------------------------|------------|------------|
| 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査による情報提供 | 販売開始から6ヵ月後 | <u>実施中</u> |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 | 安全性定期報告時 | <u>実施中</u> |
| 患者向け資材の作成と提供 | 安全性定期報告時 | <u>実施中</u> |