

ozanimod hydrochloride (JAN)

オザニモド塩酸塩

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

239

【基本電子添文】ゼボジアカプセル2024年12月作成

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ゼボジアカプセル0.92mg・カプセルスターターパック 2024.12.27承認》

ゼボジア Zeposia カプセル0.92mg カプセルスターターパック (0.23・0.46mg) (プリストル)

【組成】 オザニモドとして

〔カプセル〕：1カプセル中0.23mg, 0.46mg, 0.92mg
オザニモド塩酸塩1mgはオザニモド0.92mgに相当

【効能・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）

効能関連注意：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（警告④参照）

【用法・用量】 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

用法関連注意 ①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（警告②、禁忌③～⑤、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①a、重大な副作用⑥、臨床成績②b参照）
②本剤の休業期間が次に該当する場合は、休業前と同一の用量で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
a投与開始後14日以内に1日以上休業 b投与開始後15～28日の間に7日間を超えて連続して休業 c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業 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（特定背景関連注意②b、薬物動態⑥b参照）
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 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。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、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（重要な基本的注意⑦、重大な副作用a参照）
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

【警告】 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。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 ②本剤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投与を開始する（禁忌③～⑤、用法関連注意①、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①a、重大な副作用⑥、臨床成績②b参照）
③本剤により、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（重要な基本的注意⑥、重大な副作用c参照）
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）の使用を十分勘案する（効能関連注意参照）

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②活動性の感染症を有する患者（特定背景関連注意①b、重大な副作用a参照）
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（警告②、用法関連注意①、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①a、重大な副作用⑥、臨床成績②b参照）
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）（警告②、用法関連注意①、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①a、重大な副作用⑥、臨床成績②b参照）
⑤重度かつ未治療の睡眠時無呼吸のある患者（警告②、用法関連注意①、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①a、重大な副作用⑥、臨床成績②b参照）
⑥重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者（特定背景関連注意②a、重大な副作用a参照）
⑦妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意④参照）
⑧生ワクチンを接種しない（相互作用①参照）

【重要な基本的注意】 ①心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、次に注意する（警告②、禁忌③～⑤、用法関連注意①、特定背景関連注意①a、重大な副作用⑥、臨床成績②b参照）
a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、投与の可否を慎重に検討する b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。特に漸増期間中は、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 ②漸増期間中には、めまい、ふらつきが現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（重大な副作用c参照）
③肝機能障害が現れることがあるため、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（特定背景関連注意②b、重大な副作用d参照）
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、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。投与開始後、リンパ球数が200/mm³未満となった場合には中断して、

患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候に注意する。投与再開は、リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 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（特定背景関連注意①①、重大な副作用④④参照）

⑤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、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。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を開始する

⑥黄斑浮腫が現れることがあるため、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。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（警告③、特定背景関連注意①③、重大な副作用④参照）

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（用法関連注意⑤、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用④参照）

【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者

④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。投与を考慮する場合には、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。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。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。なお、本剤を休業し、再度漸増を行う場合も、同様の測定を行う。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、特に漸増期間中に生じる可能性が高い（警告②、禁忌③～⑤、用法関連注意①、重要な基本的注意①、相互作用②、重大な副作用④、臨床成績②⑥参照）

⑥感染症のある患者（活動性の感染症を有する患者を除く）：（禁忌②、重要な基本的注意④⑦、重大な副作用④参照）

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：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（重要な基本的注意⑥、重大な副作用④参照）

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（その他の注意②参照）

②肝機能障害患者

④重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者：投与しない。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、肝機能障害が更に悪化するおそれがある（禁忌⑥、重大な副作用④参照）

⑥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。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害が更に悪化するおそれがある（用法関連注意③、重要な基本的注意③、重大な副作用④、薬物動態⑥⑥参照）

③生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、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。投与中に妊娠が確認された場合には直ちに中止する（特定背景関連注意④参照）

④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。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（禁忌⑦、特定背景関連注意③

参照）

⑤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

⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

⑦高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に高齢者では、生理機能が低下している

【相互作用】本剤の活性代謝物CC112273はモノアミンオキシダーゼ（MAO）-Bにより生成し、その代謝にはCYP2C8が関与する（薬物動態⑦④参照）

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン ・乾燥弱毒生麻しんワクチン ・乾燥弱毒生風しんワクチン ・乾燥BCG等 （禁忌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。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	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、病原性を現すおそれがある

②併用注意

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 ・クロビドグレル等 （薬物動態⑦④参照）	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	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 （薬物動態⑦④参照）	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） （特定背景関連注意①③、重大な副作用④参照）	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 （特定背景関連注意①③、重大な副作用④参照）	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 （特定背景関連注意①③、重大な副作用④、薬物動態⑦④④参照）	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。本剤の開始時に、これらの薬剤と併用する際には注意する。なお、本剤の開始時に、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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行
う

①**重大な副作用** ①**感染症**：带状疱疹（2.8%）、口腔ヘルペス（0.6%）等の感染症が現れることがある（禁忌②、用法関連注意⑤、重要な基本的注意④⑦、特定背景関連注意①③参照） ②**進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）：投与中及び中止後は患者の状態を十分に観察する。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が疑われる症状が現れた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、中止し、適切な処置を行う 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。黄斑浮腫が確認された場合には、中止する（警告③、重要な基本的注意⑥、特定背景関連注意①③参照） 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現れた場合には、肝機能検査を実施し、肝機能障害が確認された場合は、中止するなど適切な処置を行う（禁忌⑥、重要な基本的注意③、特定背景関連注意②④⑥参照） ⑤**徐脈性不整脈**（1.7%）：投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状が現れた場合には、中止するなど、適切な処置を行う（警告②、禁忌③～⑤、用法関連注意①、重要な基本的注意①②、特定背景関連注意①③、相互作用②、臨床成績②⑤参照） ⑥**リンパ球減少**（10.2%）：（重要な基本的注意④参照） 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現れた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、中止し、適切な処置を行う

②その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			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・全身障害及び投与部位の状態			末梢性浮腫
臨床検査	γ-GTP増加、ALT増加		努力呼吸量減少、努力肺活量減少

【適用上の注意】 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 【その他の注意】 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 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（特定背景関連注意①④参照） 【保存等】 室温保存。有効期間：36ヵ月 【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

【薬物動態】 （#：承認用法・用量は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） ①血中濃度 ②単回投与：日本人健康成人（各33例）に本剤0.23mgを低脂肪食摂取後に単回経口投与時、未変化体及び主要

活性代謝物CC112273の投与1日目の薬物動態パラメータは次表のとおり

測定対象	C _{max} (pg/mL)	T _{max} [※] (h)	AUC _{0-24h} (pg・h/mL)
未変化体	39.0 ± 10.1	12.0 [6.03-16.0]	592 ± 163
CC112273	102 ± 17.8	16.0 [8.00-24.0]	1,555 ± 306

※：中央値 [範囲]

③反復投与 ④日本人健康成人に本剤0.46（11例）、0.92（10例）、1.84mg[#]（12例）を4～10日間の漸増期間を設け1日1回、28日間反復経口投与時、未変化体及びCC112273の投与28日目の薬物動態パラメータは次表のとおり。投薬スケジュールは、0.46mg；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；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；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

測定対象	本剤投与量	C _{max} (pg/mL)	T _{max} [※] (h)	AUC _{t a u} (pg・h/mL)
未変化体	0.46mg	126 ± 22.0	10.0 [6.00-14.0]	2,290 ± 450
	0.92mg	300 ± 81.5	9.00 [0.00-14.0]	5,587 ± 1,405
	1.84mg	599 ± 115	8.00 [6.00-14.0]	11,212 ± 2,471
CC112273	0.46mg	1,972 ± 626	10.0 [8.00-14.0]	42,137 ± 13,123
	0.92mg	4,108 ± 1,196	10.0 [0.00-16.0]	86,856 ± 24,446
	1.84mg	7,998 ± 1,760	10.1 [8.00-24.0]	167,850 ± 37,765

※：中央値 [範囲]

⑤母集団薬物動態解析から推定された日本人の潰瘍性大腸炎患者に本剤0.92mgを1日1回反復経口投与時、定常状態における未変化体（127例）及びCC112273（131例）のC_{max}（pg/mL）は454 ± 82.4及び8,270 ± 3,990、AUC_{t a u}（pg・h/mL）は8,280 ± 1,560及び195,000 ± 95,200。未変化体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。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 ⑥吸収 食事の影響：健康成人（24例）に本剤0.92mgを高脂肪食又は低脂肪食摂取後に単回経口投与時、空腹時と比較してC_{max}及びAUCに食事の影響は認められなかった（外国人データ） ⑦分布：本剤の見かけの分布容積（V_z/F）は5,590Lであり、組織に広範囲に分布することが示された（外国人データ）。本剤（500～1,000nmol/L）のヒト血漿蛋白結合率は97.8～98.7%。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% ⑧代謝 ⑨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3β-及び11β-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てCC112273となる。CC112273とCC1084037は酸化還元反応により相互変換される。更に、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 ⑥健康成人（28例）に本剤1.84mg[#]を反復投与時、未変化体、CC112273及びCC1084037の循環血中の曝露量はそれぞれ活性薬物の総曝露量の6%、73%及び15%であり、未変化体、CC112273及びCC1084037を合わせると循環血中の活性薬物の総曝露量の約94%を占めた（外国人データ） ⑤排泄：健康成人（6例）に¹⁴C-標識体0.92mgを単回経口投与時、投与と放射能の約26%及び37%がそれぞれ投与240時間後までの尿中及び投与504時間後までの糞中に、主に不活性代謝物として排泄された（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者（外国人データ） ①腎機能障害患者：末期腎不全（ESRD）の被験者（8例）及び腎機能正常被験者（8例）に本剤0.23mgを投与時、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〔薬物動態パラメータの幾何平均比〔90%信頼区間〕、末期腎不全被験者/腎機能正常被験者〕は次表のとおり

測定対象	C _{max}	AUC _{tau}
未変化体	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]

⑥肝機能障害患者：軽度（Child-Pugh分類A、スコア5～6）及び中等度（Child-Pugh分類B、スコア7～9）の肝機能障害被験者（各8例）並びに肝機能正常被験者（10例）に本剤を投与1～4日目に0.23mg、5～7日目に0.46mg、8日目に0.92mgを1日1回反復経口投与時、肝機能障害が投与8日目の未変化体、CC112273及びCC1084037の薬物動態に及ぼす影響〔薬物動態パラメータの幾何平均比〔90%信頼区間〕、肝機能障害被験者/肝機能正常被験者〕は次表のとおり。重度の肝機能障害被験者（Child-Pugh分類C）における試験は実施していない（用法関連注意③、特定背景関連注意②⑥参照）

肝機能障害の程度	測定対象	総C _{max} 非結合形C _{max}	総AUC _{last} 非結合形AUC _{last}
軽度	未変化体	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	未変化体	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]

⑦薬物相互作用（外国人データ） ①併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響 ⑦本剤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。本剤はP-gpの基質である。薬物相互作用試験の結果は次表のとおり（相互作用参照）

《併用薬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（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）》

併用薬/投与量	本剤投与量	測定対象	C _{max}	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	未変化体	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]
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	未変化体	1.083 [0.945-1.2402]	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]
イトラコナゾール（CYP3A/P-gp阻害薬）/200mg 1日1回	0.92mg 単回	未変化体	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]
リファンピシン（CYP3A/2C8誘導薬）/600mg 1日1回	0.92mg 単回	未変化体	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]

④母集団薬物動態解析より、潰瘍性大腸炎患者に本剤0.92mgを1日1回反復投与時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93,400pg・h/mL及び97,800pg・h/mLと推定された ⑥本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響：本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響は次のとおり

《本剤の存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化（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）》

併用薬/投与量	本剤投与量	C _{max}	AUC _{inf}
エチニルエストラジオール（経口避妊薬）/35μg 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]

©プソイドエフェドリン：健康成人（56例）に、プラセボ又は本剤1.84mg[#]を10日間の漸増期間を設け1日1回、30日間反復経口投与し、投与30日目にプソイドエフェドリン60mgを併用で単回経口投与し、本剤とプソイドエフェドリンの併用投与が血圧に及ぼす影響を評価。本剤とプソイドエフェドリンを併用投与時とプソイドエフェドリンを単独投与時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 ④プロプラノロール：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日目に本剤0.23mgを併用で単回経口投与し、本剤とプロプラノロールの併用投与の陰性変時作用を評価。プロプラノロールの定常状態時に本剤を併用投与時の投与12時間までの心拍数の最低値の最小二乗平均値について、本剤単独投与時との差〔95%信頼区間〕は0.47 [-2.18, 3.12] bpm、プロプラノロール単独投与時との差〔95%信頼区間〕は-3.60 [-5.09, -2.12] bpm。本剤0.92mgを反復投与時の定常状態における評価並びに本剤、プロプラノロール及びカルシウムチャネル拮抗薬の3剤を併用時の評価は実施していない（相互作用②参照） ⑤ジルチアゼム：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日目に本剤0.23mgを併用で単回経口投与し、本剤とジルチアゼムの併用投与の陰性変時作用を評価。ジルチアゼムの定常状態時に本剤を併用投与時の投与12時間までの心拍数の最低値の最小二乗平均値について、本剤単独投与時との差〔95%信頼区間〕は-1.39 [-3.17, 0.39] bpm、ジルチアゼム単独投与時との差〔95%信頼区間〕は-4.60 [-7.49, -1.71] bpm。本剤0.92mgを反復投与時の定常状態における評価並びに本剤、ジルチアゼム及びβ-遮断薬の3剤を併用時の評価は実施していない（相互作用②参照） 【臨床成績】（[#]：承認用法・用量は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） ①有効性及び安全性に関する試験 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験：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プラセボ対照二重盲検比較試験を実施。本剤0.92mg若しくは0.46mg[#]又はプラセボを1日1回経口投与。本剤は漸増投与し、0.46mg群では、1～4日目は0.23mg、以降は0.46mgを1日1回経口投与し、0.92mg群では、1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、以降は0.92mgを1日1回経口投与 ③主要評価項目である投与12週時点の臨床的改善率^{※1}は次表のとおりであり、主要評価項目において本剤0.46mg群及び0.92mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善が認められた。^{※1}：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%以上低下又は絶対値が1ポイント以下となった場合

	0.46mg群	0.92mg群	プラセボ群
投与12週時点の臨床的改善率	52.9% (36/68例)	61.5% (40/65例)	32.3% (21/65例)
プラセボ群との差〔95%信頼区間〕 p値*：0.0158	20.6 [4.4, 36.7] %	30.1 [14.0, 46.2] % p値*：0.0006	-

*：生物製剤の使用歴及びステロイドの使用（あり又はなし）により層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定に基づく。有意水準両側5%。0.92mg群、0.46mg群の順で検定をする固定順序法により多重性を調整 投与12週時点の臨床的寛解率^{※2}は、本剤0.46mg群で

17.6% (12/68例)、0.92mg群で24.6% (16/65例)、プラセボ群で1.5% (1/65例)。投与12週時に臨床的改善が認められた患者は同じ治療を継続。当該患者における投与52週時点の臨床的寛解率^{※2}は、本剤0.46mg群で17.6% (12/68例)、0.92mg群で29.2% (19/65例)、プラセボ群で7.7% (5/65例)。^{※2}：直腸出血サブスコアが0ポイントで、排便回数サブスコアが1ポイント以下で（かつ排便回数サブスコアがベースラインから1ポイント以上低下）、かつ内視鏡所見サブスコアが1ポイント以下の場合 ⑥投与12週までの副作用発現割合は、本剤0.46mg群で14.7% (10/68例)、0.92mg群で23.1% (15/65例)及びプラセボ群で13.8% (9/65例)。主な副作用は、本剤0.46mg群で肝機能検査値上昇2.9% (2/68例)、0.92mg群でALT増加3.1% (2/65例)、AST増加3.1% (2/65例)及び肝機能異常3.1% (2/65例)。投与52週までの副作用発現割合は、本剤0.46mg群で20.6% (14/68例)、0.92mg群で32.3% (21/65例)及びプラセボ群で13.8% (9/65例)。主な副作用は、本剤0.46mg群でγ-GTP増加5.9% (4/68例)、頭痛2.9% (2/68例)及び肝機能検査値上昇2.9% (2/68例)、本剤0.92mg群でALT増加4.6% (3/65例)、帯状疱疹3.1% (2/65例)、回転性めまい3.1% (2/65例)、肝機能異常3.1% (2/65例)、γ-GTP増加3.1% (2/65例)、AST増加3.1% (2/65例)及び肝機能検査値上昇3.1% (2/65例) ②その他 ③QT間隔に対する影響：健康成人を対象としたQT/QTc評価試験において、本剤を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[#]を1日1回反復経口投与時、QTcF間隔のベースラインからの変化量（プラセボ補正）の95%片側信頼区間の上限は閾値の10msecを下回り、QTc間隔の延長は認められなかった。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、投与52週までに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本剤0.46mg群で、各々、3.0% (2/67例)及び3.0% (2/67例)に認められた。0.92mg群ではいずれも認められなかった ④心拍数に対する影響：健康成人に本剤を1～4日目に0.23mg、5～7日目に0.46mg、8日目以降に0.92mgを1日1回反復経口投与時、投与1日目、5日目、8日目の心拍数の推移は電子添付参照（警告②、禁忌③～⑤、用法関連注意①、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①③、重大な副作用⑥参照） 【薬効薬理】 ①作用機序：スフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体1（S1P₁受容体）及びS1P₅受容体に対して高い親和性で選択的に結合する。S1P₁受容体に結合し活性化が生じるとS1P₁受容体の内在化及び分解が誘導されるため、機能的には拮抗作用を示す。この作用により、リンパ球はリンパ組織と全身循環血間のS1P濃度勾配を感知することができなくなるため、末梢リンパ組織にリンパ球が保持され、循環血中のリンパ球数が減少する。大腸炎の非臨床モデルにおいて、循環血中及び結腸のリンパ球数の減少に伴い、大腸炎の症状及び病理組織学的所見が改善することが示されている ②げっ歯類炎症性腸疾患モデルに対する作用：2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）誘発、又はナイーブT細胞養子移入による炎症性腸疾患げっ歯類モデルで、本剤の投与によって、疾患由来の体重減少、大腸の重量と長さに基づく疾患重症度並びに近位及び遠位結腸の病理組織学的所見の改善が認められた

【性状】 オザニモド塩酸塩は白色～類白色の固体である

【備考】 再審査期間中（2024年12月27日から8年）