

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

2025年7月作成（第1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

スフィンゴシン 1-リン酸受容体(S1P<sub>1,4,5</sub>)調節薬 薬価基準未収載

# ベルスピティ錠 2mg

Velsipity<sup>®</sup> Tablets 2mg エトラシモドL-アルギニン錠

劇薬、処方箋医薬品<sup>甲</sup> 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

剤形	フィルムコーティング錠
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	1錠中 エトラシモドとして2mg（エトラシモドL-アルギニンとして2.762mg）
一般名	和名：エトラシモドL-アルギニン（JAN） 洋名：Etrasimod L-Arginine（JAN）
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：2025年6月24日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 <a href="https://www.pfizermedicalinformation.jp">https://www.pfizermedicalinformation.jp</a>

本IFは2025年6月作成の電子添文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（<https://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、「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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	3
6. RMPの概要 .....	3
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 販売名 .....	4
2. 一般名 .....	4
3. 構造式又は示性式 .....	4
4. 分子式及び分子量 .....	4
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 物理化学的性質 .....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>
1. 剤形 .....	7
2. 製剤の組成 .....	7
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8
4. 力価 .....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	8
9. 溶出性 .....	8
10. 容器・包装 .....	8
11. 別途提供される資材類 .....	9
12. その他 .....	9
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 効能又は効果 .....	10
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	10
3. 用法及び用量 .....	11
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	12
5. 臨床成績 .....	13
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>49</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	49
2. 薬理作用 .....	49
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>61</b>
1. 血中濃度の推移 .....	61
2. 薬物速度論的パラメータ .....	64
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	64
4. 吸収 .....	65
5. 分布 .....	65

6. 代謝	67
7. 排泄	68
8. トランスポーターに関する情報	68
9. 透析等による除去率	68
10. 特定の背景を有する患者	68
11. その他	68
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>69</b>
1. 警告内容とその理由	69
2. 禁忌内容とその理由	70
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	70
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	70
5. 重要な基本的注意とその理由	71
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	72
7. 相互作用	74
8. 副作用	77
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	80
10. 過量投与	80
11. 適用上の注意	81
12. その他の注意	81
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>82</b>
1. 薬理試験	82
2. 毒性試験	83
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>90</b>
1. 規制区分	90
2. 有効期間	90
3. 包装状態での貯法	90
4. 取扱い上の注意	90
5. 患者向け資材	90
6. 同一成分・同効薬	90
7. 国際誕生年月日	91
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	91
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	91
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	91
11. 再審査期間	91
12. 投薬期間制限に関する情報	91
13. 各種コード	91
14. 保険給付上の注意	91
<b>XI. 文献</b>	<b>92</b>
1. 引用文献	92
2. その他の参考文献	93
<b>XII. 参考資料</b>	<b>94</b>
1. 主な外国での発売状況	94
2. 海外における臨床支援情報	96
<b>XIII. 備考</b>	<b>100</b>
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	100
2. その他の関連資料	100

[略語一覧]

略号	英語	日本語
5-ASA	5-aminosalicylic acid	5-アミノサリチル酸
5-HT	5-hydroxytryptamine、serotonin	セロトニン
6-MP	6-mercaptopurine	6-メルカプトプリン
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
APD334	—	エトラシモド
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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 <sub>312</sub>	area under the plasma concentration-time curve from zero to 312 hours	0 時間から 312 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>ss</sub>	area under the plasma concentration-time curve at steady-state	定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>t</sub>	area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours postdose	0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>tau</sub>	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval tau	投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
AZA	azathioprine	アザチオプリン
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン-リン酸
C <sub>b</sub> /C <sub>p</sub>	ratio of drug concentration in blood/plasma	血液/血漿中濃度比
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CCK	cholecystokinin	コレシストキニン
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類番号
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL <sub>ss</sub> /F	apparent oral clearance at steady-state	定常状態における経口クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C <sub>max, ss</sub>	maximum observed plasma concentration at steady-state	定常状態における最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRF	case report form	症例報告書
C <sub>trough, ss</sub>	steady-state trough concentrations	定常状態におけるトラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CXCL	C-X-C motif chemokine ligand	C-X-Cモチーフケモカインリガンド
CXCR2	C-X-C motif chemokine receptor 2	C-X-Cモチーフケモカイン受容体 2
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
EAE	experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EC <sub>50</sub>	half maximal effective concentration	50%有効濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E <sub>max</sub>	maximal effective concentration	最大有効濃度
ES	Endoscope	内視鏡
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FEV <sub>1</sub>	forced expiratory volume in 1 second	1 秒間の努力呼気量
FITC	fluorescein isothiocyanate isomer I	フルオレセインイソチオシアネート異性体 I

略号	英語	日本語
FTY720	—	フィンゴリモド
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GAPDH	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ
GIRK	G-protein-gated inwardly rectifying potassium	Gタンパク依存性内向き整流性カリウム
GPCR	G protein-coupled receptor	Gタンパク質共役受容体
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -glutamyl transferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
GTP $\gamma$ S	guanosine 5'-0-[gamma-thio]triphosphate	グアノシン 5'-0-[ $\gamma$ -チオ]三リン酸
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HEK293	human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
HPBL	human peripheral blood lymphocytes	ヒト末梢血リンパ球
HUVEC	human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC <sub>50</sub>	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
I <sub>KACH</sub>	acetylcholine-activated inward rectifying potassium channel	アセチルコリン活性化内向き整流性カリウムチャンネル
IL	interleukin	インターロイキン
ITT	intent-to-treat	—
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
KO	knock out	ノックアウト
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOEL	lowest observed effect level	最小影響量
LSM	least square mean	最小二乗平均値
MAR	missing at random	ランダムな欠測
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDR1a	multidrug resistance protein 1a	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MITT	modified intent-to-treat	—
MMS	modified Mayo score	—
MNAR	missing not at random	ランダムではない欠測
MOG	myelin oligodendrocyte glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NA	not applicable	該当なし
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NOEL	no observed effect level	無影響量
NRI	nonresponder imputation	ノンレスポonder補完
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PAS	Pooled Analysis Set	—
PGA	Physician's Global Assessment	医師による全般評価
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PMS	Partial Mayo score	—
PT	Preferred Term	基本語
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
QT	time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave in the electrocardiogram	—
QTc	corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QTc using Fridericia's correction formula	Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔

略号	英語	日本語
$\Delta \Delta Q_{TcF}$	—	QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差
$R_{ac}$	accumulation ratio	累積係数
RB	rectal bleeding	直腸出血
S1P	sphingosine 1-phosphate	スフィンゴシン 1-リン酸
SCID	severe combined immunodeficient	重症複合型免疫不全
SE	standard error	標準誤差
SF	stool frequency	排便回数
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	half-life	半減期
$t_{1/2, eff}$	effective half-life	有効半減期
$t_{1/2, term}$	terminal half-life	消失半減期
$T_{max}$	time of occurrence of $C_{max}$	最高血漿中濃度到達時間
TMS	total Mayo score	—
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
$V_z/F$	apparent oral volume of distribution during terminal phase	終末相の見かけの分布容積
VZV	varicella zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

潰瘍性大腸炎（UC）は、寛解と再燃を繰り返す慢性炎症性腸疾患であり<sup>1)</sup>、本邦において指定難病（平成26年10月21日付け 厚生労働省告示第393号 告示番号97）に指定されている。UCの病因は完全には解明されていないが、遺伝的素因、免疫応答の変化及び調節不全、腸内微生物に対する応答の変化などが考えられる。UCの病態生理の中心は、腸管内腔成分に対する異常な免疫応答と、それに続くリンパ節から消化管内の炎症組織へのリンパ球の遊走とされている<sup>2)</sup>。

本邦ではUC患者に対して重症度等に応じた治療法（薬物療法、外科的治療等）が選択されている。下痢、血便、腹痛や発熱等を伴う活動期には、軽症から中等症では5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤が用いられ、効果不十分例や重症例ではステロイド等が、ステロイド抵抗例ではタクロリムスや生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬、スフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節薬等が寛解導入に使用されている。また寛解導入後の維持期には主に5-ASA製剤が用いられるが、ステロイド依存例ではアザチオプリン（AZA）等の免疫調節薬が、生物学的製剤等で寛解導入された症例では引き続き同一の薬剤等が用いられる。既存の薬物治療に反応しなかったり（無効例）、反応が不完全であったり、あるいは持続的な寛解が得られない（効果不十分）UC患者は少なくない。効果的で、忍容可能な安全性プロファイルを有し、利便性に優れ、新しい作用機序を有する治療薬への医療上のニーズが依然として存在する。

ベルスピティ（一般名：エトラシモドL-アルギニン）（以下、本剤）は、Arena Pharmaceuticals社（現米国ファイザー社）により創製された、S1P受容体のサブタイプ1、4及び5（S1P<sub>1, 4, 5</sub>）に対して選択的に作用する経口投与が可能な調節薬である。本剤は、リンパ球上のS1P受容体に作用し、受容体の内在化を誘導及び維持することで、炎症部位に遊走するリンパ球を減少させ、炎症性サイトカインの産生を低下させることにより、炎症性腸疾患であるUCに対し治療効果を示すことが期待される。

2023年10月に米国で承認されて以降、2025年4月現在、カナダ、欧州連合（EU）、英国、マカオ、オーストラリア、シンガポール、スイス、イスラエル及び香港で承認されている。

本邦では、中等症から重症のUC患者を対象とした第Ⅲ相試験3試験（APD334-301試験、APD334-302試験及びAPD334-308試験）等に基づき、2024年6月に製造販売承認申請を行い、2025年6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製造販売承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、S1P<sub>1</sub>、S1P<sub>4</sub>及びS1P<sub>5</sub>受容体に対して選択的に作用する調節薬である。

（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 通常、成人にはエトラシモドとして2mgを1日1回経口投与する。

（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

(3) 中等症から重症のUC患者において、導入期及び維持期の有効性が認められた。

1) 中等症から重症の活動期にあるUC患者<sup>a)</sup>に対する寛解導入試験のAPD334-302/ELEVATE UC 12試験（国際共同第Ⅲ相試験）において、12週時（導入期）の臨床的寛解率は、プラセボ群15.2%、本剤2mg/日群24.8%であり、本剤2mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された [p=0.026（主要評価項目、検証的な解析結果）、Mantel-Haenszel法による層別因子<sup>b)</sup>の重み付け解析]。

2) 中等症から重症の活動期にあるUCを有する日本人患者<sup>c)</sup>に対する継続投与試験のAPD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験（国内第Ⅲ相試験）において、52週時（維持期）の臨床的寛解率は、プラセボ群7.1%、本剤2mg/日群25.0%であり、プラセボ群に比較して本剤2mg/日群が高かった（主要評価項目）。

3) 中等症から重症の活動期にある UC 患者<sup>a)</sup> に対する Treat through design 試験の APD334-301/ELEVATE UC 52 試験（海外第Ⅲ相試験）において、臨床的寛解率は、12 週時（導入期）でプラセボ群 7.4%、本剤 2mg/日群 27.0%、52 週時（維持期）でそれぞれ 6.7%、32.1%であり、両評価時点における本剤 2mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された [p<0.001（主要評価項目、検証的な解析結果）、Mantel-Haenszel 法による層別因子<sup>b)</sup> の重み付け解析]。

- a) FAS のうちベースライン時の modified Mayo score (MMS) が 5~9 (FAS with MMS 5 to 9) の患者  
 b) 層別因子：登録時の生物学的製剤又は JAK 阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無、ベースライン時の疾患活動性 (MMS：4~6 又は 7~9)  
 c) 先行試験のベースラインの MMS が 4~9 の患者

（「V-5. (4) 有効性検証試験」の項参照）

(4) 重大な副作用として、黄斑浮腫 (0.1%)、感染症 (0.9%)、進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)、リンパ球数減少 (5.8%、28.0%)<sup>d)</sup> 及びリンパ球減少症 (7.8%、10.8%)<sup>d)</sup> を含むリンパ球減少、肝機能障害 (0.7%)、徐脈性不整脈 (徐脈：1.5%、房室ブロック：0.6%)、可逆性後白質脳症症候群 (頻度不明) があらわれることがある。

その他の副作用 (1%以上) として、浮動性めまい、頭痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が報告されている。

d) 発現頻度は以下の順に記載した。

- ・本剤 2mg を投与された日本人を含む 1037 例 (6 試験、最長投与期間 163.0 週、投与期間の中央値 49.57 週)
- ・本剤 2mg を投与された日本人 93 例 (4 試験、最長投与期間 203.0 週、投与期間の中央値 78.14 週)

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

注) 本邦における効能又は効果、効能又は効果に関連する注意は以下のとおりである。

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）

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、免疫抑制剤、生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害薬等）による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投与すること。[1.4 参照]

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

### 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」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料（適正使用ガイド） ・患者向け資料（ベルスピティを服用される潰瘍性大腸炎患者さんへ） （「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン		
保険適用上の留意事項通知		

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

（提出年月：令和7年6月）

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】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・黄斑浮腫</li> <li>・徐脈性不整脈（伝導障害を含む）</li> <li>・感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）</li> <li>・リンパ球数減少</li> <li>・肝機能障害</li> <li>・生殖発生毒性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・悪性腫瘍</li> <li>・可逆性後白質脳症症候群、痙攣</li> <li>・血栓塞栓症</li> <li>・呼吸器関連事象</li> <li>・QT 延長</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・65 歳以上の高齢者における安全性</li> </ul>
1. 2. 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
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常 医薬品安全性監視活動		通常 リスク最小化活動
追加 医薬品安全性監視活動		追加 リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>・患者向け資材（ベルスピティを服用される潰瘍性大腸炎患者さんへ）の作成と提供</li> </ul>
3. 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

ベルスピティ錠 2mg

#### (2) 洋名

VELSIPITY Tablets 2mg

#### (3) 名称の由来

「VEL」は、生命（“vie”や“vida”）や活動（“va”）を象徴し、「SIP」は、生体内で重要な役割を果たす「S1P」に着想を得た表現で、偶然の出会いから生まれる喜び＝セレンディピティと前向きなエネルギーを表現して命名された。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

エトラシモド L-アルギニン（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

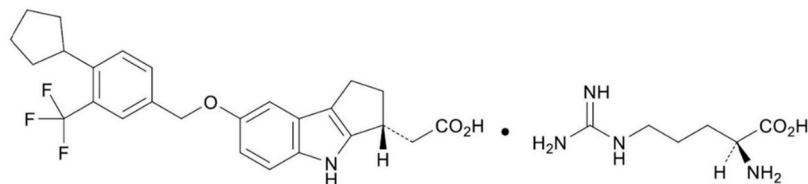
Etrasimod L-Arginine（JAN）

etrasimod（INN）

#### (3) ステム（stem）

免疫調整剤（免疫賦活／免疫調節）：-imod

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>・C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量：631.69

5. 化学名（命名法）又は本質

L-Argininium [(3*R*)-7-{{[4-cyclopentyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy}-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[*b*]indol-3-yl]acetate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究所コード番号：APD334 L-arginine、AR401959 L-arginine

---

### 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～淡褐色の固体である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシド及び酢酸（100）に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水及びエタノール（99.5）に溶けにくい。

(3) 吸湿性

25℃/90%RHにおける質量増加は0.2%であり、非吸湿性であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：203.5～208.1℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.5

(6) 分配係数

分配係数（logP）：6.8～9.0（1-オクタノール/水）

(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	36ヵ月	二重のポリエチレン袋、 ポリエチレン容器	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6ヵ月		規格内
光安定性試験	120万 lux・hr、200W・h/m <sup>2</sup>		無包装	分解が認められた

測定項目（他の測定項目は非開示）：性状（外観）、類縁物質、水分、含量

#### 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

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

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形 (mm)			色調等
	上面	下面	側面	
ベルスピテイ錠 2mg				緑色のフィルムコーティング錠
	直径:6.4mm、厚さ:3.6mm			

#### (3) 識別コード

ETR 2

#### (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	ベルスピテイ錠 2mg
有効成分	1錠中 エトラシモドとして 2mg (エトラシモドL-アルギニンとして 2.762mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、青色 2 号アルミニウムレーキ、黄色 4 号アルミニウムレーキ、青色 1 号アルミニウムレーキ

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物及び工程由来不純物

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 ヶ月	ブリスター包装	規格内
	30℃/75%RH			規格内
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月		規格内
光安定性試験	240 万 lux・hr、400W・h/m <sup>2</sup>		無包装	規格内

測定項目（他の測定項目は非開示）：性状（外観）、分解生成物、水分、溶出性、含量

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）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出試験法：日局一般試験法溶出試験（パドル法）

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

28 錠 [14 錠 (PTP) ×2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器 : ポリアミン／アルミニウム箔／乾燥剤入りポリエチレン

蓋 : 紙／アルミニウム箔又はアルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

---

## 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>

以下で示された有効性を踏まえると、安全性は許容可能とされ、設定した。

本剤の導入期における有効性及び安全性については、海外第Ⅲ相試験（APD334-301 試験）の 12 週時及び国際共同第Ⅲ相試験（APD334-302 試験）の 12 週時の結果から評価した。本剤の維持期における有効性及び安全性の評価については、海外第Ⅲ相試験（APD334-301 試験）及び国内第Ⅲ相試験（APD334-308 試験）の 52 週時の結果から評価した。

いずれの試験も、中等症から重症の活動期にある UC 患者〔従来の治療（経口 5-ASA、コルチコステロイド、チオプリン製剤）、生物学的製剤又は JAK 阻害薬のうち 1 剤以上に対して効果不十分、反応消失又は不耐であった患者〕を対象に本剤 2mg を 1 日 1 回投与した。

主要評価項目と重要な副次評価項目の結果の概略を以下に示す。

##### <主要評価項目：臨床的寛解率>

12 週時の臨床的寛解率は APD334-301 試験、APD334-302 試験のいずれも、本剤 2mg/日群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。本剤 2mg/日群の 12 週時の臨床的寛解率は、試験間で同様であった。

52 週時の臨床的寛解率は、APD334-301 試験では本剤 2mg/日群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、APD334-308 試験でも本剤 2mg/日群でプラセボ群と比較して高かった。

##### <重要な副次評価項目>

12 週時の重要な副次評価項目（内視鏡的改善率、症候的寛解率及び粘膜治癒率）はいずれも、APD334-301 試験、APD334-302 試験のすべてにおいて本剤 2mg/日群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

52 週時の重要な副次評価項目〔臨床的寛解維持率（12 週時及び 52 週時の両方で臨床的寛解）、内視鏡的改善率、症候的寛解率及び粘膜治癒率、コルチコステロイドフリー臨床的寛解率〕はいずれも APD334-301 試験では本剤 2mg/日群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、APD334-308 試験でも本剤 2mg/日群でプラセボ群と比較して高かった。

### 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、免疫抑制剤、生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害薬等）による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投与すること。〔1.4 参照〕

<解説>

中等症から重症の UC の適応を持つ他の薬剤の電子添文を参考に、本剤の臨床試験における選択基準を基に設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

通常、成人にはエトラシモドとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。

<解説>

「V-3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

以下で示された根拠を踏まえ、設定した。

<薬物動態に対する人種の影響>

日本人及び白人の健康成人における薬物動態及び薬力学を比較することを目的とした APD334-109 試験の結果から、日本人集団では、白人集団に比べて単回及び反復投与後のエトラシモド曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) がやや高値を示したものの、用量及び体重で補正すると、白人集団に対する日本人集団の幾何平均値の比の点推定値はほぼ 1 となり、集団間でのエトラシモド曝露量の違いは、人種ではなく主に体重の差に起因する。 $C_{max}$  及び AUC の個体間変動 (%CV) は、両集団を通じてそれぞれ 12%~24% 及び 13%~28% であった。

本剤 1mg/日あるいは 2mg/日を投与後 12 週時及び 52 週時の血漿中トラフ濃度は、日本人 UC 患者 (APD334-203 試験、APD334-302 試験及び APD334-308 試験) 及び外国人 UC 患者 (APD334-003 試験、APD334-301 試験及び APD334-302 試験) で同程度であった。

また、母集団薬物動態による内因性要因の評価結果から、代表的な日本人の健康成人及び UC 患者におけるエトラシモドの  $C_{max,ss}$ 、AUC<sub>ss</sub> 及び  $C_{trough,ss}$  のモデル予測値は、同一体重の白人基準集団の予測値に対して、それぞれ 101%、102% 及び 102% であった。

以上より、日本人を含む人種の違いは、本剤の薬物動態に臨床問題となるような大きな差異は認められなかった。

<用法選択の根拠>

本剤の用法は、主に非漸増投与方法及び漸増投与方法の心拍数及び末梢血中リンパ球数に与える影響を母集団最終薬物動態/薬力学 (心拍数及びリンパ球数) モデルを用いた評価結果に基づき選択した。漸増投与方法では、初回投与日の心拍数への影響は減少したものの、投与後 5 日までに予測された最低値は、非漸増投与方法の初回投与日に達する最低値と類似していた。また、漸増投与方法では、リンパ球数が最低値となり定常状態に達するまでに要する時間が、非漸増投与方法と比較して長くなることが予測された。さらに、非漸増投与方法は、患者が服用するうえで簡便であり、利便性が高い用法である。以上より、本剤の用法として非漸増投与方法を選択した。

<用量選択の根拠>

海外第 II 相試験 (APD334-003 試験) の有効性の結果は用量依存的であった。主要評価項目及びすべての副次評価項目に関して、本剤 2mg/日群は、プラセボ群と比較して統計的に有意な改善を示

した。本剤 1mg/日群は、プラセボ群と比較して数値的に高い改善を示したものの、統計的に有意な差はみられなかった。海外第Ⅱ相継続投与試験（APD334-005 試験）では、APD334-003 試験の 12 週時に本剤 2mg/日群でみられた治療上のベネフィットが 52 週時まで持続した。APD334-003 試験及び APD334-005 試験において、12 週時から 52 週時まで本剤 2mg/日群で良好な安全性及び忍容性がみられたことから、主要な第Ⅲ相試験（APD334-301 試験及び APD334-302 試験）で評価する用法及び用量として、本剤 2mg/日を選択した。日本人 UC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（APD334-203 試験）の有効性の結果は、APD334-003 試験と同様の傾向を示し、安全性及び忍容性について、日本人集団に特有のシグナルは観察されなかった。

主要な第Ⅲ相試験（APD334-301 試験及び APD334-302 試験）のデータは、中等症から重症の活動期にある UC 患者に対する本剤 2mg/日の有効性を支持するものであった。両試験ともに、主要評価項目である 12 週時の臨床的寛解率及びすべての副次評価項目に関して、本剤 2mg/日群はプラセボ群に対して統計的に有意かつ臨床的に意義のある有効性を示した。

APD334-301 試験（52 週時まで投与した第Ⅲ相試験）の結果は、UC 患者に対する本剤 2mg の 1 日 1 回投与の長期有効性を支持するものであった。APD334-302 試験に参加し、12 週時の評価を完了した日本人 UC 患者を対象とし、さらに 40 週間治療薬の投与を継続した国内第Ⅲ相試験（APD334-308 試験）においても、APD334-302 試験の 12 週時に得られた有効性が維持されることが示され、安全性及び忍容性について、日本人集団に特有のシグナルは観察されなかった。

生物学的製剤又は JAK 阻害薬による前治療歴の有無にかかわらず、12 週時及び 52 週時の主要評価項目に関して、本剤 2mg/日群でプラセボ群と比較して高い改善がみられた。また、その他の因子別（年齢、性別、人種、体重など）の有効性評価において、本剤の用法及び用量の調整を必要とする因子は特定されなかった。

国内外で実施した第Ⅱ相試験及び／又は第Ⅲ相試験のデータを用いた母集団薬物動態／薬力学解析においても本剤 2mg/日の有効性を支持する結果が得られ、評価した共変量のうち、有効性評価項目に対する本剤の作用に実質的な影響を及ぼす共変量は認められなかった。

以上より、本剤の用量を選択した。

#### 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 感染症のリスクが増大するおそれがあるため、本剤と免疫抑制剤（タクロリムス、アザチオプリン等）、生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害薬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。[2.2、8.3、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]
- 7.2 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。

##### <解説>

- 7.1 感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）のリスクを最小化するための対策として、臨床試験の併用禁止基準を参考に、中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する免疫系に影響を与える可能性のある既存薬との併用に関する注意喚起を設定した。
- 7.2 本剤の投与 12 週時に臨床反応を達成していない患者に対して、12 週以降も投与を継続した場合の 52 週時における臨床的寛解の達成率は低く、プラセボと比較して臨床的意義は認められなかったことから、漫然と投与されることがないように、治療の継続についての検討が必要なため、設定した。  
なお、本剤から他の治療への切り替えに関する臨床試験は実施していない。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### 評価資料

開発相 治験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 例数 <sup>a)</sup>	剤形 用法及び用量 投与経路	投与期間
第 I 相 APD334-008 海外 (オランダ)	QT/QTc 間隔 に対する影 響、安全性、 忍容性、薬物 動態	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、陽 性対照、並行 群間試験	健康成人 60 例	Treatment A エトラシモド錠 2mg/日、3mg/日、4mg/日 (用量漸増投与) 経口投与  Treatment B モキシフロキサシン 400mg/日 経口投与	Treatment A 14 日間
第 I 相 APD334-109 海外 (米国)	薬物動態、薬 力学、安全 性、忍容性	単盲検、プラ セボ対照、反 復投与試験	健康成人 49 例(うち日本人 24 例)	エトラシモド錠 1mg/日、2mg/日 経口投与	7 日間
第 II 相 APD334-003 海外 (17 カ国)	安全性、有効 性	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、並 行群間比較	中等症から重症 の活動性 UC 患者 156 例	エトラシモドカプセル <sup>b)</sup> 1mg/日、2mg/日 経口投与	12 週間
第 II 相 APD334-203 国内	有効性、安全 性	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、並 行群間比較	中等症から重症 の活動性 UC 患者 54 例	エトラシモド錠 1mg/日、2mg/日 経口投与	12 週間
第 II 相 APD334-005 <sup>c)</sup> 海外 (16 カ国)	安全性、有効 性	非盲検、 APD334-003 の継続投与 試験	APD334-003 試験 を完了した中等 症から重症の活 動性 UC 患者 118 例	エトラシモド錠 2mg/日 経口投与	最長 34 週間
第 III 相 APD334-301 <sup>d)</sup> 海外 (37 カ国)	有効性、安全 性	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照	中等症から重症 の活動性 UC 患者 433 例	エトラシモド錠 2mg/日 経口投与	52 週間
第 III 相 APD334-302 <sup>d)</sup> 国際共同 (日本、他 38 カ国)	有効性、安全 性	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照	中等症から重症 の活動性 UC 患者 354 例(うち日本 人 48 例)	エトラシモド錠 2mg/日 経口投与	12 週間
第 III 相 APD334-308 <sup>d)</sup> 国内	有効性、安全 性	二重盲検、プ ラセボ対照、 日本人を対 象とした継 続投与試験	APD334-302 試験 を完了した中等 症から重症の活 動性 UC 患者 42 例	エトラシモド錠 2mg/日 経口投与	40 週間

開発相 治験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 例数 <sup>a)</sup>	剤形 用法及び用量 投与経路	投与期間
第Ⅲ相 APD334-303 国際共同 (日本、他 39 カ国)	安全性、有効 性	非盲検、 継続投与試 験	APD334-203 試験 APD334-210 試験 APD334-301 試験、 APD334-302 試験 及び APD334-308 試験を完了した 中等症から重症 の活動性 UC 患者 912 例	エトラシモド錠 2mg/日 経口投与	260 週間 (継続中)

UC：潰瘍性大腸炎

- a) 完了した試験については組み入れられた患者数、継続中の試験については予定登録数を示す。
- b) 本薬をゼラチンカプセルに直接充てんしたカプセル剤が用いられた。
- c) 当初の試験デザインでは本剤 2mg 群とプラセボ群を設定したが、試験実施中に治験実施計画書を改訂（改訂版 3.0）してプラセボ群を削除し、残りのすべての患者に本剤 2mg を投与した。その結果、プラセボを投与された患者は 6 例のみで、本剤 2mg を投与された患者は 112 例であった。プラセボ群に登録された患者数が限られていることから、APD334-005 試験は非対照、非盲検試験とみなすこととした。APD334-005 試験の当初の試験期間は 40 週間（改訂版 3.0 より前の版）であったが、34 週間に修正された（改訂版 3.0 以降）。
- d) 本剤の導入期における有効性及び安全性については、APD334-301 試験及び APD334-302 試験の 12 週時の結果から、本剤の維持期における有効性及び安全性の評価については、APD334-301 試験及び APD334-308 試験の 52 週時の結果から評価した。

#### 参考資料（第Ⅰ相試験）

試験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 例数 <sup>a)</sup>	剤形 用法及び用量 投与経路	投与期間
APD334-001 海外 (米国)	安全性、忍 容性、薬物 動態	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、単 回投与用量 漸増試験	健康成人 40 例	エトラシモドカプセル 0.1mg/日、0.35mg/日、 1mg/日、3mg/日、5mg/日 経口投与	単回漸増投与
APD334-002 海外 (米国)	安全性、忍 容性、薬物 動態、薬力 学	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、逐 次漸増、反復 投与用量漸 増試験	健康成人 60 例	コホート 1、2、3 エトラシモドカプセル Day1～21：0.7mg/日、 1.35mg/日、2.0mg/日  コホート 4 エトラシモドカプセル Day1～7：0.35mg/日 Day8～21：2.0mg/日  コホート 5 エトラシモドカプセル Day1～7：0.5mg/日 Day8～21：3.0mg/日  経口投与	反復漸増投与 21 日間
APD334-007 海外 (米国)	相対的バイオ アベイラビリ ティ (錠剤及び カプセル剤)	無作為化、非 盲検、3 期ク ロスオーバ ー試験	健康成人 14 例	エトラシモド錠 2mg/日 経口投与	単回投与 3 回

試験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 例数 <sup>a)</sup>	剤形 用法及び用量 投与経路	投与期間
APD334-009 海外 (米国)	フルコナゾール、 gemfibrozil <sup>※</sup> 又はリファンピシンの 薬物相互作用、安全性	非盲検、並行 群間、2期、 固定投与順 序試験	健康成人 56例	第1期 エトラシモド錠 投与群A、B Day1: 1mg/日 投与群C Day1: 2mg/日  第2期 投与群A Day8: フルコナゾール 400mg/日 Day9~22: フルコナゾール 200mg/日 Day12: フルコナゾール 200mg/日+エトラシモド 錠 1mg/日  投与群B Day8~11、13~22: gemfibrozil 600mg 1日2回 Day12: gemfibrozil 600mg/日+エトラシモド 錠 1mg/日  投与群C Day8~22: リファンピン 600mg/日 Day15: リファンピン 600mg/日+エトラシモド 錠 2mg/日  経口投与	単回投与 2回
APD334-107 海外 (米国)	薬物動態 (ヒトマス バランス試 験)	非無作為化、 非盲検	健康成人 8例	<sup>14</sup> C-エトラシモド L-アル ギニン塩 <sup>b)</sup> (エトラシモ ドとして 2mg) 経口投与	単回投与
APD334-108 海外 (米国)	肝機能障害 を有する患 者の薬物動 態、安全性、 忍容性	非無作為化、 非盲検、並行 群間試験	肝機能正常群 14例 肝機能障害群 22例	エトラシモド錠 2mg/日 経口投与	単回投与

試験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 例数 <sup>a)</sup>	剤形 用法及び用量 投与経路	投与期間
APD334-110 海外 (米国)	心臓力学的 影響	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照試 験	健康成人 90例	<p><u>コホートA</u> エトラシモド溶液<sup>b)</sup> Day1～3：2mg/日</p> <p><u>コホートB</u> エトラシモド溶液<sup>b)</sup> Day1～6：漸増投与 0.25mg/日、 0.5mg/日、0.75mg/日、 1.25mg/日、2mg/日</p> <p><u>コホートC</u> エトラシモド溶液<sup>b)</sup> Day1、2：0～12時間に 0.125mgを6回 0.25mgを5回 Day3：2mg/日</p> <p><u>コホートD</u> エトラシモド溶液<sup>b)</sup> Day1、2：0～10時間に 0.125mgを6回 0.25mgを5回 Day3：2mg/日</p> <p><u>コホートE</u> エトラシモド溶液<sup>b)</sup> Day1、2：0～21時間に 0.25mgを8回 Day3：2mg/日</p> <p>経口投与</p>	反復投与 (3～6日間)
APD334-111 海外 (米国)	経口避妊薬 <sup>c)</sup> との薬物相互 作用、薬力学、 安全性、忍容 性	非盲検、1投 与順序試験	健康成人(閉経 前の女性) 22例	<p><u>第1期</u> Day1～21：経口避妊薬 Day23～28：エトラシモド 錠2mg/日</p> <p><u>第2期</u> Day29～49：経口避妊薬+ エトラシモド錠2mg/日</p> <p>経口投与</p>	反復投与 (6～21日間)
APD334-112 海外 (米国)	腎機能障害 を有する患 者の薬物動 態、安全性、 忍容性	非盲検	腎機能正常群 8例 腎機能障害群 8例	エトラシモド錠 2mg/日 経口投与	単回投与

試験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 例数 <sup>a)</sup>	剤形 用法及び用量 投与経路	投与期間
APD334-114 海外 (米国)	生物学的同 等性 (市販予定 錠及び臨床 試験用錠)	無作為化、非 盲検、単回投 与、3群、3期 クロスオー バー試験	健康成人 18例	エトラシモド錠 2mg/日 経口投与	単回投与 3回
APD334-115 海外 (米国)	相対的バイ オアベイラ ビリティ (即放錠及 び徐放錠)、 食事の影響	非盲検	健康成人 23例	エトラシモド錠 2mg/日 経口投与	単回投与 4回
APD334-116 海外 (米国)	イトラコナ ゾールとの 薬物相互作 用、安全性、 忍容性	非盲検、固定 投与順序、2 期クロスオー バー試験	健康成人 19例	<u>第1期</u> エトラシモド錠 Day1 : 1mg/日  <u>第2期</u> Day10~22 : イトラコナゾ ール 200mg/日 Day14 : イトラコナゾール 200mg/日 + エトラシモド 錠 1mg/日	単回投与 2回
ES101001 海外 (中国)	安全性、忍 容性、薬物 動態、薬力 学	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、用 量漸増試験	健康成人 36例	<u>コホート1</u> エトラシモド錠 Day1 及び Day8~17 : 1mg/日  <u>コホート2</u> エトラシモド錠 Day1 及び Day8~17 : 2mg/日  <u>コホート3</u> エトラシモド錠 Day1~7 : 2mg/日 Day8~14 : 3mg/日  経口投与	単回投与 反復投与 (7~10日間)

a) 組み入れ例数

b) APD334-107 試験及び APD334-110 試験ではエトラシモドの原薬を用いた溶液を調製し投与した。

c) 経口避妊薬 : エチニルエストラジオール 30  $\mu$ g 及びレボノルゲストレル 150  $\mu$ g

※gemfibrozil は本邦未承認

臨床試験で有効性評価に用いられた modified Mayo score (MMS) 及び有効性評価項目の効果判定基準は以下のとおりであった。

■modified Mayo score

以下のサブスコアの合計	
排便回数 (SF)	0 : 正常時の1日排便回数と同程度 1 : 正常時の1日排便回数より1~2回多い 2 : 正常時の1日排便回数より3~4回多い 3 : 正常時の1日排便回数より5回以上多い
直腸出血 (RB)	毎日の出血スコアは、1日で最も重度の出血を表す 0 : 血液を認めず 1 : 少量の血液、排便回数の半分以下 2 : はっきりした血液、ほぼ毎回 3 : ほぼ血液ばかり
内視鏡 (ES)	0 : 正常又は寛解期 1 : 軽症 (紅斑、血管透見の減少) 2 : 中等症 (著明な紅斑、血管透見の消失、脆弱性、びらん) 3 : 重症 (自然出血又は潰瘍)

■有効性評価項目の定義

項目	定義
臨床的寛解 (MMS)	SF サブスコアが0点 (又はベースラインから1点以上低下)、RB サブスコアが0点及びES サブスコアが1点以下 (脆弱性は除く)
臨床的改善 (MMS)	MMS がベースラインから2点以上かつ30%以上低下し、さらにRB サブスコアが1点以上低下又はRB サブスコアが1点以下
内視鏡的改善	ES サブスコアが1点以下 (脆弱性は除く)
症候的寛解	SF サブスコアが0点 (又はベースラインから1点以上低下) 及びRB サブスコアが0点
粘膜治癒	ES サブスコアが1点以下 (脆弱性は除く) で、Geboes index スコアが2.0点未満 <sup>a)</sup>

a) Geboes index スコアはUCの組織学的活動性評価の指標であり、2.0未満は、上皮及び粘膜固有層への好中球及び好酸球浸潤、陰窩の破壊、びらん、潰瘍及び肉芽組織のいずれも認めないことを示す。

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験：健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (APD334-109 試験)<sup>3)</sup>

健康成人 49 例 (うち日本人 24 例) を対象に本剤 1mg/日又は 2mg/日を 7 日間反復経口投与した結果、日本人及び白人の有害事象の発現割合 (本剤 1mg/日及び 2mg/日の合計) は、それぞれ 15% (3/20 例) 及び 30% (6/20 例) であった。最も多く認められた有害事象は、頭痛 [日本人の本剤 2mg/日群で 10% (1/10 例)、白人の本剤 2mg/日群で 20% (2/10 例)] であった。これらのうち、日本人で認められた頭痛は、本剤と関連ありと治験担当医師により判断された。有害事象の重症度は、白人の本剤 1mg/日群で認められた中等度の悪夢を除き、いずれも軽度であった。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止は認められなかった。日本人及び白人のいずれにおいても、本剤を最長 7 日間投与したときの忍容性は良好であった。

### 2) 薬力学的試験：末梢血リンパ球数 (APD334-301 試験及び APD334-302 試験)<sup>4)</sup>

(日本人及び外国人データ)

UC 患者を対象とした海外及び国際共同第 III 相試験 (APD334-301 試験<sup>a)</sup> 及び APD334-302 試験<sup>b)</sup>) において、本剤 2mg を 1 日 1 回経口投与した結果、第 2 週までに末梢血中リンパ球数<sup>c)</sup> の最大の減少を示し、ベースラインからの変化率の平均値 (標準偏差) はそれぞれ -46.7% (23.5) 及び -47.5% (23.6) で、APD334-301 試験では第 52 週時 [-56.9% (21.0)], APD334-302 試験では第 12 週時 [-53.1% (20.8)] までリンパ球数の減少を維持していた。リンパ球数が  $0.5 \times 10^9/L$  未満又は  $0.2 \times 10^9/L$  未満の患者の割合は、ベースライン後でそれぞれ 32.3%~45.8% 及び 0.9%~5.6%、投与終了時でそれぞれ 21.8%~23.7% 及び 0.0%~2.1% であった。本剤投与中止 14 日後に、APD334-301 試験で 82%、APD334-302 試験で 77% の患者においてリンパ球数の基準値 ( $1.02 \sim 3.36 \times 10^9/L$ ) への回復が認められた。

a) 本剤 2mg/日群 289 例

b) 本剤 2mg/日群 238 例

c) 検体は投与前に採取

### 3) QT/QTc 評価試験 (APD334-008 試験)<sup>5)</sup>

(外国人データ)

健康成人 60 例を対象として、絶食下で本剤を用量漸増 (2mg/日、3mg/日及び 4mg/日) で 14 日間経口投与したときの QT/QTc 間隔に対する影響を評価した。

本剤 2mg/日を第 1 日及び第 7 日に投与したとき、Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量のプラセボとの差 ( $\Delta \Delta QTcF$ ) の最大値 (90%CI) は、それぞれ 5.7 (2.3, 9.1) ms 及び 6.4 (3.3, 9.4) ms であった。本剤 3mg/日 (第 12 日) 及び 4mg/日 (第 14 日) を投与したときの  $\Delta \Delta QTcF$  の最大値 (90%CI) は、それぞれ 5.2 (2.1, 8.2) ms 及び 6.6 (3.5, 9.7) ms であった。いずれの評価日及び時点における  $\Delta \Delta QTcF$  の 90%CI の上限は閾値の 10ms を下回り、QTc 間隔の延長は認められなかった。

血漿中濃度-QTcF の解析結果から、本剤 3mg/日及び 4mg/日における最高血漿中濃度の幾何平均値 (それぞれ 122ng/mL 及び 157ng/mL) に対して、 $\Delta \Delta QTcF$  はそれぞれ 4.13ms (90%CI: 1.70, 6.56) 及び 4.32ms (90%CI: 1.47, 7.18) であり、血漿中エトランシモド濃度が約 270ng/mL までの範囲内であれば、10ms を超える QT の影響 ( $\Delta \Delta QTcF$ ) は排除できることが示された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエトランシモドとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (APD334-003 試験)<sup>6)</sup>

目的	中等症から重症の活動性 UC を有する患者を対象に本剤の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験
対象	中等症から重症の活動期にある UC 患者 156 例 (プラセボ群 54 例、本剤 1mg/日群 52 例、本剤 2mg/日群 50 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬初回投与の 6 ヶ月以上前に UC と確定診断された 18 歳以上 80 歳以下の男女</li> <li>・ 活動期 (MMS が 4 点～9 点で、ES サブスコアが 2 点以上及び RB サブスコアが 1 以上の場合) であること</li> <li>・ 治験参加 5 年前までに、経口 5-ASA 製剤、ステロイド、免疫抑制剤、抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤又は抗インテグリン製剤による治療歴を有し、これらのうち 1 種類以上に対し、効果不十分、効果消失又は不耐</li> <li>・ スクリーニング時の脈拍が 55bpm 以上、収縮期血圧が 90mmHg 以上、拡張期血圧が 55mmHg 以上</li> <li>・ 肝機能検査 (ALT/AST、ビリルビン、ALP) が基準値上限の 2 倍未満</li> <li>・ 12 誘導心電図に異常がない</li> <li>・ 活動性肺疾患がない</li> <li>・ 黄斑浮腫がない</li> </ul>
試験方法	<p>スクリーニング期 (最長 28 日間)、二重盲検導入療法期 (12 週間) 及び追跡調査期 (必要に応じて最後の来院から 2 週間後) から構成された。</p> <p>患者は、プラセボ群、本剤 1mg/日群又は本剤 2mg/日群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。無作為化では、経口コルチコステロイドの併用の有無及び抗 TNF 薬による前治療歴の有無を層別因子とした。</p> <p>プラセボ、本剤 1mg 又は 2mg は 1 日 1 回、12 週間経口投与した。</p>
試験項目	<p><b>有効性</b></p> <p><b>主要評価項目</b></p> <p>12 週時の MMS (スコアは 0～9 の範囲で、SF サブスコア、RB サブスコア及び ES サブスコアを含む) の変化量</p> <p><b>副次評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12 週時に ES サブスコアが 1 以下に改善した患者の割合</li> <li>・ 12 週時の MMS の 2 コンポーネント (スコアは 0～6 の範囲で、RB サブスコア及び ES サブスコアを含む) の改善</li> <li>・ 12 週時の Total Mayo score (TMS) (スコアは 0～12 の範囲で、SF サブスコア、RB サブスコア、ES サブスコア及び PGA を含む) の改善</li> </ul> <p><b>安全性</b></p> <p>有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエトランシモドとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

解析方法	<p><b>解析対象集団</b></p> <p>Intent to treat (ITT) 集団：無作為化された患者のうち、治験薬の投与を1回以上受けたすべての者と定義した。有効性の解析（割合／カテゴリカル変数）には ITT 集団を用いた。本集団の患者は、実際に受けた治療にかかわらず、無作為化された群に基づいて解析した。安全性解析対象集団：無作為化された患者のうち、治験薬の投与を1回以上受けたすべての者と定義した。特に断りのない限り、すべての安全性解析に本集団を用いた。安全性解析では、欠測データの補完は行わなかった。本集団の患者は、無作為化された群にかかわらず、実際に受けた治療に基づいて解析した。</p> <p><b>有効性の解析</b></p> <p>有効性評価項目は、ITT 集団で解析し、欠測値の取り扱いには多重代入法を用いた。主要評価項目については、ANCOVA モデルを用いて実施した。本モデルの共変量は、投与群、経口コルチコステロイド併用の有無、抗 TNF 薬による前治療の有無及び各ベースライン値とした。結果は、投与群別の LSM (90%CI)、LSM の群間差 (90%CI) で示した。副次評価項目（12 週時に ES サブスコアが 1 以下に改善した患者の割合）については、群間比較のために Mantel-Haenszel 法による層別因子の重み付け解析を行い、層別因子は、経口コルチコステロイド併用の有無及び抗 TNF 薬による前治療の有無とした。Mantel-Haenszel 法により調整したリスク差 (90%CI) を算出した。その他の副次評価項目については、ANCOVA モデルを用いて解析した。本モデルの共変量は、投与群、経口コルチコステロイド併用の有無、抗 TNF 薬による前治療の有無及び各ベースライン値とした。結果は、投与群別の LSM (90%CI)、LSM の群間差 (90%CI) で示した。</p> <p><b>安全性の解析</b></p> <p>結果は要約表でのみ提示し、例数、平均値（又は中央値）、標準偏差、変化量／変化率の平均値（又は中央値）及び群間差の 90%CI を示した。</p>
------	--

## 結果

### 有効性

#### 主要評価項目

##### ●12 週時の MMS の変化量

MMS のベースラインから 12 週までの変化量の平均値は、プラセボ群-1.50、本剤 1mg/日群-1.94、本剤 2mg/日群-2.49 であった。本剤 2mg/日群とプラセボ群の最小二乗平均値 (LSM) の群間差 (標準誤差、SE) は-0.99 (0.42) であり、統計学的に有意な差が認められた ( $p=0.0091$ 、ANCOVA)。本剤 1mg/日群とプラセボ群の LSM の群間差 (SE) は-0.43 (0.41) であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

#### 12 週時の MMS の変化量

	本剤群		プラセボ群
	1mg/日	2mg/日	
例数	52	50	54
ベースラインからの変化量 LSM (SE)	-1.94 (0.31)	-2.49 (0.31)	-1.50 (0.30)
プラセボ群との LSM の群間差 LSM (SE)	-0.43 (0.41)	-0.99 (0.42)	
90%CI	-1.11, 0.24	-1.68, 0.30	
p 値 (片側)	0.1457	0.0091	

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエトラスモドとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

## 副次評価項目

### ●12週時にESサブスコアが1以下に改善した患者の割合

12週までに内視鏡的改善を達成した患者の割合は、プラセボ群 17.8%、本剤 1mg/日群 22.5%、本剤 2mg/日群 41.8%であった。本剤 1mg/日群及び本剤 2mg/日群とプラセボ群の Mantel-Haenszel 法に基づく推定値の差（標準誤差）は、それぞれ 4.1 (7.98) 及び 24.4 (8.87) であり、本剤 2mg/日群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（片側  $p=0.003$ 、Mantel-Haenszel 検定）。

### ●12週時のMMSの2コンポーネントの改善

MMSの2コンポーネントのベースラインから12週までの変化量について、本剤 1mg/日群及び本剤 2mg/日群とプラセボ群のLSMの差（標準誤差）は、それぞれ  $-0.39$  (0.28) 及び  $-0.84$  (0.29) であり、本剤 2mg/日群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（片側  $p=0.002$ 、ANCOVA）。

### ●12週時のTMSの改善

TMSのベースラインから12週までの変化量について、本剤 1mg/日群及び本剤 2mg/日群とプラセボ群のLSMの差（標準誤差）は、それぞれ  $-0.60$  (0.53) 及び  $-1.27$  (0.55) であり、本剤 2mg/日群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（片側  $p=0.01$ 、ANCOVA）。

## 安全性

### ●有害事象

有害事象の発現割合は、プラセボ群 50.0% (27/54例)、本剤 1mg/日群 59.6% (31/52例)、本剤 2mg/日群 56.0% (28/50例) で、いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象は、貧血 [プラセボ群 3.7% (2/54例)、本剤 1mg/日群 3.8% (2/52例)、本剤 2mg/日群 6.0% (3/50例)、以下同順]、頭痛 [1.9% (1/54例)、0%、6.0% (3/50例)]、潰瘍性大腸炎（悪化） [7.4% (4/54例)、9.6% (5/52例)、4.0% (2/50例)]、上気道感染 [3.7% (2/54例)、7.7% (4/52例)、4.0% (2/50例)]、尿路感染 [0%、3.8% (2/52例)、4.0% (2/50例)]、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 [0%、1.9% (1/52例)、4.0% (2/50例)]、 $\gamma$ -GTP増加 [0%、1.9% (1/52例)、4.0% (2/50例)]、副鼻腔炎 [0%、1.9% (1/52例)、4.0% (2/50例)]、発熱 [1.9% (1/54例)、0%、4.0% (2/50例)]、高リパーゼ血症 [0%、0%、4.0% (2/50例)]、上咽頭炎 [7.4% (4/54例)、3.8% (2/52例)、2.0% (1/50例)]、悪心 [3.7% (2/54例)、1.9% (1/52例)、2.0% (1/50例)]、便中カルプロテクチン増加 [3.7% (2/54例)、1.9% (1/52例)、2.0% (1/50例)]、関節痛 [3.7% (2/54例)、1.9% (1/52例)、2.0% (1/50例)]、腹痛 [3.7% (2/54例)、3.8% (2/52例)、0%]、好中球数増加 [0%、3.8% (2/52例)、0%]、裂肛 [3.7% (2/54例)、0%、0%] であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、プラセボ群 5.6% (3/54例)、本剤 1mg/日群 7.7% (4/52例)、本剤 2mg/日群 10.0% (5/50例) で、いずれかの投与群で2例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 11.1% (6/54例)、本剤 1mg/日群 5.8% (3/52例)、本剤 2mg/日群 0% (0/50例) であった。プラセボ群の重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎 3例、腹痛、穿孔性十二指腸潰瘍、黄疸及び水腎症が各1例（重複あり）で、本剤 1mg/日群では、潰瘍性大腸炎 2例及び肛門膿瘍 1例であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、本剤 1mg/日群の肛門膿瘍 1例であり、転帰は回復であったが後遺症ありであった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエトランシモドとして 2mg を 1日 1回経口投与する。」である。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 1mg/日群 3 例 (5.8%)、本剤 2mg/日群 4 例 (8.0%) に 9 件認められ、プラセボ群では報告されなかった。本剤 1mg/日群における治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎 2 例、肛門膿瘍、脱水及び低カリウム血症が各 1 例 (重複あり) で、本剤 2mg/日群では、潰瘍性大腸炎 2 例、心電図異常 T 波及び神経学的症状が各 1 例であった。治験薬と関連ありと判断された投与中止に至った有害事象は、本剤 1mg/日群の肛門膿瘍 1 例、本剤 2mg/日群の心電図異常 T 波及び神経学的症状が各 1 例であり、肛門膿瘍の転帰は回復であったが後遺症ありであった。その他の事象の転帰はいずれも回復であった。死亡例は認められなかった。

● バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査

本剤 2mg/日群の 1 例では心拍数低下及びモビッツ I 型第 2 度房室ブロック (いずれも無症候性) が発現し、投与後 8 時間までに回復した。この患者については治験薬の投与を中断した後、投与を再開し、再発なく治験を完了した。本剤 2mg/日群の別の 2 例では無症候性の第 1 度房室ブロックが発現し、1 例は有害事象として報告された。もう 1 例は心電図データに基づいて第 1 度房室ブロックと判定され、臨床的に意義のある事象ではないと治験担当医師により判断された。いずれの群においても、ベースラインから 12 週までの心電図データの平均値に臨床的に意義のある明らかな変化、肝機能検査値の平均値に顕著な差は認められなかった。本剤 1mg/日群の 2 例 (3.8%)、本剤 2mg/日群の 1 例 (2.0%) 及びプラセボ群の 3 例 (5.7%) では、治療期に ULN の 3 倍を超える  $\gamma$ -GTP が認められた。これらの基準範囲外の検査値はいずれも単発性であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエトラシモドとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

## 2) 国内第Ⅱ相試験 (APD334-203 試験) <sup>7)</sup>

目的	中等症から重症の活動性 UC を有する日本人患者を対象に本剤の 2 用量 (1mg と 2mg) の投与開始後 12 週時の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験
対象	中等症から重症の活動期にある UC 患者 FAS : 54 例 (プラセボ群 18 例、本剤 1mg/日群 17 例、本剤 2mg/日群 19 例) FAS with MMS 5 to 9 : 48 例 (プラセボ群 14 例、本剤 1mg/日群 15 例、本剤 2mg/日群 19 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニングの 3 ヶ月以上前に UC と診断された 18 歳以上 80 歳以下の男女</li> <li>活動期 (MMS が 4 点～9 点で、ES サブスコアが 2 点以上及び RB サブスコアが 1 点以上の場合) であること</li> <li>経口 5-ASA 製剤、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤 (抗 TNF<math>\alpha</math> 薬、抗インテグリン抗体、抗インターロイキン 12/23 抗体) 又は JAK 阻害薬による治療歴を有し、これらのうち 1 種類以上に対し、効果不十分、効果消失又は不耐</li> <li>ALT 及び AST が基準値上限の 2 倍以下かつ総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>心血管系に影響を及ぼす可能性のある治療を受けている又は心血管系疾患を有する</li> <li>スクリーニング 6 ヶ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を必要と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</li> <li>ペースメーカーを装着していない第 2 度房室ブロック、第 3 度房室ブロック、洞不全症候群又は 3 秒を超える洞停止のある患者</li> <li>再発性の症候性徐脈又は再発性の心臓性失神の既往のある患者</li> <li>スクリーニング時の安静時脈拍数が 50bpm 未満、収縮期血圧 90mmHg 未満又は拡張期血圧 55mmHg 未満の患者</li> <li>スクリーニング時の ECG にて PR 間隔 200ms 超、又は QTcF 延長が認められる患者 (男性は 450ms 以上、女性は 470ms 以上)</li> <li>スクリーニング前 1 週間以内又は無作為化前後 1 週間以内に抗不整脈薬 (クラス I～IV) を開始、中止、変更又は用量調整を行った患者</li> <li>スクリーニング時の 1 秒量 (FEV<sub>1</sub>) 若しくは努力肺活量 (FVC) が 70% 未満、又は FEV<sub>1</sub>/FVC 比が 0.70 未満</li> <li>黄斑浮腫又は網膜症の既往歴を有する</li> <li>スクリーニング時にヘモグロビン A1c (HbA1c) 9% 超又は網膜症等の重大な疾患を併存する糖尿病を有する</li> </ul>
試験方法	スクリーニング期 (最長 28 日間)、二重盲検導入療法期 (12 週間) 及び追跡調査期 (4 週間) から構成された。患者は、プラセボ群、本剤 1mg/日群又は本剤 2mg/日群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。無作為化では、登録時の生物学的製剤又は JAK 阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無及びベースライン時の疾患活動性 (MMS : 4～6 又は 7～9) を層別因子とした。  プラセボ、本剤 1mg 又は 2mg は、1 日 1 回、12 週間経口投与した。
試験項目	<b>有効性</b> <b>主要評価項目</b> 12 週時の臨床的寛解率 : 臨床的寛解は、SF サブスコア = 0 (又は、= 1 でベースラインから 1 以上減少)、RB サブスコア = 0 及び ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし) と定義 <b>副次評価項目</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>12 週時の内視鏡的改善率 : 内視鏡的改善は、ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし) と定義</li> <li>12 週時の症候的寛解率 : 症候的寛解は、SF サブスコア = 0 (又は、= 1 でベースラインから 1 以上低下減少) 及び RB サブスコア = 0 と定義</li> <li>12 週時の粘膜治癒率 : 粘膜治癒は、ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし) かつ組織学的寛解 (Geboes スコアが 2.0 未満) と定義 等</li> </ul> <b>安全性</b> 有害事象、臨床検査、12 誘導心電図、バイタルサイン 等

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエトランシモドとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

解析方法	<p><b>解析対象集団</b></p> <p>FAS：無作為化された患者のうち、治験薬の投与を1回以上受けたすべての者と定義した。本集団の患者は、実際に受けた治療にかかわらず、無作為化された群に基づいて解析した。</p> <p>安全性解析対象集団：無作為化された患者のうち、治験薬の投与を1回以上受けたすべての者と定義した。本集団の患者は、無作為化された群にかかわらず、実際に受けた治療に基づいて解析した。</p> <p><b>有効性の解析</b></p> <p>主要評価項目は、FASのうちベースライン時のMMSが5～9（FAS with MMS 5 to 9）<sup>a)</sup>の患者で実施し、臨床的寛解を達成した患者数、臨床的寛解率、臨床的寛解率の群間差（95%CI）、オッズ比（95%CI）で示した。</p> <p>主要評価項目を含むすべての有効性評価項目の解析では、有効性の欠如又はUCに関連する有害事象により試験を中止した場合、UCに対するレスキュー薬及び併用禁止薬（例：免疫抑制薬やコルチコステロイド）の投与を開始した場合、UCの悪化に対して併用薬をベースラインから増量した場合、及び試験期間中のレスキュー手術（例：結腸切除、回腸瘻造設及びS状結腸切除）を実施した場合、それ以降はノンレスポnder（欠測ではない）とみなした。欠測データの主要な取り扱いは、ノンレスポnder補完（NRI）とした。</p> <p>a) FDA（米国食品医薬品局）のガイダンス（Ulcerative Colitis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry）における中等症から重症の定義がMMS 5～9であることに基づく。</p> <p><b>安全性の解析</b></p> <p>安全性データはすべて一覧表に示し、群別に要約した。有害事象は、MedDRAバージョン25.1を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に分類した。</p>
------	---

## 結果

### 有効性

#### 主要評価項目

##### ●12週時の臨床的寛解率

FAS with MMS 5 to 9において、12週までに臨床的寛解を達成した患者（レスポnder）の割合は、プラセボ群0%（0/14例）、本剤1mg/日群6.7%（1/15例）及び本剤2mg/日群26.3%（5/19例）で、プラセボ群との差は、本剤1mg/日群で6.7%（95%CI：-5.96, 19.29）、本剤2mg/日群で26.3%（95%CI：6.52, 46.12）であった。

#### 副次評価項目

##### ●12週時の内視鏡的改善率

FAS with MMS 5 to 9において、12週までに内視鏡的改善を達成した患者の割合は、プラセボ群0%（0/14例）、本剤1mg/日群6.7%（1/15例）及び本剤2mg/日群26.3%（5/19例）で、プラセボ群との差は、本剤1mg/日群で6.7%（95%CI：-5.96, 19.29）、本剤2mg/日群で26.3%（95%CI：6.52, 46.12）であった。

##### ●12週時の症候的寛解率

FAS with MMS 5 to 9において、12週までに症候的寛解を達成した患者の割合は、プラセボ群0%（0/14例）、本剤1mg/日群20.0%（3/15例）及び本剤2mg/日群31.6%（6/19例）で、プラセボ群との差は、本剤1mg/日群で20.0%（95%CI：-0.24, 40.24）、本剤2mg/日群で31.6%（95%CI：10.68, 52.48）であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエトランシモドとして2mgを1日1回経口投与する。」である。

●12 週時の粘膜治癒率

FAS with MMS 5 to 9 において、12 週時の粘膜治癒率は、プラセボ群 0% (0/14 例)、本剤 1mg/日群 6.7% (1/15 例) 及び本剤 2mg/日群 5.3% (1/19 例) で、プラセボ群との差は、本剤 1mg/日群で 6.7% (95%CI : -5.96, 19.29)、本剤 2mg/日群で 5.26% (95%CI : -4.78, 15.30) であった。

安全性

●有害事象

有害事象の発現割合は、プラセボ群 55.6% (10/18 例)、本剤 1mg/日群 52.9% (9/17 例)、本剤 2mg/日群 68.4% (13/19 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、口内炎 [プラセボ群 0%、本剤 1mg/日群 11.8% (2/17 例)、本剤 2mg/日群 0%、以下同順]、潰瘍性大腸炎 [16.7% (3/18 例)、0%、0%] であった。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 5.6% (1/18 例)、本剤 1mg/日群 11.8% (2/17 例)、本剤 2mg/日群 21.1% (4/19 例) であった。内訳は、プラセボ群で悪心 1 例 (5.6%)、本剤 1mg/日群で湿疹、発疹が各 1 例 (5.9%)、本剤 2mg/日群で ALT 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、徐脈、肝機能異常及び鼻出血が各 1 例 (5.3%) であった。

プラセボ群の 2 例で治験薬の投与中止に至った有害事象 (いずれも潰瘍性大腸炎) が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

●バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査

本剤の既知の薬力学的効果に関連する臨床検査値 (末梢血中絶対リンパ球数の減少) を除き、臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図データについて、臨床的に意義のある所見は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエトランシモドとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相試験（APD334-302/ELEVATE UC 12：寛解導入試験）<sup>8)</sup>

目的	中等症から重症の活動性 UC を有する患者を対象に、本剤投与開始後 12 週時における有効性を検証し、安全性を評価する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験
対象	中等症から重症の活動期にある UC 患者 FAS：354 例 [プラセボ群 116 例（日本人 16 例）、本剤群 238 例（日本人 32 例）] FAS with MMS 5 to 9：334 例 [プラセボ群 112 例（日本人 14 例）、本剤 2mg/日群 222 例（日本人 28 例）]
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニングの 3 ヶ月以上に内視鏡検査及び組織学的検査にて UC と診断された 16 歳以上 80 歳以下の男女</li> <li>活動期（MMS が 4 点～9 点で、ES サブスコアが 2 点以上及び RB サブスコアが 1 点以上の場合）であること</li> <li>経口 5-ASA 製剤、ステロイド、チオプリン製剤、生物学的製剤（抗 TNF<math>\alpha</math> 薬、抗インテグリン抗体、抗インターロイキン 12/23 抗体）又は JAK 阻害薬による治療歴を有し、これらのうち 1 種類以上に対し、効果不十分、効果消失又は不耐</li> <li>内視鏡検査で、10cm 以上の直腸病変を伴う活動性 UC と確定された患者（ベースライン時のみ直腸炎を有し、中等症から重症に該当する内視鏡所見及び RB の基準を含め、その他の適格性基準を満たす者については、全組み入れ例の 15% を上限とした。）</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>心血管系に影響を及ぼす可能性のある治療を受けている又は心血管系疾患を有する <ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング 6 ヶ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を必要と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</li> <li>ペースメーカーを装着していない第 2 度房室ブロック、第 3 度房室ブロック、洞不全症候群又は 3 秒を超える洞停止のある患者</li> <li>再発性の症候性徐脈又は再発性の心臓性失神の既往のある患者</li> <li>スクリーニング時の安静時脈拍数が 50bpm 未満、収縮期血圧 90mmHg 未満又は拡張期血圧 55mmHg 未満の患者</li> <li>スクリーニング時の ECG にて PR 間隔 200ms 超、又は QTcF 延長が認められる患者（男性は 450ms 以上、女性は 470ms 以上）</li> <li>スクリーニング前 1 週間以内又は無作為化前後 1 週間以内に抗不整脈薬（クラス I～IV）を開始、中止、変更又は用量調整を行った患者</li> </ul> </li> <li>スクリーニング時の FEV<sub>1</sub> 若しくは FVC が 70% 未満、又は FEV<sub>1</sub>/FVC 比が 0.70 未満</li> <li>黄斑浮腫又は網膜症の既往歴を有する</li> <li>スクリーニング時に HbA1c 9% 超又は網膜症等の重大な疾患を併存する糖尿病を有する</li> </ul>
試験方法	<p>治験期間は約 20 週間とし、スクリーニング期（最長 28 日間）、二重盲検導入療法期（12 週間）及び追跡調査来院（最終投与から 2 週間後及び 4 週間後）から構成された。患者は、プラセボ群又は本剤 2mg/日群のいずれかに 1：2 の比で無作為に割り付けられた。無作為化では、登録時の生物学的製剤又は JAK 阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無及びベースライン時の疾患活動性（MMS：4～6 又は 7～9）を層別因子とした。</p> <p>プラセボ又は本剤 2mg は、1 日 1 回、12 週間経口投与した。</p>

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>UC 治療を目的とした併用可能薬 スクリーニング時に経口 5-ASA、AZA、6-MP、経口コルチコステロイドを使用中の患者については、以下の制限の下、使用を継続可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング期間及び治験薬投与期間中にこれらの薬剤の使用を開始することは不可。</li> <li>・経口 AZA 又は 6-MP は、無作為化の 2 週間以上前に中止する。</li> <li>・経口 5-ASA は、無作為化直前の 2 週間以上及び試験期間中の用量を一定とする。</li> <li>・経口コルチコステロイド (プレドニゾン 20mg/日以下、ブデソニドを 9mg/日以下又は同等量のステロイド) の投与は、スクリーニング時の内視鏡検査による評価直前の 4 週間の用量が一定であった場合に、スクリーニングから 12 週間の治験薬投与期間中、一定用量による継続使用を可能とする。</li> </ul> <p>生物学的製剤及び低分子化合物 (例: JAK 阻害薬) の併用は禁止した。</p>
<p>試験項目</p>	<p><b>有効性</b> <b>主要評価項目 (検証的な解析項目)</b> 12 週時の MMS に基づく臨床的寛解率: 臨床的寛解は、SF サブスコア=0 (又は、=1 でベースラインから 1 以上減少)、RB サブスコア=0 及び ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし) と定義</p> <p><b>重要な副次評価項目 (検証的な解析項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・12 週時の内視鏡的改善率: 内視鏡的改善は、ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし) と定義</li> <li>・12 週時の症候的寛解率: 症候的寛解は、SF サブスコア=0 (又は、=1 でベースラインから 1 以上減少) 及び RB サブスコア=0 と定義</li> <li>・12 週時の粘膜治癒率: 粘膜治癒は、ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし)、かつ組織学的寛解 (Geboes スコアが 2.0 未満) と定義</li> </ul> <p><b>安全性</b> 有害事象、臨床検査、12 誘導心電図、身体診察、バイタルサイン、肝機能検査、眼底検査 等</p>
<p>解析方法</p>	<p><b>解析対象集団</b> FAS: 無作為化された患者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。本集団の患者は、実際に受けた治療にかかわらず、無作為化された群に基づいて解析した。 安全性解析対象集団: 無作為化された患者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。すべての安全性解析に本集団を用いた。本集団の患者は、無作為化された群にかかわらず、実際に受けた治療に基づいて解析した。</p> <p><b>有効性の解析</b> 主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、family-wise の第 1 種の過誤確率を 0.05 (両側) で制御した。 有効性の主要解析は、FAS のうちベースライン時の MMS が 5~9 (FAS with MMS 5 to 9)<sup>a)</sup> の患者を対象として実施した。Mantel-Haenszel 法による層別因子の重み付け解析を行い、層別因子は、登録時の生物学的製剤又は JAK 阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無、ベースライン時の疾患活動性 (MMS: 4~6 又は 7~9) とした。無作為化で用いた層 (治験担当医師が報告した値) を本解析で用いた。主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する補足的な解析として、ベースライン時の MMS が 4~9 の FAS でも同様の解析を実施した。結果は、臨床的寛解を達成した患者数、臨床的寛解率、臨床的寛解率の群間差 (95%CI) 及び p 値、オッズ比 (95%CI) で示した (主要評価項目の場合)。</p>

<p>解析方法 (つづき)</p>	<p>主要評価項目を含むすべての有効性評価項目の解析では、患者に次のいずれかの中間事象が発生した場合、その後のすべての評価時点ではノンレスポonder (欠測ではない) とみなした: 1) UC の悪化、有効性の欠如又は UC に関連する有害事象による試験の中止、2) UC に対するレスキュー薬の開始、3) UC に対する併用薬のベースラインからの増量、4) 試験期間中のレスキュー手術 (例: 結腸切除、回腸瘻造設及び S 状結腸切除) の実施。レスキュー薬及びレスキュー手術は、データの盲検下レビュー時に治験依頼者が特定した。</p> <p>欠測データの主要な取り扱いは、NRI とした。また、4つの感度分析を実施し、様々な欠測データの取り扱いを探索的に評価した [ランダムな欠測 (MAR) を仮定した多重代入法、tipping point analysis、ランダムではない欠測 (MNAR) を仮定した copy reference による多重代入法、及び NRI と MAR を仮定した多重代入法のハイブリッド]。これらの感度分析は、ベースライン時の MMS が 5~9 の FAS (FAS with MMS 5 to 9) で実施した。</p> <p>a) FDA (米国食品医薬品局) のガイダンス (Ulcerative Colitis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry) における中等症から重症の定義が MMS 5~9 であることに基づく。</p> <p><b>安全性の解析</b></p> <p>安全性データはすべて、群別に一覧表及び要約表で示した。有害事象は、MedDRA バージョン 24.1 を用いて読み替え、SOC 及び PT 別に要約した。</p>
-----------------------	---

**結果**

**有効性**

**全体集団**

**主要評価項目 (検証的な解析結果)**

● 12 週時の臨床的寛解率

12 週時の MMS に基づく臨床的寛解を達成した患者の割合は下表のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された (p=0.026)。

**12 週時の MMS に基づく臨床的寛解達成割合**

投与群	投与例数 <sup>a)</sup>	臨床的寛解 <sup>b)</sup> 達成例数	臨床的寛解率 (%)	群間差 (%) (95%CI) <sup>c)</sup>	p 値 <sup>c) d)</sup>
本剤 2mg/日	222	55	24.8	9.69 (1.14, 18.23)	0.026
プラセボ	112	17	15.2	—	—

a) FAS with MMS 5 to 9 の患者

b) 臨床的寛解は、SF サブスコア=0 (又は、=1 でベースラインから 1 以上減少)、RB サブスコア=0 及び ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし) と定義

c) Mantel-Haenszel 法により層別因子 [登録時の生物学的製剤又は JAK 阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無、ベースライン時の疾患活動性 (MMS: 4~6 又は 7~9)] を調整した臨床的寛解率の差、95%CI 及び p 値

d) 有意水準両側 5%

### 重要な副次評価項目（検証的な解析結果）

#### ●12週時の内視鏡的改善率、症候的寛解率及び粘膜治癒率

12週までに内視鏡的改善、症候的寛解及び粘膜治癒が認められた患者の割合は、下表のとおりであった。

12週時のMMSに基づく内視鏡的改善、症候的寛解及び粘膜治癒達成割合

評価項目	本剤 2mg/日 (222例) <sup>d)</sup>	プラセボ (112例) <sup>d)</sup>	群間差 (%) 95%CI <sup>e)</sup>	p値 <sup>e) f)</sup>
	% (例数)	% (例数)		
内視鏡的改善率 <sup>a)</sup>	30.6 (68)	18.8 (21)	12.11 (3.00, 21.23)	0.009
症候的寛解率 <sup>b)</sup>	46.8 (104)	29.5 (33)	17.48 (6.81, 28.15)	0.001
粘膜治癒率 <sup>c)</sup>	16.2 (36)	8.9 (10)	7.44 (0.50, 14.39)	0.036

a) 内視鏡的改善は、ESサブスコア1以下（脆弱性なし）と定義

b) 症候的寛解は、SFサブスコア=0（又は、=1でベースラインから1以上減少）及びRBサブスコア=0と定義

c) 粘膜治癒は、ESサブスコア1以下（脆弱性なし）、かつ組織学的寛解（Geboesスコアが2.0未満）と定義

d) FASのうちベースラインのMMSが5～9（FAS with MMS 5 to 9）の患者

e) Mantel-Haenszel法により層別因子〔登録時の生物学的製剤又はJAK阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無、ベースライン時の疾患活動性（MMS：4～6又は7～9）〕を調整した内視鏡的改善率、症候的寛解率、粘膜治癒率の差、95%CI及びp値

f) 有意水準両側5%

### 日本人集団

#### 主要評価項目

#### ●12週時の臨床的寛解率

日本人集団について、12週時のMMSに基づく臨床的寛解を達成した患者の割合は、下表のとおりであった。

12週時のMMSに基づく臨床的寛解達成割合

投与群	投与例数 <sup>a)</sup>	臨床的寛解 <sup>b)</sup> 達成例数	臨床的寛解率 (%)	群間差 (%) (95%CI) <sup>c)</sup>
本剤 2mg/日	28	4	14.3	7.14 (-11.57, 25.85)
プラセボ	14	1	7.1	—

a) FAS with MMS 5 to 9の患者

b) 臨床的寛解は、SFサブスコア=0（又は、=1でベースラインから1以上減少）、RBサブスコア=0及びESサブスコア1以下（脆弱性なし）と定義

c) Wald信頼区間として算出

## 重要な副次評価項目

### ●12週時の内視鏡的改善率、症候的寛解率及び粘膜治癒率

日本人集団について、12週までに内視鏡的改善、症候的寛解及び粘膜治癒が認められた患者の割合は、下表のとおりであった。

12週時のMMSに基づく内視鏡的改善、症候的寛解及び粘膜治癒達成割合

評価項目	本剤 2mg/日 (28例) <sup>d)</sup>	プラセボ (14例) <sup>d)</sup>	群間差 (%) 95%CI <sup>e)</sup>
	% (例数)	% (例数)	
内視鏡的改善率 <sup>a)</sup>	17.9 (5)	7.1 (1)	10.71 (-8.86, 30.29)
症候的寛解率 <sup>b)</sup>	39.3 (11)	14.3 (2)	25.00 (-0.75, 50.75)
粘膜治癒率 <sup>c)</sup>	10.7 (3)	0.0 (0)	10.71 (-0.74, 22.17)

a) 内視鏡的改善は、ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし) と定義

b) 症候的寛解は、SF サブスコア=0 (又は、=1 でベースラインから 1 以上減少) 及び RB サブスコア=0 と定義

c) 粘膜治癒は、ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし)、かつ組織学的寛解 (Geboes スコアが 2.0 未満) と定義

d) FAS のうちベースラインの MMS が 5~9 (FAS with MMS 5 to 9) の患者

e) Wald 信頼区間として算出

## 安全性

### ●有害事象

有害事象の発現割合は、プラセボ群 46.6% (54/116 例)、本剤 2mg/日群 47.1% (112/238 例) であった。いずれかの投与群で 3%以上に認められた有害事象は、貧血 [プラセボ群 6.9% (8/116 例)、本剤 2mg/日群 5.9% (14/238 例)、以下同順]、頭痛 [1.7% (2/116 例)、4.6% (11/238 例)]、悪心 [1.7% (2/116 例)、4.2% (10/238 例)]、潰瘍性大腸炎 [0.9% (1/116 例)、3.8% (9/238 例)]、発熱 [2.6% (3/116 例)、3.4% (8/238 例)] 及び片頭痛 [3.4% (4/116 例)、0.8% (2/238 例)] であった。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.9% (8/116 例) 及び本剤 2mg/日群 12.6% (30/238 例) で、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬と関連がある有害事象は、悪心 [プラセボ群 0.9% (1/116 例)、本剤 2mg/日群 1.7% (4/238 例)、以下同順]、洞性徐脈 [0%、1.7% (4/238 例)]、腹部膨満 [0%、1.3% (3/238 例)]、傾眠 [0.9% (1/116 例)、0.8% (2/238 例)]、嘔吐 [0.9% (1/116 例)、0.8% (2/238 例)]、浮動性めまい [0%、0.8% (2/238 例)]、肝障害 [0%、0.8% (2/238 例)] であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例 (1.7%)、本剤 2mg/日群 6 例 (2.5%) に認められた。内訳は、プラセボ群で貧血、上腹部痛が各 1 例、本剤 2mg/日群で潰瘍性大腸炎<sup>a)</sup> 3 例、肝胆道系処置合併症、片頭痛、冠動脈疾患が各 1 例であった。治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例 (0.9%)、本剤 2mg/日群 13 例 (5.5%) に認められた。内訳は、プラセボ群で上腹部痛<sup>b)</sup> 1 例、本剤 2mg/日群で潰瘍性大腸炎<sup>c)</sup> 6 例、洞性徐脈 2 例、下痢、第 1 度房室ブロック、徐脈、肝機能検査異常及び体重減少が各 1 例であった。治験薬と関連ありと判断された投与中止に至った有害事象は、本剤 2mg/日群の 7 例 (洞性徐脈 2 例、潰瘍性大腸炎、下痢、徐脈、肝機能検査異常及び体重減少が各 1 例) に認められ、転帰は本剤 2mg/日群の潰瘍性大腸炎が未回復であったが、その他の事象はいずれも回復であった。死亡例は認められなかった。

日本人集団における有害事象の発現割合は、プラセボ群 56.3% (9/16 例)、本剤 2mg/日群 59.4% (19/32 例) で、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、発熱 [プラセボ群 6.3% (1/16 例)、本剤 2mg/日群 18.8% (6/32 例)、以下同順]、潰瘍性大腸炎 [6.3% (1/16 例)、6.3% (2/32 例)]、悪心 [0%、6.3% (2/32 例)] であった。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 12.5% (2/16 例)、本剤 2mg/日群 18.8% (6/32 例) で、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬と関連がある有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 2mg/日群の 1 例 (潰瘍性大腸炎) に認められ、治験薬と関連ありと判断された。転帰は未回復であった。

重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

- a) 報告用語は、worsening of ulcerative colitis が 2 例及び ulcerative pancolitis in severe activity flare-up が 1 例
- b) 報告用語は、epigastric pain in severe colitis
- c) 報告用語は、worsening of ulcerative colitis、ulcerative pancolitis in severe activity flare-up 及び UC flare

#### ● バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査

本剤 2mg/日群では、絶対リンパ球数の可逆的な減少が認められたが、最終投与後 2 週間以内に基準範囲内に戻った。また、投与期間中のいずれの時点においても、好中球数の著しい異常が認められた患者の割合は低かった。

Hy's law の基準を満たす肝機能検査値異常は、本剤 2mg/日群及びプラセボ群のいずれの群においても認められなかった。

本剤 2mg/日群では、第 1 日における心拍数のベースライン (投与前) から最低値までの低下量の中央値は 10bpm 以下であり、1 例を除くすべての患者で投与後 4 時間までに心拍数が最低値に到達した。いずれの群においても 40bpm 未満の心拍数は認められなかった。

治験期間中のいずれの時点においても、第 2 度以上の房室ブロックは認められなかった。本治験で発現した第 1 度房室ブロックのほとんどは一過性であり、臨床的に意義のある症状 (胸痛、浮動性めまい、動悸、失神など) を伴う事象は認められなかった。

基準値上限 (ULN) の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇が認められた患者は少なく、ほとんどが単発性であり、次の測定時点では ULN の 3 倍未満に戻った。

②国内第Ⅲ相試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan : 日本人 UC 患者における継続投与試験)<sup>9)</sup>

目的	中等症から重症の活動性 UC を有する日本人患者を対象に、本剤投与開始後 40 週時 (投与期間合計 52 週時) における有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験
対象	中等症から重症の活動期にある UC 患者 42 例 (プラセボ群 14 例、本剤 2mg/日群 28 例)
主な選択基準	APD334-302 試験で 12 週間の評価を完了した日本人患者 (APD334-302 試験における主な選択基準)
主な除外基準	APD334-302 試験における主な除外基準
試験方法	寛解導入試験 (APD334-302 試験) から移行した患者を寛解導入試験と同一の投与群に割付け、プラセボ又は本剤 2mg/日を 1 日 1 回 40 週間経口投与した (投与期間合計 52 週間) *。  ※APD334-308 試験の開始時点で無作為化は実施せず、APD334-302 試験の治療内容を二重盲検下で継続投与した。  UC 治療を目的とした併用可能薬 経口 5-ASA、経口コルチコステロイド及び止痢薬は、以下の制限の下、使用可能とした。 ・ 治験薬投与期間中にこれらの薬剤の使用を開始することは不可。 ・ 経口 5-ASA は、APD334-302 試験から一定用量で投与する。 ・ 経口コルチコステロイド (プレドニゾンを 20mg/日以下又は同等量のステロイド) は、一定用量で投与する。 ・ 止痢薬は、慢性下痢を管理するための使用に限定する。 ・ APD334-302 試験で経口コルチコステロイドを併用していた患者は、投与期間中に経口コルチコステロイドの用量を漸減する。 生物学的製剤、免疫抑制薬 (例: AZA、6-MP) 及び低分子化合物 (例: JAK 阻害薬) の併用は禁止した。
試験項目	<b>有効性</b> <b>主要評価項目</b> 投与開始後 40 週時 [投与期間合計 52 週時 (以降、52 週時)] の臨床的寛解率: 臨床的寛解は、SF サブスコア=0 (又は、=1 でベースラインから 1 以上減少)、RB サブスコア=0 及び ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし) と定義 <b>重要な副次評価項目</b> ・ 52 週時の内視鏡的改善率: 内視鏡的改善は、ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし) と定義 ・ 52 週時の症候的寛解率: 症候的寛解は、SF サブスコア=0 (又は、=1 でベースラインから 1 以上減少) 及び RB サブスコア=0 と定義 ・ 52 週時の粘膜治癒率: 粘膜治癒は、ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし) かつ組織学的寛解 (Geboes スコアが 2.0 未満) と定義 ・ 52 週時のコルチコステロイドフリー臨床的寛解率: コルチコステロイドフリー臨床的寛解は、52 週時に臨床的寛解を達成し、かつ 52 週時直前の 12 週間以上経口コルチコステロイドの併用なしと定義 ・ 52 週時の臨床的寛解維持率: 臨床的寛解維持は、12 週時及び 52 週時の両方で臨床的寛解と定義  <b>安全性</b> 有害事象、身体学的検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、肺機能検査、眼底検査、臨床検査 等

解析方法	<p><b>解析対象集団</b></p> <p>Full Analysis Set (FAS) : 同意文書に署名し、組み入れられた患者のうち、APD334-308 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。</p> <p>安全性解析対象集団 : APD334-308 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての患者と定義した。すべての安全性解析に本集団を用いた。</p> <p><b>有効性の解析</b></p> <p>すべての統計解析は記述統計量であり、投与群間での正式な比較は行わなかった。主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は、臨床的寛解を達成した患者、臨床的寛解率、臨床的寛解率の群間差 (95%CI) 及び両側未調整 p 値 (Fisher の正確確率検定)、オッズ比 (95%CI) を示した (主要評価項目の場合)。</p> <p>主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析は、FAS で実施した。</p> <p>主要評価項目を含むすべての有効性評価項目の解析では、患者に次のいずれかの中間事象が発生した場合、その後のすべての評価時点でノンレスポonder (欠測ではない) とみなした : 1) 有効性の欠如又は UC に関連する有害事象による試験の中止、2) UC に対するレスキュー薬の開始、3) UC に対する併用薬のベースラインからの増量、4) 試験期間中のレスキュー手術 (例 : 結腸切除、回腸瘻造設及び S 状結腸切除) の実施。レスキュー薬及びレスキュー手術は、データの盲検下レビュー時に治験依頼者が特定した。欠測データの主要な取り扱いは、NRI とした。</p> <p><b>安全性の解析</b></p> <p>有害事象は、MedDRA バージョン 24.1 を用いて読み替えた。試験治療下で発現した有害事象は、APD334-308 試験の初回投与時又は初回投与後に発現又は重症度が悪化した有害事象と定義した。</p>
------	---

## 結果

### 有効性

#### 主要評価項目

#### ● 52 週時の臨床的寛解率

52 週時の臨床的寛解率は、プラセボ群に比較して本剤 2mg/日群で高かった。

#### 日本人患者における 52 週時の MMS に基づく臨床的寛解達成割合

投与群	投与例数 <sup>a)</sup>	臨床的寛解 <sup>b)</sup> 達成例数	臨床的寛解率 (%)	群間差 (%) (95%CI) <sup>c)</sup>
本剤 2mg/日	28	7	25.0	17.86 (-3.10, 38.82)
プラセボ	14	1	7.1	—

a) 先行試験のベースラインの MMS が 4~9 の患者

b) 臨床的寛解は、SF サブスコア=0 (又は、=1 でベースラインから 1 以上減少)、RB サブスコア=0 及び ES サブスコア 1 以下 (脆弱性なし) と定義

c) 未調整の臨床的寛解率の差及び 95%CI (Wald 信頼区間)

## 重要な副次評価項目

### ●52 週時の内視鏡的改善率

52 週までに内視鏡的改善を達成した患者の割合は、本剤 2mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 35.7% (10/28 例) 及び 7.1% (1/14 例)、群間差は 28.57% (95%CI : 6.28, 50.86) であった。

### ●52 週時の症候的寛解率

52 週までに症候的寛解を達成した患者の割合は、本剤 2mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 39.3% (11/28 例) 及び 7.1% (1/14 例)、群間差は 31.14% (95%CI : 9.58, 54.71) であった。

### ●52 週時の粘膜治癒率

52 週までに粘膜治癒を達成した患者の割合は、本剤 2mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 28.6% (8/28 例) 及び 7.1% (1/14 例)、群間差は 21.43% (95%CI : -0.07, 42.92) であった。

### ●52 週時のコルチコステロイドフリー臨床的寛解率

52 週までにコルチコステロイドフリー臨床的寛解を達成した患者の割合は、本剤 2mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 25.0% (7/28 例) 及び 7.1% (1/14 例)、群間差は 17.86% (95%CI : -3.10, 38.82) であった。

### ●52 週時の臨床的寛解維持率

臨床的寛解を維持していた患者 (12 週と 52 週の両方で臨床的寛解が認められた者) は、本剤 2mg/日群 2 例 (7.1%)、プラセボ群 0 例で、群間差は 7.14% (95%CI : -2.40, 16.68) であった。

## 安全性

### ●有害事象

有害事象の発現割合は、プラセボ群 57.1% (8/14 例)、本剤 2mg/日群 57.1% (16/28 例) で、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 [プラセボ群 14.3% (2/14 例)、本剤 2mg/日群 14.3% (4/28 例)、以下同順]、発熱 [14.3% (2/14 例)、10.7% (3/28 例)]、倦怠感 [0%、10.7% (3/28 例)]、潰瘍性大腸炎 [7.1% (1/14 例)、7.1% (2/28 例)] 及び ワクチン接種部位疼痛 [0%、7.1% (2/28 例)] であった。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 0% (0/14 例)、本剤 2mg/日群 10.7% (3/28 例) で、本剤 2mg/日群に認められた治験薬と関連がある有害事象は、肝機能異常、COVID-19、ALT 増加及び AST 増加が各 1 例 (3.6%) であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 (7.1%) に潰瘍性大腸炎、本剤 2mg/日群 1 例 (3.6%) に COVID-19 が認められた。本剤 2mg/日群で認められた COVID-19 は治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった。

本剤 2mg/日群では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。プラセボ群では、1 例 (7.1%) が潰瘍性大腸炎により投与中止に至ったが、治験薬と関連なしと判断された。

死亡例は認められなかった。

### ●バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査

バイタルサイン測定値、心電図データ、身体学的検査所見及びその他の安全性関連データのいずれについても、臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

③海外第Ⅲ相試験（APD334-301/ELEVATE UC 52：52 週間 Treat-through design 試験）<sup>10)</sup>

目的	中等症から重症の活動性 UC を有する患者を対象に、本剤投与開始後 12 週時及び 52 週時における有効性を検証し、安全性を評価する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験
対象	中等症から重症の活動期にある UC 患者 FAS：433 例（プラセボ群 144 例、本剤 2mg/日群 289 例） FAS with MMS 5 to 9：409 例（プラセボ群 135 例、本剤 2mg/日群 274 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニングの 3 ヶ月以上前に UC と診断された 16 歳以上 80 歳以下の男女</li> <li>活動期（MMS が 4 点～9 点で、ES サブスコアが 2 点以上及び RB サブスコアが 1 点以上の場合）であること</li> <li>経口 5-ASA 製剤、ステロイド、チオプリン製剤、生物学的製剤（抗 TNF<math>\alpha</math> 薬、抗インテグリン抗体、抗インターロイキン 12/23 抗体）又は JAK 阻害薬による治療歴を有し、これらのうち 1 種類以上に対し、効果不十分、効果消失又は不耐</li> <li>内視鏡検査で、10cm 以上の直腸病変を有する ただし、ベースライン時の病変が直腸に局限された患者の組み入れは全体集団の 15% 以下とする</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>心血管系に影響を及ぼす可能性のある治療を受けている又は心血管系疾患を有する <ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング 6 ヶ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を必要と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</li> <li>ペースメーカーを装着していない第 2 度房室ブロック、第 3 度房室ブロック、洞不全症候群又は 3 秒を超える洞停止のある患者</li> <li>再発性の症候性徐脈又は再発性の心臓性失神の既往のある患者</li> <li>スクリーニング時の安静時脈拍数が 50bpm 未満、収縮期血圧 90mmHg 未満又は拡張期血圧 55mmHg 未満の患者</li> <li>スクリーニング時の ECG にて PR 間隔 200ms 超、又は QTcF 延長が認められる患者（男性は 450ms 以上、女性は 470ms 以上）</li> <li>スクリーニング前 1 週間以内又は無作為化前後 1 週間以内に抗不整脈薬（クラス I～IV）を開始、中止、変更又は用量調整を行った患者</li> </ul> </li> <li>スクリーニング時の FEV<sub>1</sub> 若しくは FVC が 70% 未満、又は FEV<sub>1</sub>/FVC 比が 0.70 未満</li> <li>黄斑浮腫又は網膜症の既往歴を有する</li> <li>スクリーニング時に HbA1c 9% 超又は網膜症等の重大な疾患を併存する糖尿病を有する</li> </ul>
試験方法	<p>治験期間は約 60 週間とし、最長 28 日間のスクリーニング期、12 週間投与期（二重盲検導入療法期）、40 週間投与期（二重盲検投与期間を追加した treat-through 試験）及び追跡調査来院（最終投与から 2 週間後及び 4 週間後）から構成された。無作為化（プラセボ群又は本剤群のいずれかに 1：2）では、登録時の生物学的製剤又は JAK 阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無及びベースライン時の疾患活動性（MMS：4～6 又は 7～9）を層別因子とした。</p> <p>本剤 2mg 又はプラセボは、1 日 1 回、52 週間経口投与した。</p> <p>12 週時点で無作為化は実施せず、同一の治療内容を継続投与した。</p>

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>UC 治療を目的とした併用可能薬 スクリーニング時に経口 5-ASA、AZA、6-MP、経口コルチコステロイドを使用中の患者については、以下の制限の下、使用を継続可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング期間及び治験薬投与期間中にこれらの薬剤の使用を開始することは不可。</li> <li>経口 AZA 又は 6-MP は、無作為化の 2 週間以上前に中止する。</li> <li>経口 5-ASA は、無作為化直前の 2 週間以上又は試験期間中の用量を一定とする。</li> <li>経口コルチコステロイド（プレドニゾン 20mg/日以下、ブデソニドを 9mg/日以下又は同等量のステロイド）の投与は、スクリーニング時の内視鏡検査による評価直前の 4 週間の用量が一定であった場合に、スクリーニングから 12 週間の治験薬投与期間中、一定用量による継続使用を可能とした。</li> <li>12 週時評価完了後、経口コルチコステロイドの用量を漸減した。</li> </ul> <p>生物学的製剤及び低分子化合物（例：JAK 阻害薬）の併用は禁止した。</p>
<p>試験項目</p>	<p><b>有効性</b></p> <p><b>主要評価項目（検証的な解析項目）</b> 12 週時及び 52 週時の臨床的寛解率（co-primary endpoints）：臨床的寛解は、SF サブスコア=0（又は、=1 でベースラインから 1 以上減少）、RB サブスコア=0 及び ES サブスコア 1 以下（脆弱性なし）と定義</p> <p><b>重要な副次評価項目（検証的な解析項目）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>12 週時及び 52 週時の内視鏡的改善率：内視鏡的改善は、ES サブスコア 1 以下（脆弱性なし）と定義</li> <li>12 週時及び 52 週時の症候的寛解率：症候的寛解は、SF サブスコア=0（又は、=1 でベースラインから 1 以上減少）及び RB サブスコア=0 と定義</li> <li>12 週時及び 52 週時の粘膜治癒率：粘膜治癒は、ES サブスコア 1 以下（脆弱性なし）かつ組織学的寛解（Geboes スコアが 2.0 未満）と定義</li> <li>コルチコステロイドフリー臨床的寛解率：コルチコステロイドフリー臨床的寛解は、52 週時に臨床的寛解を達成し、かつ 52 週時直前の 12 週間以上経口コルチコステロイドの併用なしと定義</li> <li>臨床的寛解維持率：臨床的寛解維持は、12 週時及び 52 週時の両方で臨床的寛解と定義</li> </ul> <p><b>安全性</b> 有害事象、臨床検査、12 誘導心電図、身体診察、バイタルサイン、肺機能検査、眼底検査 等</p>

解析方法	<p><b>解析対象集団</b></p> <p>FAS: 無作為化された患者のうち、治験薬の投与を1回以上受けたすべての者と定義した。本集団の患者は、実際に受けた治療にかかわらず、無作為化された群に基づいて解析した。</p> <p>安全性解析対象集団: 無作為化された患者のうち、治験薬の投与を1回以上受けたすべての者と定義した。すべての安全性解析に本集団を用いた。本集団の患者は、無作為化された群にかかわらず、実際に受けた治療に基づいて解析した。</p> <p><b>有効性の解析</b></p> <p>主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、family-wise の第1種の過誤確率を0.05（両側）で制御した。</p> <p>有効性の主要解析は、FASのうち、ベースライン時のMMSが5～9（FAS with MMS 5 to 9）<sup>a)</sup>の患者を対象として実施した。Mantel-Haenszel法による層別因子の重み付け解析を行い、層別因子は、登録時の生物学的製剤又はJAK阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無、ベースライン時の疾患活動性（MMS: 4～6又は7～9）とした。無作為化で用いた層（治験担当医師が報告した値）を本解析で用いた。主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する補足的な解析として、ベースライン時のMMSが4～9のFASでも同様の解析を実施した。結果は、臨床的寛解を達成した患者数、臨床的寛解率、臨床的寛解率の群間差（95%CI）及びp値、オッズ比（95%CI）で示した（主要評価項目の場合）。</p> <p>主要評価項目を含むすべての有効性評価項目の解析では、患者に次のいずれかの中間事象が発生した場合、その後のすべての評価時点ではノンレスポナー（欠測ではない）とみなした: 1) UCの悪化、有効性の欠如又はUCに関連する有害事象による試験の中止、2) UCに対するレスキュー薬の開始、3) UCに対する併用薬のベースラインからの増量、4) 試験期間中のレスキュー手術（例: 結腸切除、回腸瘻造設及びS状結腸切除）の実施。レスキュー薬及びレスキュー手術は、データの盲検下レビュー時に治験依頼者が特定した。</p> <p>欠測データの主要な取り扱いは、NRIとした。また、4つの感度分析を実施し、様々な欠測データの取り扱いを探索的に評価した（MARを仮定した多重代入法、tipping point analysis、MNARを仮定したcopy referenceによる多重代入法、及びNRIとMARを仮定した多重代入法のハイブリッド<sup>]</sup>。これらの感度分析は、FASのうちベースライン時のMMSが5～9（FAS with MMS 5 to 9）の患者で実施した。</p> <p>a) FDA（米国食品医薬品局）のガイダンス（Ulcerative Colitis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry）における中等症から重症の定義がMMS 5～9であることに基づく。</p> <p><b>安全性の解析</b></p> <p>安全性データはすべて、群別に一覧表及び要約表で示した。有害事象は、MedDRAバージョン24.1を用いて読み替え、SOC及びPT別に要約し、本剤群で発現割合が高い順に提示した。</p>
------	---

## 結果

### 有効性

#### 主要評価項目（検証的な解析結果）

##### ●12週時及び52週時の臨床的寛解率（co-primary endpoints）

12週時及び52週時の臨床的寛解率は下表のとおりであり、両評価時点における本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p < 0.001$ ）。

12週時及び52週時のMMSに基づく臨床的寛解達成割合

評価時点	投与群	投与例数 <sup>a)</sup>	臨床的寛解 <sup>b)</sup> 達成例数	臨床的寛解率 (%)	群間差 (%) (95%CI) <sup>c)</sup>	p値 <sup>c) d)</sup>
12週時	本剤 2mg/日	274	74	27.0	19.75 (12.88, 26.63)	<0.001
	プラセボ	135	10	7.4	—	—
52週時	本剤 2mg/日	274	88	32.1	25.39 (18.42, 32.36)	<0.001
	プラセボ	135	9	6.7	—	—

a) FAS with MMS 5 to 9の患者

b) 臨床的寛解は、SFサブスコア=0（又は、=1でベースラインから1以上減少）、RBサブスコア=0及びESサブスコア1以下（脆弱性なし）と定義

c) Mantel-Haenszel法により層別因子〔登録時の生物学的製剤又はJAK阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無、ベースライン時の疾患活動性（MMS：4～6又は7～9）〕を調整した臨床的寛解率の差、95%CI及びp値

d) 有意水準両側5%

#### 重要な副次評価項目（検証的な解析結果）

##### ●12週時及び52週時の内視鏡的改善率、症候的寛解率、粘膜治癒率、コルチコステロイドフリー寛解率及び臨床的寛解率

12週及び52週までに内視鏡的改善、症候的寛解及び粘膜治癒が認められた患者の割合、52週までにコルチコステロイドフリー寛解が認められた患者の割合並びに12週と52週の両方で臨床的寛解が維持された患者の割合は、下表のとおりであった。

12 週時及び 52 週時の内視鏡的改善率、症候的寛解率、粘膜治癒率、コルチコステロイドフリー寛解率及び臨床的寛解率に関する群間比較

評価項目	評価時点 (週)	本剤 2mg/日 (274 例) <sup>f)</sup>	プラセボ (135 例) <sup>f)</sup>	群間差 (%) (95%CI) <sup>g)</sup>	p 値 <sup>g) h)</sup>
		% (例数)	% (例数)		
内視鏡的改善率 <sup>a)</sup>	12	35.0 (96)	14.1 (19)	21.18 (13.03, 29.32)	<0.001
	52	37.2 (102)	10.4 (14)	26.69 (18.99, 34.39)	<0.001
症候的寛解率 <sup>b)</sup>	12	46.0 (126)	21.5 (29)	24.55 (15.46, 33.63)	<0.001
	52	43.4 (119)	18.5 (25)	24.89 (16.17, 33.60)	<0.001
粘膜治癒率 <sup>c)</sup>	12	21.2 (58)	4.4 (6)	16.88 (10.78, 22.98)	<0.001
	52	26.6 (73)	8.1 (11)	18.39 (11.39, 25.39)	<0.001
コルチコステロイドフリー臨床的寛解率 <sup>d)</sup>	52	32.1 (88)	6.7 (9)	25.39 (18.42, 32.36)	<0.001
臨床的寛解維持率 <sup>e)</sup>	12 及び 52	17.9 (49)	2.2 (3)	15.84 (10.66, 21.03)	<0.001

a) 内視鏡的改善は、ES サブスコア 1 以下（脆弱性なし）と定義した。

b) 症候的寛解は、SF サブスコア=0（又は、=1 でベースラインから以上減少）及び RB サブスコア=0 と定義した。

c) 粘膜治癒は、ES サブスコア 1 以下（脆弱性なし）、かつ組織学的寛解（Geboes スコアが 2.0 未満）と定義した。

d) コルチコステロイドフリーの臨床的寛解は、52 週時に臨床的寛解を達成し、かつ 52 週時直前の 12 週間以上経口コルチコステロイドの併用なしと定義した。

e) 臨床的寛解維持は、12 週時及び 52 週時の両方で臨床的寛解と定義した。

f) FAS のうちベースラインの MMS が 5~9（FAS with MMS 5 to 9）の患者

g) Mantel-Haenszel 法により層別因子 [登録時の生物学的製剤又は JAK 阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無、ベースライン時の疾患活動性（MMS：4~6 又は 7~9）] を調整した内視鏡的改善率、症候的寛解率、粘膜治癒率、コルチコステロイドフリー臨床的寛解率、臨床的寛解維持率の差、95%CI 及び p 値

h) 有意水準両側 5%

## 安全性

### ●有害事象

有害事象の発現頻度は、プラセボ群 56.3% (81/144 例)、本剤 2mg/日群 71.3% (206/289 例) で、いずれかの投与群で 3%以上に認められた有害事象は、貧血 [プラセボ群 9.7% (14/144 例)、本剤 2mg/日群 8.3% (24/289 例)、以下同順]、頭痛 [4.9% (7/144 例)、8.3% (24/289 例)]、潰瘍性大腸炎 [9.0% (13/144 例)、7.6% (22/289 例)]、COVID-19 [6.3% (9/144 例)、6.9% (20/289 例)]、浮動性めまい [0.7% (1/144 例)、5.2% (15/289 例)]、発熱 [4.2% (6/144 例)、4.8% (14/289 例)]、関節痛 [2.1% (3/144 例)、4.5% (13/289 例)]、腹痛 [3.5% (5/144 例)、3.8% (11/289 例)]、悪心 [1.4% (2/144 例)、3.1% (9/289 例)] であった。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 8.3% (12/144 例) 及び本剤 2mg/日群 15.9% (46/289 例) で、いずれかの投与群で 1%以上に認められた治験薬と関連がある有害事象は、浮動性めまい [プラセボ群 0%、本剤 2mg/日群 2.8% (8/289 例)、以下同順]、頭痛 [0%、1.7% (5/289 例)]、ALT 増加 [0%、1.4% (4/289 例)]、徐脈 [0%、1.0% (3/289 例)]、

γ-GTP 増加 [0%、1.0% (3/289 例)] 及び高コレステロール血症 [0%、1.0% (3/289 例)] であった。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.3% (9/144 例)、本剤 2mg/日群 6.9% (20/289 例) で、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎<sup>a)</sup> [プラセボ群 2.1% (3/144 例)、本剤 2mg/日群 2.1% (6/289 例)、以下同順]、貧血 [0.7% (1/144 例)、0.7% (2/289 例)] であった。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、プラセボ群及び本剤 2mg/日群でそれぞれ 1 例に認められ (プラセボ群：蜂巣炎、本剤 2mg/日群：無胎芽妊娠)、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 7 例 (4.9%)、本剤 2mg/日群 12 例 (4.2%) に認められた。内訳は、プラセボ群で潰瘍性大腸炎<sup>b)</sup> 2 例 (1.4%)、大腸穿孔、結核、ALT 増加、倦怠感及び貧血が各 1 例 (0.7%)、本剤 2mg/日群で潰瘍性大腸炎<sup>b)</sup> 4 例 (1.4%)、第 2 度房室ブロック、徐脈、クロストリジウム・ディフィシレ感染、COVID-19、ALT 増加、血中 ALP 増加、黄斑浮腫及び発熱が各 1 例 (0.3%) であった。治験薬と関連があると判断された投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.4% (2/144 例) 及び本剤 2mg/日群 2.4% (7/289 例) で、内訳は、プラセボ群では貧血及び倦怠感が各 1 例、本剤 2mg/日群では、潰瘍性大腸炎、ALT 増加、第 2 度房室ブロック、血中 ALP 増加、徐脈、黄斑浮腫及び発熱が各 1 例であった。転帰はプラセボ群の貧血及び倦怠感、並びに本剤 2mg/日群の潰瘍性大腸炎及び血中 ALP 増加が未回復、本剤 2mg/日群の発熱が不明であったが、その他の事象はいずれも回復であった。

死亡例は認められなかった。

- a) 報告用語は、worsening of UC、exacerbation of UC 及び UC exacerbation が各 2 例、flare of UC、current UC exacerbation 及び UC flare with bloody stool が各 1 例  
b) 報告用語は、worsening of UC、flare of UC、exacerbation of UC 及び UC disease flare

#### ● バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査

本剤 2mg/日群では、第 1 日における心拍数 (バイタルサイン) のベースライン (投与前) から最低値までの低下量の平均値は 10bpm 以下であり、3 例を除くすべての患者で投与後 4 時間までに心拍数が最低値に到達した。

いずれの群においても 40bpm 未満の心拍数は認められなかった。

本治験で発現した第 1 度房室ブロック又はモビッツ I 型第 2 度房室ブロックの事象は、いずれも一過性であり、臨床的に意義のある症状を伴わなかった。

いずれの群でも臨床的に意義のある QT 延長のエビデンスは認められなかった。

Hy's law の基準を満たす潜在的な薬剤性肝障害の患者は認められなかった。

## 2) 安全性試験

### ①海外第Ⅱ相試験（APD334-005 試験）<sup>11)</sup>

目的	中等症から重症の活動性 UC を有する患者を対象とした本剤の安全性及び有効性を評価する APD334-003 試験の継続投与試験
試験デザイン	非盲検 <sup>a)</sup> 、多施設共同試験 a) 当初の試験デザインでは、プラセボ群と本剤 2mg/日群を設定したが、試験実施中に治験実施計画書を改訂（改訂版 3.0）してプラセボ群を削除し、残りのすべての患者に本剤 2mg/日を投与した。プラセボ群に登録された患者数が限られていることから、非盲検試験とみなした。
対象	APD334-003 試験を完了した中等症から重症の活動期にある UC 患者 118 例 （プラセボ群 6 例、本剤 2mg/日群 112 例）
主な選択基準	12 週間導入療法試験である APD334-003 試験を完了した中等症から重症の活動性 UC 患者（18～80 歳）
試験方法	プラセボ又は本剤 2mg は、1 日 1 回、34～40 週間 <sup>b)</sup> 経口投与した。 b) 治験実施計画書の最終版（第 4 改訂版）では投与期間は 34 週間であるが、第 2 改訂版（2015 年 9 月 28 日改訂）に基づいて登録された患者は 40 週間であった。また、第 2 改訂版に基づいて登録された患者のうち、レスポンダーの場合は、プラセボ又は本剤 2mg の 1 日 1 回投与のいずれかに無作為に割り付けられ、治験薬の割り付け内容に関して盲検性が維持された。ノンレスポンダーの場合は、非盲検下で本剤 2mg/日が投与された。また、有効性の最終評価は 46 週であるが、第 2 改訂版で登録された患者については 52 週に行われた。
試験項目	<b>安全性</b> <b>主要評価項目</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬の投与中止後 30 日までに発現した有害事象</li> <li>・ 治験薬の投与中止後 30 日までに発現した重篤な有害事象</li> <li>・ バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査</li> </ul> <b>有効性</b> <b>副次評価項目</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 最終投与時点において臨床的改善を達成又は維持していた患者の割合：臨床的改善は、MMS が APD334-003 試験のベースラインから 2 以上及び 30%以上減少、かつ RB サブスコアが APD334-003 試験のベースラインから 1 以上減少又は RB サブスコアが 0 又は 1 と定義</li> <li>・ 最終投与時点において臨床的寛解を達成又は維持していた患者の割合：臨床的寛解は、ES サブスコアが 0 又は 1（脆弱性なし）、RB サブスコアが 0 又は 1、SF サブスコアが 0 又は APD334-003 試験のベースラインから 1 以上減少して 1 と定義</li> </ul>

解析方法	<p><b>解析対象集団</b></p> <p>modified intent-to-treat (MITT) 集団：本剤又はプラセボの投与を1回以上受け、評価を行う有効性評価項目についてベースライン及びAPD334-005試験への組み入れ後の測定値が得られたすべての患者と定義した。</p> <p>治験完了者集団：MITT 集団の患者のうち、症例報告書の治験終了の頁からAPD334-005試験を完了したことが確認できるすべての患者と定義した。治験完了者集団を用いた解析では欠測データの補完は行わなかった。MITT 集団と治験完了者集団で本治験の結論に本質的な相違がみられるかを評価した。本集団は、ES サブスコアを含む評価項目の解析に用いた。</p> <p>安全性解析対象集団：APD334-005試験で治験薬の投与を受けたすべての患者と定義した。</p> <p><b>有効性の解析</b></p> <p>MITT 集団及び治験完了者集団を用い、APD334-003試験のベースラインと比較して治験薬最終投与時点で臨床的改善を達成又は維持していた患者（レスポnder）の割合を評価し、記述統計量（患者の総数、例数、割合及び90%CI）を示した。</p> <p>また、APD334-003試験のベースラインと比較して治験薬最終投与時点で臨床的寛解を達成又は維持していた患者の割合についても、同様の記述統計量を示した。</p> <p><b>安全性の解析</b></p> <p>有害事象は、MedDRA ver20.1を用いて読み替えた。</p>
------	--

## 結果

### 安全性

#### 主要評価項目

##### ●有害事象

有害事象の発現割合は、プラセボ群 83.3% (5/6例)、本剤 2mg/日群 59.8% (67/112例)であった。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 16.7% (1/6例)、本剤 2mg/日群 14.3% (16/112例)で、いずれかの投与群で2例以上に認められた治験薬と関連がある有害事象は、本剤 2mg/日群における潰瘍性大腸炎、 $\gamma$ -GTP 増加、好中球減少症、頭痛及び食欲減退の各2例 (1.8%)であった。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群及び本剤 2mg/日群でそれぞれ 0% (0/6例)及び 6.3% (7/112例)であった。本剤 2mg/日群で認められた重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎 3例、鉄欠乏性貧血 2例、膵炎、心房細動、大腸穿孔、胃腸炎、一過性脳虚血発作、出血性膀胱炎及び微細運動機能障害が各1例 (重複あり)であった。潰瘍性大腸炎の1例は治験薬と関連があると判断され、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群及び本剤 2mg/日群でそれぞれ 16.7% (1/6例)及び 8.9% (10/112例)で、プラセボ群の1例は潰瘍性大腸炎で、本剤 2mg/日群では潰瘍性大腸炎 6例、大腸炎 2例、心房細動及び頭痛が各1例であった。治験薬と関連があると判断された投与中止に至った有害事象は、本剤 2mg/日群の潰瘍性大腸炎 2例及び頭痛 1例であり、転帰はいずれも回復であった。死亡例は認められなかった。

##### ●バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査

本剤 2mg/日は心拍数に無症候性の軽度な影響を及ぼした。第1日における心拍数の平均低下量は、投与後6時間 (第2改訂版では投与後8時間)まで 10bpmを上回らず、APD334-005試験での初回投与後1週間 (13週)までにベースラインの水準付近に戻った。治験薬と関連ありと判断された第1度房室ブロックの有害事象が1件発現し、転帰は回復であった。

肺機能検査値を含む臨床検査値について、治験薬に関連した臨床的に意義のある一貫した変化は認められなかった。

絶対リンパ球数の減少が認められたが、ほとんどの患者で最終投与時点から2週間以内に回復した。

## 有効性

### 副次評価項目

#### ●最終投与時点において臨床的改善を達成又は維持していた患者の割合

治験完了者集団の評価可能コホート<sup>o)</sup>において、APD334-005 試験で本剤 2mg/日の投与を受け、臨床的改善を達成した患者の割合は、12 週時 (APD334-005 試験のベースライン) で 42.9% (36/84 例)、最終投与時点で 78.6% (66/84 例) であり、APD334-003 試験で受けた治療内容にかかわらず増加した。MITT 集団の評価可能コホート<sup>o)</sup>では、上記割合は 12 週時 40.4% (38/94 例) から最終投与時点 70.2% (66/94 例) まで増加した。

APD334-003 試験で本剤 2mg/日の投与を受け、臨床的改善を達成した患者のうち、治験完了者集団の評価可能コホート<sup>o)</sup>では 14 例中 13 例、MITT 集団の評価可能コホート<sup>o)</sup>では 16 例中 13 例が APD334-005 試験の最終投与時点で臨床的改善を維持していた。

APD334-003 試験で本剤 1mg/日の投与を受けた患者のうち、APD334-005 試験で臨床的改善を達成した患者の割合は、治験完了者集団の評価可能コホート<sup>o)</sup>では 12 週時の 41.9% (13/31 例) から最終投与時点の 80.6% (25/31 例) まで増加した。MITT 集団の評価可能コホート<sup>o)</sup>では、上記割合は 12 週時 39.4%から最終投与時点 75.8%まで増加した。

APD334-003 試験でプラセボの投与を受けた患者のうち、APD334-005 試験で臨床的改善を達成した患者の割合は、治験完了者集団の評価可能コホート<sup>o)</sup>では 12 週時の 29.0% (9/31 例) から最終投与時点の 74.2% (23/31 例) まで増加した。MITT 集団の評価可能コホート<sup>o)</sup>では、上記割合は 12 週時 27.3%から最終投与時点 69.7%まで増加した。

#### ●最終投与時点において臨床的寛解を達成又は維持していた患者の割合

治験完了者集団の評価可能コホート<sup>o)</sup>において、APD334-005 試験で本剤 2mg/日の投与を受け、臨床的寛解を達成した患者の割合は、12 週時で 21.4% (18/84 例)、最終投与時点で 39.3% (33/84 例) であり、APD334-003 試験で受けた治療内容にかかわらず増加した。

APD334-003 試験で本剤 2mg/日の投与を受けた患者の 50.0% (11/22 例) が最終投与時点までに臨床的寛解を達成した。

APD334-003 試験で本剤 2mg/日の投与を受け、臨床的寛解を達成した患者のうち、治験完了者集団の評価可能コホート<sup>o)</sup>では 12 例中 9 例が最終投与時点で臨床的寛解を維持していた。

APD334-003 試験で本剤 1mg/日群又はプラセボ群であった患者のうち、最終投与時点までに臨床的寛解を達成した患者の割合は、治験完了者集団の評価可能コホート<sup>o)</sup>では両群とも 9.7% (3/31 例) から 35.5% (11/31 例) まで増加した。

c) 評価可能コホートとは APD334-005 試験の試験期間を通じて同一の治験薬が投与された患者

②国際共同第Ⅲ相試験（APD334-303 試験：継続中、2022 年 1 月 31 日データカットオフ）<sup>12)</sup>

目的	中等症から重症の活動性 UC を有する患者を対象に本剤の安全性及び有効性を評価する継続投与試験
試験デザイン	非盲検、多施設共同試験
対象	中等症から重症の活動期にある UC 患者 632 例（うち日本人患者 86 例） 先行試験で本剤 2mg/日を 26 週超投与（>26 週間群）：156 例 先行試験で本剤 2mg/日を最長 26 週投与（≤26 週間群）：258 例 先行試験でプラセボを投与（プラセボ群）：209 例 盲検解除されていないため、先行試験での治療内容が不明（盲検性維持群）：9 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・先行試験（APD334-301 試験、APD334-302 試験、APD334-308 試験<sup>a)</sup>、APD334-210 試験<sup>b)</sup>、APD334-203 試験<sup>a)</sup>）に参加した中等症から重症の活動性 UC 患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) カットオフ時継続中</li> <li>b) 継続中</li> </ul> </li> <li>・APD334-301 試験又は APD334-210 試験に参加した患者は、以下のいずれかの基準を満たしていることとした。             <ul style="list-style-type: none"> <li>①52 週の来院を完了した患者、又は</li> <li>②12 週の来院を完了し、ES サブスコアが 2 以上かつ下記のいずれかの基準に合致し、ベースライン（先行試験の 0 週/第 1 日）と比較して UC の改善が認められない、又は進行したと治験担当医師により判断された患者                 <ul style="list-style-type: none"> <li>－7～14 日間離れた 2 時点において、RB サブスコアが 2 以上</li> <li>－7～14 日間離れた 2 時点において、RB サブスコアと SF サブスコアの合計が 4 以上</li> <li>－7～14 日間離れた 2 時点において、RB サブスコアが 2 以上又は RB サブスコアと SF サブスコアの合計が 4 以上（順序は問わない）</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>・APD334-302 試験に参加した患者は、12 週の来院を完了していることとした。</li> </ul>
試験方法	最長 260 週間（5 年間）の非盲検継続投与期と追跡調査期（治験薬最終投与から 2 週間後及び 4 週間後）から構成された。 本剤 2mg を 1 日 1 回、最長 260 週（5 年間）経口投与した。
評価項目	<b>安全性</b> <b>主要評価項目</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象及び重篤な有害事象の発現割合</li> <li>・バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査</li> </ul> <b>有効性</b> <b>副次評価項目</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・52 週時及び 104 週時に臨床的寛解を達成した患者の割合</li> <li>・試験開始時に臨床的寛解を達成した患者のうち、52 週時及び 104 週時に臨床的寛解を達成した患者の割合</li> <li>・52 週時及び 104 週時に臨床的奏効を達成した患者の割合</li> <li>・52 週時及び 104 週時における TMS のベースラインからの変化</li> <li>・52 週時、104 週時、156 週時及び 260 週時における Partial Mayo score (PMS) のベースラインからの変化</li> <li>・52 週時及び 104 週時における内視鏡的改善を達成した患者の割合</li> </ul>

解析方法	<p><b>解析対象集団</b></p> <p>登録者集団：本治験への参加について同意文書に署名したすべての患者と定義した。  安全性解析対象集団：治験薬の投与を受けたすべての患者と定義した。すべての安全性解析に本集団を用いた。</p> <p>臨床カットオフ日（2021年12月1日）又はそれ以前の来院又は評価について、すべてのデータを症例報告書（CRF）に入力し、有害事象、病歴、前治療薬、併用薬などについてコード化を行った。CRF外の必須データ（中央検査機関測定値、心電図データなど）については、データスナップショット日（2022年1月31日）より前に照会事項の解決又は整合性確認を行った。臨床カットオフ日からデータスナップショット日までに行われた来院又は評価については、一部のデータが欠測している、コード化されていない、又は完全な整合性確認が行われていない可能性があったが、データスナップショット日より前にデータ入力、コード化及び照会事項の解決を行うよう合理的な努力を尽くした。また、先行試験の1つである APD334-203 試験では Study Data Tabulation Model のドメインが作成されておらず、一部の人口統計学的データ（身長など）、先行試験のベースラインデータ（MMS など）及び非盲検継続投与試験のベースラインデータ（MMS など）は先行試験のデータベースにのみ収集されたため、これらのデータは、関連する要約表には含まれなかった。</p> <p>データスナップショット日の時点で治験継続中の患者については、APD334-303 試験における曝露日数を、「データスナップショット日－非盲検継続投与試験の初回投与日＋1」により算出した。</p>
------	---

データスナップショット日：2022年1月31日

## 結果

データスナップショット日の時点で、APD334-210 試験、APD334-203 試験及び APD334-308 試験での割り付け情報については盲検性が維持され、APD334-301 試験及び APD334-302 試験での割り付け情報についてはデータベースロック後に盲検解除された。

## 安全性

### 主要評価項目

#### ●有害事象

全体集団における有害事象の発現割合は、56.0%（354/632例）であった。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、22.3%（141/632例）で、2%以上に認められた治験薬と関連がある有害事象は、リンパ球減少症 8.5%（54/632例）、リンパ球数減少 5.2%（33/632例）、白血球減少症及び T リンパ球数減少が各 2.1%（13/632例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、5.1%（32/632例）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎の1例であり、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、3.3%（21/632例）であった。治験薬と関連があると判断された投与中止に至った有害事象は、6例（潰瘍性大腸炎及びリンパ球減少症が各2例、白血球減少症及び単球減少症が各1例）に認められた。転帰はリンパ球減少症及び単球減少症の各1例が未回復であったが、その他の事象はいずれも回復であった。

死亡に至った有害事象は1例（神経内分泌腫瘍）に認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

日本人集団における有害事象の発現割合は、94.2%（81/86例）であった。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、66.3%（57/86例）で、5%以上に認められた治験薬と関連がある有害事象は、リンパ球数減少 30.2%（26/86例）、白血球数減少 17.4%（15/86例）、リンパ球減少症 11.6%（10/86例）、肝機能異常 7.0%（6/86例）及び好中球数減少 5.8%（5/86例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、12.8%（11/86例）で、11例の内訳は潰瘍性大腸炎 5例、血中電解質異常、小脳性運動失調、大腿骨骨折、脱水、統合失調症、乳管内増殖性病変、末梢性ニューロパチー、癒着及び肛門膿瘍が各1例（重複あり）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、15.1% (13/86 例) で、13 例の内訳は潰瘍性大腸炎 6 例、リンパ球数減少 2 例、T リンパ球数減少、びらん性胃炎、リンパ球減少症、好中球数減少、統合失調症、乳管内増殖性病変、白血球数減少及び肛門膿瘍が各 1 例（重複あり）であった。治験薬と関連ありと判断された投与中止に至った有害事象は、5 例 [リンパ球数減少 2 例、潰瘍性大腸炎、リンパ球減少症、T リンパ球数減少、白血球数減少、好中球数減少及びびらん性胃炎の各 1 例（重複あり）] に認められた。死亡例は認められなかった。

● バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査

ホルター心電図データから、心拍数及び房室伝導に対する本剤 2mg の初回投与の影響が示された。本剤群の 1 例で特に注目すべき有害事象として徐脈が認められ、プラセボ群の 1 例で有害事象として徐脈が認められた。心拍数及び房室伝導に対する影響は無症候性であった。ただし、データスナップショット日の時点では利用可能なホルター心電図データが少なかったことから、結果の解釈は限定的である。

(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

特定使用成績調査

目的	使用実態下における UC 患者に対する本剤の長期投与時（最大 52 週）の安全性及び有効性の検討
実施計画案	調査期間：調査開始から 2.5 年間（登録期間：調査開始から 1.5 年間） 観察期間：52 週間（投与中止の場合は投与中止時まで） 目標症例数：安全性解析対象症例として 525 例 実施方法：中央登録方式
安全性検討事項	黄斑浮腫、徐脈性不整脈（伝導障害を含む）、感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）、リンパ球数減少、肝機能障害、悪性腫瘍、可逆性後白質脳症症候群・痙攣、血栓塞栓症、呼吸器関連事象、QT 延長、65 歳以上の高齢者における安全性

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

国内第 II 相・国際共同第 III 相試験日本人集団併合解析（APD334-203 試験+APD334-302/ELEVATE UC 12 試験）<sup>13)</sup>

目的	国内第 II 相用量探索試験の APD334-203 試験及び国際共同第 III 相試験の APD334-302 試験/ELEVATE UC 12 試験の日本人集団の 12 週時の併合データを用いて、日本人における本剤の寛解導入の有効性を評価する。
対象	中等症から重症の活動性 UC を有する日本人患者 85 例（主な選択基準は APD334-203 試験及び APD334-302 試験の対象に準じる）

評価項目	<p><b>有効性</b></p> <p><b>主要評価項目</b></p> <p>12週時の臨床的寛解率：臨床的寛解は、SFサブスコア=0（又は、=1でベースラインから1以上減少）、RBサブスコアが0、及びESサブスコア1以下（脆弱性なし）と定義</p> <p><b>重要な副次評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・12週時の内視鏡的改善率：内視鏡的改善は、ESサブスコア1以下（脆弱性なし）と定義</li> <li>・12週時の症候性寛解率：症候性寛解は、SFサブスコア=0（又は、=1でベースラインから1以上減少）及びRBサブスコア=0と定義</li> <li>・12週時の粘膜治癒率：粘膜治癒は、ESサブスコア1以下（脆弱性なし）かつ組織学的寛解（Geboesスコアが2.0未満）と定義</li> </ul>
解析方法	<p><b>有効性の解析</b></p> <p>Pooled Analysis Set (PAS) は APD334-203 試験の対象患者及び APD334-302 試験の日本人集団とし、FAS のうちベースライン時の MMS が 5～9 (FAS with MMS 5 to 9)<sup>a)</sup> の患者を対象とした併合解析を行った。本解析は本邦の製造販売承認申請にあたって規定された post-hoc 解析であり、国内承認審査の過程で評価を受けた。</p> <p><b>主要評価項目・副次評価項目の解析</b></p> <p>日本人集団併合解析では、対象とする患者数が少なかったため、患者割合に関連する評価項目は層別因子の調整を行わない粗解析を行い、治療効果の推定値及びその 95%CI を提示した。信頼区間は、層別因子で調整せず Wald 法で算出した。</p> <p>a) FDA (米国食品医薬品局) のガイダンス (Ulcerative Colitis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry) における中等症から重症の定義が MMS 5～9 であることに基づく。</p>

## 結果

### 有効性

#### 主要評価項目

##### ●12週時の臨床的寛解率

12週時の臨床的寛解率は、プラセボ群 3.6% (1/28例)、本剤 2mg/日群 19.1% (9/47例) で、群間差は 16.03% (95%CI : 2.35, 29.71) であった。

#### 重要な副次評価項目

##### ●12週時の内視鏡的改善率

12週時の内視鏡的改善率は、プラセボ群 3.6% (1/28例)、本剤 2mg/日群 21.3% (10/47例) で、群間差は 17.94% (95%CI : 3.97, 31.92) であった。

##### ●12週時の症候的寛解率

12週時の症候的寛解率は、プラセボ群 7.1% (2/28例)、本剤 2mg/日群 36.2% (17/47例) で、群間差は 28.05% (95%CI : 11.17, 44.93) であった。

##### ●12週時の粘膜治癒率

12週時の粘膜治癒率は、プラセボ群 0% (0/28例)、本剤 2mg/日群 8.5% (4/47例) で、群間差は 8.19% (95%CI : 0.28, 16.10) であった。

### 安全性

日本人集団併合解析の対象 (APD334-203 試験対象患者及び APD334-302 試験日本人集団) について、有害事象を含む安全性情報の集計は行われなかった。安全性については、「V-5. (3) 2) APD334-203 試験」、「V-5. (4) 1) ①APD334-302 試験」の項参照

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

スフィンゴシン 1-リン酸

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

S1P と S1P 受容体が結合すると、G タンパク質を介したシグナル伝達経路と  $\beta$ -アレスチン動員を介した G タンパク質非依存性のシグナル伝達経路が活性化し、リンパ球の移出、免疫細胞輸送、内皮細胞増殖、細胞骨格形成などの機能が生じる<sup>14~17)</sup>。S1P<sub>1-3</sub> 受容体はヒトの肺、リンパ節、胎盤、心臓などの組織に広く発現する心血管系における主な S1P 受容体である<sup>18)</sup>。S1P<sub>4</sub> 受容体はほぼ免疫細胞のみに発現しており<sup>19、20)</sup>、樹状細胞の遊走及び機能に関与していると考えられる。S1P<sub>5</sub> 受容体は NK 細胞及び中枢神経系の白質に認められ<sup>21、22)</sup>、NK 細胞の遊走及びリンパ節内での配置を制御していると考えられている<sup>23、24)</sup>。

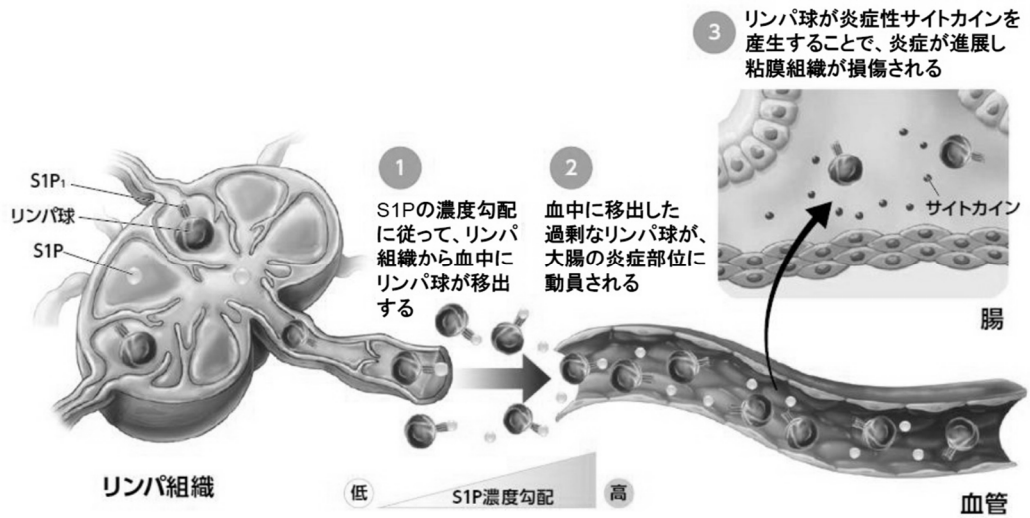
エトラシモドは 5 種類の S1P 受容体サブタイプのうち、S1P<sub>1</sub>、S1P<sub>4</sub>、及び S1P<sub>5</sub> 受容体に選択的に作用し、S1P<sub>1</sub> 受容体に対して完全アゴニスト作用を、S1P<sub>4</sub> 及び S1P<sub>5</sub> 受容体に対して部分的なアゴニスト作用を示す<sup>25)</sup>。S1P<sub>2</sub> 及び S1P<sub>3</sub> 受容体へはほとんど作用を示さない。エトラシモドは、S1P<sub>1</sub> 受容体アゴニスト作用としての G タンパク質の活性化と  $\beta$ -アレスチン動員を示すが、G タンパク質シグナル伝達よりも  $\beta$ -アレスチン動員を優先的に活性化する<sup>26)</sup>。エトラシモドは、S1P<sub>1</sub> 受容体に結合し S1P<sub>1</sub> 受容体の内在化を誘導することで S1P<sub>1</sub> 受容体の機能的アンタゴニストとして作用し、リンパ器官からのリンパ球の移出を部分的かつ可逆的に抑制、血中のリンパ球数を減少させることで組織内の活性化リンパ球数を減少させる<sup>27、28)</sup>。

#### ■ 各 S1P 受容体サブタイプの機能<sup>29)</sup>

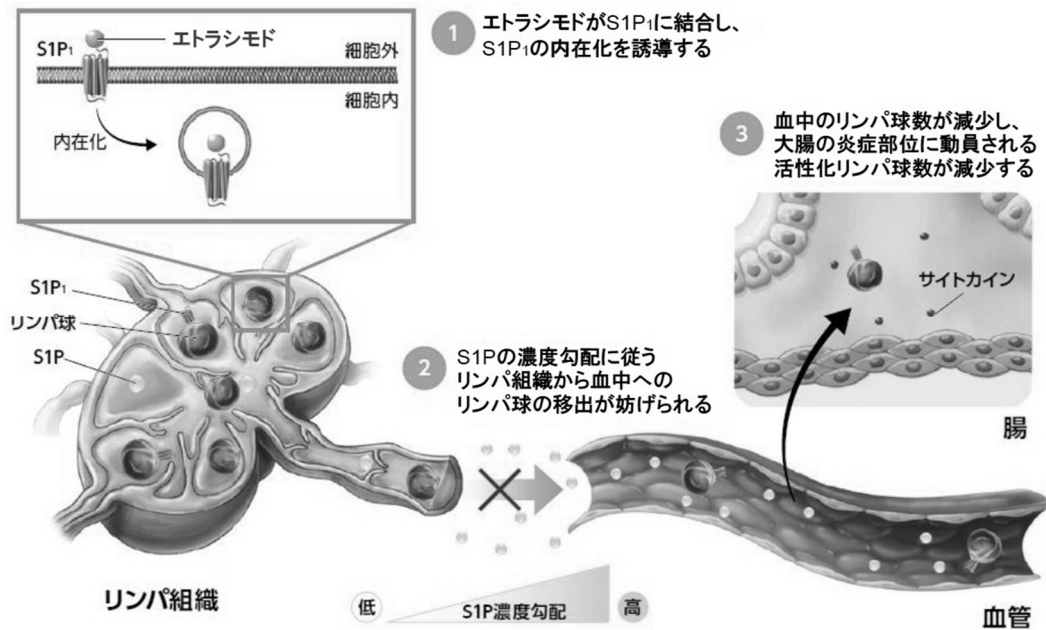
S1P受容体サブタイプ	S1P <sub>1</sub>	S1P <sub>2</sub>	S1P <sub>3</sub>	S1P <sub>4</sub>	S1P <sub>5</sub>
発現	広範： Bリンパ球、 Tリンパ球、 樹状細胞、 内皮細胞、 心臓組織、神経	広範： 血管平滑筋細胞、 内皮細胞、 心臓組織、 肺線維芽細胞、 腫瘍細胞	広範： 血管平滑筋細胞、 内皮細胞、 心臓組織、 肺線維芽細胞	限定： 主に免疫細胞 (T細胞、樹状 細胞、乳癌細胞)	限定： NK細胞、 内皮細胞、 オリゴデンド ロサイト
機能	リンパ球遊走、 樹状細胞遊走、 血管バリア機能、 徐脈、痛覚、増殖	血管収縮、 炎症、線維化、 Bリンパ球の 生存抑制、増殖	血管収縮、 線維化、 増殖	炎症性サイト カインの抑制、 IL-10 (抗炎症性 サイトカイン) の放出	NK細胞遊走、 血液脳関門の 維持、 オリゴデンド ロサイトの機能 (ミエリン形成、 生存及び突起 退縮)

29) Peyrin-Biroulet L, et al. : Autoimmun Rev. 2017 ; 16 (5) : 495-503 より改変

■UCにおけるS1Pの関与<sup>1, 2, 30)</sup>



■エトラシモドの作用機序<sup>1, 2, 25, 30)</sup> (イメージ図)



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) *in vitro*

#### ①各動物種の S1P<sub>1</sub> 受容体発現細胞を用いた β-アレスチン動員アッセイ<sup>31)</sup>

マウス、イヌ及びサル S1P<sub>1</sub> 受容体を発現させたヒト胎児腎細胞由来細胞株 (HEK) 293 細胞を用いた β-アレスチン動員アッセイにおいて、エトラシモドは、マウス、イヌ及びサル S1P<sub>1</sub> 受容体に対する強力な完全アゴニストであることが示され、EC<sub>50</sub> 値は 3.65~8.70nmol/L (相対最大効力は内因性 S1P の 80%超) であった。

#### マウス、イヌ及びサル S1P<sub>1</sub> 受容体発現細胞を用いた β-アレスチン動員アッセイにおけるエトラシモドの EC<sub>50</sub> 値及び相対最大効力

受容体	N	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	95%CI (nmol/L)	相対最大効力 (%S1P)
マウス S1P <sub>1</sub>	6	3.65	2.06, 6.44	82
イヌ S1P <sub>1</sub>	6	4.19	2.49, 7.02	101
サル S1P <sub>1</sub>	6	8.70	6.51, 11.62	88

#### ②ラット及びヒト S1P<sub>1</sub> 受容体発現細胞を用いた cAMP 蓄積アッセイ<sup>32)</sup>

ラット及びヒト S1P<sub>1</sub> 受容体を発現させた細胞を用いた cAMP 蓄積アッセイにおいて、エトラシモドは、ラット及びヒト S1P<sub>1</sub> 受容体に対して完全アゴニストであることが示され、EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.319nmol/L 及び 0.199nmol/L であった。

#### ヒト及びラット S1P<sub>1</sub> 受容体発現細胞を用いた cAMP 蓄積アッセイにおけるエトラシモドの EC<sub>50</sub> 値及び相対最大効力

受容体	N	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	95%CI (nmol/L)	相対最大効力 (%S1P)
ラット S1P <sub>1</sub>	8	0.319	0.188, 0.542	99
ヒト S1P <sub>1</sub>	11	0.199	0.123, 0.321	96

#### ③ヒト S1P<sub>1-5</sub> 受容体発現細胞を用いた β-アレスチン動員アッセイ<sup>33)</sup>

ヒト S1P<sub>1-5</sub> 受容体発現細胞を用いた β-アレスチン動員アッセイにおいて、エトラシモドは、S1P<sub>1</sub> 受容体に対して完全アゴニスト作用、S1P<sub>4</sub> 及び S1P<sub>5</sub> 受容体に対しては部分アゴニスト作用を示した。EC<sub>50</sub> 値及び相対最大効力は下表のとおりであった。また、ヒト S1P<sub>2</sub> 又は S1P<sub>3</sub> 受容体については、10 μmol/L においても β-アレスチンの動員を誘導せず、S1P 活性化も阻害しなかった。

#### ヒト S1P<sub>1-5</sub> 受容体を介した β-アレスチン動員アッセイにおけるエトラシモドの EC<sub>50</sub> 値及び相対最大効力

受容体	N	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	95%CI (nmol/L)	相対最大効力 (%S1P)
ヒト S1P <sub>1</sub>	6	6.10	3.36, 11.1	110
ヒト S1P <sub>2</sub>	8	NR	ND	ND
ヒト S1P <sub>3</sub>	6	NR	ND	ND
ヒト S1P <sub>4</sub>	9	147	114, 190	63
ヒト S1P <sub>5</sub>	10	24.4	17.4, 34.3	73

NR : 作用なし、ND : 測定なし

④ヒト S1P<sub>1-5</sub> 受容体発現細胞における β-アレスチン動員及び GTPγS 結合に対するエトラシモド、代謝物 M3 及び M6 並びにその他の S1P 受容体調節薬の作用<sup>34)</sup>

エトラシモドと血中に最も多くみられる 2 種類の代謝物 M3 及び M6 の薬理プロファイルを β-アレスチン動員アッセイ及び GTPγS 結合アッセイを用いて評価し、S1P 及び他の S1P 受容体調節薬（オザニモド、オザニモドの主な薬理活性物質であるケトン体、フィンゴリモド-P 及びシポニモド）と比較した。

S1P<sub>1</sub> 受容体を介した β-アレスチンの動員を誘導する作用は、オザニモド及びシポニモドと同程度であったが、エトラシモドの S1P<sub>1</sub> 受容体を介した GTPγS 結合の誘導作用は、オザニモド及びシポニモドと比較して弱かった。また、エトラシモドは β-アレスチン動員アッセイで S1P<sub>4</sub> 受容体に対する部分アゴニスト作用を示したが、GTPγS 結合アッセイでは S1P<sub>4</sub> 受容体に対して活性を示さなかった。エトラシモド並びに代謝物である M3 及び M6 は、S1P<sub>3</sub> 受容体に対して部分アゴニスト作用を示した。この試験において、代謝物 M3 及び M6 の EC<sub>50</sub> 値はエトラシモドと概して同程度であった。

ヒト S1P<sub>1-5</sub> 受容体アゴニスト誘発性 β-アレスチン動員アッセイにおける EC<sub>50</sub> 値及び E<sub>max</sub>

被験物質	パラメータ	hS1P <sub>1</sub>	hS1P <sub>2</sub>	hS1P <sub>3</sub>	hS1P <sub>4</sub>	hS1P <sub>5</sub>
エトラシモド	N	3	4	4	3	3
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	44	NR	NR	141	63.4
	95%CI (nmol/L)	38.3, 50.5	NR	NR	97.5, 204	40, 101
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	120	NR	NR	54	86
エトラシモド代謝物 M3	N	4	4	4	4	4
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	568	NR	NR	1410	NR
	95%CI (nmol/L)	433, 744	NR	NR	614, 3230	NR
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	118	NR	NR	84	NR
エトラシモド代謝物 M6	N	3	4	4	4	3
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	136	NR	NR	428	698
	95%CI (nmol/L)	82.8, 224	NR	NR	240, 763	356, 1370
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	122	NR	NR	74	91
オザニモド	N	4	4	3	4	4
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	33.2	NR	NR	766	28.8
	95%CI (nmol/L)	19.8, 55.7	NR	NR	604, 971	12.6, 65.6
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	114	NR	NR	105	119
オザニモドケトン体	N	4	4	4	4	4
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	73.9	NR	NR	588	58.5
	95%CI (nmol/L)	43.8, 124	NR	NR	404, 855	28.7, 119
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	123	NR	NR	89	115
フィンゴリモド-P	N	4	4	4	4	4
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	11	NR	22.3	6.9	5.8
	95%CI (nmol/L)	7.9, 15.3	NR	10.2, 48.5	3.6, 13.5	4.4, 7.7
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	109	NR	9	78	48
シポニモド	N	4	4	4	4	4
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	53.9	NR	NR	563	11
	95%CI (nmol/L)	12.7, 229	NR	NR	170, 1870	2.7, 44.6
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	111	NR	NR	93	107
S1P	N	4	4	4	4	3
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	21	19	16.5	5.4	1.4
	95%CI (nmol/L)	9.7, 45.6	8.1, 44.5	9.4, 28.9	1.7, 17	0.9, 2.4
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	111	100	106	101	104

a) E<sub>max</sub> : S1P に対する相対最大効力 (%)

NR : 活性なし

フィンゴリモド-P : フィンゴリモド リン酸塩、オザニモドケトン体 : オザニモドの主要な活性代謝物

GTP $\gamma$ S 結合アッセイでは、M3 及び M6 は評価した濃度において S1P<sub>1</sub> 受容体に対して完全アゴニスト作用を示し、S1P<sub>3</sub> 受容体に対しては弱い部分アゴニスト作用を示したが、S1P<sub>2</sub> 受容体及び S1P<sub>4</sub> 受容体に対する活性は認められなかった。S1P<sub>5</sub> 受容体に対しては、エトランシモード及び M6 は部分アゴニスト作用を示したが、M3 は弱いアゴニスト作用を示した。G タンパク質の活性化において、エトランシモードと比較して M3 の用量効力は S1P<sub>1</sub> 受容体に対して 1/10 倍、S1P<sub>5</sub> 受容体に対して 1/91 倍であった。同様に、エトランシモードと比較して M6 の用量効力は S1P<sub>1</sub> 受容体に対して 1/3 倍、S1P<sub>5</sub> 受容体に対して 2/3 倍であった。S1P<sub>3</sub> 受容体に対するエトランシモード及びその代謝物 M3 及び M6 の用量効力は非常に低かった。

ヒト S1P<sub>1-5</sub> 受容体アゴニスト誘発性 GTP $\gamma$ S 結合アッセイにおける EC<sub>50</sub> 値及び E<sub>max</sub>

被験物質	パラメータ	hS1P <sub>1</sub>	hS1P <sub>2</sub>	hS1P <sub>3</sub>	hS1P <sub>4</sub>	hS1P <sub>5</sub>
エトランシモード	N	4	4	4	4	4
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	57	NR	6050	NR	63.5
	95%CI (nmol/L)	18, 180	NR	2540, 14400	NR	17, 237.7
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	99	NR	42	NR	72
エトランシモード 代謝物 M3	N	4	4	4	4	3
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	545	NR	7020	NR	5804
	95%CI (nmol/L)	333, 892	NR	4590, 10700	NR	3824, 8808
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	89	NR	22	NR	51
エトランシモード 代謝物 M6	N	3	4	4	4	4
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	153	NR	5350	NR	97
	95%CI (nmol/L)	57, 408	NR	3370, 8480	NR	26.6, 354
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	101	NR	26	NR	64
オザニモード	N	4	4	4	4	4
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	1.2	NR	6820	NR	12.3
	95%CI (nmol/L)	0.7, 2.0	NR	3430, 13500	NR	6.8, 22
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	103	NR	52	NR	110
オザニモード ケトン体	N	4	4	4	4	4
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	7.3	NR	NR	NR	95.8
	95%CI (nmol/L)	2.7, 19.9	NR	NR	NR	38.4, 239
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	97	NR	NR	NR	105
フィンゴリ モード-P	N	4	4	4	4	4
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	1.3	1680	13.8	6.1	1.1
	95%CI (nmol/L)	0.4, 3.6	660, 4290	7.5, 25.4	2.6, 14.2	0.6, 2
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	86	35	39	38 <sup>b)</sup>	69
シポニモード	N	4	4	3	4	4
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	3.7	NR	NR	510	0.5
	95%CI (nmol/L)	1.8, 7.7	NR	NR	293, 887	0.2, 1.5
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	93	NR	NR	42 <sup>b)</sup>	118
S1P	N	4	4	4	4	4
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	156	115	323	140	49.7
	95%CI (nmol/L)	108, 226	32.6, 405	116, 900	74.1, 263	17.7, 139.4
	E <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	101	108	113	31 <sup>b)</sup>	100

a) E<sub>max</sub> : S1P に対する相対最大効力 (%)

b) E<sub>max</sub> : amiselimod-P (amiselimod リン酸塩) に対する相対最大効力 (%)

NR : 活性なし

フィンゴリモード-P : フィンゴリモード リン酸塩、オザニモードケトン体 : オザニモードの主要な活性代謝物

⑤ヒト S1P<sub>1</sub> 受容体発現 CHO 細胞及びヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) における cAMP の蓄積及び受容体内在化に対するエトラシモド及びその他の S1P 受容体調節薬の作用<sup>35)</sup>

エトラシモド及びその他の S1P 受容体調節薬によって惹起されるシグナル伝達について、ヒト S1P<sub>1</sub> 受容体発現 CHO 細胞 (CHO-21BWc1 及び CHO-21BWc2) 及びヒト S1P<sub>1</sub> 受容体の自然発現細胞 (初代 HUVEC) を用いて、cAMP 蓄積アッセイ (G タンパク質シグナル伝達の下流) 及び受容体の内在化アッセイ ( $\beta$ -アレスチン動員の下流) において評価した結果、エトラシモドは、他の S1P 受容体調節薬と比較して受容体の内在化に関して同等の効力及び経時変化を示したが、cAMP の蓄積に対する効力は弱かった。

ヒト S1P<sub>1</sub> 受容体発現 CHO 細胞及び初代 HUVEC を用いた cAMP 蓄積アッセイにおける S1P 受容体アゴニスト活性

被験物質	CHO-21BWc1		CHO-21BWc2		初代 HUVEC	
	平均 IC <sub>50</sub> (nmol/L) (95%CI)	平均 E <sub>max</sub> (%S1P)	平均 IC <sub>50</sub> (nmol/L) (95%CI)	平均 E <sub>max</sub> (%S1P)	平均 IC <sub>50</sub> (nmol/L) (95%CI)	平均 E <sub>max</sub> (%S1P)
エトラシモド	0.454 (0.326, 0.632)	103	0.465 (0.336, 0.643)	103	30.5 (19.9, 46.7)	101
フィンゴリ モード-P	0.007 (0.005, 0.011)	101	0.008 (0.005, 0.012)	103	1.6 (1.2, 2.3)	94
オザニモド	0.030 (0.020, 0.042)	104	0.039 (0.030, 0.053)	100	2.0 (1.2, 3.1)	102
シボニモド	0.028 (0.019, 0.041)	101	0.028 (0.017, 0.047)	103	1.6 (1.0, 2.4)	101
S1P	0.028 (0.020, 0.040)	101	0.028 (0.020, 0.039)	101	19.1 (9.5, 38.2)	96

フィンゴリモード-P: フィンゴリモード リン酸塩

E<sub>max</sub>: S1P に対する相対最大効力(%)

ヒト S1P<sub>1</sub> 受容体発現 CHO 細胞を用いた S1P 内在化アッセイにおける S1P 受容体アゴニスト活性

被験物質	CHO-21BWc1		CHO-21BWc2	
	平均 IC <sub>50</sub> (nmol/L) (95%CI)	平均 E <sub>max</sub> (%S1P)	平均 IC <sub>50</sub> (nmol/L) (95%CI)	平均 E <sub>max</sub> (%S1P)
エトラシモド	8.9 (3.9, 20.0)	90	8.3 (4.1, 16.6)	99
フィンゴリ モード-P	3.7 (1.9, 7.3)	103	1.4 (0.3, 6.8)	99
オザニモド	4.2 (2.4, 7.3)	103	3.5 (2.1, 5.6)	111
シボニモド	4.2 (0.8, 22.6)	107	1.8 (0.9, 3.9)	103
S1P	5211.9 (1482.5, 18,323.1)	103	608.1 (35.4, 10,447.2)	94

フィンゴリモード-P: フィンゴリモード リン酸塩

E<sub>max</sub>: S1P に対する相対最大効力(%)

⑥ヒト S1P<sub>2</sub> 及び S1P<sub>3</sub> 受容体発現細胞における細胞内カルシウム放出に対するエトラシモドの作用<sup>36)</sup>

ヒト S1P<sub>2</sub> 及び S1P<sub>3</sub> 受容体発現 CHO 細胞を用いて細胞内カルシウム放出を指標として、S1P<sub>2</sub> 及び S1P<sub>3</sub> 受容体に対するエトラシモドのアゴニスト作用／アンタゴニスト作用を評価した結果、エトラシモドは、細胞内のカルシウム放出を刺激せず、また S1P<sub>2</sub> 及び S1P<sub>3</sub> 受容体アゴニスト (S1P) によるカルシウム放出を阻害しなかった。

カルシウム放出アッセイにおけるエトラシモドの S1P<sub>2</sub> 及び S1P<sub>3</sub> 受容体に対するアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用

アッセイ <sup>a)</sup>	参照化合物	刺激	エトラシモドの作用 (10 μmol/L)	
			対照アゴニストの作用に対する相対阻害作用 (%)	対照アゴニストの作用に対する相対効力 (%)
S1P <sub>2</sub> (アゴニスト作用)	S1P	NR	—	8
S1P <sub>2</sub> (アンタゴニスト作用)	JTE 013	S1P (30nmol/L)	3	—
S1P <sub>3</sub> (アゴニスト作用)	S1P	NR	—	8
S1P <sub>3</sub> (アンタゴニスト作用)	該当なし <sup>b)</sup>	S1P (3nmol/L)	20	—

a) すべてのアッセイでヒト組換え受容体を発現する CHO 細胞を用い、蛍光定量法により、22℃における細胞内カルシウム放出を測定した。

b) 現時点で利用可能な S1P<sub>3</sub> 受容体アンタゴニストはない。

NR : 活性なし

⑦ I<sub>KACH</sub> チャンネル GIRK 電流へのエトラシモド及び S1P の作用<sup>37)</sup>

単離ヒト心房心筋細胞における G タンパク 依存性内向き整流性カリウム (GIRK) 電流に対するエトラシモド及び S1P の作用について、冠動脈バイパス移植手術を受けた患者 6 例から採取したヒト心房の単一サンプル由来の初代心筋細胞を用いて評価した。S1P は I<sub>KACH</sub> を強力に活性化し、最大電流はカルバコールにより惹起される電流の約 90% まで増加した。エトラシモドの活性は S1P より弱く、最大活性はやや低値であった (カルバコールにより惹起される電流の 80%)。エトラシモド及び S1P による I<sub>KACH</sub> 電流惹起作用の EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 29.9nmol/L 及び 2.1nmol/L であった。

⑧  $I_{K_{ACh}}$  チャンネル GIRK 電流に対するエトラシモド及びその他の S1P 受容体調節薬の作用<sup>38)</sup>

心筋細胞の GIRK 電流 ( $I_{K_{ACh}}$  チャンネル) に対するエトラシモド及びその他の S1P 受容体調節薬 (オザニモド及びフィンゴリモド) の相対活性について、冠動脈バイパス移植手術を受けた患者 6 例から採取したヒト心房の単一サンプル由来の初代心筋細胞を用いて評価した結果、エトラシモドはオザニモド及びフィンゴリモドと比べて  $I_{K_{ACh}}$  活性化の程度は低かった。

ヒト心筋細胞 GIRK 電流 ( $I_{K_{ACh}}$ ) に対する S1P 受容体調節薬の作用  
(10  $\mu$ mol/L カルバコールによる活性の%相対活性)

濃度 (nmol/L)	エトラシモド	オザニモド	フィンゴリモド
0.1	7.9 $\pm$ 2.1	11.1 $\pm$ 2.7	10.4 $\pm$ 4.9
1.0	12.6 $\pm$ 2.6	18.2 $\pm$ 3.8	20.0 $\pm$ 5.7
10	19.2 $\pm$ 4.0	31.2 $\pm$ 5.0	35.8 $\pm$ 8.2
100	27.1 $\pm$ 5.4	53.0 $\pm$ 5.0	45.3 $\pm$ 9.0
1000	39.0 $\pm$ 7.8	70.4 $\pm$ 7.1	53.3 $\pm$ 9.6

平均値 $\pm$ 標準誤差

2) *in vivo*

①マウスの末梢血リンパ球に対するエトラシモドの作用<sup>39)</sup>

雌 C57BL/6 マウス (n=5/群) を用い、エトラシモドによる血中リンパ球に対する作用を評価した。エトラシモド 0.1、0.3 及び 1.0mg/kg を単回経口投与したとき、溶媒対照群と比較して CD4<sup>+</sup> 及び CD8<sup>+</sup> T リンパ球並びに B リンパ球は、用量依存的な減少を示したが、単球、ナチュラルキラー (NK) 細胞数及び顆粒球に明らかな影響は認められなかった。エトラシモドによる種々のリンパ球サブタイプに対する減少作用の程度は、フィンゴリモド (1mg/kg) の 70~95% 程度であった。

種々の免疫細胞サブセットに対するエトラシモドの作用

被験物質	CD4 <sup>+</sup> T 細胞	CD8 <sup>+</sup> T 細胞	B 細胞	単球	NK 細胞	顆粒球
溶媒対照群	1.00 $\pm$ 0.19	1.00 $\pm$ 0.25	1.00 $\pm$ 0.27	1.00 $\pm$ 0.29	1.00 $\pm$ 0.29	1.00 $\pm$ 0.56
エトラシモド (0.1mg/kg)	0.28 $\pm$ 0.06	0.29 $\pm$ 0.05	0.34 $\pm$ 0.11	0.90 $\pm$ 0.17	0.76 $\pm$ 0.20	1.42 $\pm$ 0.41
エトラシモド (0.3mg/kg)	0.14 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.03	0.25 $\pm$ 0.03	0.86 $\pm$ 0.12	0.66 $\pm$ 0.14	1.20 $\pm$ 0.27
エトラシモド (1mg/kg)	0.07 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.01	0.20 $\pm$ 0.02	1.00 $\pm$ 0.18	0.72 $\pm$ 0.11	1.36 $\pm$ 0.23
フィンゴリモド (1mg/kg)	0.04 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.02	0.27 $\pm$ 0.06	1.17 $\pm$ 0.36	0.76 $\pm$ 0.23	1.05 $\pm$ 0.44

データは総リンパ球数に対する割合の平均値 $\pm$ 標準誤差として示す。

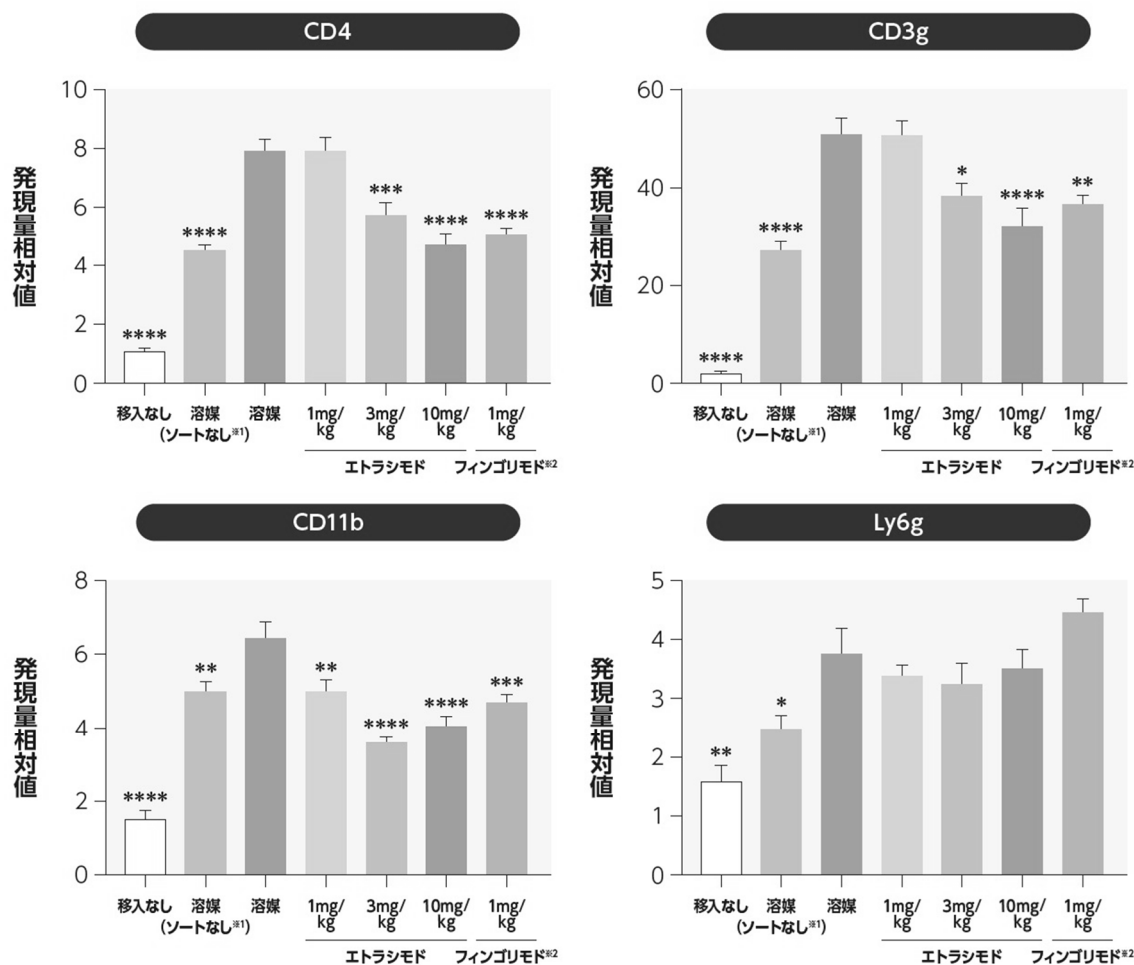
## ②マウスの実験的大腸炎モデルに対するエトラシモドの作用<sup>40)</sup>

CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup> T細胞を重症複合型免疫不全 (SCID) マウスに養子移入して誘発した実験的大腸炎モデルマウスを用い、エトラシモドによる発症予防能を検討した。

エトラシモド (1、3及び10mg/kg/日)、フィンゴリモド (1mg/kg/日) 又は溶媒は、T細胞移入日から剖検前日 (試験32日) まで予防的に反復経口投与した (n=12/群)。

エトラシモド 3mg/kg/日以上予防的投与により、体重減少、大腸の炎症、T細胞及び単球の浸潤などの重要な大腸炎の指標が有意に抑制された。また、エトラシモドにより大腸における炎症性サイトカイン産生が減少した。

### T細胞及び骨髄系細胞の大腸への浸潤に対するエトラシモドの作用



△△Ct

GAPDHと比較した相対値、各群 n=12

※1 ソートせずT細胞を移入。他群はすべてソートされたT細胞を移入。

※2 既知のS1P受容体調節薬として陽性対照に用いた。

\*p<0.05、\*\*p<0.01、\*\*\*p<0.001、\*\*\*\*p<0.0001 [溶媒対照群 (T細胞のソートあり) との比較、Dunnett's test]

CD4: CD4<sup>+</sup> (T細胞/NK細胞/樹状細胞)、CD3g: 総T細胞

CD11b: 単球/顆粒球/樹状細胞/数種のNK細胞、Ly6g: 好中球

### ③マウスの自然発生性大腸炎モデルに対するエトラシモドの作用<sup>41)</sup>

自然発生性大腸炎モデルである雌 MDR1a KO マウス (n=12/群) にエトラシモド 1 及び 3mg/kg を 1 日 1 回 36 日間経口投与したとき、溶媒対照群と比較して体重増加量の減少 ( $p \leq 0.05$ , Student's t-test)、内視鏡スコアの重症度 [ $p \leq 0.05$ , Kruskal-Wallis test (w/Dunnett's post-hoc)]、結腸重量の増加 [ $p \leq 0.05$ , ANOVA (w/Dunnett's post-hoc)]、結腸の長さの短縮 [ $p \leq 0.05$ , ANOVA (w/Dunnett's post-hoc)] 及び結腸の重量/長さの比 [ $p \leq 0.05$ , ANOVA (w/Dunnett's post-hoc)] が有意に改善し、エトラシモド 3mg/kg では、結腸における炎症性サイトカイン (IL-10、CXCL9、IL-1 $\beta$ 、CXCL10、IL-6、CXCL1、TNF $\alpha$ 、IL-17A) のレベルが溶媒対照群と比較して有意に低下したが [ $p \leq 0.05$ , ANOVA (w/Dunnett's post-hoc)]、IL-4 及び IL-23 の濃度には有意差は認められなかった。

また、結腸の炎症、腺欠損、過形成、浮腫、好中球スコア及びリンパ球凝集体数などの複数のパラメータが改善し [ $p \leq 0.05$ , ANOVA/Kruskal-Wallis test (Dunnett's/Dunn's post-hoc)]、エトラシモド 1mg/kg 及び 3mg/kg で溶媒対照群と比較して血中リンパ球数が有意に減少した [ $p \leq 0.05$ , ANOVA (Dunnett's post hoc)]。さらに、エトラシモド 1mg/kg 及び 3mg/kg において、溶媒対照群と比較して脾臓のリンパ球レベルの有意な低下が認められた ( $p \leq 0.05$ , ANOVA [w/Dunnett's post-hoc])。

### ④マウスのコンカナバリン A 誘発肝炎モデルに対するエトラシモドの作用<sup>42)</sup>

雄 BALB/c マウス (n=10/群) にコンカナバリン A (12.5mg/kg) を静脈内投与した急性肝炎モデルにおける ALT 上昇 (溶媒群) に対して、エトラシモド 1 及び 3mg/kg (経口投与)、フィンゴリモド 1mg/kg (経口投与) あるいはプレドニゾン 25mg/kg (腹腔内投与) は、いずれも有意な抑制作用を示した。また、エトラシモド 1mg/kg 及び 3mg/kg は、肝臓における CD11b<sup>+</sup>を除く全種類のリンパ球数が減少させたが、血中においては CD4<sup>+</sup>細胞数のみを減少させた。

コンカナバリン A 誘発血清 ALT 増加に対するエトラシモドの作用

	溶媒	エトラシモド		フィンゴリモド	プレドニゾン
		1mg/kg	3mg/kg	1mg/kg	25mg/kg
ALT (IU/L)	1183	69	63	65	38
標準誤差	289	14	22	14	1
p 値 (溶媒との比較)	NA	0.0039	0.0038	0.0038	0.0033

NA: 該当なし

肝臓における単核球の表現型 (%)

細胞サブタイプ	溶媒	エトラシモド		フィンゴリモド	プレドニゾン
		1mg/kg	3mg/kg	1mg/kg	25mg/kg
CD3 <sup>+</sup>	13.12 (3.93)	9.00 <sup>a)</sup> (3.62)	7.32 <sup>a)</sup> (1.44)	4.47 <sup>a)</sup> (1.24)	12.47 (3.41)
CD4 <sup>+</sup>	5.65 (2.52)	0.81 <sup>a)</sup> (0.37)	0.69 <sup>a)</sup> (0.13)	0.60 <sup>a)</sup> (0.28)	2.54 <sup>a)</sup> (0.93)
CD8 <sup>+</sup>	2.40 (1.55)	0.35 <sup>a)</sup> (0.16)	0.36 <sup>a)</sup> (0.14)	0.14 <sup>a)</sup> (0.10)	1.18 <sup>a)</sup> (0.31)
CD19 <sup>+</sup>	6.16 (1.93)	4.24 <sup>a)</sup> (1.31)	4.69 (1.10)	3.27 <sup>a)</sup> (0.86)	4.00 <sup>a)</sup> (1.02)
CD11b <sup>+</sup>	3.30 (1.22)	6.72 <sup>a)</sup> (3.75)	5.40 <sup>a)</sup> (1.55)	3.41 (0.94)	8.12 <sup>a)</sup> (2.96)

a)  $p < 0.05$  (溶媒との比較)  
 平均値 (標準偏差)

血中における単核球の表現型 (%)

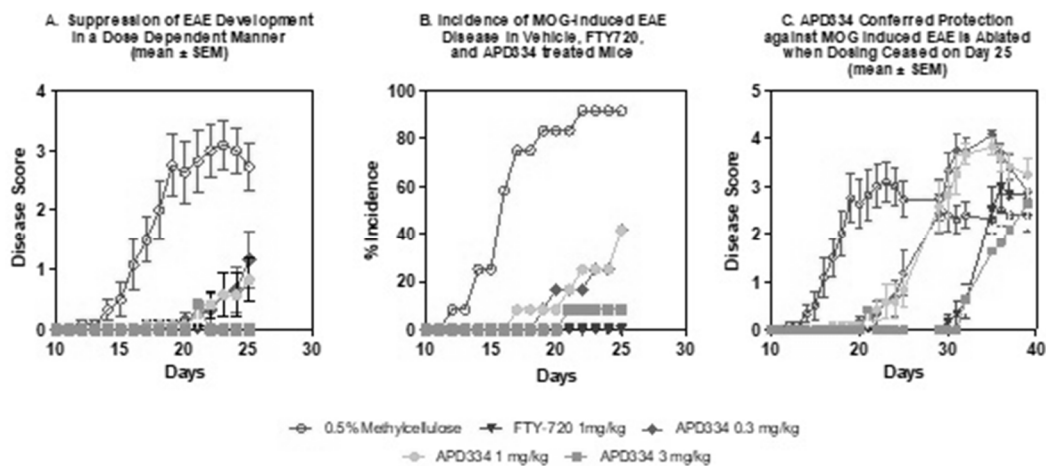
細胞サブタイプ	溶媒	エトラシモド		フィンゴリモド	プレドニゾロン
		1mg/kg	3mg/kg	1mg/kg	25mg/kg
CD3 <sup>+</sup>	3.50 (1.87)	4.56 (0.96)	4.00 (1.57)	1.81 <sup>a)</sup> (1.22)	2.88 (1.51)
CD4 <sup>+</sup>	0.48 (0.21)	0.29 <sup>a)</sup> (0.14)	0.14 <sup>a)</sup> (0.08)	0.15 <sup>a)</sup> (0.14)	0.56 (0.42)
CD8 <sup>+</sup>	0.04 (0.05)	0.04 (0.05)	0.01 (0.03)	0.00 <sup>a)</sup> (0.00)	0.09 (0.07)
CD19 <sup>+</sup>	9.92 (3.69)	9.83 (3.54)	9.47 (2.60)	4.38 <sup>a)</sup> (1.80)	13.05 (8.66)
CD11b <sup>+</sup>	45.79 (13.38)	37.49 (11.23)	34.67 (14.50)	45.29 (21.21)	34.79 (18.89)

a) p<0.05 (溶媒との比較)  
 平均値 (標準偏差)

⑤マウスのMOG誘発EAEモデルに対するエトラシモドの作用 (予防効果)<sup>43)</sup>

雌 C57BL/6 マウス (n=12/群) にミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (MOG<sub>35-55</sub>) 及び百日咳毒素を投与した実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルにエトラシモド 0.3、1 及び 3mg/kg/日又はフィンゴリモド 1mg/kg/日を試験 3 日から試験 25 日まで予防的に経口投与した。エトラシモド 0.3mg/kg/日以上及びフィンゴリモド 1mg/kg/日はMOG誘発EAEの疾患発症を抑制したが、投与終了時である試験 25 日以降では、エトラシモド及びフィンゴリモドによる予防効果が停止し、EAEの症状が進行した。

マウスのMOG誘発EAEモデルに対するエトラシモドの作用 (予防効果)



平均値±標準偏差 (n=12/群)

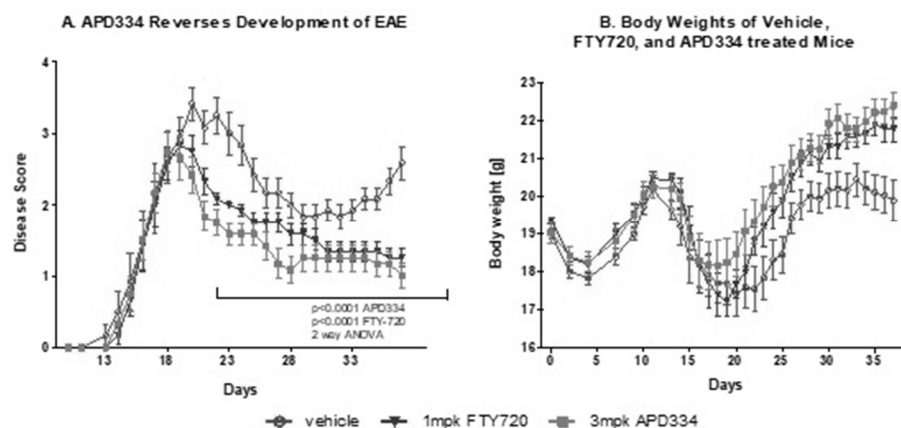
症状スコアリング: 0=健康、1=尾の下垂又は後肢の筋力低下、2=尾の下垂及び肢の筋力低下又は2肢以上の筋力低下、3=肢の重度の筋力低下又は肢の重度麻痺、4=2肢以上の麻痺、5=死亡

APD334: エトラシモド、FTY720: フィンゴリモド

### ⑥マウスのMOG誘発EAEモデルに対するエトラシモドの作用（治療効果）<sup>44)</sup>

雌 C57BL/6 マウス (n=12/群) に MOG<sub>35-55</sub> ペプチド及び百日咳毒素を投与した EAE モデルに EAE の病態が最大に達した試験 18 日から試験 37 日までエトラシモド 3mg/kg/日又はフィンゴリモド 1mg/kg/日を反復経口投与した。エトラシモド 3mg/kg/日及びフィンゴリモド 1mg/kg/日は、溶媒対照群における疾患スコアを有意に改善した。

#### マウスの MOG 誘発 EAE モデルに対するエトラシモドの作用（治療効果）



平均値±標準誤差 (n=12/群)

症状スコアリング：0=健康、1=尾の下垂又は後肢の筋力低下、2=尾の下垂及び肢の筋力低下又は2肢以上の筋力低下、3=肢の重度の筋力低下又は肢の重度麻痺、4=2肢以上の麻痺、5=死亡

ANOVA：分散分析、APD334：エトラシモド、FTY720：フィンゴリモド、mpk：mg/kg

### ⑦マウスのFITC誘発接触過敏症モデルに対するエトラシモドの作用<sup>45)</sup>

雌 BALB/c マウス (n=15/群) にフルオレセインイソチオシアネート異性体 I (FITC) を投与したアトピー性皮膚炎の接触過敏症モデルにエトラシモド 1 及び 3mg/kg/日又はトファシチニブ 20mg/kg/日を予防的又は治療的に反復経口投与した。

エトラシモド (1mg/kg/日及び 3mg/kg/日) の予防的投与は、疾患モデルマウスにおける耳介の肥厚の減弱並びに耳介組織内の CD4<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup> T 細胞の減少を示し、炎症組織及び血中のリンパ球数の減少、並びに組織中の IL-4、IL-6 及び TNF $\beta$ などの炎症性サイトカインの産生低下を伴っていた。また、エトラシモドの治療的投与は予防的投与と比較して全体的な効果は弱く、有効性は限定的であったが、免疫学的効果は類似していた。

### ⑧ラットのカラーゲン誘発関節炎モデルに対するエトラシモドの作用<sup>46)</sup>

雌 Lewis ラット (n=10/群) に不完全フロイントアジュバント及びウシ由来カラーゲンの皮下投与により誘発された炎症、軟骨破壊及び骨吸収に対してエトラシモド 0.3、1 及び 3mg/kg/日、フィンゴリモド 1mg/kg/日又はメトトレキサート 0.075mg/kg/日を反復経口投与した。エトラシモドの予防的投与により、すべての用量で足関節の直径の有意な減少 (溶媒対照群と比較して 3mg/kg/日で最大 96%減少) が認められ、1 及び 3mg/kg/日で膝関節及び足関節の病理組織学的スコアが改善した。エトラシモドの作用は、フィンゴリモド及びメトトレキサートの作用と類似していた。

### (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) 健康成人における単回投与 (APD334-001 試験)

(外国人データ)

健康成人 (30 例) に本剤 0.1mg (6 例)、0.35mg (6 例)、1mg (6 例)、3mg (6 例)、5mg (6 例) を単回経口投与したとき、エトラスシモドの  $C_{max}$  及び AUC は用量に比例して増加した<sup>47)</sup>。

本剤 0.1、0.35、1、3、5mg を健康成人に単回経口投与したときの  
血漿中薬物動態パラメータ

投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
0.1mg	1.73±0.61	6.0 (4.0-12.0)	79.8±21.3	37.4±5.6
0.35mg	6.28±0.36	7.0 (1.5-24.0)	268±31	30.7±2.7
1mg	17.2±5.5	6.0 (2.0-8.0)	793±168	32.8±5.0
3mg	60.5±11.7	3.5 (1.5-8.0)	2600±840	35.0±5.8
5mg	102±19	4.0 (3.0-6.0)	4390±610	33.8±2.3

算術平均値±標準偏差、 $T_{max}$ ：中央値 (範囲)

##### 2) 健康成人における反復投与 (APD334-109 試験)

(日本人及び外国人データ)

日本人及び白人の健康成人 (各 10 例) に本剤 2mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのエトラスシモドの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。 $C_{max}$  及び AUC<sub>tau</sub> を用量及び体重で補正すると、白人集団に対する日本人集団の幾何平均値の比の点推定値はほぼ 1 となり、集団間でのエトラスシモドの曝露量の違いは人種ではなく、主に体重の差に起因する。 $C_{max}$  及び AUC の個体間変動 (%CV) は、両集団を通じてそれぞれ 12%~24%及び 13%~28%であった<sup>3)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエトラスシモドとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

本剤 2mg を健康成人に単回及び反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

	測定時点 1 日目		測定時点 7 日目	
	日本人 (10 例)	白人 (10 例)	日本人 (10 例)	白人 (10 例)
$C_{max}$ (ng/mL)	45.0±6.30	29.5±3.64	91.4±21.1	73.8±13.6
$T_{max}$ (hr)	3.02 (2.00-5.03)	3.51 (2.00-5.00)	4.00 (2.00-12.1)	4.00 (2.98-6.00)
$AUC_{tau}$ (ng·hr/mL)	687±117	481±63	1570±317	1210±194
$t_{1/2}$ (hr)	—	—	39.4±5.09	41.7±9.14
$R_{ac}$ (AUC)	—	—	2.31±0.39	2.52±0.34
$C_{max}^{a)}$ (ng/mL) / (mg/kg)	1420.97 1.18 <sup>b)</sup> (1.03, 1.35) <sup>c)</sup>	1203.30 —	2843.31 0.95 <sup>b)</sup> (0.80, 1.14) <sup>c)</sup>	2982.12 —
$AUC_{tau}^{a)}$ (ng·hr/mL) / (mg/kg)	21596.08 1.10 <sup>b)</sup> (0.96, 1.27) <sup>c)</sup>	19595.71 —	49231.10 1.01 <sup>b)</sup> (0.85, 1.19) <sup>c)</sup>	48964.40 —

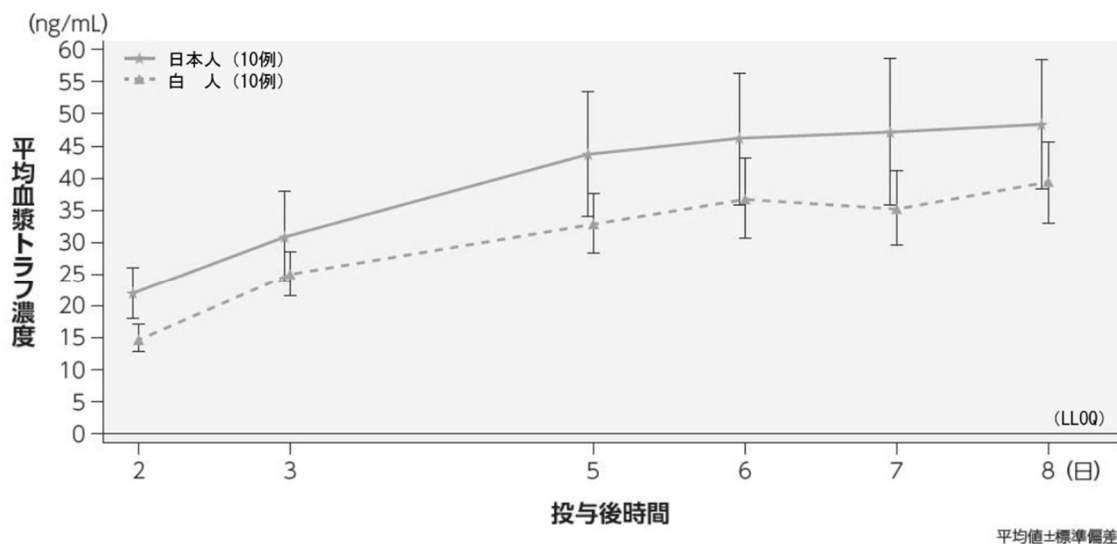
$C_{max}$ 、 $AUC_{tau}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $R_{ac}$  (累積係数) : 算術平均値±標準偏差、 $T_{max}$  : 中央値 (範囲)

a) 用量及び体重で補正した時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  : 幾何平均値

b) 幾何平均値の比 (日本人/白人)

c) 90%CI

日本人及び白人の健康成人 (各 10 例) に本剤 2mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、エトラシモドの曝露量が定常状態に達するまでの時間は、投与開始後 7 日以内であった<sup>3)</sup>。



本剤 2mg を健康成人に反復経口投与したときの血漿中トラフ濃度の推移

### 3) UC 患者における反復投与

(日本人及び外国人データ)

UC 患者を対象とした第Ⅲ相試験における事後パラメータ推定値を用い、本剤 2mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのシミュレーションからエトラシモドの薬物動態を予測したところ、 $AUC_{ss}$  は  $1980\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $C_{max,ss}$  は  $101\text{ng}/\text{mL}$  であった<sup>48)</sup>。

本剤 2mg を UC 患者に 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における  
薬物動態パラメータの予測値

	本剤 2mg
$AUC_{ss}$ (ng·h/mL)	1980 (1140, 3500)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	101 (60.1, 173)
$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	63.7 (34.4, 115)
$t_{1/2,eff}$ (hr)	33.9 (24.2, 48.4)
$t_{1/2,term}$ (hr)	132 (114, 160)

中央値 (95%CI)

### (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)

健康成人 (18 例) に高脂肪食摂取後に本剤 2mg を単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して  $T_{max}$  は 2 時間 (中央値) 遅延したが、 $C_{max}$  及び  $AUC$  に食事の影響は認められなかった<sup>49)</sup>。

#### 2) 併用薬の影響

##### ①併用薬がエトラシモドの薬物動態に及ぼす影響 (外国人データ)

##### a) フルコナゾール (CYP2C9 及び CYP3A を中程度に阻害する薬剤)

健康成人 (19 例) に、フルコナゾール 200mg を 15 日間 1 日 1 回反復経口投与し (1 日目は 400mg 投与)、5 日目に本剤 1mg を併用で単回経口投与したとき、エトラシモドの  $AUC$  は 84%増加した<sup>50)</sup>。

##### b) gemfibrozil※ (CYP2C8 を強く阻害する薬剤)

健康成人 (19 例) に、gemfibrozil 600mg を 15 日間 1 日 2 回反復経口投与し、5 日目に本剤 1mg を併用で単回経口投与したとき、エトラシモドの  $AUC$  は 36%増加した<sup>50)</sup>。

※gemfibrozil は本邦未承認

##### c) イトラコナゾール (CYP3A を強く阻害する薬剤)

健康成人 (19 例) に、イトラコナゾール 200mg を 13 日間 1 日 1 回反復経口投与し、5 日目に本剤 1mg を併用で単回経口投与したとき、エトラシモドの  $AUC$  は 32%増加した<sup>51)</sup>。

##### d) リファンピシン (CYP3A を強く誘導する薬剤、CYP2C8 及び CYP2C9 を中程度に誘導する薬剤)

健康成人 (18 例) に、リファンピシン 600mg を 15 日間 1 日 1 回反復経口投与し、8 日目に本剤 2mg を併用で単回経口投与したとき、エトラシモドの  $AUC$  は 49%減少した<sup>50)</sup>。

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエトラシモドとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

## ②エトラシモドが併用薬の薬物動態に及ぼす影響 (*in vitro*)<sup>52)</sup>

エトラシモドが CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B17 に対して臨床的に意味のある濃度で阻害作用を起こす可能性は低いと考えられた。

「VIII-7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法<sup>48)</sup>

ノンコンパートメント解析法又は母集団薬物動態解析により本剤の薬物動態パラメータを算出した。

### (2) 吸収速度定数<sup>48)</sup>

母集団薬物動態解析の結果、吸収速度定数は 1.58/h と推定された。

### (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 (10 例) に本剤 2mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの  $CL_{ss}/F$  の平均値は 0.98L/h であった<sup>53)</sup>。

### (5) 分布容積

(外国人データ)

健康成人 (10 例) に本剤 2mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの  $V_z/F$  の平均値は 66L であった<sup>53)</sup>。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法<sup>48)</sup>

0 次と 1 次の吸収過程を逐次的にモデル化した 2-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析

### (2) パラメータ変動要因<sup>48)</sup>

完了した第 I 相試験 (15 試験)、第 II 相試験 (3 試験) 及び第 III 相試験 (2 試験) の 20 試験の併合データを用いて、エトラシモドの母集団薬物動態解析を実施した。併合データには、本剤が投与された 1115 例から得られた 16428 点の血漿中濃度データを含めた。

内因性要因 (年齢、性別、疾患状態、体重、肝機能障害、腎機能障害、人種及び民族) 及び外因性要因 (喫煙及び剤形) による影響はわずかであり、用法及び用量を調整する必要のある内因性及び外因性要因はなかった。

## 4. 吸収

### (1) 吸収部位

該当資料なし

### (2) 吸収率

(*in vitro*)

エトラスシモドは透過性が高く、排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP による輸送をほとんど受けないと考えられた<sup>54)</sup>。

(外国人データ)

健康成人 (8 例) に <sup>14</sup>C 標識エトラスシモド 2mg を単回経口投与したとき、投与 240 時間後までに糞中に排泄された未変化体は少量 (投与した総放射能の 11.2%) であったことから、エトラスシモドの吸収率は高い。したがって、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは高い<sup>55)</sup>。

### (3) 腸肝循環

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット)

「VII-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット、ウサギ)

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児死亡率の増加及び催奇形性が認められている。ラットでは、外表奇形、内臓奇形及び内臓変異が、ウサギでは、内臓奇形、骨格奇形及び骨格変異がみられている<sup>56)</sup>。

(「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット)

ラットにおいて乳汁中に移行する可能性が示唆されている<sup>56)</sup>。

(「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

### (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)

ラットの組織分布<sup>57)</sup>

雌雄 Sprague Dawley ラットに <sup>14</sup>C 標識エトラスシモドを単回経口投与、また、雌雄 Long-Evans 有色ラットに <sup>14</sup>C 標識エトラスシモドを単回及び7日間反復経口投与した後の組織分布を評価した。

雌雄の Sprague Dawley ラット及び Long-Evans ラットに <sup>14</sup>C 標識エトラスシモドを 10mg/kg の用量で単回経口投与したとき、高い放射能濃度が認められたのは、消化管、消失器官（腎臓・肝臓）、心筋、分泌腺（副腎、甲状腺）、及び脳室周囲以外の中枢神経系組織（脊髄、小脳、大脳、延髄及び嗅脳）であった。雌雄 Sprague Dawley ラットでは褐色脂肪に高い放射能濃度が認められ、概して曝露量（AUC<sub>t</sub>）も高かった。いずれの系統においても、放射能は血液-脳関門、血液-精巣関門及び血液-卵巣関門を通過した。投与後 72 時間までの組織中：血中濃度の比は、消化管、尿管、消失器官（肝臓・腎臓）、皮膚、分泌腺、生殖器、脂肪及び中枢神経系を除いて概ね 2 倍未満となり、雌雄の Sprague Dawley ラット及び Long-Evans ラットでは、血液中と同程度の割合でほとんどの組織から放射能が消失することが示唆された。

雌雄 Long-Evans 有色ラットに <sup>14</sup>C 標識エトラスシモド 10mg/kg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、7 日後に高い放射能濃度が認められた臓器は、単回経口投与時と類似しており、加えて包皮腺及び卵巣においても高い放射能濃度が認められた。これらの組織の曝露量は概して高値を示した。さらに、皮膚（有色及び非有色）、精巣、脾臓及び胸腺の曝露量も同様に高値を示した。

雌雄 Long-Evans ラットへの <sup>14</sup>C 標識エトラスシモドの反復経口投与により、単回経口投与後に比べて曝露量は増加した。単回投与後と同様に、<sup>14</sup>C 標識エトラスシモド由来放射能は血液-脳関門、血液-精巣関門及び血液-卵巣関門を通過し、AUC 比も同程度に推移し消失した。このことから、放射能は曝露量が高い組織ほど血液より遅く消失し、曝露量が低い組織（AUC 比：2 未満）ほど血液と同等又はそれより速く消失することが示唆された。また、雌雄 Long-Evans ラットでは、非有色皮膚と比較して有色皮膚における放射能濃度はやや高く（2 倍未満）、メラニン含有組織に <sup>14</sup>C 標識エトラスシモド由来放射能が中等度に結合及び蓄積した。

血球移行性<sup>58)</sup>

ラット、イヌ、サル及びヒトの血液（いずれも n=3）を用いて、血球移行性に関する *in vitro* 評価を実施した。血液/血漿中濃度比（C<sub>b</sub>/C<sub>p</sub>）は、検討した <sup>14</sup>C 標識エトラスシモドの濃度範囲（100～2000ng/mL）において、ラットで 0.859～0.956、イヌで 0.647～0.755、サルで 0.828～0.999 及びヒトで 0.643～0.821 であり、<sup>14</sup>C 標識エトラスシモドは血液中の細胞外成分に分布する傾向が示された。

## (6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)

エトラスシモドのヒト血漿蛋白結合率は 97.9%であった<sup>58)</sup>。

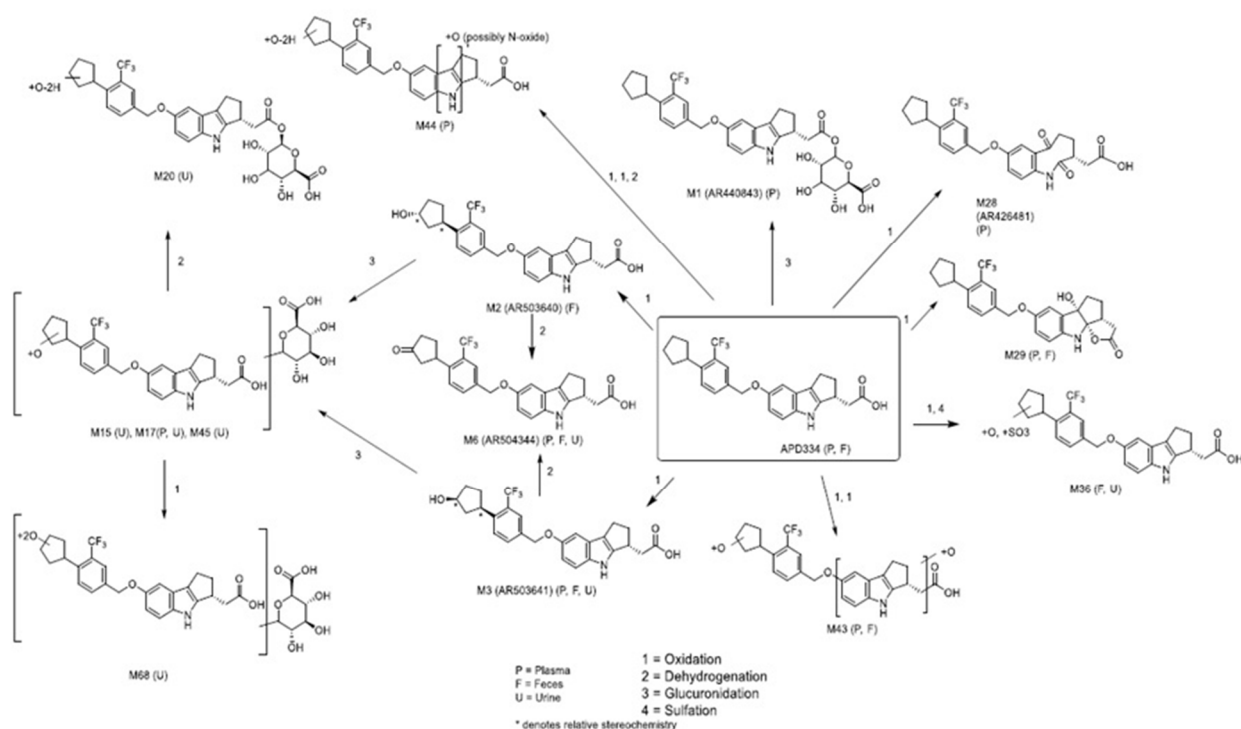
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

(外国人データ)

健康成人（8例）に<sup>14</sup>C標識エトラシモドを単回経口投与したとき、尿中に未変化体が検出されなかったことから、エトラシモドは主に肝代謝により消失すると考えられた。エトラシモドは、酸化、脱水素化、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合によって代謝され、血中に最も多く認められた代謝物は酸化代謝物であるM3及びM6であったが、いずれも総放射能の10%未満であった。血漿中で主に検出されたのはエトラシモド未変化体であり、血漿中総放射能の49%を占めた<sup>59)</sup>。



ヒトにおけるエトラシ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

(*in vitro*)

エトラシモドは、複数のCYP450分子種（CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4等）、非CYP450分子種の酸化酵素及びUGTなど、複数の異なる酵素を介して代謝され<sup>59)</sup>、単一の酵素による大きな影響を受けない<sup>50、51、55)</sup>。

エトラシモドはCYP2C8（38%）、CYP2C9（37%）及びCYP3A4（22%）によって主に水酸化体及び酸化体へと代謝され、CYP2C19及びCYP2J2によってもわずかに代謝される<sup>59)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

(外国人データ)

健康成人 (8 例) に  $^{14}\text{C}$  標識エトラスシモード 2mg を単回経口投与したとき、エトラスシモードの大部分が未変化体として吸収されており (約 83%)、初回通過効果が低いことが示された<sup>55)</sup>。

### (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)

健康成人 (8 例) に  $^{14}\text{C}$  標識エトラスシモード 2mg を単回経口投与したとき、血中に最も多く認められた代謝物は M3 及び M6 で、総放射能 ( $\text{AUC}_{312}$ ) のそれぞれ 8.3%及び 8.5%であった<sup>55)</sup>。

S1P 受容体に対する M3 及び M6 の活性については「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照。

## 7. 排泄

(外国人データ)

健康成人 (8 例) に  $^{14}\text{C}$  標識エトラスシモード 2mg を単回経口投与したとき、投与 336 時間後までに投与放射能の 82%が糞中、5%が尿中に排泄された。エトラスシモードの未変化体は糞中で検出されたが、尿中では検出されなかった<sup>55)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

(*in vitro*)<sup>52)</sup>

エトラスシモードは P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 の基質とはならず、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP を臨床的に意味のある濃度で阻害しなかった。

## 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

### (1) 腎機能障害

(外国人データ)

重度 (eGFR 29mL/min 以下 : 8 例) の腎機能障害者に本剤 2mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者 (eGFR 90mL/min 以上 : 8 例) と比較して、エトラスシモードの  $C_{\text{max}}$  及び AUC への影響は認められなかった<sup>60)</sup>。

### (2) 肝機能障害

(外国人データ)

軽度 (Child-Pugh 分類 A : 8 例)、中等度 (Child-Pugh 分類 B : 8 例) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C : 6 例) の肝機能障害者に本剤 2mg を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者 (14 例) と比較して、エトラスシモードの AUC がそれぞれ 13%、29%及び 57%増加した<sup>61)</sup>。

## 11. その他

該当資料なし

## 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 本剤の投与により一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延がみられ、特に本剤の投与初期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、2.4、8.1、9.1.1、10.2、11.1.6 参照]
- 1.3 黄斑浮腫等の眼疾患があらわれることがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。 [8.5、9.1.3、11.1.1 参照]
- 1.4 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。 [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を設定した。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、他の S1P 受容体調節薬の電子添文を参考に注意喚起を設定した。
- 1.2 心拍数減少及び房室伝導遅延は本剤の投与開始初期に生じる可能性が高いことから、適切な処置が行える管理下で本剤の投与を開始するよう、ファイザー社の企業中核データシート (CCDS : Company Core Data Sheet) 及び他の S1P 受容体調節薬の電子添文を参考に注意喚起を設定した。
- 1.3 黄斑浮腫等の眼疾患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よう、他の S1P 受容体調節薬の電子添文を参考に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、他の S1P 受容体調節薬の電子添文を参考に注意喚起を設定した。

## 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 重篤な感染症のある患者 [7.1、8.3、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]
- 2.3 本剤投与開始前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、8.1、9.1.1、10.2、11.1.6 参照]
- 2.4 モビッツⅡ型第2度房室ブロック又は第3度房室ブロック、洞不全症候群、洞房ブロックの既往又は罹患のある患者（ペースメーカー使用患者を除く） [1.2、8.1、9.1.1、10.2、11.1.6 参照]
- 2.5 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

### <解説>

- 2.1 他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に、一般的な注意喚起として設定した。
- 2.2 本剤の免疫抑制作用により感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）のリスクを増大させる可能性があるため、他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。
- 2.3、2.4 本剤は徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクがあることから、CCDS及び他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。
- 2.5 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増殖し、病原性をあらわす可能性があることから、CCDS及び他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。
- 2.6 非臨床試験結果において胚・胎児毒性が認められていることから、新記載要領の基準に従い、他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。

## 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」を参照すること。

## 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」を参照すること。

## 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 一過性の心拍数減少、房室伝導遅延があらわれることがあるため、本剤投与開始前に、心電図検査を行い、心伝導系に異常がないか確認すること。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。特に本剤の投与初期（休薬後の投与再開時を含む）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。[1. 2、2. 3、2. 4、9. 1. 1、10. 2、11. 1. 6 参照]
- 8.2 浮動性めまいが報告されているため、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.3 感染症のリスクが増大するおそれがあるため、以下の点に注意すること。[2. 2、7. 1、9. 1. 2、10. 2、11. 1. 2-11. 1. 4 参照]
- ・本剤投与開始前に、リンパ球数を含めた全血球数の検査値を確認し、本剤投与中も定期的に検査を実施すること。リンパ球数が  $200/\text{mm}^3$  未満となった場合には休薬して、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  $500/\text{mm}^3$  超を目安とし、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。
  - ・本剤の末梢血リンパ球数減少などの薬力学的な作用は、最終投与から約 2 週間持続する可能性があるため、投与終了後においても感染症に対する注意を継続すること。
- 8.4 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、過去 6 ヶ月以内の肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン等）を確認し、以降も定期的に肝機能検査を実施すること。[9. 3、11. 1. 5、16. 6. 2 参照]
- 8.5 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に眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。本剤投与中に視覚の変化が認められた場合にも、眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。[1. 3、9. 1. 3、11. 1. 1 参照]
- 8.6 スフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節薬を投与した患者において、皮膚悪性腫瘍を含む悪性腫瘍が報告されていることから、悪性腫瘍の発現には注意すること。

### <解説>

- 8.1 一過性の心拍数減少、房室伝導遅延があらわれることがあるため、本剤投与開始前に、心電図検査を行い、心伝導系に異常がないか確認する必要があることから、CCDS を参考に設定した。
- 8.2 浮動性めまいが報告されているため、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させる必要があることから、CCDS を参考に設定した。
- 8.3 本剤の免疫抑制作用により感染のリスクを増大させる可能性があり、本剤の免疫抑制作用は最終投与から約 2 週間持続する可能性があることから、注意喚起するため、CCDS、米国添付文書及び他の S1P 受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。
- 8.4 本剤投与により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、CCDS を参考に設定した。
- 8.5 本剤投与により黄斑浮腫があらわれることがあり、黄斑浮腫の状態を長期間放置すると失明に至る可能性があることも考慮し、注意喚起をするため、CCDS を参考に設定した。
- 8.6 他の S1P 受容体調節薬を投与した患者において、皮膚悪性腫瘍を含む悪性腫瘍が報告されていることから、注意喚起するため、CCDS を参考に設定した。

## 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

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 徐脈性不整脈及び房室伝導遅延のリスクが高い患者

以下のような患者に本剤を投与する前に、循環器を専門とする医師へ相談し、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。

- ・ 顕著なQT延長のある患者（男性：QTcF $\geq$ 450msec、女性：QTcF $\geq$ 470msec）
- ・ Ia群又はIII群の抗不整脈薬による治療を要する不整脈のある患者
- ・ 不安定な虚血性心疾患、心不全、心停止の既往歴、脳血管疾患、又はコントロールされていない高血圧のある患者（過去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を除く）
- ・ 安静時心拍数が50bpm未満の患者
- ・ 症候性徐脈、再発性心原性失神、又は未治療の重度睡眠時無呼吸の既往歴のある患者
- ・ モビッツI型第2度房室ブロックの既往歴のある患者（ペースメーカー使用患者を除く）

本剤投与開始前に、脈拍、血圧及び心電図を測定すること。初回投与後4時間は継続して脈拍及び血圧を測定し、初回投与から4時間後に心電図を測定すること。脈拍、血圧又は心電図に異常が認められた場合は、回復するまでさらに継続して脈拍、血圧及び心電図を測定すること。処置が必要な場合は、一晩測定を続け、本剤の2回目の投与時にも、初回投与時と同様に脈拍、血圧及び心電図を測定すること。なお、本剤を休薬し、投与再開する場合も、同様の測定を行うこと。

また、本剤投与中は、患者の状態に応じて、脈拍、血圧及び心電図の測定を検討すること。

[1.2、2.3、2.4、8.1、10.2、11.1.6参照]

##### 9.1.2 感染症のある患者（重篤な感染症のある患者を除く）

[2.2、7.1、8.3、10.2、11.1.2参照]

##### 9.1.3 糖尿病、ぶどう膜炎、網膜疾患のある患者又はこれらの既往歴のある患者

黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に、眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。定期的な眼科学的検査の間隔と内容は患者の状態に応じて眼科医と連携して決定すること。[1.3、8.5、11.1.1参照]

##### 9.1.4 重度の呼吸器疾患を有する患者

重度の呼吸器疾患を有する患者には本剤を慎重に投与すること。症状が悪化するおそれがある。[15.1.1参照]

#### <解説>

- 9.1.1 徐脈性不整脈及び房室伝導遅延のリスクを最小化するための対策として、CCDS及び他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。
- 9.1.2 本剤の免疫抑制作用により感染のリスクを増大させる可能性があるため、他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。
- 9.1.3 臨床試験において、ベースラインの眼科検査で異常を認めず本剤投与により黄斑浮腫を発症した患者は、黄斑浮腫に対するリスク因子を有しており、投与開始から4ヵ月以内に当該事象を発症したことから、黄斑浮腫を発症するリスクが高い患者に対する眼科フォローアップ検査の時間間隔と内容について注意喚起をするため、CCDS及び他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。
- 9.1.4 本剤の臨床試験において、呼吸機能検査値に臨床的に意義のある変化は認められなかったが、他のS1P受容体調節薬で呼吸器関連事象の発現が認められていること、及び本剤の臨床試験には呼吸機能が低下している患者は除外されたことを踏まえ、重度の呼吸器疾患を有する患者に本剤を投与する場合には、症状が増悪するおそれがあることを注意喚起するため、CCDS及び他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。

(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

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。[8.4、11.1.5、16.6.2 参照]

<解説>

肝機能障害により本剤の曝露量が増加するが、第Ⅲ相試験では肝機能障害を有する患者は組み入れられなかったことから、肝機能障害を有する患者に本剤を投与する場合の安全性は不明であり、症状が悪化するおそれがあるため、設定した。

「Ⅶ-10. (2) 肝機能障害」の項参照

(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、本剤の投与を開始する前に、本剤が胎児に重篤な悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明すること。本剤投与中及び最終投与後7日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。また、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>

非臨床試験結果において胚・胎児毒性が認められていることから、CCDS 及び他の S1P 受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。

(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。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット及びウサギ）が認められている。ラットでは、外表奇形、内臓奇形及び内臓変異が、ウサギでは、内臓奇形、骨格奇形及び骨格変異がみられている<sup>56)</sup>。これらの変化は、臨床用量（2mg）投与時のヒト曝露量の約5倍以上の曝露量で認められている。[2.6、9.4 参照]

<解説>

非臨床試験結果において胚・胎児毒性が認められていることから、新記載要領の基準に従い設定した。

「Ⅸ-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行する可能性が示唆されている<sup>56)</sup>。

#### <解説>

非臨床試験結果において乳汁中に移行する可能性が示唆されていることから、新記載要領の基準に従い設定した。

「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

## (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>

本剤の臨床試験で16歳未満の患者を除外していたため、CCDSに基づき設定した。

## (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。一般に生理機能が低下していることが多い。

#### <解説>

高齢者における臨床使用経験は限られていることから、安全性へのリスクを最小化するための対策として、CCDSを参考に設定した。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

エトラシモドは主にCYP2C8、CYP2C9及びCYP3Aによって代謝される。[16.4、16.7.1-16.7.4参照]

## (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 （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） [2.5参照]	生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。生ワクチンを接種する必要がある場合、本剤投与開始4週間以上前に接種すること。また、本剤の投与中及び投与終了後最低2週間は接種を避けること。	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増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

#### <解説>

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増殖し、病原性をあらわす可能性があることから、CCDS及び他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。

(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、CYP2C9 又は CYP3A を阻害する薬剤 フルコナゾール等 [16.7.1 参照]	単剤又は複数の薬剤の組み合わせにより CYP2C8、CYP2C9 又は CYP3A のうち少なくとも 2 種類を阻害する薬剤を本剤と併用すると、本剤の曝露量が増加する可能性がある。このような薬剤は併用しないことが望ましい。 CYP2C9 の Poor metabolizer (PM) である患者又は疑いのある患者は、CYP2C8 又は CYP3A のうち少なくとも 1 種類を阻害する薬剤を本剤と併用すると、本剤の曝露量が増加する可能性がある。このような薬剤は併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が阻害され、曝露量が増加する可能性がある。
CYP2C8、CYP2C9 又は CYP3A を誘導する薬剤 リファンピシン等 [16.7.4 参照]	単剤又は複数の薬剤の組み合わせにより CYP2C8、CYP2C9 又は CYP3A のうち少なくとも 2 種類を中程度以上に誘導する薬剤を本剤と併用すると、本剤の曝露量が減少し、有効性が減弱する可能性がある。このような薬剤は併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が促進され、曝露量が減少する可能性がある。
β 遮断薬 アテノロール プロプラノロール等 [1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、11.1.6 参照]	本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延があらわれる可能性がある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	心拍数減少に付加的に作用する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 カルシウムチャネル拮抗薬等 ベラパミル ジルチアゼム等 [1. 2、2. 3、2. 4、8. 1、9. 1. 1、11. 1. 6 参照]	本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延があらわれる可能性がある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数減少に付加的に作用する可能性がある。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 クラス I a 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 [1. 2、2. 3、2. 4、8. 1、9. 1. 1、11. 1. 6 参照]	本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延があらわれる可能性がある。また、それにより QT 延長及び Torsade de pointes を生じる可能性がある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数減少に付加的に作用する可能性がある。
抗腫瘍薬 免疫調節剤 免疫抑制剤等 ミトキサントロン等 [2. 2、7. 1、8. 3、9. 1. 2、11. 1. 2 参照]	これらの薬剤と併用する場合、及び本剤投与中止後数週間以内にこれらの薬剤を投与する場合は注意すること。	免疫系へ付加的な影響を及ぼす可能性がある。
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与中止 2 週間後までは不活化ワクチンの接種の効果が減弱する可能性がある。	免疫系に抑制的な作用を及ぼす可能性がある。

<解説>

CYP2C8、CYP2C9 又は CYP3A を阻害する薬剤、CYP2C8、CYP2C9 又は CYP3A を誘導する薬剤  
薬物相互作用試験の結果及び CCDS に基づき設定した。

「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照

**β 遮断薬、心拍数を低下させる可能性のある薬剤、QT 延長を起こすことが知られている薬剤**

徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクがあることから、CCDS 及び他の S1P 受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。なお、β 遮断薬を投与中の患者への本剤の投与については、本剤を継続投与したときの心拍数はβ 遮断薬の有無で明らかな違いは認められなかったものの、本剤の徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクに加え、本剤を初回投与したとき、β 遮断薬が安定的に投与されている患者においても一定の心拍数の低下作用が認められたことを踏まえると、β 遮断薬を投与中の患者に本剤を投与したときに房室伝導遅延が生じる懸念があるため、注意喚起することとした。

**抗腫瘍薬、免疫調節剤、免疫抑制剤等**

感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）のリスクを最小化するための対策として、CCDS 及び他の S1P 受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。

**不活化ワクチン**

CCDS 及び他の S1P 受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。

## 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 黄斑浮腫 (0.1%)

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、8.5、9.1.3 参照]

###### 11.1.2 感染症 (0.9%)

重篤な感染症があらわれた場合には、休業し、適切な処置を行うこと。[2.2、7.1、8.3、9.1.2、10.2 参照]

###### 11.1.3 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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

###### 11.1.4 リンパ球減少

リンパ球数減少 (5.8%、28.0%)<sup>注)</sup> 及びリンパ球減少症 (7.8%、10.8%)<sup>注)</sup> があらわれることがある。[8.3 参照]

注) 発現頻度は以下の順に記載した。

- 本剤 2mg を投与された日本人を含む 1037 例 (6 試験、最長投与期間 163.0 週、投与期間の中央値 49.57 週)
- 本剤 2mg を投与された日本人 93 例 (4 試験、最長投与期間 203.0 週、投与期間の中央値 78.14 週)

###### 11.1.5 肝機能障害 (0.7%)

悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸、暗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には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[8.4、9.3、16.6.2 参照]

###### 11.1.6 徐脈性不整脈 (徐脈 : 1.5%、房室ブロック : 0.6%)

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、2.4、8.1、9.1.1、10.2 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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### <解説>

- 11.1.1 黄斑浮腫のリスクを最小化するための対策として、CCDS を参考に設定した。頻度は「VIII-8. (2) その他の副作用」の項に記載の併合解析結果に基づき記載した。
- 11.1.2、11.1.3 感染症(進行性多巣性白質脳症を含む)のリスクを最小化するための対策として、CCDS を参考に設定した。頻度は「VIII-8. (2) その他の副作用」の項に記載の併合解析結果に基づき記載した。

- 11.1.4 リンパ球数減少のリスクを最小化するための対策として、他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。頻度はAPD334-003試験、APD334-301試験、APD334-302試験、APD334-005試験、APD334-303試験及びES101002試験 (All UC Pool) 並びにAPD334-203試験、APD334-302試験、APD334-308試験及びAPD334-303試験に参加している日本人集団 (Japanese All UC Pool) で本剤2mgを投与された症例に発現した副作用を併合解析した結果に基づき記載した。
- 11.1.5 肝機能障害のリスクを最小化するための対策として、他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。頻度は「VIII-8. (2) その他の副作用」の項に記載の併合解析結果に基づき記載した。
- 11.1.6 徐脈性不整脈 (伝導障害を含む) のリスクを最小化するための対策として、他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。頻度は「VIII-8. (2) その他の副作用」の項に記載の併合解析結果に基づき記載した。
- 11.1.7 可逆性後白質脳症症候群、痙攣のリスクを最小化するための対策として、他のS1P受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。頻度は「VIII-8. (2) その他の副作用」の項に記載の併合解析結果に基づき記載した。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	0.3~1%	0.3%未満
感染症及び寄生虫症			尿路感染
血液及びリンパ系障害			好中球減少症
代謝及び栄養障害		高コレステロール血症	高カリウム血症、食欲減退
神経系障害	浮動性めまい、頭痛	傾眠	頭部不快感、片頭痛
眼障害			視力障害
耳及び迷路障害			耳鳴
血管障害			高血圧
胃腸障害		悪心、潰瘍性大腸炎、腹部膨満、嘔吐	口内炎
皮膚及び皮下組織障害			寝汗
一般・全身障害及び投与部位の状態			発熱、疲労、非心臓性胸痛、無力症
臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	ALT 増加、肝酵素上昇、AST 増加	血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少

国内第II相試験、海外第II相試験、国際共同第III相試験、国内第III相試験及び海外第III相試験の結果 (673例) から算出した。

### <解説>

APD334-003試験、APD334-005試験、APD334-203試験、APD334-301試験、APD334-302試験及びAPD334-308試験で本剤2mgを投与された症例に発現した副作用を併合解析した結果に基づき、2例以上発現している副作用を記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

APD334-003 試験、APD334-005 試験、APD334-203 試験、APD334-301 試験、APD334-302 試験及び APD334-308 試験で認められた副作用発現頻度一覧表

器官分類 集計用語	本剤 2mg/日 (673 例)	
	例数	頻度 (%)
副作用発現例数	102	15.2
感染症及び寄生虫症	6	0.9
尿路感染	2	0.3
COVID-19	1	0.1
ウイルス性上気道感染	1	0.1
咽頭炎	1	0.1
上気道感染	1	0.1
血液及びリンパ系障害	6	0.9
リンパ球減少	3	0.4
好中球減少症	2	0.3
貧血	1	0.1
代謝及び栄養障害	10	1.5
高コレステロール血症	3	0.4
高カリウム血症	2	0.3
食欲減退	2	0.3
高トリグリセリド血症	1	0.1
脂肪腫症	1	0.1
食欲亢進	1	0.1
神経系障害	24	3.6
浮動性めまい	10	1.5
頭痛	8	1.2
傾眠	3	0.4
頭部不快感	2	0.3
片頭痛	2	0.3
記憶障害	1	0.1
振戦	1	0.1
神経学的症状	1	0.1
味覚障害	1	0.1
眼障害	5	0.7
黄斑浮腫	1	0.1
眼充血	1	0.1
眼痛	1	0.1
視神経乳頭浮腫	1	0.1
視力障害	1	0.1
変視症	1	0.1
霧視	1	0.1

器官分類 集計用語	本剤 2mg/日 (673 例)	
	例数	頻度 (%)
耳及び迷路障害	2	0.3
耳鳴	2	0.3
血管障害	3	0.4
血種	1	0.1
高血圧	1	0.1
末梢冷感	1	0.1
胃腸障害	19	2.8
悪心	6	0.9
潰瘍性大腸炎	5	0.7
腹部膨満	4	0.6
嘔吐	3	0.4
口内炎	2	0.3
下腹部痛	1	0.1
下痢	1	0.1
鼓腸	1	0.1
腹痛	1	0.1
便秘	1	0.1
肛門そう痒症	1	0.1
皮膚及び皮下組織障害	4	0.6
寝汗	2	0.3
皮膚乾燥	1	0.1
皮膚血管炎	1	0.1
一般・全身障害及び投与部位の状態	11	1.6
発熱	2	0.3
疲労	2	0.3
非心臓性胸痛	2	0.3
無力症	2	0.3
異常感	1	0.1
倦怠感	1	0.1
口渇	1	0.1
不快感	1	0.1
臨床検査	23	3.4
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	8	1.2
ALT 増加	6	0.9

器官分類 集計用語	本剤 2mg/日 (673 例)	
	例数	頻度 (%)
肝酵素上昇	4	0.6
AST 増加	3	0.4
血中アルカリホスファターゼ増加	2	0.3
体重減少	2	0.3
トランスアミナーゼ上昇	1	0.1
肝機能検査異常	1	0.1
好中球数減少	1	0.1
心電図異常 T 波	1	0.1
心拍数減少	1	0.1
心拍数増加	1	0.1
心臓障害	13	1.9
徐脈	10	1.5
房室ブロック	4	0.6
動悸	1	0.1
洞性不整脈	1	0.1
肝胆道系障害	6	0.9
肝機能障害	5	0.7
胆汁うっ滞	1	0.1

器官分類 集計用語	本剤 2mg/日 (673 例)	
	例数	頻度 (%)
筋骨格系及び結合組織障害	3	0.4
関節障害	1	0.1
関節痛	1	0.1
筋骨格痛	1	0.1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3	0.4
咳嗽	1	0.1
呼吸困難	1	0.1
鼻出血	1	0.1
精神障害	2	0.3
激越	1	0.1
不眠症	1	0.1
生殖系及び乳房障害	1	0.1
陰茎弯曲症	1	0.1
妊娠、産褥及び周産期の状態	1	0.1
無胎芽妊娠	1	0.1

MedDRA/J ver. 25.1

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

13. 過量投与

本剤を過量投与した場合は、徐脈の徴候及び症状の観察を行い、入院下での経過観察も考慮すること。経過観察中は、心拍数、血圧及び心電図を定期的に測定すること。なお、本剤に特異的な解毒薬はない。本剤による心拍数の減少に対しては、アトロピン硫酸塩水和物の静注投与により回復する可能性がある。

<解説>

CCDS を参考に設定した。

## 11. 適用上の注意

### 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>

本剤の包装形態は、PTP 包装であるため、「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) QA44 に基づき、設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与により努力性肺活量や 1 秒努力呼気量の低下があらわれることがある。[9.1.4 参照]

#### <解説>

本剤の臨床試験において、呼吸機能検査値に臨床的に意義のある変化は認められなかったが、他の S1P 受容体調節薬で呼吸器関連事象の発現が認められていること、及び本剤の臨床試験には呼吸機能が低下している患者は除外されたことを踏まえ、重度の呼吸器疾患を有する患者に本剤を投与する場合には、症状が増悪するおそれがあることを注意喚起するため、CCDS 及び他の S1P 受容体調節薬の電子添文を参考に設定した。

### (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

15.2.1 2 年間のマウスがん原性試験において、血管腫及び血管肉腫の発現率増加が認められた。これらの変化に関する無影響量は 2mg/kg/日であり、そのときの曝露量は臨床用量 (2mg) 投与時のヒト曝露量の約 19 倍である<sup>62)</sup>。

15.2.2 イヌを用いた反復投与毒性試験において、評価を行った最低用量である 1mg/kg/日から心臓左心室の動脈壁の肥大や過形成が認められた<sup>63)</sup>。

#### <解説>

非臨床試験結果に基づき設定した。

「IX-2. (4) がん原性試験」の項参照

## 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<sup>64)</sup>

中枢神経系、呼吸器系及び心血管系についての安全性薬理試験の結果を以下に示す。

試験項目	動物種／細胞 (性別、動物数)	投与方法	投与量又は濃度	特記すべき所見
中枢神経系	ラット (雄、6/群)	単回経口 投与	25、150、 350mg/kg	350mg/kg：軽度かつ一過性の眼球突出が認められたが、観察期間終了時までには回復した。
呼吸器系	ラット (雄、8/群)	単回経口 投与	25、150、 350mg/kg	呼吸機能に対する影響は認められなかった。
心血管系	hERG 試験	hERG 発現 HEK293 細胞 (3/群)	<i>in vitro</i> 1、3 $\mu$ mol/L	hERG 電流が 1 及び 3 $\mu$ mol/L でそれぞれ 31.4 $\pm$ 1.5%、58.9 $\pm$ 2.0%増加した(平均値 $\pm$ 標準誤差)。hERG 電流阻害に対する IC <sub>50</sub> 値は得られなかった。
	心電図 (テレメトリー)	イヌ (雌雄、各 4/群)	経口投与 7 日間隔 で各用量 を投与	10、20、40mg/kg 40mg/kg：投与後約 2~4 時間に収縮期血圧(11.7%)、拡張期血圧(14.2%)及び平均動脈圧(12.4%)の一過性の上昇(対照群との比較)が認められた。 心拍数、脈圧、体温又は心電図パラメータ(補正 QT 間隔を含む)は、いずれの投与量においてもエトラスシモードに関連する影響は認められなかった。

投与量及び濃度はエトラスシモードとして表記した。

#### (3) その他の薬理試験

(参考情報)

##### 副次的薬理試験<sup>65)</sup>

- 1) 受容体、イオンチャネル及び神経伝達物質トランスポーターに対するエトラスシモードの結合親和性  
放射性リガンド結合アッセイにより 97 の受容体、イオンチャネル及び神経伝達物質トランスポーターに対するエトラスシモード (10  $\mu$ mol/L) のオフターゲット作用を評価した結果、6 つの標的 GPCR [アデノシン A<sub>2a</sub>、A<sub>3</sub>、CCK<sub>2</sub> (CCK<sub>B</sub>)、CXCR2 (IL-8<sub>B</sub>)、5-HT<sub>3</sub> 及びグルカゴン受容体] に対して、顕著 (50%以上の阻害) に結合を阻害し、ドパミン D<sub>2S</sub>、D<sub>3</sub> 及び 5-HT<sub>1A</sub> の 3 つの標的に対して、中等度 (20%~50%の阻害又は活性) に結合を阻害した。その後の評価では、これらに対する阻害定数 (K<sub>i</sub>) は、 $\mu$ mol/L オーダーでのみ作用が認められ、評価した 9 つの受容体のいずれにおいても、エトラスシモードは放射性リガンドと臨床的に意味のある濃度で競合しなかった。

エトラシモドによる放射性リガンドに対する中等度～顕著な結合阻害

受容体 <sup>a)</sup>	阻害率 (%)	Ki (μmol/L)
5-HT <sub>1A</sub>	46	11.0
5-HT <sub>3</sub> <sup>b)</sup>	60	15.0
アデノシン A <sub>2A</sub>	62	8.8
アデノシン A <sub>3</sub>	99	2.0
CCK <sub>2</sub> (CCK <sub>B</sub> )	91	3.8
CXCR2 (IL-8 <sub>B</sub> )	73	4.0
ドパミン D <sub>2S</sub> <sup>b)</sup>	45	4.7
ドパミン D <sub>3</sub> <sup>b)</sup>	46	3.1
グルカゴン受容体 <sup>c)</sup>	88	2.2

a) 特に記載のない限り、アゴニスト型放射性リガンド及び遺伝子組み換えヒト型受容体発現細胞から単離した膜を用いた。

b) アンタゴニスト型放射性リガンド

c) ヒト IM-9 細胞 (細胞質) から単離された膜に発現する内因性受容体

2) エトラシモドの酵素活性に対する阻害作用

13種の酵素に対するエトラシモド (10 μmol/L) の阻害活性を評価した結果、いずれに対してもエトラシモドによる50%以上の阻害作用は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>66)</sup>

動物種 (性別、動物数)	投与方法	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス (雌雄、各3/群)	経口投与	30、100、300、 1000	1000mg/kg: 瀕死状態のため安楽殺 (雌1)、軽微な体重の減少 (雌雄) 概略の致死量は 1000mg/kg、最大耐量 (MTD) は 300mg/kg と考えられた。
イヌ (雌雄、各1)	用量漸増 経口投与	100、300、 1000	100 及び 300mg/kg: リンパ球数及び未分類細胞数の減少 概略の致死量及び MTD は 1000mg/kg 超と判断した。

投与量はエトラシモドとして表記した。

(2) 反復投与毒性試験<sup>63)</sup>

動物種 (性別、動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
マウス (雌雄、各 25/群)	経口投与 3 ヶ月間	20、60、200	20	20mg/kg/日以上：総白血球数及びリンパ球数の減少、総蛋白及びグロブリンの減少、赤血球数の増加、総ビリルビンの上昇、肺重量及び肝臓重量の増加、脾臓重量の減少、肝臓の小葉中心性肥大 60mg/kg/日以上：肺胞組織球症、肺のフィブリン沈着 200mg/kg/日：一般状態変化（瀕死状態、閉眼、皮膚の弾力性の低下、被毛の汚れ、皮膚の冷感、活動性低下、皮膚の白色化、呼吸困難／努力呼吸、脱水、円背位、糞便減少、削瘦）、クレアチニンの増加、甲状腺／副甲状腺重量の増加、甲状腺の変性／炎症、体重の低値、摂餌量の減少
ラット (雌雄、各 10～15/群)	経口投与 4 週間 (4 週間の回復期間)	25、150、350/250 <sup>a)</sup> 、500 <sup>b)</sup>	150	25mg/kg/日以上：体重増加抑制及び摂餌量の減少、血中リンパ球数の減少、APTT 及び PT の延長、コレステロールの増加、総ビリルビンの増加、リンパ球の減少、リンパ球の壊死及び過形成（脾臓、胸腺及び腸管膜リンパ節）、肝細胞壊死を伴う肝細胞肥大、脾臓及び前立腺の重量の減少、肺重量の増加 150mg/kg/日以上：肝臓重量の増加 350/250mg/kg/日：死亡、脾臓サイズの縮小、一般状態変化（糞便減少／無便、活動性低下、衰弱、立毛、削瘦、鼻／眼／口周囲の赤／黒／褐色物、肛門性器周囲の毛の黄／褐色変色、爪先立ち歩行、円背位、平伏歩行、四肢の開脚、呼吸困難、側臥位、正向反射の消失・異常、軟便、流涎） 500mg/kg/日：一般状態変化（瀕死状態、四肢機能異常、振戦、皮膚の冷触感、浅速呼吸、流涎）
ラット (雌雄、各 15/群)	経口投与 3 ヶ月間 (4 週間の回復期間)	25、100、200	200	25mg/kg/日以上：体重増加抑制、摂餌量の減少、血中リンパ球数及び総白血球数の減少、好酸球数、好塩基球数及び未分類細胞数の減少、総ビリルビンの増加、ALP の増加、グルコース及びトリグリセリドの減少、コレステロールの増加、総蛋白及びグロブリンの減少、脾臓重量の減少、肝臓重量の増加、リンパ球減少（脾臓及び腸管膜リンパ節）、リンパ球過形成（胸腺髓質）、洞組織球増加（下顎リンパ節及び腸管膜リンパ節）、小葉中心性肝細胞肥大 100mg/kg/日以上：APTT 及び PT の延長 200mg/kg/日以上：甲状腺／副甲状腺の重量の増加、甲状腺肥大

動物種 (性別、動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット (雌雄、各 15～ 20/群)	経口投与 6 ヶ月間 (4 週間の 回復期間)	25、75、150、 250	150	25mg/kg/日以上：血中リンパ球数及び総白血球数の減少、単球数、好酸球数、好塩基球数及び大型非分類細胞数の減少、総ビリルビンの増加、トリグリセリドの減少、脾臓重量の減少、肺重量の増加、肝変異細胞巣、小葉中心性肝細胞肥大及び胆管過形成の発現頻度の上昇、リンパ球減少(脾臓辺縁帯及び腸間膜リンパ節)、リンパ球又は形質細胞の過形成(胸腺及び腸間膜リンパ節の髓質)、腸間膜リンパ節の洞組織球増加及び洞赤血球増加/赤血球貪食、胸腺上皮細胞過形成 75mg/kg/日以上：体重増加抑制、摂餌量の減少、PTの延長、グルコースの減少、コレステロールの増加、肝臓重量の増加、甲状腺濾胞細胞肥大 150mg/kg/日：流涎、APTTの延長、甲状腺又は副甲状腺の重量の増加 250mg/kg/日：死亡、一般状態変化[瀕死状態、活動性低下、円背位、正向反射の異常・消失、旋回、頭部傾斜、運動失調、常同運動、寄りかかり、振戦、口/鼻/眼周囲の赤/黒/褐色物、眼球突出、閉眼、流涙、鼻口部の茶色の分泌物、浅呼吸/遅い呼吸/呼吸困難、削瘦、糞便減少/無便、皮膚の冷感、皮膚蒼白、被毛の湿潤又は変色(肛門性器周囲)、立毛、被毛の汚れ]、ALTの増加、総蛋白、アルブミン及びグロブリンの減少、肝臓の単細胞壊死/多核肝細胞数の増加、Kupffer細胞の色素沈着/肥大/過形成
イヌ (雌雄、各4～6/群)	経口投与 4 週間 (4 週間の 回復期間)	20、40、80、 100 <sup>c)</sup> 、 500/200 <sup>d)</sup> 、 1000/300 <sup>e)</sup>	<20	20mg/kg/日以上：一般状態変化(軟便、粘液便、水様便、緑色便、流涎、流涙、嘔吐)、血中リンパ球数及び総白血球数の減少、APTTの延長、総蛋白、アルブミン及びグロブリンの減少、カルシウム及びトリグリセリドの減少、肺重量及び胸腺重量の増加、気管/気管支のリンパ節の肥大/赤色変化、肺浮腫、肺胞組織球症、胸腺浮腫、洞赤血球増加/赤血球貪食(腸間膜リンパ節、気管/気管支リンパ節) 40mg/kg/日以上：一般状態変化(ケージ底/床敷の赤色物質、削瘦、皮膚弾性消失)、体重及び摂餌量の減少、総ビリルビンの増加 80mg/kg/日：一般状態変化(活動性低下、振戦) 100mg/kg/日以上：一般状態の悪化、食欲不振 500/200、1000/300mg/kg/日：一般状態変化(衰弱、皮膚冷触感、被毛の汚れ、円背位、運動失調、歯肉/皮膚の蒼白、排便困難)

動物種 (性別、動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
イヌ (雌雄、各 3/群)	経口投与 4 週間	0.02、0.2、 2.0	2.0	0.02mg/kg/日以上：血中リンパ球数の減少、気管／気管支リンパ節の洞赤血球増加／赤血球貪食 0.2mg/kg/日以上：嘔吐、肺重量の増加、気管／気管支リンパ節の赤色化、肺の黄褐色化、肺胞組織球症 2mg/kg/日：一般状態変化（流涎、活動性低下、両耳の冷感、歯肉の蒼白）、肺線維化
イヌ (雌雄、各 6/群)	経口投与 3 ヶ月間 (4 週間の回復期間)	1、5、15	15	1mg/kg/日以上：一般状態変化（流涎、粘液便、軟便、水様便）、摂餌量の減少、血中リンパ球数及び総白血球数の減少、好酸球数、好塩基球数及び未分類細胞数の減少、APTT の延長、総蛋白、アルブミン、グロブリン及びコレステロールの減少、胸腺重量及び肺重量の増加、左心室の動脈中膜の肥大／過形成、肺胞組織球症、下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節のリンパ球減少 5mg/kg/日以上：削瘦、体重増加抑制、カルシウムの減少、ALP、 $\gamma$ -GTP、AST 及び ALT の減少、肺線維化、胸腺浮腫 15mg/kg/日：総ビリルビンの増加、胸腺肥大
イヌ (雌雄、各 4～6/群)	経口投与 9 ヶ月間 (4 週間の回復期間)	2、5、10、15	15	2mg/kg/日以上：一般状態変化（粘液便、軟便、水様便）、体重増加抑制、血中リンパ球数の減少、単球数、好酸球数、好塩基球数及び大型未分類細胞数の減少、前立腺重量の減少、肺重量及び胸腺重量の増加、胸膜線維化、肺の炎症、左心室心筋内動脈の肥厚、腸間膜リンパ節の洞赤血球増加／赤血球貪食 5mg/kg/日以上：流涎、摂餌量の減少 15mg/kg/日：肺の褐色化、胸腺浮腫

投与量はエトランシモドとして表記した。

- a) 350mg/kg/日の試験 4～5 日に死亡及び毒性が認められたため、試験 5 日～試験 7 日まで 3 日間休薬した後、試験 8 日に 250mg/kg/日に減量して投与を再開した。
- b) 試験 4～6 日に死亡及び毒性が認められたため、この用量での評価を中止し、350mg/kg/日群（雌雄各 15）を新たに設定した。
- c) 毒性発現のため試験 14 日に投与を中止し、1 週間の休薬期間を設け、試験 22 日に剖検した。
- d) 一般状態の悪化／食欲不振により試験 7～8 日に休薬し（より重度の毒性の認められた 1 匹は試験 6～8 日に休薬）、試験 9 日に投与量を 200mg/kg/日に減量した後、試験 14 日に投与を中止し、試験 22 日に剖検した。試験 14 日に、一般状態の悪化により雄 1 例を安楽殺した。
- e) 一般状態の悪化／食欲不振により試験 7～8 日に休薬し（より重度の毒性の認められた 1 匹は試験 6～8 日に休薬）、試験 9 日に投与量を 300mg/kg/日に減量した後、試験 14 日に投与を中止し、試験 22 日に剖検した。

(3) 遺伝毒性試験<sup>67)</sup>

細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験、HPBL を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び雌雄ラットを用いた *in vivo* 小核試験において、エトラシモドの遺伝毒性を評価した。

*In vitro* 復帰突然変異試験ではすべての試験菌株において代謝活性化系の存在下及び非存在下のいずれにおいても変異原性陰性であり、*in vitro* 染色体異常試験では評価したすべての条件下において染色体の構造異常誘発性/異数性誘発性について陰性であった。

*In vivo* 小核試験では、MTD である最高用量 (300mg/kg/日) において雌ラットで有意な小核形成の誘発が認められ ( $p \leq 0.05$ , one-way ANOVA 及び Dunnett's test)、弱陽性と判断された。*In vitro* 試験で遺伝毒性陰性であること、及び *in vivo* 小核試験の科学的根拠の重要度 (weight of evidence) 評価から、エトラシモドはラットに遺伝毒性を示さず、ヒトに遺伝毒性リスクを示す可能性は低い。

(4) がん原性試験<sup>62)</sup>

1) マウスを用いた 104 週間経口投与がん原性試験

マウス (雌雄、各 n=65/群) にエトラシモド 2、6 及び 20mg/kg/日を 104 週間反復経口投与した。6mg/kg/日以上の雌雄で血管腫及び血管肉腫の発現頻度の上昇が認められ、本試験における血管肉腫及び血管腫に対する無影響量 (NOEL) は 2mg/kg/日 (臨床曝露量の 19 倍) であり、最小影響量 (LOEL) は 6mg/kg/日 (臨床曝露量の 42 倍) であった。マウスで認められた血管肉腫及び血管腫は、既承認の S1P 受容体調節薬のクラスエフェクトと一致しており、ヒトに外挿されない種特異的な分子メカニズムを介したものであると考えられる。

2) ラットを用いた 91 週間経口投与がん原性試験

ラット (雌雄、各 n=65/群) にエトラシモド 2、6 及び 20mg/kg/日を最長約 91 週間反復経口投与した結果、いずれの用量においても発がん性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>56)</sup>

動物種 (性別、動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
精子形成				
ラット (雄、12/群)	経口投与 28 日間	25、100、 200/250 <sup>a)</sup>	—	250/200mg/kg/日：体重増加量の減少、摂餌量の減少、右の精巣尾部重量の有意な低値が認められたが ( $p \leq 0.05$ 、one-way ANOVA 及び Dunnett's test)、200mg/kg/日 (最大耐量) までの用量で精子形成への影響は認められなかった。
受胎能及び初期胚発生に関する試験				
ラット (雌雄、各 25/群)	経口投与 雄：交配前 28 日から剖検前日まで 雌：交配前 14 日から妊娠 7 日まで	雄：25、100、200 雌：1、2、4	雄： 25 (全身毒性) 200 (受胎能)  雌： 4 (全身毒性、 受胎能、初期 胚発生)	雄の 100mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。 精子形成、受胎能及び初期胚発生に影響は認められなかった。 雌では 4mg/kg/日まで全身毒性、受胎能及び初期胚発生に影響は認められなかった。

動物種 (性別、動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
胚、胎児発生に関する試験				
ラット (雌、25/群)	経口投与 妊娠 6 日～17 日	1、2、4	母動物： 4  胚・胎児発生： <1	いずれの用量においても母体毒性は認められなかった。 すべての投与群で胚・胎児発生毒性が認められた。 1mg/kg/日以上：内臓奇形（大動脈弓離断、大動脈狭窄、後食道大動脈弓、痕跡大動脈弓、大動脈弓絞窄、大動脈肺動脈中隔欠損、心室中隔欠損）及び内臓変異（腕頭動脈短小） 4mg/kg/日：着床後胚損失率（主に早期胚吸収）の高値、生存胎児数及び生存胎児割合の低値、胎児の外表奇形（全身性浮腫及び局所性浮腫）
ウサギ (雌、22/群)	経口投与 妊娠 7 日～20 日	2、10、20	母動物： 20  胚・胎児発生： 2	いずれの用量においても母体毒性は認められなかった。 10mg/kg/日以上：着床後胚損失率（主に早期胚吸収）の高値、生存胎児数の減少、内臓奇形（球状大動脈弓、大動脈弓狭窄）、骨格変異（第1胸骨分節より前の過剰骨化） 20mg/kg/日：内臓奇形（後食道大動脈弓の狭窄）、骨格奇形（胸骨分節癒合）
出生前及び出生後の発生に関する試験				
ラット (雌、22/群)	経口投与 分娩した動物： 妊娠 6 日から 授乳 20 日 分娩しなかつた動物： 妊娠 6 日から 妊娠 24 日	0.4、2、4	母動物： 4（母体毒性） 2（母動物の分娩）  F1： <0.4（離乳前） 2（離乳後）	いずれの用量においても F0 動物の全身毒性は認められなかった。 2mg/kg/日以上：妊娠期間の延長、死産児数の増加、出生率の低下 4mg/kg/日：摂餌量減少、難産に伴う早期の分娩終了（1例）  離乳前： 0.4mg/kg/日以上：出生児の体重の低値 2mg/kg/日以上：死亡 4mg/kg/日：出生児の死亡による生存率の低下、哺育率の低下  離乳後： 4mg/kg/日：雌の出生児の着床前胚損失率の上昇、出生児の体重の低値
幼若動物を用いた試験				
ラット(生後 21 日) (雌雄、各 15/群)	経口投与 7 週間	10、30、100	100	10mg/kg/日以上：体重の低値、体重増加抑制、摂餌量減少、脾臓重量の減少

a) 試験期間中、250mg/kg/日群の雄で瀕死状態のため安楽殺した。そのため、試験 6 日から最高用量を 250 から 200mg/kg/日に減量し試験を継続した。

**(6) 局所刺激性試験<sup>68)</sup>**

エトランシモドを用いた局所刺激性試験は実施していないが、ラット及びイヌの反復投与毒性試験を通して局所（消化管）の忍容性を評価した結果、特記すべき消化管の病理組織学的所見は認められなかった。

**(7) その他の特殊毒性**

**光毒性試験<sup>69)</sup>**

紫外線の照射下及び非照射下において BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞をエトランシモド L-アルギニンで処理したときの相対細胞生存率を指標に光毒性を評価した結果、エトランシモドは光毒性を示さなかった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：ベルスピテイ錠 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：エトラシモドールアルギニン 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年  
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### 3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 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：作成中  
その他の患者向け資材：  
・ベルスピテイを服用される潰瘍性大腸炎患者さんへ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）  
（「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「X III-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：なし  
同 効 薬：  
＜S1P 受容体調節剤＞  
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  
＜JAK 阻害薬＞  
ジセレカ錠 100mg／ジセレカ錠 200mg  
ゼルヤンツ錠 5mg  
リンヴォック錠 7.5mg／リンヴォック錠 15mg／リンヴォック錠 30mg／リンヴォック錠 45mg  
＜α4 インテグリン阻害剤＞  
カログラ錠 120mg  
＜生物学的製剤＞  
エンタイビオ点滴静注用 300mg／エンタイビオ皮下注 108mg ペン／エンタイビオ皮下注 108mg シリンジ  
ステラーラ点滴静注 130mg／ステラーラ皮下注 45mg シリンジ

等

7. 国際誕生年月日

2023年10月12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

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2025年6月24日	30700AMX00097	薬価基準未収載	

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

2025年6月24日～2035年6月23日（10年）

12. 投薬期間制限に関する情報

薬価基準未収載

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
ベルスピティ錠2mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

薬価基準未収載

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Ungaro R, et al. : Lancet. 2017 ; 389 (10080) : 1756-1770 (PMID : 27914657)
- 2) Danese S, et al. : J Crohns Colitis. 2018 ; 12 (suppl\_2) : S678-S686 (PMID : 28961752)
- 3) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (APD334-109) (2025年6月24日承認、CTD2.7.6.9、2.7.2.2.1.8、2.7.2.3.1.1.1)
- 4) 末梢血リンパ球数 (2025年6月24日承認、CTD2.7.2.3.2.2.1)
- 5) 社内資料：QT/QTc 評価試験 (海外第Ⅰ相試験：APD334-008) (2025年6月24日承認、CTD2.7.2.2.2.1.4)
- 6) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (APD334-003) (2025年6月24日承認、CTD2.7.6.16)
- 7) 社内資料：国内第Ⅱ相試験 (APD334-203) (2025年6月24日承認、CTD2.7.6.20)
- 8) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302) (2025年6月24日承認、CTD2.7.6.18)
- 9) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (APD334-308) (2025年6月24日承認、CTD2.7.6.19)
- 10) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (APD334-301) (2025年6月24日承認、CTD2.7.6.17)
- 11) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (APD334-005) (2025年6月24日承認、CTD2.7.6.21)
- 12) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (APD334-303) (2025年6月24日承認、CTD2.7.6.22)
- 13) 社内資料：国内第Ⅱ相用量探索試験 APD334-203 試験及び国際共同第Ⅲ相試験 APD334-302 試験の12週時併合データ (承認時評価資料)
- 14) Blaho VA, et al. : J Lipid Res. 2014 ; 55 (8) : 1596-1608 (PMID : 24459205)
- 15) Hla T. : Semin Cell Dev Biol. 2004 ; 15 (5) : 513-520 (PMID : 15271296)
- 16) Lee JF, et al. : J Biol Chem. 2006 ; 281 (39) : 29190-29200 (PMID : 16891661)
- 17) McVerry BJ, et al. : Cell Signal. 2005 ; 17 (2) : 131-139 (PMID : 15494205)
- 18) Waeber C, et al. : Drug News Perspect. 2004 ; 17 (6) : 365-382 (PMID : 15334188)
- 19) Gräler MH, et al. : Genomics. 1998 ; 53 (2) : 164-169 (PMID : 9790765)
- 20) Gräler MH, et al. : Curr Top Microbiol Immunol. 1999 ; 246 : 131-136 (PMID : 10396049)
- 21) Im DS, et al. : J Biol Chem. 2000 ; 275 (19) : 14281-14286 (PMID : 10799507)
- 22) Jenne CN, et al. : J Exp Med. 2009 ; 206 (11) : 2469-2481 (PMID : 19808259)
- 23) Baeyens A, et al. : Trends Immunol. 2015 ; 36 (12) : 778-787 (PMID : 26596799)
- 24) Fang V, et al. : Nat Immunol. 2017 ; 18 (1) : 15-25 (PMID : 27841869)
- 25) Wils P, et al. : Immunotherapy. 2023 ; 15 (5) : 311-321 (PMID : 36789612)
- 26) 社内資料：効力を裏付ける試験 *In vitro* (2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 27) 社内資料：薬力学 (2025年6月24日承認、CTD2.7.2.3.2)
- 28) 社内資料：効力を裏付ける試験 *In vivo* (2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 29) Peyrin-Biroulet L, et al. : Autoimmun Rev. 2017 ; 16 (5) : 495-503 (PMID : 28279838)
- 30) Olivera P, et al. : Gut. 2017 ; 66 (2) : 199-209 (PMID : 27856614)
- 31) 非臨床動物種の組換え S1P<sub>1</sub> を発現する細胞株を用いた  $\beta$ -アレスチン動員アッセイ (2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 32) 遺伝子組換えラット及びヒト S1P<sub>1</sub> を発現する細胞株における cAMP 蓄積に対する作用 (2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1.2、2.6.2.2.1.3)
- 33) ヒト組換え S1P<sub>1-5</sub> を発現する細胞株を用いた  $\beta$ -アレスチン動員アッセイ (2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
- 34) 組換えヒト S1P<sub>1-5</sub> を発現させた細胞株における  $\beta$ -アレスチン動員および GTP  $\gamma$ S 結合に対するエトランシモド、代謝物 M3 および M6 ならびにその他の S1P 受容体調節薬の作用 (2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1.5)
- 35) 遺伝子組換えヒト S1P<sub>1</sub> を発現させた CHO 細胞株およびヒト S1P<sub>1</sub> を自然発現する HUVEC における cAMP の蓄積及び受容体内在化に対するエトランシモド及びその他の S1P 受容体調節薬の作用 (2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1.6)

- 36) 組換えヒト S1P<sub>2</sub> および S1P<sub>3</sub> を発現させた細胞株における細胞内カルシウム放出に対するエトラスシモドの作用 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1. 7)
- 37) I<sub>KACH</sub> チャネル GIRK 電流へのエトラスシモドおよび S1P の作用 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1. 8)
- 38) I<sub>KACH</sub> チャネル GIRK 電流に対するエトラスシモドおよびその他の S1P 受容体調節薬の作用 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1. 9)
- 39) エトラスシモドのマウスの末梢血リンパ球に対する効果 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2. 1)
- 40) エトラスシモドの実験的大腸炎モデルマウスにおける効果 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2. 2)
- 41) エトラスシモドの自然発生性大腸炎モデルマウスにおける効果 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2. 3)
- 42) コンカナバリン A 誘発肝炎モデルマウスにおけるエトラスシモドの効果 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2. 4)
- 43) MOG 誘発 EAE モデルマウスにおけるエトラスシモドの予防効果 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2. 5)
- 44) マウスの MOG 誘発 EAE に対するエトラスシモドの治療効果 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2. 6)
- 45) マウスの FITC 誘発接触過敏症に対するエトラスシモドの効果 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2. 7)
- 46) ラットのカラーゲン誘発性関節炎に対するエトラスシモドの効果 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2. 8)
- 47) 社内資料：単回投与用量漸増試験 (APD334-001) (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 1. 1)
- 48) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 3)
- 49) 社内資料：食事の影響 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 7. 1. 2. 3)
- 50) 社内資料：フルコナゾール、ゲムフィブロジルまたはリファンピシンとの薬物相互作用 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 1. 5)
- 51) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 1. 14)
- 52) 社内資料：薬物相互作用 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 4. 7、2. 7. 2. 3. 1. 4. 3)
- 53) 社内資料：反復投与用量漸増試験 (APD334-002) (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 1. 2)
- 54) 社内資料：吸収 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 4. 3)
- 55) 社内資料：ヒトマスバランス試験 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 1. 6)
- 56) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 6. 6)
- 57) 社内資料：分布 *In vivo* (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 4. 4. 2)
- 58) 社内資料：分布 *In vitro* (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 4. 4. 1)
- 59) 社内資料：代謝 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 4. 5、2. 7. 2. 3. 1. 3. 1)
- 60) 社内資料：腎機能障害の影響 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 1. 11)
- 61) 社内資料：肝機能障害の影響 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 1. 7)
- 62) 社内資料：がん原性毒性試験 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 6. 5)
- 63) 社内資料：反復投与毒性試験 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 6. 3、2. 6. 6. 5. 2)
- 64) 社内資料：安全性薬理試験 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 4)
- 65) 社内資料：副次的薬理試験 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 2. 3)
- 66) 社内資料：単回投与毒性試験 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 6. 2. 1、2. 6. 6. 5. 1)
- 67) 社内資料：遺伝毒性試験 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 6. 4)
- 68) 社内資料：局所刺激性試験 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 6. 7)
- 69) 社内資料：光毒性試験 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2. 6. 6. 8. 2)

## 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2023年10月に米国で承認されて以降、2025年4月現在、カナダ、EU、英国、マカオ、オーストラリア、シンガポール、スイス、イスラエル及び香港で承認されている。

#### 外国における発売状況（2025年6月時点）

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	VELSIPITY
承認年月日	2023年10月12日
剤形及び含量	エトラシモド2mg錠：円形、緑色のフィルムコーティング錠
効能又は効果	成人における中等症から重症の活動性UCの治療
用法及び用量	<p><b>本剤初回投与前の評価、薬物療法及びワクチン接種</b></p> <p>本剤の投与を開始する前に以下の評価を実施すること。</p> <p><b>全血球計算</b> 全血球計算（リンパ球数を含む）の最新（過去6ヵ月以内又はUCの前治療中止後）の結果を入手する。</p> <p><b>心臓の評価</b> 心電図を取得し、投与前に伝導異常の有無を確認する。特定の既往症を有する患者については、心臓専門医に助言を求めること。</p> <p><b>肝機能検査</b> トランスアミナーゼ及びビリルビンの最新の（過去6ヵ月以内）結果を入手する。</p> <p><b>眼科的评价</b> 本剤の投与を開始する直前に眼底（黄斑を含む）のベースライン評価を実施する。</p> <p><b>皮膚検査</b> 本剤の投与を開始する前又は開始直後に皮膚検査を実施する。皮膚病変が疑われた場合は、速やかに評価すること</p> <p><b>現在又は過去の薬物療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>心拍数減少又は房室伝導遅延を引き起こすおそれがある薬剤の投与有無を確認する。</li> <li>抗悪性腫瘍薬、免疫調節薬、若しくはコルチコステロイド以外の免疫抑制薬の投与を受けている場合又はこれらの薬剤の使用歴がある場合は、本剤の投与を開始する前に、意図しない相加的な免疫抑制作用が生じる可能性を考慮すること。</li> </ul> <p><b>ワクチン接種</b></p> <p>水痘（水疱瘡）の既往歴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）に対するワクチン接種完了の記録がない患者については、本剤の投与を開始する前にVZVウイルスの抗体検査を実施すること。陰性の患者には、本剤の投与を開始する前にVZVウイルスに対するワクチン接種を行うことが推奨される。</p> <p>弱毒化生ワクチンの接種が必要な場合は、本剤の投与開始の少なくとも4週間前に接種すること。</p> <p>本剤の投与を開始する前に、予防接種に関する最新のガイドラインに従って予防接種を実施する。</p> <p><b>推奨用量</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の推奨用量は、2mg 1日1回経口投与である。</li> <li>食事の有無にかかわらず、錠剤をそのまま飲み込むこと。</li> <li>服用を忘れた場合、次回の予定時に服用し、その際に倍量を服用しないこと。</li> </ul>

(2024年6月)

国名	EU
会社名	Pfizer Europe MA EEIG
販売名	VELSIPITY
承認年月日	2024年2月16日
剤形及び含量	Velsipity 2mg 錠：円形、緑色のフィルムコーティング錠
効能又は効果	既存治療薬又は生物学的製剤のいずれかで効果が不十分であるか、効果が消失した、又はそれらに不耐容の中等症から重症の活動性 UC を有する 16 歳以上の患者の治療
用法及び用量	<p>本剤の投与は、UC の管理経験を有する医師の監督下で開始すること。</p> <p><u>用量</u> 推奨用量は、エトラシモド 2mg 1 日 1 回投与である。</p> <p><u>飲み忘れ</u> 服用を忘れた場合、処方された用量を次の予定時刻に服用する。次回の用量を 2 倍にして服用しないこと。</p> <p><u>投与中断</u> 7 日間以上連続して休薬した場合、最初の 3 回は食事とともに服用して投与を再開することが推奨される。</p> <p><u>特定の集団</u></p> <p><u>高齢者</u> 65 歳以上の患者に対する用量調整は不要である。 得られているデータが限られ、65 歳以上の高齢患者では副作用のリスクが増加する可能性があることから、慎重に本剤を投与すること。</p> <p><u>腎機能障害</u> 腎機能障害を有する患者に対する用量調整は不要である。</p> <p><u>肝機能障害</u> 軽度から中等度の肝機能障害患者に対する用量調整は不要である。重度の肝機能障害を有する患者には本剤を投与しないこと。</p> <p><u>小児集団</u> 小児及び 16 歳未満の青年における本剤の安全性及び有効性は確立されておらず、データは得られていない。 16 歳以上の青年のデータは限られ、曝露量が増加する可能性があることから、特に体重が 40kg 未満の場合は、慎重に本剤を投与すること。</p> <p><u>投与方法</u> <u>経口投与</u> 投与開始に伴い、一時的に心拍数減少作用が生じる可能性を低減するため、最初の 3 日間は食事とともに本剤を投与することが推奨される。本剤は、食事の有無にかかわらず服用可能である。 錠剤はそのまま水とともに飲み込むこと。割ったり、砕いたり、噛んだりしないこと。そのような服用方法は臨床試験で検討されていない。</p>

(2024 年 8 月)

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り、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

**【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）

**【用法及び用量】**

**6. 用法及び用量**

通常、成人にはエトラシモドとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。

**2. 海外における臨床支援情報**

**(1) 妊婦に関する海外情報**

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

**【2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）】（抜粋）**

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

**【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】**

**9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与を開始する前に、本剤が胎児に重篤な悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明すること。本剤投与中及び最終投与後 7 日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。また、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。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット及びウサギ）が認められている。ラットでは、外表奇形、内臓奇形及び内臓変異が、ウサギでは、内臓奇形、骨格奇形及び骨格変異がみられている<sup>56)</sup>。これらの変化は、臨床用量（2mg）投与時のヒト曝露量の約 5 倍以上の曝露量で認められている。 [2.6、9.4 参照]

**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行する可能性が示唆されている<sup>56)</sup>。

出典	分類
米国の添付文書 (2024年6月)	<p><b>Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies, VELSIPIITY may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Available data from reports of pregnancies from the clinical development program with VELSIPIITY are insufficient to identify a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and the fetus associated with increased disease activity in women with inflammatory bowel disease during pregnancy.</p> <p>In animal reproduction studies, administration of etrasimod during organogenesis produced adverse effects on development, including embryoletality and fetal malformations, in both rats and rabbits at maternal exposures 5 and 6 times, respectively, the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD). Administration of VELSIPIITY to pregnant rats during organogenesis through lactation resulted in decreased pup growth and viability at maternal exposures 5 times the exposure at the MRHD, as well as impaired reproductive performance in first generation offspring, including decreased implantations and increased pre-implantation loss at maternal exposures 24 times the exposure at the MRHD (see Data).</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. 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.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</p> <p>Published data suggest that the risk of adverse pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease is associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In an embryo-fetal development study in pregnant rats, etrasimod was orally administered at 1, 2, or 4 mg/kg/day (5, 11, and 21 times the exposure at the MRHD of 2 mg, based on AUC comparison) during the period of organogenesis, from gestation day 6 to 17. No maternal toxicity was observed up to 21 times the exposure at the MRHD. Increased post-implantation loss with a corresponding decrease in the number of viable fetuses was observed at 4 mg/kg/day (21 times the exposure at the MRHD). Etrasimod-related fetal external and/or visceral malformations were noted at all dose levels (<math>\geq 5</math> times the exposure at the</p>

	<p>MRHD).</p> <p>In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits, etrasimod was orally administered at 2, 10, or 20 mg/kg/day (0.8, 6, and 11 times the exposure at the MRHD of 2 mg, based on AUC comparison) during the period of organogenesis, from gestation day 7 to 20. Increased post-implantation loss with a corresponding decrease in the number of viable fetuses was observed at 10 and 20 mg/kg/day (6 and 11 times the exposure at the MRHD). Etrasimod-related fetal malformations including aortic arch defects and fused sternbrae were noted at 10 and/or 20 mg/kg/day (6 and 11 times the exposure at the MRHD). There were no adverse effects on embryofetal development at 2 mg/kg/day (less than the exposure at the MRHD).</p> <p>In a pre-and post-natal development study in rats, etrasimod was orally administered at 0.4, 2, or 4 mg/kg/day (2, 10, and 24 times the exposure at the MRHD of 2 mg, based on AUC comparison) throughout pregnancy and lactation, from gestation day 6 through lactation day 20. Mortality during delivery and impaired maternal performance including increased post-implantation loss, increased number of females with stillborn pups, increased number of stillborn pups per litter, decreased viability index, and/or decreased lactation index was observed at 2 and 4 mg/kg/day (10 and 24 times the exposure at the MRHD). Etrasimod was detected in the plasma of F1 offspring, indicating exposure from the milk of the lactating dam. Decreased pup body weights were observed during the preweaning period at all dose levels (maternal exposures <math>\geq 2</math> times the exposure at the MRHD), and decreased pup viability was observed at 2 and 4 mg/kg/day (maternal exposures 10 and 24 times the exposure at the MRHD). Reduced fertility and reproductive performance including reduction in implantations and increased preimplantation loss in F1 offspring occurred at the highest dose tested (maternal exposures 24 times the exposure at the MRHD).</p> <p><b>Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of etrasimod in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. When etrasimod was orally administered to female rats during pregnancy and lactation, etrasimod was detected in the plasma of the offspring, suggesting excretion of etrasimod in milk.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VELSIPIITY and any potential adverse effects on the breastfed infant from VELSIPIITY or from the underlying maternal condition.</p> <p><b>Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p>Based on animal data, VELSIPIITY may cause fetal harm when administered to pregnant women.</p>
--	---

	<p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Before initiation of VELSIPITY treatment, females of reproductive potential should be counseled on the potential for a serious risk to the fetus and the need for effective contraception during treatment with VELSIPITY and for one week following the last dose.</p>
<p>オーストラリアの分類</p> <p>(Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)</p>	<p>分類：D (2025年1月)</p> <p>&lt;参考：分類の概要&gt;</p> <p>オーストラリアの分類</p> <p>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.</p>

## (2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUのSmPCとは異なる。

### 【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

#### 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。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書</p> <p>(2024年6月)</p>	<p><b>Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of VELSIPITY in pediatric patients have not been established.</p>
<p>EUのSmPC</p> <p>(2024年8月)</p>	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of etrasimod in children and adolescents less than 16 years of age have not yet been established. No data are available.</p>

---

## 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

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

最新の電子添文、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームなどに加え、追加のリスク最小化活動として作成されている資料（医療従事者向け資料：適正使用ガイド、患者向け資料：ベルスピテイを服用される潰瘍性大腸炎患者さんへ）を掲載

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> より検索

---

**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

---

**販売情報提供活動に関するご意見**

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

---

**製造販売**

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

