

ベルスピティ錠 2 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

(別紙様式 2)

ベルスピティ錠 2 mg
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ベルスピティ錠 2 mg	有効成分	エトラシモド L-アルギニン
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	872399
提出年月日		令和 7 年 11 月 7 日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
黄斑浮腫	悪性腫瘍	65 歳以上の高齢者における安全性
徐脈性不整脈（伝導障害を含む）	可逆性後白質脳症症候群、痙攣	
感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）	血栓塞栓症	
リンパ球数減少	呼吸器関連事象	
肝機能障害	QT 延長	
生殖発生毒性		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2025年6月24日	薬効分類	872399
再審査期間	10年	承認番号	30700AMX00097000
国際誕生日	2023年10月12日		
販売名	ベルスピティ錠2mg		
有効成分	エトラシモドL-アルギニン		
含量及び剤形	1錠中に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）を含有するフィルムコーティング錠		
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。		
効能又は効果	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴
<p>前回提出日：</p> <p>2025 年 9 月 12 日</p>
<p>変更内容の概要：</p> <p>1. 「追加の医薬品安全性監視活動」の「特定使用成績調査」の実施計画書、登録票、調査票の改訂及び実施要綱の作成（添付資料として提出）</p>
<p>変更理由：</p> <p>1. 「追加の医薬品安全性監視活動」の「特定使用成績調査」の実施計画書、登録票、調査票の改訂及び実施要綱の作成のため</p>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
黄斑浮腫	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>黄斑浮腫は、エトラシモドの作用機序、臨床試験の結果及び他のスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節薬で報告されているため設定した。</p> <p>S1P受容体調節薬による内皮細胞におけるS1P₁のダウンレギュレーションが、特に糖尿病網膜症患者のようなバリア機能障害を有する患者において、血液網膜関門の機能を低下させ、黄斑浮腫の発症を誘発するとの仮説がある。</p> <p>Pivotal UC pool^{注1)} で、3例 [エトラシモド2mg群：2例（0.4%、exposure-adjusted incidence rate：EAIR <0.01）、プラセボ群：1例（0.4%、EAIR <0.01）] に黄斑浮腫が認められ、このうちエトラシモド2mg群の1例（0.2%、EAIR <0.01）は治験薬の投与中止に至った。</p> <p>注1) 第3相試験（APD334-301試験及びAPD334-302試験）の安全性解析対象集団の併合データ（787例：エトラシモド2mg群 527例、プラセボ群 260例）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 製造販売後の黄斑浮腫の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供2. 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

徐脈性不整脈（伝導障害を含む）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>徐脈性不整脈（伝導障害を含む）は、エトランシモドの作用機序、臨床試験の結果及び他のS1P受容体調節薬で報告されているため設定した。</p> <p>Pivotal UC pool^{注1)}で、4例〔エトランシモド2mg群：4例（0.8%、EAIR 0.01）、プラセボ群：0例〕に徐脈が認められた。このうち2例は症状を伴っており、1例は浮動性めまいを伴う徐脈（両事象ともに中等度）、他の1例は浮動性めまい及び動悸を伴う徐脈（いずれも軽度）であった。房室伝導遅延はいずれもエトランシモド2mg群（3例、0.6%、EAIR 0.01）で認められた。内訳は第一度房室ブロックが2例（1例は治験薬の投与を中止し、1例は治験薬の投与を継続した）、治験薬の投与中止に至った第二度（モービッツ1型）房室ブロックが1例であった。</p> <p>注1) 第3相試験（APD334-301試験及びAPD334-302試験）の安全性解析対象集団の併合データ（787例：エトランシモド2mg群 527例、プラセボ群 260例）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の徐脈性不整脈（伝導障害を含む）の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「10.2 併用注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>感染症（進行性多巣性白質脳症〔PML〕を含む）は、エトラシモドの作用機序、臨床試験の結果及び他の S1P 受容体調節薬で報告されているため設定した。</p> <p>Pivotal UC pool^{注1)}で、感染症及び寄生虫症（SOC）に分類される有害事象の発現割合は、エトラシモド 2mg 群（99 例、18.8%、EAIR 0.41）とプラセボ群（46 例、17.7%、EAIR 0.52）で同様であった。グレード 3 の有害事象はエトラシモド 2mg 群で 3 例（0.6%、EAIR 0.01）、プラセボ群で 5 例（1.9%、EAIR 0.05）に認められ、その他の事象はいずれもグレード 1 又は 2 であり、グレード 4 以上の事象は認められなかった。重篤な有害事象は、エトラシモド 2mg 群で 3 例（0.6%、EAIR 0.01）、プラセボ群で 5 例（1.9%、EAIR 0.05）に認められ、エトラシモド 2mg 群で認められた事象はグレード 2 の COVID-19 肺炎が 1 例及びグレード 3 の COVID-19 及び細菌性肺炎が各 1 例であった。エトラシモドを投与した治験参加者での報告はないが、多発性硬化症治療薬として承認されている他の S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者において PML が報告されている。</p> <p>注 1) 第 3 相試験（APD334-301 試験及び APD334-302 試験）の安全性解析対象集団の併合データ（787 例：エトラシモド 2mg 群 527 例、プラセボ群 260 例）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「10.2 併用注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

リンパ球数減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>エトラシモドを含む SIP 受容体調節薬は、循環血中のリンパ球数を減少させることで治療効果を示すが、過度なリンパ球数の減少にもつながる可能性があり、感染症に至らずとも本剤の投与継続の可否に関わるリンパ球数減少が起り得ることから設定した。</p> <p>Pivotal UC pool^{注1)}で、リンパ球数の減少は、エトラシモド 2mg の 1 日 1 回投与開始後 2 週間以内の最初の試験来院時に認められた。2 週時のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は $-0.840 \times 10^9 \text{ cells/L}$ ($-4.75 \times 10^9 \sim 2.77 \times 10^9 \text{ cells/L}$) であったが、その後は安定し、曝露期間の延長に伴うリンパ球数のさらなる減少は認められなかった。52 週時のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は、$-0.930 \times 10^9 \text{ cells/L}$ ($-3.73 \times 10^9 \sim 0.82 \times 10^9 \text{ cells/L}$) であった。エトラシモドの投与を中止し（理由は問わない）、治験薬の投与中止後の追跡調査のために来院した治験参加者で、治験薬の投与中止後 2 週間以内にリンパ球数が正常範囲内であった治験参加者の割合は 83.3%であった。</p> <p>臨床検査（SOC）に分類されるリンパ球数減少は、エトラシモド 2mg 群で 2 例（0.4%、EAIR < 0.01）であり、プラセボ群では認められなかった。</p> <p>血液及びリンパ系障害（SOC）に分類されるリンパ球減少症は、エトラシモド 2mg 群で 1 例（0.2%、EAIR < 0.01）であり、プラセボ群では認められなかった。</p> <p>リンパ球数が $0.2 \times 10^9 \text{ cells/L}$ 未満であった治験参加者で、その後に重症感染症 [Sponsor-designated event of interest (SDEI) 小分類^{注2)}] 又は日和見感染症（SDEI 小分類）は認められなかった。</p> <p>注 1) 第 3 相試験（APD334-301 試験及び APD334-302 試験）の安全性解析対象集団の併合データ（787 例：エトラシモド 2mg 群 527 例、プラセボ群 260 例）</p> <p>注 2) 感染症の SDEI 小分類には、事前に規定した以下の 3 つの小分類を含めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 単純ヘルペス及び帯状疱疹 ● 重症感染症 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 重症感染症の SDEI は非経口抗生物質及び／又は侵襲的介入を必要とする可能性があるグレード 3 以上の感染症であり、治験担当医師が非重篤と判断した有害事象も評価対象とした。 ● 日和見感染症 [SMQ (狭域)、PML を含む、PT が進行性多巣性白質脳症の有害事象は SDEI と判定した]
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後のリンパ球数減少の発現状況を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。
--	---

肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>肝機能障害は、エトラシモド及び他の S1P 受容体調節薬で報告されているため設定した。Pivotal UC pool ^{注1)} で、肝胆道系障害（SOC）に分類される有害事象の発現割合は、エトラシモド 2mg 群（11 例、2.1%、EAIR 0.04）がプラセボ群（1 例、0.4%、EAIR < 0.01）より高かった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、肝障害、胆汁うっ滞及び脂肪肝であり、これらの事象はエトラシモド 2mg 群のみで認められた。肝機能異常は、エトラシモド 2mg 群の 1 例（0.2%、EAIR < 0.01）に認められた。</p> <p>臨床検査（SOC）に分類される肝臓関連の有害事象の発現割合は、エトラシモド 2mg 群（66 例、12.5%、EAIR 0.26）がプラセボ群（23 例、8.8%、EAIR 0.23）より高かった。エトラシモド 2mg 群で 2 例以上に発現した肝臓関連の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11 例、2.1%、EAIR 0.04）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5 例、0.9%、EAIR 0.02）、肝酵素上昇（4 例、0.8%、EAIR 0.01）及びトランスアミナーゼ上昇（4 例、0.8%、EAIR 0.01）であった。これらの肝酵素の上昇のほとんどは、軽度から中等度でエトラシモドの投与を中止することなく回復した。</p> <p>注 1) 第 3 相試験（APD334-301 試験及び APD334-302 試験）の安全性解析対象集団の併合データ（787 例：エトラシモド 2mg 群 527 例、プラセボ群 260 例）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の肝機能障害の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.3 肝機能障害患者」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

生殖発生毒性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>S1P は胚形成期における血管の伸長及び発達に関与している。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。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。このことから、臨床で胎児死亡又は奇形のリスクが高まる可能性がある。</p> <p>また、エトランシモドの臨床試験では妊婦への影響は十分に評価されていないものの、他のS1P 受容体調節薬での市販後データから生殖発生毒性について十分な根拠が示されているため設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文の「2. 禁忌」より、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌に該当するため、通常の医薬品安全性監視活動で、生殖発生毒性の発現状況を収集、評価する。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>悪性腫瘍は、エトラシモドの作用機序、臨床試験の結果及び他の S1P 受容体調節薬で報告されているため設定した。</p> <p>皮膚がんを含む悪性腫瘍は、他の S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者で報告されている。</p> <p>S1P 受容体調節薬の免疫調節作用は、悪性腫瘍の免疫サーベイランス機能に影響を及ぼし、これにより悪性腫瘍の発生あるいは進行のリスクを増加させる可能性がある。</p> <p>エトラシモドの臨床試験における悪性腫瘍の発現割合は、一般人口で想定される発現割合と同様であったが、エトラシモドを投与した治験参加者数が少なく、投与期間（追跡期間）が限られているため、決定的な結論を得ることはできない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の悪性腫瘍の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

可逆性後白質脳症症候群、痙攣	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>可逆性後白質脳症症候群、痙攣は、エトラシモドの作用機序及び他の S1P 受容体調節薬の公開情報に基づき設定した。</p> <p>可逆性後白質脳症症候群（PRES）及び痙攣のような神経学的事象は、他の S1P 受容体調節薬の RMP において重要な潜在的リスクに設定されている。これらの事象は、多発性硬化症患者で報告されていて、適応症による交絡又は脳疾患を有する患者に特有のリスクが考えられる。しかし、PRES は臨床的状況は異なるが、他の免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムスなど）でも関連が示されている。内皮機能に対する S1P 受容体調節薬の潜在的影響も考慮して、潜在的な因果関係を更に評価すべきである。</p> <p>2023 年 8 月 2 日時点で、エトラシモドの臨床試験において PRES は報告されていない。エトラシモド 2mg QD を投与する進行中の非盲検継続投与試験（303 試験）において、重篤な有害事象として脳卒中後痙攣発作が 1 例（脳梗塞、高コレステロール血症、高血圧、虚血性脳卒中及び脳卒中後痙攣発作の病歴を有する）報告されている。この事象は抗てんかん薬の投与により回復した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の可逆性後白質脳症症候群、痙攣の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

血栓塞栓症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>S1P 受容体調節薬による血栓塞栓症のリスク増加の作用機序は不明であるものの、他の S1P 受容体調節薬で血栓塞栓症が報告されていることから設定した。</p> <p>Pivotal UC pool^{注1)} で、血管障害（SOC）に分類される有害事象のうち、血栓塞栓症に関連した有害事象の発現割合及び EAIR は、エトラシモド 2mg 群（静脈血栓症 1 例、0.2%、EAIR < 0.01）及びプラセボ群（深部静脈血栓症 1 例、0.4%、EAIR < 0.01）で同様であった。</p> <p>注 1) 第 3 相試験（APD334-301 試験及び APD334-302 試験）の安全性解析対象集団の併合データ（787 例：エトラシモド 2mg 群 527 例、プラセボ群 260 例）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の血栓塞栓症の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

呼吸器関連事象	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 他の S1P 受容体調節薬で呼吸器関連事象の発現が報告されていることから設定した。 Pivotal UC pool^{注1)} で、呼吸器、胸郭及び縦隔障害（SOC）に分類される有害事象の発現割合及び EAIR は、エトラシモド 2mg 群（17 例、3.2%、EAIR 0.06）とプラセボ群（10 例、3.8%、EAIR 0.10）で同様であった。いずれの投与群でも、発現割合が 1%以上の呼吸器、胸郭及び縦隔障害（SOC）に分類される有害事象は認められず、エトラシモド 2mg 群ではすべての有害事象の EAIR が 0.01 以下であった。 肺障害（SDEI 分類^{注2)}）は、各投与群で 1 例に認められた（エトラシモド 2mg 群：努力呼気量減、1 例、0.2%、EAIR < 0.01、プラセボ群：forced expiratory volume in 1 second（FEV₁）/ forced vital capacity（FVC）比減少、1 例、0.4%、EAIR < 0.01）。いずれも非重篤で本事象による治験薬の投与中止はなかった。</p> <p>注 1) 第 3 相試験（APD334-301 試験及び APD334-302 試験）の安全性解析対象集団の併合データ（787 例：エトラシモド 2mg 群 527 例、プラセボ群 260 例） 注 2) SDEI 分類の肺障害には、事前に規定した以下の項目に基づく 2 つの小分類を含めた。FEV₁ 若しくは FVC のベースラインからの減少量が 25%超又はヘモグロビンで補正した diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide（DLCO）のベースラインからの減少量が 25%超の場合又は関連する症状を伴う場合に SDEI と判定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ガス交換減少（DLCO） ● 気流閉塞（FEV₁、FVC）
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の呼吸器関連事象の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「15.1 臨床試験に基づく情報」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

QT 延長	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本薬による明らかな QT 延長のリスクは認められていないものの、本薬の作用機序を踏まえると、QT 延長が生じる可能性はあることから設定した。</p> <p>Pivotal UC pool^{注1)} で、PR 間隔、QRS 又は QTcF の第 1 日の値又はベースラインからの推移に臨床的に意義のある変化は認められなかった。</p> <p>QTcF が 450ms 以上（男性）又は 470ms 以上（女性）であった治験参加者の割合は、第 1 日ではエトラシモド 2mg 群で 1.6%（8 例）、プラセボ群で 0.4%（1 例）であり、52 週時ではエトラシモド 2mg 群で 1.3%（2 例）であったが、プラセボ群では認められなかった。</p> <p>QTcF において、ベースラインから 60ms を超えた延長は認められず、第 1 日、12 週時及び 52 週時の QTcF のベースラインから 30ms を超える延長の発現割合は、エトラシモド 2mg 群とプラセボ群でおおむね同様であった。</p> <p>注 1) 第 3 相試験（APD334-301 試験及び APD334-302 試験）の安全性解析対象集団の併合データ（787 例：エトラシモド 2mg 群 527 例、プラセボ群 260 例）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の QT 延長の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「10.2 併用注意」の項に記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報	
65 歳以上の高齢者における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>高齢者は、免疫能又は生理機能が低下している可能性がある。エトラシモドの臨床試験では、高齢者の組み入れ数が少なく、高齢者における本剤の免疫調節作用及び心血管系の影響、特に感染症、心血管イベント、眼疾患に関しては十分に評価されていないため、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の 65 歳以上の高齢者における安全性を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.8 高齢者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価、分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 カ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 カ月以内
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>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</p> <p>【目的】</p> <p>使用実態下における潰瘍性大腸炎（Ulcerative colitis、以下 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</p> <p>【実施計画案】</p> <p>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</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 観察期間 <p>海外第 3 相試験（Treatment-through design 試験）（APD334-301）の投与期間は 52 週間であり、国際共同第 3 相試験（寛解導入試験）（APD334-302）及び国内第 3 相試験（継続投与試験）（APD334-308）の投与期間はそれぞれ 12 週間、40 週間で、合計 52 週間である。これらの臨床試験の結果と本調査の結果を比較検討することを考慮して、本調査における観察期間を 52 週間と設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数 <p>S1P 受容体調節薬である本剤は、リンパ組織の可逆的なリンパ球移出を阻害することにより、末梢リンパ球数を用量依存的に減少させる作用を有する。したがって、本剤の投与により、感染感受性が増加する可能性があり、かつ、使用実態下では臨床試験よりも多様な疾患特性及び治療背景等を有する患者集団が本剤の治療対象となり得る。このことから、使用実態下で、本剤を使用することによる感染症の発現状況を把握することは重要であると考え、本調査では重篤な感染症に着目することとした。</p> <p>日本人患者を含む UC 患者を対象とした第 2 相／第 3 相試験（All UC pool^{注 1)}）で、エトラシモド 2mg 群及びプラセボ群の重篤な感染症の有害事象発現割合は、それぞれ 2.28%（27/1182 例）[95%信頼区間 1.51%、 3.31%]、 1.55%（5/322 例）[95%信頼区間 0.51%、 3.59%]であった。</p>

<p>目標症例数は、power prior method を利用して All UC pool の結果を事前情報とした Bayes 流アプローチに基づいて算出した。臨床試験と使用実態下での患者集団の背景特性に違いはあるが、エトラシモドの臨床試験での安全性評価結果を使用実態下の安全性評価の前提とすることは一定の妥当性があると考え、power prior parameter を 0.1 に設定した。All UC pool のエトラシモド 2mg 群での重篤な感染症の有害事象発現割合より、重篤な感染症（有害事象）の閾値発現割合を 2.28% とし、真の発現割合を 3.31% であると仮定すると、重篤な感染症の発現割合が閾値発現割合 2.28% を超える事後確率が 90% 以上となる症例数は 525 例と計算される。</p> <p>注 1) 第 2 相試験（APD334-003 試験及び APD334-005 試験）及び第 3 相試験 [APD334-301 試験、APD334-302 試験、APD334-303 試験及び ES101002 試験（非盲検期）] の安全性解析対象集団の併合データ（データカットオフ日：2023 年 8 月 30 日、1504 例：エトラシモド 2mg 1182 例、プラセボ 322 例）</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時 <p>安全性及び有効性について包括的な検討を行い、調査終了時に最終的な報告を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含め、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 既存の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の見直しについて検討を行う。
--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 カ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 カ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 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、生殖発生毒性、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</p> <p>【目的】 医療従事者に対して注意喚起を行い、本剤の適正使用を促し安全性を確保する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に資材について説明・提供し、活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、有害事象の集積状況及び本資材の配布状況、活用状況等を評価し、リスク最小化活動の強化が必要と判断した場合は、本資材の改訂、配布方法の変更、新たな安全対策資材の作成を検討する。</p>
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	
	<p>【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、生殖発生毒性、可逆性後白質脳症症候群・痙攣</p> <p>【目的】 安全性検討事項に関する注意喚起を行い、徴候・症状が認められた場合は医療関係者に適切な対処を求めてもらうなど、患者の安全性の確保を図る。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に資材について説明・提供し、活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、有害事象の集積状況及び本資材の配布状況、活用状況等を評価し、リスク最小化活動の強化が必要と判断した場合は、本資材の改訂、配布方法の変更、新たな安全対策資材の作成を検討する。</p>

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

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価、分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	なし	販売開始から 6 カ月 後	実施中	販売開始か ら 8 カ月以 内
特定使用成績調査	安全性定期報告時に 収集された症例数／ 最終目標症例数： 525 例	安全性定期報告時、 最終報告書作成時	計画中	最終報告書 作成時

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調 査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3. リスク最小化計画の一覧

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